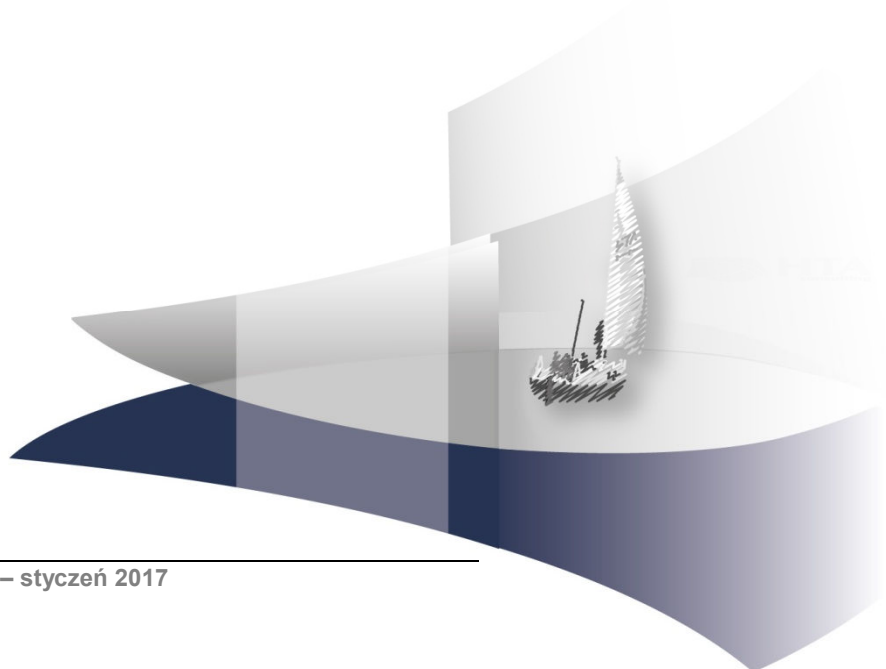


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

DAKLATASWIR (DAKLINZA®) W SKOJARZENIU Z SOFOSBUWIREM W TERAPII BEZINTERFERONOWEJ DOROSŁYCH CHORYCH Z PRZEWLEKŁYM WIRUSOWYM ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU C WYWOŁANYM HCV O GENOTYPIE 3 BEZ OBECNOŚCI MARSKOŚCI WĄTROBY

Wersja 1.0



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: 12 stycznia 2017 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
1.2. Uzasadnienie celu analizy.....	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	10
2.1. Definicja.....	10
2.2. Etiologia i patogenez.....	10
2.2.1. Budowa wirusa.....	10
2.2.2. Genotypy wirusa	11
2.2.3. Drogi zakażenia i czynniki ryzyka.....	11
2.3. Rozpoznanie	12
2.3.1. Diagnostyka	12
2.3.2. Ocena stopnia zaawansowania	13
2.4. Przebieg choroby	15
2.5. Powikłania i rokowanie.....	17
2.6. Epidemiologia.....	17
2.7. Terapia przeciwwirusowa.....	22
2.7.1. Rodzaje leczenia przeciwwirusowego.....	22
2.7.2. Ocena skuteczności leczenia	24
2.7.3. Związek między SVR a występowaniem powikłań odległych w pWZW C.....	25
2.7.4. Korelacja między SVR12 a SVR24	27
3. REKOMENDACJE KLINICZNE W PWZW C (HCV GENOTYP 3).....	29
3.1. Ogólne zasady leczenia pWZW C	29
3.2. Rekomendacje polskie	30
3.3. Rekomendacje zagraniczne.....	30
3.4. Podsumowanie rekomendacji praktyki klinicznej.....	33
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	34
4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny leków stosowanych w pWZW C wywołanym HCV GT3	34
4.2. Schematy terapeutyczne refundowane w pWZW C wywołanym HCV GT 3 w Polsce	34
4.2.1. Program lekowy B.2: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B 18.2)”	34

4.2.2. Program lekowy B.71: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10: B 18.2)”	35
5. REKOMENDACJE AGENCJI HTA.....	38
6. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH TERAPII.....	40
6.1. Daklataswir	40
6.2. Sofosbuwir.....	42
6.3. Pegylowany interferon alfa–2a.....	44
6.4. Pegylowany interferon alfa–2b.....	48
6.5. Rybawiryna.....	52
7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO I ZAKRESU ANALIZ	58
7.1. Populacja.....	58
7.2. Interwencja	58
7.3. Komparatory.....	58
7.4. Punkty końcowe	59
7.5. Metodyka badań.....	60
7.6. Podsumowanie.....	61
8. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	62
8.1. Analiza kliniczna.....	62
8.2. Analiza ekonomiczna	62
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	63
9. BIBLIOGRAFIA	65
10. SPIS TABEL	71
11. SPIS RYSUNKÓW.....	73

INDEKS SKRÓTÓW

Skróty zastosowane w analizie

AASLD	Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby (<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
Anty-HCV	Przeciwciało skierowane przeciwko HCV (<i>Antibody Directed to HCV Antigens</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
BOC	Boceprewir
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DAA	Czynniki bezpośrednio działające na wirusa (<i>Direct Acting Antiviral Agents</i>)
DCV	Daklataswir
DSV	Dazabuwir
EASL	Europejskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby (<i>European Association for the Study of Liver Diseases</i>)
EBR	Elbaswir
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GT	Genotyp
GZR	Grazoprewir
HAS	Francuska Agencja HTA (<i>French National Authority for Health</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 zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Viral RNA</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IFN	Interferon
LDV	Ledipaswir
MHRA	Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (<i>Medicines and Healthcare product Regulatory Agency</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OBV	Ombitaswir
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PEG IFNα	Pegylowany Interferon α (<i>Pegylated Interferon α</i>)
PEG IFNα-2a	Pegylowany Interferon α 2a (<i>Pegylated Interferon α2a</i>)
PEG IFNα-2b	Pegylowany Interferon α 2b (<i>Pegylated Interferon α2b</i>)
PTV/r	Parytaprewir + rytonawir
pWZW C	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (<i>Hepatitis C</i>)
RBV	Rybawiryna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy (<i>Ribonucleic acid</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SMV	Symeprewir
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SOF	Sofosbuwir
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virological Response</i>)
TVR	Telaprewir

URPL Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

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

Skróty dla schematów terapeutycznych zastosowane w analizie

DCV + SOF Daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem

SOF + RBV Sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną

SOF + PR Sofosbuwir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną

PR Schemat złożony z pegylowanego interferonu $\alpha 2a/2b$ i rybawiryny

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 daklataswiru (Daklinza®) stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem (Sovaldi®) u dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 3 (GT3) bez obecności marskości wątroby.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego daklataswiru oraz alternatywnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania daklataswiru oraz technologii opcjonalnych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać daklataswir w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
6. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie daklataswiru ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) ma na celu eliminację HCV z ustroju chorego, a odzwierciedleniem skuteczności jest niewykrywalny poziom HCV RNA we krwi chorego w 12. lub 24. tygodniu po zakończeniu terapii, czyli uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). Do niedawna w Polsce standardem leczenia pWZW C wywołanego zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) o genotypie 3 była terapia pegylowanym interferonem alfa (PEG IFN α) w skojarzeniu z rybawiryną (schemat PR). Wprowadzenie do puli leków refundowanych dla chorych z zakażeniem HCV GT3 przyjmowanego doustnie sofosbuwiru poszerzyło zakres dostępnych opcji o dwa nowe schematy leczenia:

- 12-tygodniowy lub 24-tygodniowy schemat obejmujący sofosbuwir w skojarzeniu z PR (SOF + PR),
- 24-tygodniowy schemat zawierający sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną (SOF + RBV).

Stosowane terapie wiążą się jednak z pewnymi ograniczeniami związanymi z formą podania leku oraz czasem trwania terapii, a także ich skutecznością:

- PEG IFN α będący składową schematów PR i SOF + PR należy podawać jako podskórny zastrzyk raz w tygodniu, a pełny schemat PR najczęściej stosuje się przez 24 tygodnie lub nawet 48 tygodni

w przypadku obecności koinfekcji HIV lub HBV. Skuteczność PR różni się w zależności od genotypu, jednak dla genotypu 3 (GT3) zazwyczaj wynosi około **60%**. [1]

- Zarówno schemat PR, jak i SOF + PR zawierają w swym składzie pegylowany interferon w skojarzeniu z RBV, których stosowanie związane jest z **występowaniem wielu uciążliwych działań niepożądanych**, takich jak leukopenia, neutropenia, zaburzenia psychiczne, anemia czy szereg objawów grypopodobnych.
- Ponadto istnieje grupa pacjentów, która ze względu na przeciwwskazania nie może stosować schematów zawierających interferon. Alternatywę dla tych chorych obecnie stanowi trwająca aż 24 tygodnie terapia doustna SOF + RBV, która jednak cechuje się także **niższą skutecznością** niż terapia trójlekowa SOF + PR.

Mimo poszerzenia zakresu dostępnych terapii pacjenci zakażeni HCV GT3 pozostają bez dostępu do jednocześnie skutecznej i bezpiecznej terapii bezinterferonowej.

Daklataswir należy do nowych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. DAA – *Direct Acting Antivirals*) o aktywności anty HCV. Jest inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A), wielofunkcyjnego białka będącego istotnym składnikiem kompleksu replikacji HCV, a jego działanie polega na hamowaniu zarówno replikacji wirusowego RNA, jak i tworzenia wirionu. **Daklataswir jest lekiem doustnym**, który może być stosowany w terapii skojarzonej z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym – sofosbuwirem – **bez konieczności dodawania interferonu oraz bez rybawiryny**. Maksymalny czas trwania terapii wśród chorych bez marskości wątroby wynosi jedynie 12 tygodni. **Daklataswir posiada korzystny profil bezpieczeństwa** w porównaniu z opcjami terapeutycznymi obecnie stosowanymi w Polsce, a jego **skuteczność działania sięga 96–100%** przewyższając możliwości dotychczas dostępnych opcji terapeutycznych. Ponadto, terapia DCV charakteryzuje się **prostym schematem dawkowania**, co może przyczynić się do poprawy stopnia *compliance* oraz utrzymania wysokiej skuteczności, sprawiając, że więcej pacjentów kończy terapię z sukcesem.

Mając na uwadze powyższe oraz fakt uciążliwości obecnej terapii związanej z niższą skutecznością i gorszym profilem bezpieczeństwa, **udostępnienie terapii złożonej z daklataswiru i sofosbuwiru chorym z pWZW typu C ma istotne znaczenie epidemiologiczno-kliniczne oraz ekonomiczne, bowiem wyższa skuteczność terapii może wiązać się ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego, prowadzić do wydłużenia przeżywalności, poprawiać jakość życia, ograniczyć zakaźność i szerzenie się zakażenia HCV.**

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

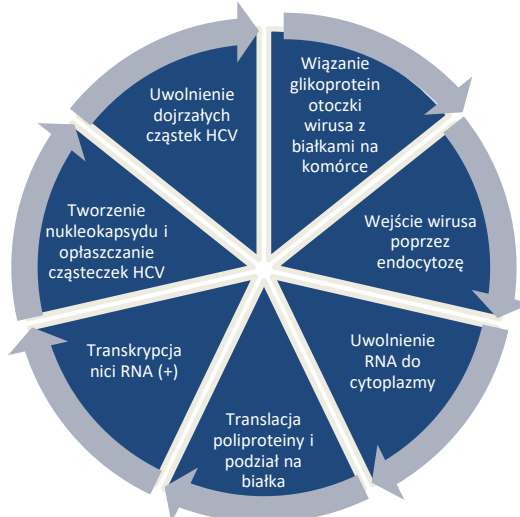
Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (łac. *hepatitis viralis chronica C*, ang. *chronic viral hepatitis C*, pWZW C) klasyfikowane według ICD-10 do kodu B18.2, to choroba trwająca dłużej niż 6 miesięcy wyróżniająca się zmianami wątroby o charakterze martwiczo-zapalnym związanymi z przetrwałym zakażeniem HCV (ang. *hepatitis C virus*). [2, 3] pWZW C jest kontynuacją ostrej WZW C, która nie uległa spontanicznej eliminacji. [4]

2.2. Etiologia i patogeneza

2.2.1. Budowa wirusa

Czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój pWZW C jest wirus HCV. Na cząstkę tego wirusa składa się jednoniciowy RNA genom o wielkość ok. 9,6 tys. nukleotydów i dodatniej polaryzacji (+) zamknięty w białkowej otoczce. Materiał genetyczny zsekwencjowano w roku 1989, co też pozwoliło na określenie przynależności wirusa do rodziny *Flaviviridae* (*flawiwirusy*). Wirus zakaża dzięki interakcjom z białkami powierzchniowymi komórek wątroby gospodarza i dostaje się do ich wnętrza poprzez endocytozę. Następnie uwalniany jest RNA, który staje się matrycą do produkcji białek wirusa i powielenia RNA przez mechanizmy komórkowe gospodarza (Rysunek 1). [5–7]

Rysunek 1.
Cykl replikacyjny wirusa HCV w komórce gospodarza [5–7]



Wirus HCV głównie namnaża się w komórkach wątroby, ale stwierdzono również obecność replikatywnej formy wirusa w innych komórkach i narządach, m.in. komórkach dendrytycznych

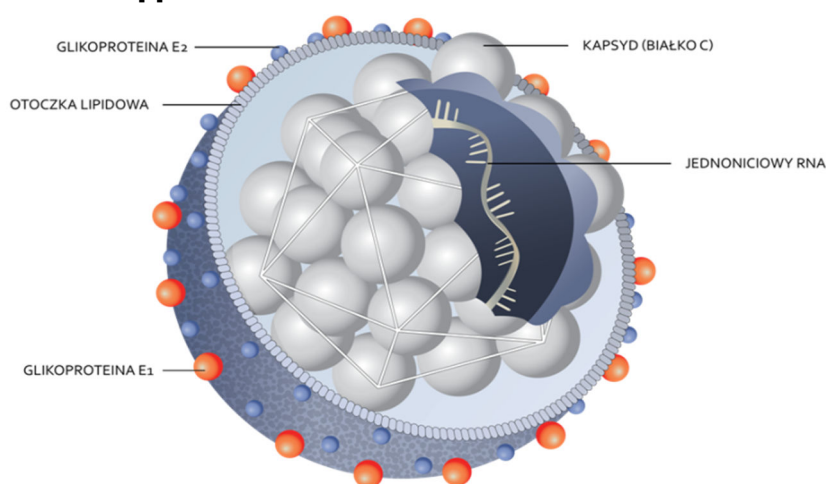
i limfocytach B, trzustce, mózgu, węzłach chłonnych i śledzionie. Pozawątrobowe lokalizacje wirusa mogą stanowić potencjalne rezerwuary jego cząsteczek. [7, 8]

Łącznie RNA wirusa HCV koduje 10 białek, w tym

- trzy strukturalne tworzące wirion, spośród których dwa ostatnie odpowiadają za wnikanie wirusa do komórek gospodarza,
 - siedem niestrukturalnych, odpowiadających za namnażanie się wirusa w organizmie gospodarza.
- [5, 6]

Rysunek 2 ilustruje budowę cząsteczki wirusa HCV i rozmieszczenie przestrzenne białek strukturalnych.

Rysunek 2.
Budowa cząsteczki wirusa HCV [9]



2.2.2. Genotypy wirusa

Genom wirusa charakteryzuje duża zmienność genetyczna. Do mutacji najczęściej dochodzi w rejonie kodującym białko powierzchniowe wirusa E2, co przyczynia się do uniknięcia rozpoznania wirusa przez układ odpornościowy gospodarza. Na podstawie badań filogenetycznych wyodrębniono 6 głównych genotypów wirusa (cyfry 1–6), między którymi różnice w sekwencji mogą nawet sięgać do 35%. W obrębie genotypów wyróżnia się podtypy (oznaczone literami a, b, c), a w podtypach – izolaty. Zmienność genetyczna wirusa wpływa na patogenezę zakażenia oraz jakość odpowiedzi na terapie lekowe i związana jest z różną częstotliwością występowania genotypów w zależności od lokalizacji geograficznej. Genotyp 1, 2, 3 występuje globalnie, genotyp 4 i 5 głównie obserwuje się w Afryce, natomiast genotyp 6 występuje najczęściej w Azji. [2, 5, 10–12]

2.2.3. Drogi zakażenia i czynniki ryzyka

Rezerwuarem wirusa HCV jest człowiek. Do zakażenia może dojść poprzez kontakt z krwią osoby chorej. Grupy osób szczególnie narażone na zakażenie HCV przedstawiono poniżej (Tabela 1). [10, 11]

Tabela 1.
Osoby szczególnie narażone na zakażenie HCV (według Światowej Organizacji Zdrowia) [10]

Grupa ryzyka	Komentarz
PWID – pacjenci stosujący narkotyki w formie iniekcji (<i>persons who inject drugs</i>)	Ryzyko infekcji 67% (dane ogólnoswiatowe)
Osoby przyjmujące zainfekowane produkty krwiopochodne lub przechodzące procedurę inwazyjną w instytucji o niskiej jakości kontroli infekcji	Ryzyko zróżnicowane i wieloczynnikowe
Dzieci matek zakażonych HCV	Ryzyko przeniesienia wirusa HCV, ale bez współistniejącego zakażenia HIV: 4–8%
	Ryzyko przeniesienia wirusa HCV u matki zakażonej HCV i HIV: 17–25%
Osoby, których partnerzy seksualni są zakażeni HCV	Niskie ryzyko przeniesienia wirusa wśród par heteroseksualnych i homoseksualnych, w których partnerzy nie są zakażeni wirusem HIV. Ryzyko zakażenia HCV poprzez kontakty seksualne jest silnie związane z równoległe występującym wirusem HIV
Osoby zakażone HIV	Ryzyko zakażenia HCV wzrasta wśród osób homoseksualnych (w szczególności mężczyzn)
Osoby posiadające tatuaże lub kolczyki	Zainfekowanie poprzez niesterylny sprzęt w salonie wykonującym usługę

Za główne źródła zakażeń uznaje się procedury chirurgiczne, stomatologiczne, kosmetyczne oraz dożylnie stosowanie narkotyków. W Polsce większość zakażeń ma miejsce w jednostkach służby zdrowia (do 84%), w dalszej kolejności podczas zabiegów kosmetycznych, tatuowania i podczas stosowania narkotyków. [13, 14] Ponadto wskazuje się inne czynniki ryzyka rozwoju pWZW C:

- znaczna ilość przetoczzonej krwi,
- bezobjawowy przebieg ostrej WZW C,
- wielofazowy przebieg aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
- płeć męska,
- wiek >40 lat w chwili zakażenia,
- immunosupresja. [2]

2.3. Rozpoznanie

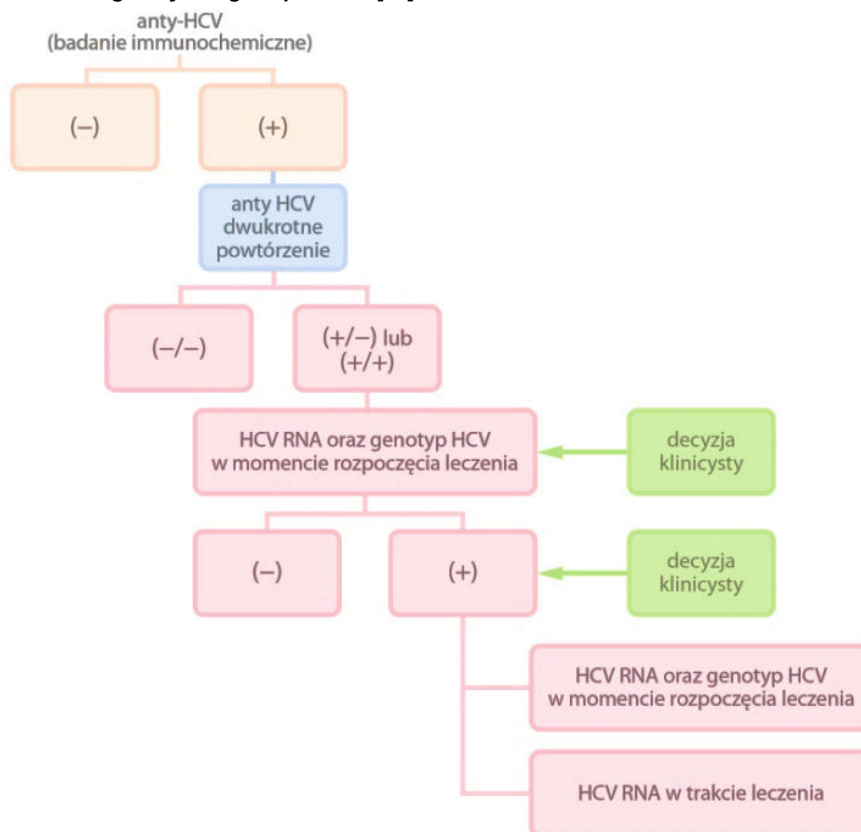
2.3.1. Diagnostyka

Warunkiem rozpoznania przewlekłych chorób o etiologii HCV jest utrzymywanie się HCV RNA (w surowicy krwi, tkance wątrobowej lub mononuklearach krwi obwodowej) przez co najmniej 6 miesięcy u osoby z wykładnikami choroby wątroby lub pozawątrobową manifestacją tego zakażenia. [15]

Wstępne rozpoznanie opiera się na badaniach o charakterze przesiewowym służącym potwierdzeniu obecności przeciwciał anti-HCV. Wynik dodatni badania nie pozwala odróżnić choroby czynnej od przebytej. Obecność przeciwciał anti-HCV świadczy o kontakcie z wirusem, ale nie potwierdza czy zakażenie jest aktywne lub czy doszło do eliminacji wirusa. W takim przypadku należy przeprowadzić test jakościowy i ilościowy metodą PCR na obecność RNA HCV. Oznaczenie jakościowe informuje

o występowaniu wirusa w krwi pacjenta, a oznaczenie ilościowe określa liczbę cząstek wirusa. Schemat postępowania diagnostycznego w pWZWC został podsumowany poniżej (Rysunek 3). [16]

Rysunek 3.
Schemat postępowania diagnostycznego w pWZWC [17]



Po potwierdzeniu zakażenia HCV należy dokonać oceny stanu pacjenta z pWZWC poprzez przeprowadzenie:

- wywiadu i badania przedmiotowego,
- badań laboratoryjnych obejmujących morfologię krwi z uwzględnieniem liczby płytek, wskaźniki czynności wątroby jak ALT czy aminotransferaza asparaginowa (AST),
- oznaczenia ilościowego RNA HCV oraz określenie genotypu wirusa u pacjentów z planowanym leczeniem przeciwwirusowym,
- oceny włóknienia wątroby. [18]

2.3.2. Ocena stopnia zaawansowania

W ocenie zaawansowania choroby jednym z czynników jest określenie stopnia włóknienia i aktywności zapalnej procesu, które mogą zostać ocenione na podstawie metod inwazyjnych lub nieinwazyjnych. Metodą o charakterze inwazyjnym jest badanie histopatologicznego wycinka wątroby (tzw. biopsji) pobranego w trakcie biopsji tego narządu. Biopsja wątroby jest jednak metodą niepozbawioną wad, wśród których najczęściej wskazuje się na jej inwazyjność, koszt oraz potencjalny błąd próby oraz błąd interpretacji. Aktualnie rekomendowane są metody nieinwazyjne obejmujące metody obrazowania

wątroby: elastografia (np. Fibroscan) czy MRI (ang. *magnetic resonance imaging*) czy też metody laboratoryjne np. FibroTest (biochemiczny test T), wskaźnik APRI (stosunek AST do liczby płytek), FibroIndex (biochemiczny test). [19–21]

W celu standaryzacji oceny zmian morfologicznych w przebiegu pWZWC opracowano specjalne skale do oceny stopnia włóknienia wątroby. Obecnie wykorzystuje się różne systemy punktowej oceny zmian morfologicznych w tym m.in skalę Scheuer'a lub skalę METAVIR określającą stopień włóknienia w 5-stopniowej skali F0–F4 (Tabela 2, Tabela 3, Rysunek 4). [21–24]

Europejskie rekomendacje EASL 2015 dotyczące diagnozowania i terapii pWZW C rekomendują ocenę stopnia włóknienia wątroby przy zastosowaniu metod nieinwazyjnych, przy zastrzeżeniu, że biopsja wątroby powinna być przeprowadzona w przypadku braku pewności co do stopnia włóknienia wątroby, lub gdy u pacjenta występują inne, dodatkowe potencjalne przyczyny włóknienia. [25] Natomiast polskie rekomendacje leczenia zalecają ocenę włóknienia wątroby według 5-stopniowej skali od 0 do 4 z wykorzystaniem elastografii lub zastosowaniem biopsji wątroby, przy czym biopsję wątroby szczególnie polecają w przypadku współistnienia innych schorzeń wątroby. [15]

Tabela 2.
Ocena stopnia włóknienia wątroby i aktywności martwiczo–zapalnej według zmodyfikowanej skali Scheuer'a [21–23]

Zmodyfikowana skala Scheuer'a		Punkty
Aktywność zapalna (<i>trading</i>)		
Brak	Brak zmian zapalnych w przestrzeniach wrotnych	0
Aktywność niewielka	Skąpe nacieki w przestrzeniach wrotnych, mała aktywność zapalna śródzrazikowa, zachowane blaszki graniczne	1
Aktywność mierna	Naciek zapalny miernego stopnia w przestrzeniach wrotnych, pojedyncze ogniska martwicy w przestrzeni kęsowej, pojedyncze ogniska martwicy w zrazikach	2
Aktywność średnia	Martwica kęsowa obejmująca mniejszość obwodu blaszki granicznej we wszystkich przestrzeniach wrotnych, aktywność zapalna i martwica umiarkowanego stopnia w zrazikach	3
Aktywność duża	Martwica kęsowa obejmująca większość obwodu blaszki granicznej, dużego stopnia aktywność zapalna i śródzrazikowa z tworzeniem martwicy mostkującej	4
Zasięg włóknienia (<i>staging</i>)		
	Norma-pojedyncze włókna kolagenowe w przestrzeniach wrotnych	0
	Włóknienie w obrębie przestrzeni wrotnych	1
	Włóknienie okołowrotne i ewentualnie pojedyncze włóknienie przęsłowe z zachowaniem struktury zrazika	2
	Obecność licznych przęseł włóknistych z zaburzeniem architektоники zrazików bez odczynu regeneracyjnego	3
	Rozsiane włóknienie lub marskość	4

Maksymalny wynik punktowy: 8

Tabela 3.
Ocena stopnia włóknienia wątroby według skali numerycznej METAVIR [21–23]

Zmodyfikowana skala METAVIR	Stopień
Stopień włóknienia	
Brak włóknienia	F0
Wrotne i okołowrotne włóknienie bez przegród	F1
Wrotne i okołowrotne włóknienie z rzadko występującymi przegradami	F2

Zmodyfikowana skala METAVIR	Stopień
Wrotne i okołowrotne włóknienie z wieloma przegrodami	F3
Marskość wątroby	F4
Aktywność martwiczo–zapalna	
Brak	A0
Aktywność niewielka	A1
Aktywność średnia	A2
Aktywność ciężka	A3

Rysunek 4. FibroTest i konwersja jego wyniku do skali METAVIR [24]

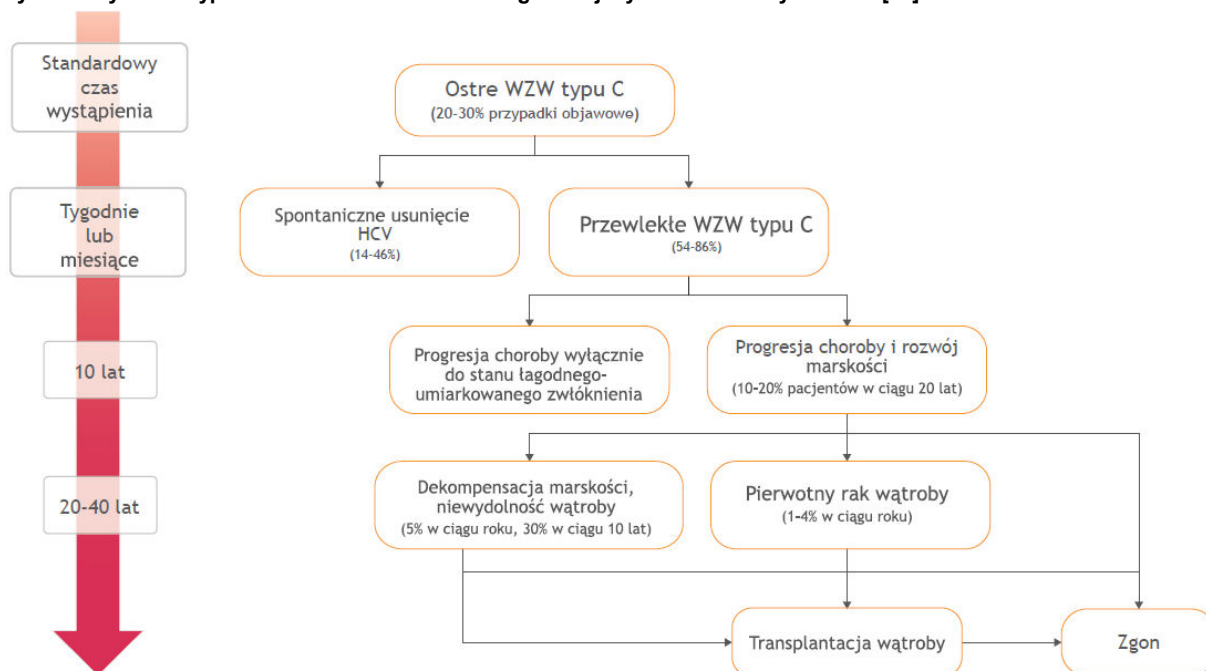
FibroTest	METAVIR
0.75-1.00	F4
0.73-0.74	F3-F4
0.59-0.72	F3
0.49-0.58	F2
0.32-0.48	F1-F2
0.28-0.31	F1
0.22-0.27	F0-F1
0.00-0.21	F0

2.4. Przebieg choroby

Naturalny przebieg WZW C nie jest dokładnie poznany. Pierwsze 6 mies. od zakażenia, które najczęściej przebiegają bezobjawowo, stanowią fazę ostrą WZW C. Często osoba zakażona nie jest świadoma swojego stanu i nie jest w stanie określić przyczyny oraz okoliczności zakażenia. W tym okresie u 20% do 40% osób zakażonych dojdzie do spontanicznej eliminacji wirusa. Na czynniki temu sprzyjające wskazuje się: młody wiek, płeć żeńską czy brak koinfekcji HIV. U pozostałych osób zakażonych HCV, WZW C przejdzie w postać przewlekłą, w której częstość spontanicznej eliminacji wirusa spada do jedynie 0,02% rocznie. W tym przypadku jedyną strategią eliminacji wirusa jest rozpoczęcie leczenia anty-HCV (Rysunek 5). [10, 26, 27] Należy podkreślić, że podstawowym i najbardziej efektywnym sposobem leczenia włóknienia jest eliminacja czynnika indukującego proces fibrogenezy, czyli eliminacja wirusa z organizmu poprzez leczenie przeciwwirusowe. [20]

Rysunek 5.

Schemat przebiegu zakażenia HCV prowadzący do pWZW C i związanego z nim powikłań. Źródło schematu: Raport systemowy. WZW typu C. Konieczność zmian w organizacji systemu ochrony zdrowia [28]



Większość pacjentów doświadcza bezobjawowego przebiegu pWZW C lub cierpi na umiarkowane dolegliwości jak zmęczenie, nudności, osłabienie, spadek wagi, bóle mięśni i stawów. Dolegliwości te są niespecyficzne i nie odzwierciedlają stadium zaawansowania choroby. Na skutek toczącego się stanu zapalnego dochodzi do postępujących uszkodzeń wątroby. Długotrwały proces zapalny uruchamia proces włóknienia, który towarzyszy wszystkim przewlekłym chorobom miąższu wątroby i polega na zastępowaniu uszkodzonej tkanki wątrobowej elementami tkanki łącznej (odkładaniu się składników kolagenowych), powodując zmiany właściwości fizykochemicznych i powstawania blizny łącznotkankowej w wątrobie. W konsekwencji dochodzi do zaburzeń w strukturze narządu i czynnościach wątroby, które przekładają się na nieprawidłowości przepływu krwi przez wątrobę, skutkując nadciśnieniem wrotnym, krwawieniami z żyłaków przełyku, wodobrzuszem, a w konsekwencji prowadzą do zgonu. Zaawansowane zmiany skutkują marskością wątroby, która cechuje się powstawaniem guzków regeneracyjnych w miąższu wątroby, oddzielonych przegrodami łącznotkankowymi. [18, 20, 29]

Objawy pWZW C, nawet te niespecyficzne, wpływają na obniżenie jakości życia pacjenta. Szacuje się, że objawy zmęczenia, zmiany nastroju, apatia, depresja, zaburzenia funkcjonowania pamięci i koncentracji obniżają jakość życia 50% pacjentów z pWZW C. Ma to duże przełożenie na aspekty ekonomiczne i społeczne (mniejszy rozwój zawodowy i osobisty, problemy w pracy, absencja w pracy). [28, 30]

2.5. Powikłania i rokowanie

Włóknienie i marskość wątroby

W przebiegu pWZW C obserwuje się postępujące włóknienie wątroby, które może skutkować jej marskością. Marskość wątroby rozwija się w przeciągu 20–25 lat u 5–20% chorych na pWZW C, a prawdopodobieństwo jej wystąpienia jest zależne od stopnia włóknienia wątroby i zmian zapalno-martwiczych. Ponadto marskość wątroby przyczynia się do wystąpienia:

- raka wątrobowokomórkowego (HCC), który prowadzi do zgonu z częstością 86%/rok,
- krwotoków z żyłaków przełyku (1,1%/rok), które prowadzą do zgonu z częstością 40%/rok,
- encefalopatii wątrobowej (0,4%/rok), która prowadzi do zgonu z częstością 68%/rok,
- wodobrzusza, które prowadzi do zgonu z częstością 11%/rok. [8, 20]

Po 5 latach od diagnozy marskości wątroby u 18% chorych dochodzi do niewydolności wątroby, u 7% chorych rozwija się HCC, a 9% chorych umiera. [8] Polskie Towarzystwo Hepatologiczne rekomenduje przeszczep wątroby u dorosłych osób z marskością pozapalną wynikającą z zakażenia HCV. Pacjent zgłaszany jest do ośrodka transplantacyjnego w przypadku braku przeciwwskazań oraz wystąpienia jednego z poniższych:

- dekompensacji przewlekłej choroby wątroby,
- pogorszenia biochemicznych parametrów funkcji wątroby,
- objawów klinicznych i biochemicznych piorunującej niewydolności wątroby. [31]

Rak wątrobowokomórkowy (HCC)

Rak wątrobowokomórkowy jest diagnozowany u około 5% chorych na pWZW C na przestrzeni 20 lat od zakażenia. Przewlekła forma WZW C sprzyja rozwojowi HCC u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby. HCC jest obserwowany u chorych z marskością wątroby z częstością 2–6% rocznie. HCC również stanowi główną przyczynę zgonu u osób zakażonych HCV, a na świecie jest trzecim nowotworem pod względem śmiertelności. Pacjent z HCC kwalifikuje się do przeszczepu wątroby po spełnieniu odpowiednich kryteriów. W Polsce najczęściej stosowane są tzw. kryteria mediolańskie, które definiują maksymalny rozmiar guza nowotworu i liczbę ognisk pozwalające na przeprowadzenie zabiegu. [2, 31–33]

2.6. Epidemiologia

Świat

Badania epidemiologiczne pokazują, że ok. 177,5 milionów osób charakteryzuje się obecnością przeciwciał anti-HCV. WHO szacuje, że spośród osób, u których wykrywane są przeciwciała anti-HCV,

80 milionów ma przewlekłą formę zakażenia. W 2013 roku z powodu powikłań HCV zmarło 704 tys. osób. [34, 35]

Poniżej zestawiono dane dotyczące rozpowszechnienia zakażenia wirusem HCV według genotypów w wybranych krajach, w tym w Polsce (Tabela 4). [13]

Tabela 4.
Rozpowszechnienie zakażenia poszczególnymi genotypami wirusa HCV w wybranych krajach [13]

Kraj	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6	Mieszane
Anglia	45%	10%	40%	5%	x	x	x
Szwecja	45,2%	19,3%	33,8%	1,7%	x	x	x
Grecja	47%	8,3%	27%	15,2%	x	x	x
Szwajcaria	51%	9%	30%	10%	x	x	x
Portugalia	52,2%	2,4%	34%	7%	x	x	x
Francja	57%	9,3%	20,8%	8,9%	2,7%	0,2%	0,9%
Kanada	60%	15,4%	22,3%	x	x	x	x
Norwegia	61,5%	10,5%	28%	x	x	x	x
Niemcy	61,7%	6,9%	28%	3,2%	0,2%	x	x
Włochy	62%	27%	7%	5%	x	x	x
Hiszpania	64,4%	3,1%	19,6%	11,6%	0,3%	x	x
Izrael	70%	8%	20%	3%	x	x	x
Czechy	79,3%	1%	19,7%	x	x	x	x
Polska	79,4%	0,1%	13,8%	4,9%	0%	0,09%	1,6%
Węgry	85,5%	0,8%	3,4%	1,7%	x	x	x
Rumunia	93,4–99,1%	x	x	x	x	x	x
Turcja	97,1%	0,9%	1,4%	0,6%	x	x	x

x – brak danych

Europa

Szacunkowe dane przedstawione przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wskazują na mniejsze rozpowszechnienie przewlekłego zakażenia HCV w Europie Centralnej (w tym w Polsce) w porównaniu z Europą Zachodnią i Wschodnią (Tabela 5).

Tabela 5.
Dane szacunkowe rozpowszechnienia zakażenia HCV w Europie (WHO) [34, 36]

Rejon Europy	Szacunkowa liczba osób z zakażeniem HCV	Szacunkowa liczba osób z przewlekłym zakażeniem HCV
Europa Centralna ^a	1,5 mln	1,2 mln
Europa Wschodnia ^b	6,8 mln	4,7 mln
Europa Zachodnia ^c	3,7 mln	2,6 mln

- a) Albania, Bułgaria, Bośnia i Hercegowina, Czechosłowacja, Czechy, Chorwacja, Węgry, Macedonia, Czarnogóra, **Polska**, Rumunia, Serbia i Czarnogóra, Serbia, Słowacja, Słowenia, Jugosławia
b) Białoruś, Estonia, Litwa, Łotwa, Mołdawia, Rosja, USSR, Ukraina
c) Wyspy Alandzkie, Andora, Austria, Belgia, Belgia-Luksemburg, Szwajcaria, Cypr, Niemcy, Dania, Hiszpania, Finlandia, Francja, Wyspy Owczce, Wielka Brytania, Guernsey, Gibraltar, Greece, Grenlandia, Wyspa Man, Irlandia, Islandia, Izrael, Włochy, Jersey, Liechtenstein, Luksemburg, Monako, Malta, Holandia, Norwegia, Portugalia, Svalbard i Jan Mayen, San Marino, Szwecja, Watykan, Akrotiri i Dhekelia, Wyspy Normandzkie

Polska

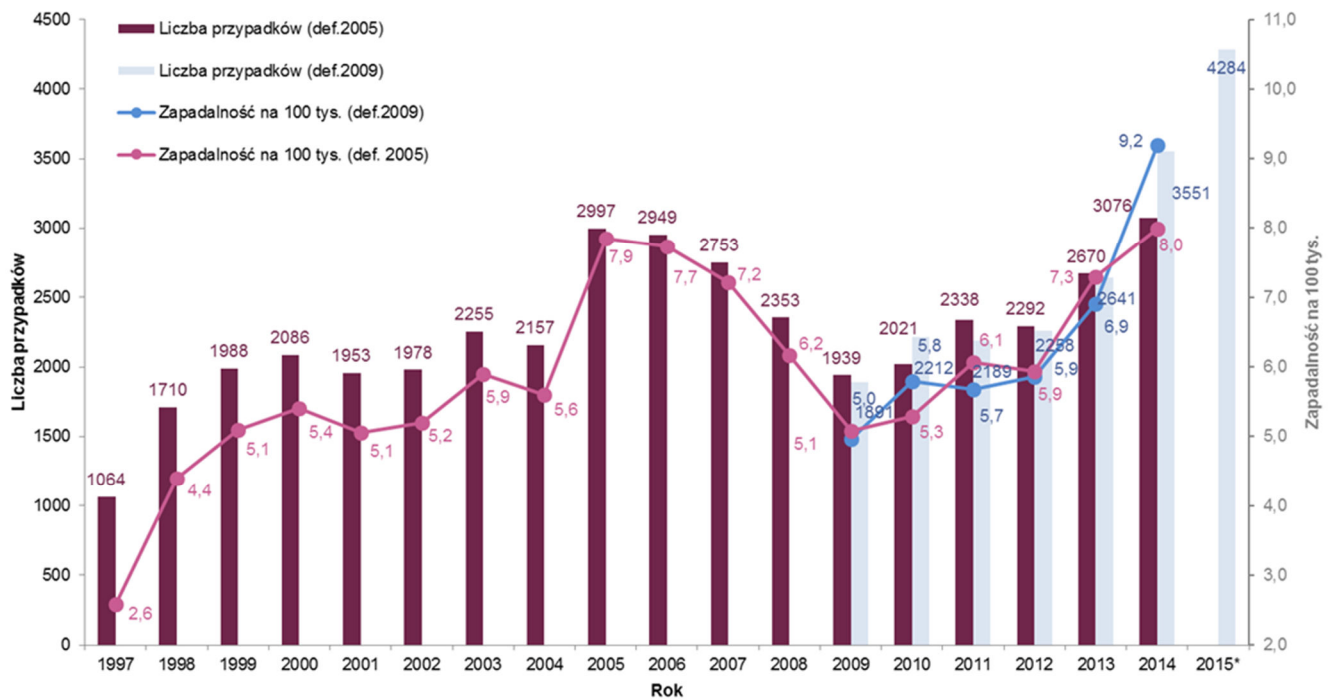
Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują na występowanie przeciwciał anti-HCV u 0,9%–1,9% Polaków, natomiast obecność HCV RNA we krwi, co świadczy o aktywnym zakażeniu, potwierdzono u 0,6% osób. Zatem u około 200 tys. (niektóre dane wskazują nawet na 279 tys.) dorosłych osób należałoby zdiagnozować chorobę i rozpocząć leczenie. [27] Z uwagi na często bezobjawowy przebieg i niespecyficzne dolegliwości, szacuje się, że w Polsce ok. 85–90% osób zakażonych nie jest świadoma choroby. [27, 37, 38]

Zapadalność na WZW C, według danych krajowych, utrzymuje się obecnie na poziomie zbliżonym do początku pierwszej dekady XXI wieku, w tym >95% przypadków dotyczy formy przewlekłej. W okresie 2005–2007 wskaźniki zapadalności gwałtownie wzrosła, nawet o ponad 50%, względem lat o najniższej zapadalności (współczynnik zapadalności 5,1/100 000 osób w roku 2001 oraz 7,9/100 000 osób w roku 2005), po czym ponownie wróciła do wartości <6,0/100 000 osób. Zaobserwowany skok tłumaczy się wprowadzeniem nowych standardów definiowania WZW C i zwiększeniem działań Inspekcji Sanitarnej. Od kilku lat w Polsce stosuje się dwie definicje rozpoznania WZW C. Pierwsza, z roku 2005, uwzględnia „przypadki objawowe lub przebiegające z podwyższonym poziomem transaminaz potwierdzone obecnością przeciwciał anti-HCV”. Natomiast druga, z 2009 roku, obejmuje „przypadki potwierdzone laboratoryjnie”. Jednakże niezależnie od przyjętej definicji, otrzymuje się zbliżone wskaźniki zapadalności dla lat 2009–2013 (Rysunek 6). Warto również podkreślić, że zapadalność na WZW C u mężczyzn jest średnio około 25% większa niż u kobiet, a także odnotowuje się około 50% więcej przypadków WZW C na obszarach miejskich w porównaniu z obszarami wiejskimi. [37, 39–52]

Liczba zgonów z powodu ostrej WZW C oscyluje w zakresie od 2 do 12 przypadków na rok w latach od 1997 do 2012 (wskaźnik umieralności 0,02/100 tys.). Wskaźnik umieralności z powodu pWZW C w 1997 roku wynosił 0,04/100 tys., a w 2014 roku 0,63/100 tys. osób. Stanowi to duży wzrost w stosunku do 2013 roku, jak i lat poprzednich (Rysunek 7). [37, 39–51, 53]

Rysunek 6.

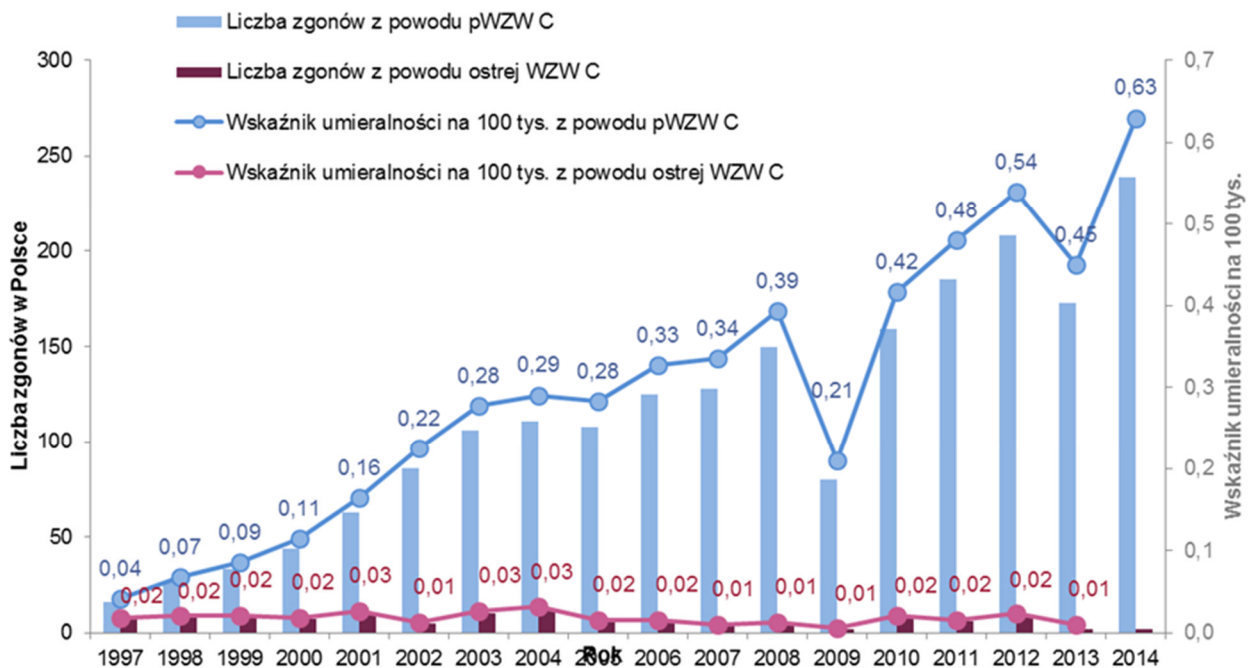
Liczba zachorowań na WZW C i wskaźnik zapadalności na 100 tys. osób według danych epidemiologicznych z Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy chorób zakaźnych na lata 1997–2015 [37, 39–52]



*Wstępne dane z 2015 roku

Rysunek 7.

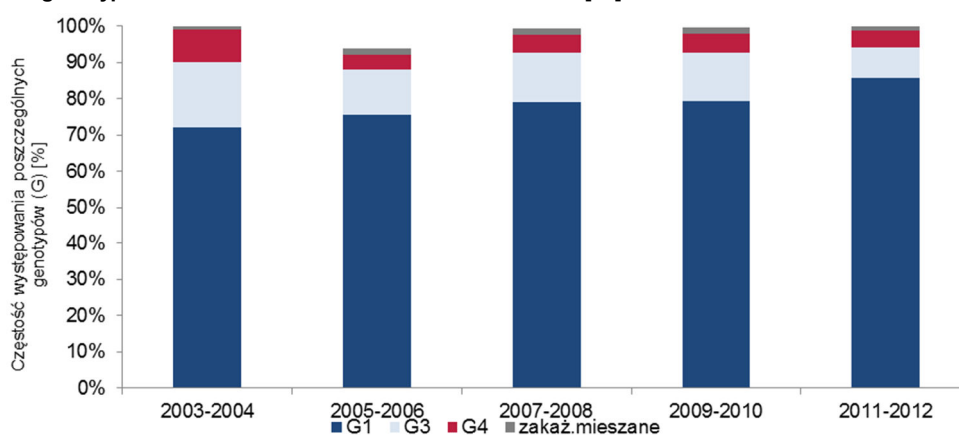
Liczba zgonów i wskaźnik umieralności na 100 tys. osób z powodu ostrego lub przewlekłego WZW C na podstawie danych epidemiologicznych z Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy chorób zakaźnych na okres 1997–2014 [37, 39–51, 53]



CDA (ang. *Center for Disease Analysis*) szacuje, że w 2013 roku w Polsce spośród 200,5 tys. osób zakażonych HCV, stwierdzono: 671 zgonów z powodu zaburzeń wątrobowych, 16 269 przypadków włóknienia wątroby, 1 505 chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby oraz 786 z rakiem wątrobowokomórkowym. [54]

Analiza danych z 22 ośrodków zajmujących się leczeniem WZW C zlokalizowanych na terenie 13 województw pokazuje, iż rozkład genotypów wirusa HCV w Polsce od dekady utrzymuje się na niezmiennym poziomie. Dominuje genotyp 1 HCV (GT1), którego częstość rozpoznania regularnie rośnie względem rzadziej występujących genotypów 3 i 4 (Rysunek 8). Pozostałe genotypy występują w pojedynczych przypadkach, a zakażenia HCV o genotypie 5 nie odnotowano w Polsce. [2, 8, 13]

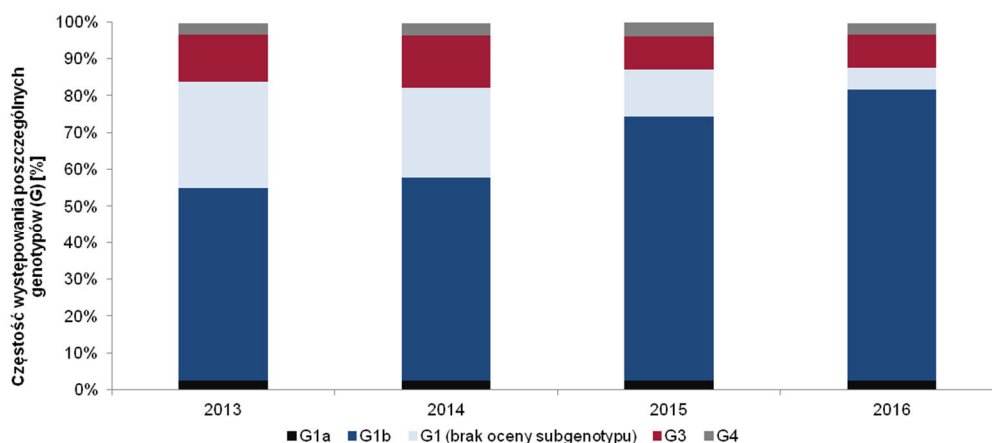
Rysunek 8.
Występowanie genotypów wirusa HCV w Polsce w latach 2003–2012 [13]



zakaż. mieszane – zakażenia mieszane dwoma lub więcej genotypami; oryginalne dane procentowe dla 2005–2006 nie sumują się do 100%; G - genotyp

Analiza dla lat 2013–2016 oparta o dane z 29 ośrodków w Polsce wskazuje na dalsze utrzymywanie się dominacji genotypu 1 wirusa HCV w Polsce (Rysunek 9). Genotyp 3 jest drugim co do kolejności genotypem, który stwierdzono u 11,3% pacjentów (1113/8321) analizowanych w badaniu Flisiak 2016a. [55]

Rysunek 9.
Występowanie genotypów wirusa HCV w Polsce w latach 2013–2016 [55]



G - genotyp

Rozpowszechnienie wirusa w polskiej populacji w podziale na przedziały wiekowe zdiagnozowanych przedstawia poniższa tabela. W populacji osób w wieku ≥ 20 r.ż. dominują wirusy o genotypie 1 i 3, natomiast w wieku < 20 r.ż. genotypy 1 i 4 (Tabela 6). [13]

Tabela 6.
Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów wirusa HCV w polskiej populacji według wieku zdiagnozowanych [13]

Genotyp	<20 r.ż.	20–40 r.ż.	>40 r.ż.
Genotyp 1	80,6%	75,9%	83,2%
Genotyp 2	0%	0,1%	0,1%
Genotyp 3	7,1%	16,8%	12,8%
Genotyp 4	11,4%	6,1%	2,8%
Genotyp 5	0%	0%	0%
Genotyp 6	0%	0%	0,1%
Mieszane	0,8%	1%	0,9%

W badaniu Flisiak 2016b opisano przekrój pacjentów w zależności od stopnia włóknienia wątroby (histopatologicznie lub w elastografii) w populacji chorych na pWZW C leczonych przeciwwirusowo (ombitaswir/parytaprewir/rytonawir +/- dasabuwir +/- rybawiryna) w 16 ośrodkach w Polsce. Spośród 205 chorych, u których określono stopień zwłóknienia na podstawie biopsji wątroby lub elastografii odsetek chorych bez marskości wątroby (stopnie F0–F3) wyniósł 42% (Tabela 7). [56]

Tabela 7.
Rozpowszechnienie poszczególnych stopni zaawansowania włóknienia wątroby wśród z pWZW C chorych leczonych ombitaswirem/paritaprewirem/ritonawirem +/- dasabuwirem +/- rybawiryną [56]

Stopień zwłóknienia wątroby	n/N (%)
F0	4/205 (2%)
F1	21/205 (10%)
F2	29/205 (14%)
F3	32/205 (16%)
F0–F3	86/205 (42%)
F4	119/205 (58%)

2.7. Terapia przeciwwirusowa

2.7.1. Rodzaje leczenia przeciwwirusowego

Leczenie ma na celu eliminację HCV z ustroju, a dobór terapii zależy między innymi od genotypu wirusa zidentyfikowanego u chorego, a także stopnia zaawansowania choroby. Substancje przedstawione

poniżej (Tabela 8) podaje się najczęściej w schematach dwu- i trójlekowych. Zakażenie określonym genotypem wirusa HCV determinuje zarówno dobór jak i czas trwania terapii. [15, 18]

Tabela 8.
Rodzaje leków zawarte w rekomendacjach leczenia pWZW C (Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2016) [15]

Grupy leków	Klasy	Substancja
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. DAA – Direct Acting Antivirals)	Inhibitory NS5A	Daklataswir (DCV)
		Ledipaswir (LDV)
		Ombitaswir (OBV)
	Inhibitory NS5B	E baswir (EBR)
		Dazabuwir (DSV)
		Sofosbuiwir (SOF)
		Asunaprewir (ASV)
		Boceprewir (BOC)
		Parytaprewir (PTV)
		Symeprewir (SMV)
	Inhibitory NS3	Telaprewir (TVR)
		Grazoprewir (GZR)
		PEG IFN α -2a
Interferony	Interferony pegylowane alfa (PegIFN α)	PEG IFN α -2b
		Inne

Interferony

Interferony (IFN) to systemowi mediatorzy odpowiedzi immunologicznej na zakażenie wirusowe, które stosuje się m.in. w leczeniu pWZW C od lat 80 ubiegłego wieku. Początkowo były podawane w ramach monoterapii, obecnie stosuje się je w skojarzeniu z RBV lub innymi lekami przeciwwirusowymi. IFN α istnieje w formie naturalnej, rekombinowanej oraz pegylowanej. Naturalny IFN pozyskiwany jest obecnie od zdrowych dawców i stosowany w tylko szczególnych przypadkach. Proces pegylacji IFN pozwolił na przedłużenie trwania leku w ustroju, co poprawiło jego właściwości farmakokinetyczne, a w związku z tym skuteczność terapeutyczną. [18, 57–60]. Obecnie stosuje się w leczeniu dwie formy pegylowane IFN α , 2a i 2b, które różnią się wielkością łańcucha glikolu polietylowego związanego z cząsteczką interferonu (2b mniejszy od 2a), co ma wpływ na wielkość dawki. Dawka PEG IFN α -2b uzależniona jest od masy ciała chorego, natomiast PEG IFN α -2a podaje się w stałej dawce. [18]

W odpowiedzi na terapię z IFN ważną rolę odgrywa polimorfizm genu interleukiny 28B pacjenta. Wyróżnia się trzy podtypy genotypu IL28B: CC, CT oraz TT. Osoby z podtypem CC cechuje silniejsza odpowiedź immunologiczna i lepiej odpowiadają na leczenie PR niż pozostałe podtypy. Z kolei, pacjenci o podtypach IL28B TT i CT mieli wskaźniki odpowiedzi na leczenie PR ponad dwukrotnie niższe względem CC, przy czym pacjenci o genotypie TT najniższe z całej populacji. [61] Co ważne, leki z grupy DAA (leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym) nie wykazują zależności w wysokości skuteczności działania od podtypu genotypu IL28B. [62]

Rybawiryna

Rybawiryna jest zsyntetyzowanym w latach 70 ubiegłego wieku analogiem guanozyny o aktywności przeciwwirusowej. Mechanizm działania w leczeniu pWZW C nie jest jeszcze wyjaśniony. Monoterapia pWZW C oparta na RBV daje nieznaczny i przejściowy spadek w ilości RNA HCV, nie prowadzi jednak do całkowitej eliminacji wirusa, stąd nie jest rekomendowana. [63, 64]

Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym

Wprowadzenie w drugiej dekadzie XXI wieku leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym zrewolucjonizowało leczenie pWZW C. Leki te są podawane doustnie i opracowywane celem zahamowania cyklu replikacyjnego wirusa. Boceprewir (BOC) oraz telaprewir (TVR) to pierwsze opracowane leki DAA, inhibitory proteazy I generacji, które wykazały skuteczność w leczeniu zakażenia HCV, w terapii skojarzonej z dotychczasową terapią standardową, czyli schematem PR. Oba leki selektywnie blokują działanie białka niestrukturalnego NS3/4, a tym samym skutkują inhibicją produkcji nowych cząstek wirusa. Podobny mechanizm działania posiada symeprewir (SMV), inhibitor proteazy II generacji, który został zaaprobowany jako trzeci lek z grupy DAA do leczenia chorych na pWZW C. Asunaprewir również jest inhibitorem białka NS3/4. [65] BOC, TVR, jak i SMV są wskazane wyłącznie w leczeniu skojarzonym (TVR/BOC z PR, SMV z różnymi lekami). [66, 67]

Sofosbuwir (SOF) hamuje polimerazę RNA wirusa HCV (białko NS5B) przez wiązanie się do miejsca katalitycznego enzymu, tym samym blokując efektywnie powielanie RNA wirusa. Dazabuwir również działa jako inhibitor białka NS5B wirusa i jest podawany w skojarzeniu z ombitaswirem (inhibitor białka NS5A) oraz parytaprewirem (inhibitor białka NS3/4A), co ma zwiększyć skuteczność terapii z uwagi na odmienne ich mechanizmy działania i niepokrywające się profile oporności. Schemat ten dodatkowy jest uzupełniony rytonawirem, która to substancja nie posiada własności przeciwwirusowych, a służy jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne pozostałych substancji. [68, 69] Daklataswir (DCV) jest inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A), wielofunkcyjnego białka będącego istotnym składnikiem kompleksu replikacji HCV. Daklataswir hamuje zarówno replikację wirusowego RNA, jak i tworzenie wirionu. [66, 67, 70] Warty uwagi jest fakt, że DAA drugiej generacji mogą być stosowane także w terapii z innym DAA, bez konieczności stosowania IFN. W fazie badań klinicznych lub wprowadzania do obrotu są obecnie leki jednodawkowe zawierające np. SOF i ledipaswir (inhibitor NS5A) lub grazoprewir (inhibitor NS3) i elbaswir (inhibitor NS5A). [71, 72]

2.7.2. Ocena skuteczności leczenia

Celem leczenia jest eliminacja wirusa z organizmu, która definiowana jest jako nieobecność RNA HCV w osoczu po zastosowanej terapii, dlatego w trakcie leczenia i po nim dokonuje się pomiaru wirēmii RNA wirusa. Leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli w 12 lub 24 tygodniu po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności HCV RNA we krwi (HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL)), co oznacza uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR12, SVR24). W badaniach klinicznych do oceny

efektów leczenia stosuje się najczęściej pomiar po 12 tyg. od zakończenia terapii (SVR12), który wykazuje silną korelację z SVR24 (Rozdz. 2.7.4) i jest obecnie w pełni akceptowanym punktem końcowym w ocenie skuteczności terapii HCV. Standardowe pojęcia stosowane w praktyce klinicznej zestawiono poniżej (Tabela 9). [27, 62, 73]

Tabela 9.
Definicje rodzajów odpowiedzi immunologicznej na terapię HCV rodzaje braku skuteczności terapii [27, 74]

Skrót	Nazwa	Wyjaśnienie
Rodzaje odpowiedzi immunologicznej		
RVR	Szybka odpowiedź wirusologiczna	HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL) w 4. tyg. terapii
EVR	Wczesna odpowiedź wirusologiczna	HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL) w 12. tyg. terapii
ETR	Odpowiedź wirusologiczna i na koniec terapii	HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL) w momencie zakończenia terapii
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna	HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL) w określonym czasie po zakończeniu terapii (np. w 4 tyg., 12 tyg., 24 tyg., 48 tyg. i 72 tyg. po zakończeniu terapii)
Rodzaje nieskutecznej odpowiedzi		
NR	Całkowity brak odpowiedzi	Stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne
PR_e	Częściowa odpowiedź na leczenie	Stężenie HCV RNA obniżyło się w trakcie wcześniejszego leczenia o co najmniej 2 logarytmy dziesiętne w 12 tyg. leczenia oraz było nadal wykrywalne przez cały czas terapii
R	Nawrót choroby	HCV RNA było niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu
Brak skrótu	Przełom wirusologiczny	HCV RNA wykrywalne w trakcie leczenia u pacjenta, u którego wcześniej było ono niewykrywalne

2.7.3. Związek między SVR a występowaniem powikłań odległych w pWZW C

Zgodnie z wynikami badań uzyskanie SVR jest właściwym predyktorem korzystnego rokowania pacjentów i stanowi wiarygodny punkt końcowy w badaniach dotyczących nowych terapii w leczeniu pWZW C. [75–81]

Skuteczna eliminacja wirusa HCV jest głównym celem terapeutycznym w leczeniu pWZW C, który wpływa na ograniczenie rozwoju powikłań odległych takich jak włóknienie wątroby, marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy. W przypadku pWZW C do oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie wykorzystuje się SVR (trwała odpowiedź wirusologiczna) definiowaną jako niewykrywalny poziom wirerii obserwowany po zakończeniu leczenia (<25 IU/mL). [74]

Wartość SVR nie ma bezpośredniego związku z poprawą stanu zdrowia pacjenta, ale jej stosowanie w badaniach klinicznych nad terapiami w pWZW C jest rekomendowane przez EMA i FDA, gdyż jej uzyskanie:

- świadczy o obniżonej wartości czynnika chorobotwórczego poniżej wartości oznaczalnych,
- ma związek z redukcją ryzyka wystąpienia powikłań odległych. [2, 82, 83]

Zależność pomiędzy uzyskaniem SVR a występowaniem powikłań odległych pWZW C stanowiła przedmiot licznych prób klinicznych, jak również była oceniana w ramach przeglądów systematycznych (*Singal 2010, Morgan 2013, Smith-Palmer 2014, Simmons 2015*), w których wykazano korelację pomiędzy uzyskaniem przez pacjenta SVR a redukcją ryzyka wystąpienia powikłań odległych w pWZW C, takich jak np. marskość wątroby czy HCC (rak wątrobowokomórkowy; (Tabela 10)).

W 2013 roku opublikowano badanie obserwacyjne (*Morisco 2013*) z udziałem 150 pacjentów z SVR uzyskanym po terapii opartej na interferonach, w którym mediana obserwacji chorych wynosiła 8,6 roku. W tym okresie odnotowano jeden zgon z przyczyn wątrobowych, a powikłania o charakterze wątrobowym obserwowano u 3 osób (2%, 2 przypadki HCC i 1 przypadek krwawienia z przełyku). Zmniejszenie włókienia wątroby wystąpiło u 19 z 27 pacjentów (70,3%). Wyniki badania wykazały wysoki poziom przeżywalności i niskie ryzyko wystąpienia odległego powikłania pWZW C. [77]

Z kolei w badaniu *Dienstag 2011* przeprowadzonym na 1024 chorych, którzy nie uzyskali SVR po terapii standardowej (PR), w trakcie trwania 8-letniego follow-up, zgon lub konieczność przeszczepienia wątroby wystąpiła u 12,2% chorych z zaawansowanym włókieniem wątroby oraz u 31,5% chorych z marskością wątroby. [79]

W 2016 roku opublikowano badanie obserwacyjne (*Kobayashi 2016*) z udziałem 77 chorych, którzy uzyskali SVR po terapii DAA oraz 528 chorych, którzy uzyskali SVR po terapii PR. W trakcie 4-letniego okresu obserwacji chorych leczonych DAA u 2 pacjentów (2,6%) wykryto HCC, podczas gdy w trakcie 7-letniego okresu obserwacji chorych leczonych PR HCC wykryto u 12 osób (2,3%). [80]

W świetle powyższych badań, można wnioskować, że SVR jest właściwym predyktorem korzystnego rokowania pacjentów i stanowi wiarygodny punkt końcowy w badaniach dotyczących nowych terapii w leczeniu pWZW C.

Tabela 10.
Przeglądy systematyczne dotyczące występowania powikłań odległych pWZW C w zależności od osiągnięcia SVR

Autor	Cel	Źródła informacji medycznej (data przeszukania)	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Simmons 2015 [81]	Określenie wpływu uzyskania SVR na długoterminową śmiertelność pacjentów w porównaniu z osobami, które nie odpowiedziały lub miały nawrót po leczeniu przeciwwirusowe	PubMed, EMBASE, doniesienia konferencyjne (EASL, AASLD, Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections, International AIDS Conference)	Metaanaliza 31 badań (33 360)	Pacjenci, którzy osiągnęli SVR w porównaniu z chorymi, którzy nie uzyskali SVR, mają znacznie niższe 5-letnie wskaźniki śmiertelności (w populacji ogólnej: 1,98% vs 7,75%, w populacji z marskością wątroby: 4,90% vs 15,88%, w populacji z koinfekcją HIV: 1,49% vs 11,44%).

Autor	Cel	Źródła informacji medycznej (data przeszukania)	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Smith-Palmer 2014 [78]	Określenie długoterminowych klinicznych i ekonomicznych korzyści związanych z uzyskaniem przez pacjentów SVR	MEDLINE, EMBASE, Cochrane	34 ^a (>24 000)	Pacjenci, którzy osiągają SVR mają znacznie mniejsze ryzyko związane z wystąpieniem HCC w porównaniu z pacjentami nieleczonymi lub tymi, którzy nie osiągnęli SVR
Morgan 2013 [76]	Określenie zależności między odpowiedzią na leczenie pWZW C a rozwojem raka wątrobowo komórkowego u pacjentów w każdym stopniu włóknienia wątroby	MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, CINAHL, Web of Science, and the Database of Abstracts of Reviews and Effectiveness (luty 2012)	30 (31 528)	Uzyskanie SVR po zakończeniu leczenia pWZW C u pacjentów w każdym stopniu włóknienia wątroby wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia raka wątrobowo komórkowego
Singal 2010 [75]	Określenie poziomu zachorowalności i śmiertelności związanej z chorobami wątroby u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (pacjenci z zaawansowanym stopniem włóknienia i niewyrównana marskością wątroby)	MEDLINE	Metaanaliza 26 badań (bd)	U pacjentów z pWZW C ze znacznym stopniem włóknienia wątroby, którzy nie osiągają SVR występuje zwiększone ryzyko zachorowalności na choroby wątroby i związane z tymi chorobami ryzyko zgonu

a) Do przeglądu zakwalifikowano łącznie 62 badania. Liczba 34 odnosi się do badań dotyczących powikłań odległych pWZW C w zależności od osiągnięcia SVR.

2.7.4. Korelacja między SVR12 a SVR24

W celu oceny korelacji między SVR12 a SVR24 odnaleziono 2 retrospektywne analizy (*Chen 2013* i *Yoshida 2014*) dotyczące oceny poziomu korelacji między SVR12 i SVR24 w badaniach nad nowymi terapiami (DAA) w pWZW C (Tabela 11). Praca *Chen 2013* obejmowała 15 badań nad różnymi terapiami anty-HCV. Z kolei autorzy pracy *Yoshida 2014* ograniczyli analizę do 5 badań obejmujących terapię z zastosowaniem sofosbuwiru. W obu pracach **wykazano wysoką korelację między wymienionymi punktami końcowymi i uznano za zasadne stosowanie SVR12 jako równorzędnego z SVR24 w badaniach nad pWZW C.** [84, 85]

Przez wiele lat parametrem wykorzystywanym w badaniach klinicznych dotyczących leków stosowanych w leczeniu pWZW C było uzyskanie przez pacjenta SVR w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia (SVR24). **W ostatnim czasie zarówno EMA, jak i FDA dopuściły SVR12 jako parametr stosowany w badaniach klinicznych nad terapiami anty-HCV, kierując się wynikami świadczącymi o silnej korelacji pomiędzy SVR12 i SVR24. Ponadto, WHO w zaktualizowanych rekomendacjach z 2016 roku uznaje SVR12 jako standardowy parametr określający skuteczność terapii pWZW C.** Stosowanie punktu końcowego, który pozwala na uzyskanie wiarygodnych wyników w krótszym czasie przyspiesza rozwój i wdrażanie nowych terapii. [34, 85, 86]

Tabela 11.
Retrospektywne analizy dotyczące oceny korelacji między SVR12 i SVR24

Autor	Cel	Populacja	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Chen 2013 [84]	Analiza korelacji między SVR12 i SVR24	Pacjenci zakażeni HCV o genotypie 1–6 przyjmujący różne schematy leczenia (IFN, PEG IFN, RBV, DAA)	15 RCT (13 599)	Wykazano ścisłą zależność pomiędzy SVR12 i SVR24 ($\geq 98\%$). Uznano, że SVR12 może służyć jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych nad nowymi terapiami w pWZW C
Yoshida 2014 [85]	Ocena zgodności SVR ocenianych w różnych punktach czasowych	Pacjenci zakażeni HCV o genotypie 1–6, leczeni schematami zawierającymi SOF	5 RCT (863)	Wykazano ścisłą korelację pomiędzy SVR12 i SVR24 ($>99\%$). Uznano, że SVR12 może być skutecznie wykorzystywana jako miara skuteczności terapeutycznej leczenia pacjentów z pWZW C

3. REKOMENDACJE KLINICZNE W pWZW C (HCV GENOTYP 3)

W wyniku przeszukania literatury zidentyfikowano 14 dokumentów, zarówno polskich, jak i międzynarodowych, zawierających aktualne rekomendacje postępowania terapeutycznego w pWZW C wywołanym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby.

Tabela 12.
Zestawienie analizowanych dokumentów zawierających rekomendacje praktyki klinicznej w pWZW C

Nazwa towarzystwa/organizacji	Obszar/kraj	Rok publikacji	Ref.
Rekomendacje polskie			
Polska Grupa Ekspertów HCV (PGE HCV)	Polska	2016	[15]
Rekomendacje zagraniczne			
European Association for the Study of Liver Diseases (EASL)	Europa	2016	[25]
Association Francaise Pour L'etude du Foie (AFEF)	Francja	2016	[87]
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*	Niemcy	2016	[88]
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Wlk. Brytania	2015 / 2010	[89–93]
American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	USA	2016	[94]
Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center Program and the Office of Public Health (VA/OPH)	USA	2016	[95]
Canadian Association for the Study of the Liver (CASL)	Kanada	2015	[96]
Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement 2016 (rekomendacje stworzone przez wiele organizacji/towarzystw)	Australia	2016	[97]

* Dokument sporządzony we współpracy z innymi organizacjami m.in. z niemieckim Towarzystwem Patologii (niem. Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V, DGP.), Niemieckim Towarzystwem Wirusologii

3.1. Ogólne zasady leczenia pWZW C

Leczeniem przeciwko pWZW C powinni zostać objęci pacjenci niezależnie od stanu zaawansowania włóknienia i chorób współistniejących. Celem leczenia jest przede wszystkim eliminacja wirusa HCV z ustroju. Rozpoczęcie leczenia we wczesnych etapach choroby daje szansę lepszej skuteczności terapii. [15, 62] Decyzja o wyborze schematu terapeutycznego powinna uwzględniać aktualną dostępność, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa i zostać podjęta po poinformowaniu pacjenta o czasie trwania terapii, potencjalnych zdarzeniach niepożądanych i konieczności przestrzegania zalecanego reżimu leczenia oraz zasadach kontynuowania i przerywania terapii. [15, 62] Podstawę doboru najodpowiedniejszego schematu leczenia stanowi genotyp HCV, który powinien zostać oznaczony przed rozpoczęciem terapii. [98, 99]

3.2. Rekomendacje polskie

PGE HCV 2016

U chorych z HCV GT3 zaleca się zastosowanie 12-tygodniowej terapii trójlekowej SOF + PR. W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji IFN α (Tabela 13), a także u chorych po przeszczepie wątroby rekomenduje się terapię SOF + RBV przez 24 tyg. [15]

U chorych nieskutecznie leczonych schematem SOF + PR lub SOF + RBV z zaawansowanym włóknieniem wątroby należy zastosować 24-tygodniową terapię DCV + SOF + RBV lub SOF/LDV + RBV lub 12-tygodniowe leczenie z zastosowaniem GZR/EBR + SOF. [15]

U dzieci, które ukończyły 3 rok życia rekomendowane jest stosowanie schematu PR przez 24 tyg. Terapię tę można również rozważyć u dotychczas nieleczonych dorosłych z niewielkim zaawansowaniem włóknienia wątroby. [15]

Tabela 13.
Przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii IFN α i kryteria nietolerancji podczas terapii IFN α [15]

Przeciwwskazania do terapii IFN α	Kryteria nietolerancji IFN α
<ul style="list-style-type: none">• nadwrażliwość na IFN lub na którąkolwiek substancję pomocniczą stwierdzoną w wywiadzie,• niewyrównana marskość wątroby,• zapalenie wątroby lub inna choroba o etiologii autoimmunologicznej,• stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu,• pacjenci zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby,• ciężka, a zwłaszcza niestabilna choroba serca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją kardiologiczną,• zespół metaboliczny, a także trudna do leczenia cukrzyca, potwierdzone przez endokrynologa,• udokumentowane badaniem psychiatrycznym: depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze,• choroby tarczycy ze stwierdzonymi nieprawidłowymi wartościami TSH,• niedokrwistość,• małopłytkowość <90 000/μL,• bezwzględna liczba neutrofilów <1500/μL.	<p>Nietolerancję IFN można stwierdzić w momencie wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none">• nadwrażliwość na interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,• schorzenia autoimmunologiczne,• zaostrzenie istniejącej uprzednio choroby towarzyszącej,• obniżenie wyjściowej masy ciała >20%,• depresja, myśli lub próby samobójcze,• zaburzenia czynności tarczycy,• stężenie hemoglobiny <8,5 mg%• małopłytkowość <50 000/μL,• bezwzględna liczba neutrofilów <500/μL.

3.3. Rekomendacje zagraniczne

EASL 2016

U osób bez marskości wątroby rekomenduje się stosowanie schematu **DCV + SOF** przez 12 tyg (pacjenci uprzednio nieleczeni) lub 12-tygodniowego schematu **DCV + SOF + RBV** (pacjenci uprzednio leczeni). W przypadku braku potwierdzenia polimorfizmu NS5A RAS Y93H (o ile został przeprowadzony odpowiedni test), pacjenci uprzednio leczeni powinni otrzymywać 12-tygodniowy schemat DCV + SOF. Innymi zalecanymi przez EASL opcjami terapeutycznymi dla pacjentów bez marskości wątroby jest schemat SOF/velpataswir (pacjenci uprzednio nieleczeni) lub SOF/velpataswir+ RBV (pacjenci uprzednio leczeni) stosowane przez 12 tyg. (w przypadku zarówno pacjentów uprzednio leczonych jak

i nieleczonych z oznaczonym brakiem polimorfizmu NS5A RAS Y93H nie zaleca się dodawania do schematu RBV). [25]

Schemat SOF + RBV jest uważany przez EASL za suboptymalnie skuteczny w populacji pacjentów zakażonych HCV GT3 i nie zaleca się jego stosowania. Wyjątkiem jest sytuacja, gdy nie ma możliwości zastosowania wyżej rekomendowanych schematów SOF+ DCV lub SOF/velpatasvir. W tej sytuacji dopuszcza się także zastosowanie schematów SOF + PR lub PR. [25]

Ponadto, w populacji zakażonej HCV GT3 nie rekomenduje się stosowania takich schematów jak SOF + LDV, PR + SMV, SOF + SMV, PTV/r/OBV oraz PTV/r/OBV/DSV. [25]

AFF 2016

W populacji osób bez marskości wątroby zaleca się stosowanie schematu **DCV + SOF** przez 12 tyg. Dodatkowo jako opcję alternatywną wskazuje się schemat SOF + velpatasvir. [87]

U chorych z HCV GT3 nie zaleca się stosowania schematu SOF + LDV. [87]

DGVS 2016

U pacjentów bez marskości wątroby zalecany jest dwulekowy schemat DCV + SOF stosowany przez 12 tygodni. Zalecaną opcją leczenia takich pacjentów jest również stosowany przez 12 tygodni schemat SOF + velpatasvir. [88]

NICE 2015

Schemat **DCV + SOF** jest rekomendowany do stosowania przez 12 tygodni w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji IFN α niezależnie od historii leczenia u pacjentów bez marskości wątroby, ale z obecnością włóknienia wątroby znacznego stopnia. [89–93]

Schemat SOF + PR jest zalecany niezależnie od występowania marskości wątroby u chorych uprzednio leczonych przeciwwirusowo, natomiast u chorych uprzednio nieleczonych powinien być stosowany tylko, wówczas gdy występuje marskość wątroby. [89–93]

Utrzymano w ważności rekomendacje dotyczące leczenia schematem PR, który zaleca się u pacjentów zarówno uprzednio nieleczonych leczonych, jak i leczonych nieskutecznie lub u których wystąpił nawrót choroby. [89–93]

AASLD 2016

W populacji osób uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo bez marskości zaleca się stosowanie schematu **DCV + SOF** przez 12 tyg. [94] Ponadto, niezależnie od występowania marskości wątroby, u pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania IFN zalecany jest schemat SOF + PR przez 12 tyg.

Natomiast u chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją IFN, a także z przeciwwskazaniami do DCV zaleca się 24-tygodniowy schemat SOF + RBV. [94]

Dla pacjentów bez marskości wątroby, po niepowodzeniu leczenia schematem PR rekomenduje się stosowanie 12-tygodniowego schematu **DCV + SOF** lub ewentualnie schematu SOF + PR, o ile nie występują przeciwwskazania do IFN. [94]

Pacjenci po niepowodzeniu terapii SOF + RBV z obecnością przeciwwskazań do stosowania IFN powinni być leczeni 24-tygodniowym schematem **DCV + SOF + RBV**, natomiast pacjenci bez takich przeciwwskazań powinni otrzymać 12-tygodniowy schemat SOF + PR. [94]

Terapia PR, monoterapia PEG IFN α czy RBV oraz terapie oparte na TLV, BOC i SMV są niezalecane do stosowania w terapii pacjentów z HCV GT3. [94]

VA/OPH 2016

Schemat trójlekowy SOF + LDV + RBV stosowany przez 12 tyg. jest rekomendowany w populacji pacjentów bez marskości wątroby, zaznaczono jednak, że nie uzyskał on dopuszczenia przez FDA. Schematy **DCV + SOF** (12 tyg.), SOF + PR (12 tyg.) oraz SOF + RBV (24 tyg.) są rekomendowane w populacji pacjentów bez marskości wątroby jako opcje alternatywne. [95]

CASL 2015

Schematem zalecanym niezależnie od występowania marskości wątroby jest SOF + RBV przez 24 tyg. Alternatywną opcją leczenia, także niezależnie od obecności marskości wątroby, jest bezinterferonowy trójlekowy schemat SOF + LDV + RBV stosowany przez 12 tyg. lub schemat SOF + PR stosowany przez 12 tyg. [96]

Nie rekomenduje się terapii PR w populacji z marskością wątroby. Ponadto nie zaleca się schematów: SOF + SMV, PR w skojarzeniu z inhibitorami proteazy (np. TLV, BOC, SMV), a także schematu PTV/r/OBV/DSV + RBV. [96]

Rekomendacje australijskie (GESA, ASHM, AHA, ASID)

W populacji pacjentów bez marskości wątroby zalecany jest 12-tygodniowy schemat **DCV + SOF**. Pozostałymi rekomendowanymi schematami są SOF + PR stosowany przez 12 tyg. (zwłaszcza u chorych, u których schematy zawierające DAA I linii okażą się nieskuteczne) oraz SOF + RBV stosowany przez 24 tyg. [97]

3.4. Podsumowanie rekomendacji praktyki klinicznej

Rekomendacje praktyki klinicznej w pWZW C są opracowywane z uwzględnieniem zarówno historii leczenia pacjenta, zaawansowania włóknienia wątroby, jak i obecności przeciwwskazań/nietolerancji IFN.

W terapii pWZW C o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby najczęściej rekomendowanymi schematami są:

- **DCV + SOF**,
- DCV + SOF + RBV,
- SOF + LDV + RBV,
- SOF + PR,
- SOF + RBV. [25, 27, 88–93, 96, 98–101]

Na tle nowych i innowacyjnych opcji terapeutycznych, do niedawna standardowe schematy leczenia jak PR czy monoterapia IFNa tracą na znaczeniu i nie są rekomendowane w leczeniu zakażenia HCV o genotypie 3 (AASLD, CASL, EASL). Polskie rekomendacje zalecają stosowanie PR jako schemat do rozważenia u dzieci powyżej 3 lat oraz u dorosłych z niewielkim zaawansowaniem włóknienia. Niektóre dokumenty wskazują, że terapia PR wiąże się z niższą skutecznością w porównaniu ze schematami zawierającymi DAA, a także generuje większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. [25, 96, 98, 100]

Do schematów zaopiniowanych jednoznacznie negatywnie w terapii HCV o genotypie 3 należą m. in. terapie oparte na inhibitorach proteaz tj. SMV, BOC, TVR oraz monoterapia DAA lub RBV (AASLD, CASL, EASL). [25, 96, 98, 100]

4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny leków stosowanych w pWZW C wywołanym HCV GT3

Leki stosowane w leczeniu pWZW C wywołanego HCV GT3 (w tym u chorych bez marskości wątroby) zestawione poniżej (Tabela 14) są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach dwóch programów lekowych:

- B.2: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B 18.2),
- B.71: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10: B 18.2). [102]

Tabela 14.
Status rejestracyjny i refundacyjny leków stosowanych w leczeniu pWZW C wywołanego HCV GT3

Lek	Dopuszczenie do obrotu na terenie Polski [103]	Refundacja w Polsce [102]	Produkt leczniczy objęty refundacją (Programy lekowe B.2 oraz B.71) [102]
We wskazaniu pWZW C wywołane HCV GT3			
DCV	TAK [70]	NIE	ND
IFN naturalny	TAK [104]	TAK	Alfareone
LDV + SOF	TAK [105]	NIE	ND
PEG IFN α -2a	TAK [106]	TAK	Pegasys
PEG IFN α -2b	TAK [107, 108]	TAK	PegIntron
REK IFN α -2a	TAK [109]	TAK	Roferon-A
REK IFN α -2b	TAK [110]	TAK	IntronA
RBV	TAK [111, 112]	TAK	Copegus, Rebetol
SOF	TAK [113]	TAK	Sovaldi

SOF – sofosbuiwir, PEG IFN α – pegylowany interferon α ; REK IFN α – rekombinowany interferon α ; RBV – rybawiryna

4.2. Schematy terapeutyczne refundowane w pWZW C wywołanym HCV GT 3 w Polsce

4.2.1. Program lekowy B.2: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B 18.2)”

Do programu kwalifikowani są pacjenci w wieku >3 r.ż., chorzy na pWZW C i spełniający poniższe kryteria:

- obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej;
- obecność przeciwciał anti-HCV;

- zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby określone z wykorzystaniem elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub określone z wykorzystaniem biopsji wątroby. [102]

Do programu kwalifikowani są chorzy >3 r.ż. z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby. U chorych w wieku od 3 do 5 roku życia stosuje się wyłącznie PEG IFN α -2b lub REK IFN α -2b, natomiast u chorych powyżej 5 roku życia stosuje się PEG IFN α -2a lub PEG IFN α -2b lub REK IFN α -2b. [102]

W ramach programu lekowego B.2 dostępnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu pWZW C wywołanego HCV GT3 są: **terapia dwulekowa oparta na IFN** (pegylowanym, rekombinowanym lub naturalnym) **w skojarzeniu z RBV** oraz **monoterapia IFN**. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii objętych tym programem lekowym dotyczące pacjentów z HCV GT3 przedstawia Tabela 15. [102]

4.2.2. Program lekowy B.71: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10: B 18.2)”

Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. z przewlekłym WZW C oraz spełniający następujące kryteria:

- obecność HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej,
- obecność przeciwciał anti-HCV,
- stwierdzenie włóknienia wątroby określonego z wykorzystaniem elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub określonego z wykorzystaniem biopsji wątroby. [102]

Do programu kwalifikowani są również chorzy, u których stwierdzono przeciwwskazania do leczenia IFN lub nietolerancję wcześniejszej terapii IFN, a także chorzy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby. [102]

W ramach programu lekowego B.71 dostępnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu pWZW C wywołanego HCV GT3 są schematy **SOF + RBV** oraz **SOF + PR**. Stosowanie poszczególnych leków w obrębie schematów terapeutycznych należy prowadzić zgodnie z charakterystykami poszczególnych produktów leczniczych. [102]

Tabela 15.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” dotyczący pacjentów z HCV GT3 [102]

Interferon	Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia	Schemat lekowy	Populacja wg programu lekowego	Czas trwania leczenia
PEG IFN α	<ul style="list-style-type: none"> Przewlekłe zapalenie wątroby lub wyrównana marskość wątroby; Pozawątrobowa manifestacja zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym. 	Monoterapia	Pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> dializowani; przed i po przeszczepach narządowych; z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na RBV. 	x
		PR (PEG IFN α + RBV)	Pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> nieleczeni uprzednio interferonami; z nawrotem zakażenia; u których terapia REK IFNα lub REK IFNα + RBV okazała się nieskuteczna; przed i po przeszczepach narządowych; u których terapia PEG IFN innego typu okazała się nieskuteczna jedynie w przypadku obserwowanej progresji choroby. 	Czas trwania terapii (GT3): 24 tyg. Niezależnie od genotypu, przy współistniejącym zakażeniu HIV lub HBV: 48 tygodni. U chorych z włóknieniem wątroby powyżej 2 punktów w skali Scheuer'a lub odpowiadającemu temu stopniowi włóknieniu wątroby w innej skali lub manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV terapię kontynuuje się do 48 tygodni.
REK IFN α	<ul style="list-style-type: none"> Przeciwwskazania do stosowania PEG IFN (REK IFNα w leczeniu WZW C u dorosłych jest stosowany tylko w przypadku niemożności zastosowania PEG IFNα); Nietolerancja lub działania niepożądane po stosowaniu PEG IFN; Przeciwwskazania do zastosowania PEG IFNα -2b u chorych poniżej 18 r.ż. U chorych od 3 do 18 r.ż. stosuje się REK IFN α -2b po spełnieniu przez nich łącznie następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia; brak cech dekompensacji czynności wątroby; stwierdzenie obecności HCV-RNA w surowicy; stwierdzenie obecności przeciwciał anty HCV w surowicy. 	Monoterapia	Pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> dializowani; przed lub po przeszczepach narządowych; z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na RBV. 	Czas trwania terapii u pacjentów powyżej 18 r.ż. zgodnie z ChPL.
		REK IFN α + RBV	Pozostali pacjenci, kwalifikujący się do leczenia REK IFN α i nie wymienieni jako kwalifikujący się do leczenia monoterapią REK IFN α .	

Interferon	Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia	Schemat lekowy	Populacja wg programu lekowego	Czas trwania leczenia
IFN naturalny	<ul style="list-style-type: none"> Niepowodzenie terapeutyczne po leczeniu PEG IFN lub REK IFN i potwierdzona celowość ponownego rozpoczęcia leczenia; Nietolerancja i inne zdarzenia niepożądane po stosowaniu PEG IFN lub REK IFN; Zaawansowane włóknienie lub wyrównana marskość wątroby. 	wg ChPL	x	Czas trwania leczenia zgodnie z ChPL

Tabela 16.

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10: B 18.2)” dotyczące pacjentów z HCV GT3 [102]

Lek	Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia	Schemat lekowy	Populacja wg programu lekowego	Czas trwania leczenia
SOF	<ul style="list-style-type: none"> Przewlekłe WZW C; Przeciwwskazania do leczenia IFN lub nietolerancja wcześniejszej terapii IFN; Pozawątrobową manifestacja zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym. 	SOF + RBV	Pacjenci z przewlekłym WZW C z obecnymi: <ul style="list-style-type: none"> HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej; przeciwciałami anti-HCV; włóknieniem wątroby określonym przy użyciu elastografii wątroby lub biopsji wątroby; potwierdzonym genotypem 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV. 	Czas trwania leczenia zgodnie z ChPL
		SOF + PR	Pacjenci, u których stwierdzono przeciwwskazania/nietolerancję IFN. Pacjenci z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV.	

5. REKOMENDACJE AGENCJI HTA

Poniżej zaprezentowano rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii pacjentów z pWZW C wywołanym HCV GT3 (Tabela 17). Przedstawione zalecenia finansowe odnaleziono w wyniku przeszukania stron agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą, tj. w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Francji (HAS) i Kanadzie (CADTH).

Daklataswir

Zagadnienie finansowania DCV było przedmiotem oceny wszystkich zagranicznych agencji HTA, które pozytywnie zaopiniowały ocenianą terapię.

Agencja **NICE rekomenduje** wprowadzenie leczenia opartego na DCV w populacji osób z przeciwwskazaniem lub nietolerancją IFN, u których występuje wyrównana marskość wątroby (DCV + SOF + RBV) i u chorych bez marskości wątroby ze znacznym stopniem włóknienia wątroby (DCV + SOF). Z kolei, **SMC pozytywnie zaopiniował** DCV w terapii skojarzonej z SOF oraz RBV w populacji chorych na pWZW C z wyrównaną marskością wątroby i / lub z historią wcześniejszego leczenia. Podobną rekomendację udzieliła **australijska agencja PBAC** w leczeniu pWZW C u pacjentów wyrównaną marskością wątroby, jednak zalecany schemat nie obejmuje RBV (DCV + SOF). **Pozytywną rekomendację** DCV, również w skojarzeniu z SOF, przyznała agencja **CADTH** w populacji uprzednio leczonych pacjentów z pWZW C wywołanym HCV GT3 bez marskości wątroby. Natomiast **agencja HAS, która pozytywnie zaopiniowała** DCV w skojarzeniu z SOF +/- RBV w leczeniu pacjentów z pWZW C wywołanym HCV GT3, rekomenduje również podawanie schematów z użyciem DCV pacjentom z włóknieniem wątroby w stopniu $\geq F2$, a także niezależnie od zwłóknienia wątroby, w przypadku pacjentów:

- po przeszczepach lub oczekujących na transplantację narządu,
- poddawanych hemodializie,
- ze współistniejącym zakażeniem HIV,
- z manifestacjami pozawątrobowymi WZW C,
- z czynnikami wysokiego ryzyka szybkiej progresji choroby wątroby (nadmiernie spożywających alkohol, mających zespół metaboliczny, współzakażonych innym wirusem wykazującym tropizm do komórek wątrobowych). [91, 114–117]

Sofosbuwir

Zasadność finansowania SOF była oceniana przez wszystkie rozpatrywane agencje HTA. Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację finansowania leczenia pWZW C z genotypem 2–6. Wszystkie

analizowane zagraniczne agencje pozytywnie zaopiniowały stosowanie SOF w leczeniu pWZW C wywołanym wirusem HCV o genotypie 3:

- agencja NICE – w skojarzeniu z:
 - PR u pacjentów z marskością wątroby, niezależnie od historii wcześniejszego leczenia:
 - RBV u pacjentów leczonych i nieleczonych z marskością wątroby oraz z przeciwwskazaniem lub nietolerancją IFN;
- agencja SMC – w skojarzeniu z RBV w leczeniu chorych z przeciwwskazaniem lub nietolerancją schematów opartych o IFN,
- agencja HAS – w skojarzeniu z PR lub RBV w szczególności priorytetowo u pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 3. lub 4.,
- agencja CADTH – w skojarzeniu z RBV w populacji pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 3. lub 4. i z historią leczenia PR lub przeciwwskazaniem do leczenia PR,
- agencja PBAC – w skojarzeniu z PR w populacji pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby, niezależnie od historii wcześniejszego leczenia, a także w skojarzeniu z RBV niezależnie od historii wcześniejszego leczenia. [118, 90, 119–122]

Sofosbuiwir + ledipaswir

Terapia SOF + LDV w skojarzeniu z RBV została pozytywnie zaopiniowała przez agencję SMC w populacji pacjentów z pWZW C wywołanym HCV o genotypie 3 z przeciwwskazaniami lub nietolerancją IFN. Również agencja HAS ustosunkowała się pozytywnie do finansowania SOF + LDV, którą to opcję terapeutyczną w szczególności zaleca u pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F2, F3 lub F4 oraz pacjentom zakażonym HCV GT3, którzy wymagają wczesnego rozpoczęcia leczenia. Agencja NICE wystawiła negatywną ocenę dla schematu SOF + LDV zarówno dla chorych nieleczonych, jak i uprzednio leczonych. Pozostałe agencje nie oceniały kwestii stosowania SOF + LDV w leczeniu pWZW C wywołanym HCV GT3. [92, 123, 124]

Elbaswir/grazoprewir

Kanadyjska agencja CADTH pozytywnie odniosła się do finansowania terapii z zastosowaniem EBR i GZR w skojarzeniu z SOF. Terapia z zastosowaniem EBR i GZR jest obecnie w trakcie oceny przez NICE oraz SMC. [125, 126]

Tabela 17.
Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w leczeniu WZW C wywołanego HCV o genotypie 3

Substancja czynna	AOTMI	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
DCV	x	P [91]	P [114]	P [116]	P [117]	P [115]
SOF	N [118]	P [90]	P [119]	P [120]	P [122]	P [121]
SOF + LDV	x	N [92]	P [124]	P [123]	x	x
EBR/GZR	x	W toku [126]	W toku [127]	x	PR [125]	x

P – pozytywna rekomendacja, N – negatywna rekomendacja, x – brak wydanych rekomendacji

6. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH TERAPII

6.1. Daklataswir

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy (kod ATC: J05AX14). [70]

Mechanizm działania

Daklataswir jest inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A), wielofunkcyjnego białka będącego istotnym składnikiem kompleksu replikacji HCV. Daklataswir hamuje zarówno replikację wirusowego RNA, jak i tworzenie wirionu. [70]

Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana, zawierająca 30 mg, 60 mg, 90 mg daklataswiru (w postaci dichlorowodoru). Tabletka zawierająca 30 mg daklataswiru jest zielona, obustronnie wypukła, pięciokątna, o wymiarach 7,2 mm x 7,0 mm, tabletka ta ma wytłoczone oznakowanie „BMS” na jednej stronie i „213” na drugiej stronie. Tabletka zawierająca 60 mg daklataswiru jest jasnozielona, obustronnie wypukła, pięciokątna o wymiarach 9,1 mm x 8,9 mm, tabletka ta ma wytłoczone oznakowanie „BMS” na jednej stronie i „215” na drugiej stronie. Tabletka zawierająca 90 mg daklataswiru jest jasnozielona, obustronnie wypukła, okrągła, o średnicy 10,16 mm, tabletka ta ma wytłoczone oznakowanie „BMS” na jednej stronie i „0,11” na drugiej stronie. [70]

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Daklinza jest wskazany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych. [70]

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Daklinza powinno być rozpoczęte i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. [70]

Zalecana dawka produktu leczniczego Daklinza wynosi 60 mg raz na dobę; należy ją przyjmować doustnie, niezależnie od posiłków. [70]

Produkt leczniczy Daklinza musi być stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Daklinza należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych innych produktów stosowanych w danym schemacie leczenia.

Zalecane schematy i czas trwania leczenia w populacji docelowej podano poniżej (Tabela 18). [70]

Tabela 18.

Zalecane schematy i czas trwania leczenia skojarzonego produktem leczniczym Daklinza [70]

Genotyp HCV i populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania
Genotyp 3, pacjenci bez marskości wątroby	daklataswir + sofosbuwir	12 tygodni

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [70]

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi silnie indukującymi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i transporter glikoproteiny P (P-gp), przez co mogącymi doprowadzić do zmniejszonej ekspozycji i obniżenia skuteczności produktu leczniczego Daklinza. Do takich substancji należą m.in. fenytoina, karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, podawany ogólnoustrojowo deksametazon i preparaty ziołowe dziurawca (*Hypericum perforatum*). [70]

Zdarzenia niepożądane

W badaniach klinicznych z zastosowaniem daklataswiru (preparatu leczniczego Daklinza 60 mg raz na dobę) w połączeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną często i bardzo często występowały zdarzenia niepożądane zestawione poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daklataswiru (produktu leczniczego Daklinza) w połączeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną [70]

Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Ból głowy, nudności, zmęczenie, niedokrwistość;	Zmniejszenie apetytu, bezsenność, drażliwość, ból głowy, zawroty głowy, migrena, uderzenia gorąca, kaszel, duszność, duszność wysiłkowa, przekrwienie błony śluzowej nosa, nudności, biegunka, wymioty, bóle w nadbrzuszu, zaparcia, wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, suchość w jamie ustnej, świąd, suchość skóry, łysienie, wysypka, ból stawów, ból mięśni;

Status rejestracyjny

Daklataswir został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG dnia 22 sierpnia 2014 roku (produkt leczniczy Daklinza). [70]

Status refundacyjny

W Polsce daklataswir (produkt leczniczy Daklinza) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w terapii HCV w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10: B18.2)” zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia

28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku. [102]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 20.
Preparaty daklataswiru dostępne w Polsce [103]

Preparat	Wytwórca
Daklinza	Bristol-Myers Squ bb Pharma EEIG

6.2. Sofosbuwir

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy (kod ATC: J05AX15). [113]

Mechanizm działania

Sofosbuwir jest pan-genotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA–zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym ulegającym metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do utworzenia farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu urydyny (GS-461203), który może być przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator łańcucha. W teście biochemicznym GS-461203 hamował aktywność polimerazy rekombinowanego NS5B z HCV genotypu 1b, 2a, 3a i 4a z 50% stężeniem hamującym (ang. *inhibitory concentration*, IC₅₀) w zakresie od 0,7 do 2,6 µM. GS-461203 (czynny metabolit sofosbuwiru). Nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA, ani nie jest inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA. [113]

Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana, zawierająca 400 mg sofosbuwiru. Żółta tabletka powlekana w kształcie kapsułki, o wymiarach 20 mm x 9 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „7977” na drugiej stronie. [113]

Wskazania do stosowania

Sofosbuwir (produkt leczniczy Sovaldi) w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych. [113]

Dawkowanie i sposób podawania

Terapia sofosbuwirem (produkt leczniczy Sovaldi) powinna być rozpoczęta i kontrolowana przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z pWZW C. [113]

Zalecana dawka to jedna tabletką 400 mg, przyjmowana doustnie, raz na dobę z pożywieniem. Sofosbuwir (produkt leczniczy Sovaldi) należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sovaldi w monoterapii. [113]

Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się również z Charakterystykami Produktów Leczniczych innych preparatów stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Sovaldi.

Tabela 21.
Schemat dawkowania sofosbuwiru w kojarzeniu z zalecanymi produktami leczniczymi [113]

Populacja ^a	Schemat leczenia	Czas trwania terapii [tyg.]
Pacjenci z pWZW C genotypu 3	Sovaldi + rybawiryna + PEG IFN α	12 ^b
	Sovaldi + rybawiryna	24

a) Włącznie z populacją z koinfekcją HIV/HCV.

b) Należy rozważyć wydłużenie czasu trwania terapii do 24 tyg., zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem niższej odpowiedzi na leczenie interferonem (np. zaawansowane włóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL 28 (interleukina 28) B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie PEG IFN α i rybawiryną).

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [113]

Zdarzenia niepożądane

W badaniach klinicznych z zastosowaniem sofosbuwiru (produktu leczniczego Sovaldi) w połączeniu z RBV lub PEG IFN α i rybawiryną często i bardzo często występowały zdarzenia niepożądane zestawione poniżej (Tabela 22, Tabela 23). Zdarzenia niepożądane sofosbuwiru stosowanego w połączeniu z DCV \pm RBV zaprezentowano w Rozdz. 6.1. (Tabela 19). [70, 113]

Tabela 22.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sofosbuwiru (produktu leczniczego Sovaldi) w skojarzeniu z rybawiryną [113]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, bezsenność, ból głowy, nudności, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmęczenie, drażliwość	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej, niedokrwiłość, depresja, zaburzenia uwagi, duszność, duszność wysiłkowa, kaszel, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcia, niestrawność, łysienie, sucha skóra, świąd, ból stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni, gorączka, astenia

Tabela 23.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sofosbuwiru (produktu leczniczego Sovaldi) w skojarzeniu z PEG IFN α i rybawiryną [113]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie apetytu, bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, wysypka, świąd, ból stawów, ból mięśni, dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, drażliwość, ból, gorączka	Zmniejszenie masy ciała, depresja, lęk, pobudzenie, migrena, zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi, niewyraźne widzenie, duszność wysiłkowa, zaparcia, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, łysienie, sucha skóra, ból pleców, skurcze mięśni, ból w klatce piersiowej, astenia

Status rejestracyjny

Sofosbuwir został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Gilead Sciences International Ltd. dnia 16 stycznia 2014 roku (produkt leczniczy Sovaldi). [113]

Status refundacyjny

Obecnie sofosbuwir (produkt leczniczy Sovaldi) jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10: B18.2)” na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku. [102]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 24.

Preparaty sofosbuwiru dostępne w Polsce [103]

Preparat	Wytwórca
Sovaldi	Gilead Sciences Ltd.

6.3. Pegylowany interferon alfa-2a

Grupa farmakoterapeutyczna

Immunostymulanty, interferony (kod ATC: L03AB11). [106]

Mechanizm działania

Pegylowana postać IFN α -2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki IFN α -2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). PEG IFN α -2a (produkt Pegasys)

w warunkach *in vitro* wykazuje działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a. [106]

Postać farmaceutyczna

Produkt leczniczy Pegasys jest dostępny w formie roztworu do wstrzykiwań. Roztwór jest klarowny i bezbarwny do jasnożółtego. Dostępne w refundacji są następujące postacie farmaceutyczne:

- fiolka, zawierająca 135 µg PEG IFN α-2a w 1 ml roztworu,
- fiolka, zawierająca 180 µg PEG IFN α-2a w 1 ml roztworu,
- wstrzykiwacz (ampułkostrzykawka) zawierający 90 µg PEG IFN α-2a w 0,5 ml roztworu,
- wstrzykiwacz zawierający roztwór 135 µg/0,5 ml PEG IFN α-2a,
- wstrzykiwacz zawierający roztwór 180 µg/0,5 ml PEG IFN α-2a,
- ampułkostrzykawka 0,5 ml zawierająca roztwór 270 µg/ml PEG IFN α-2a,
- ampułkostrzykawka 0,5 ml zawierająca roztwór 360 µg/ml PEG IFN α-2a [102, 106]

Wskazania do stosowania

U dorosłych pacjentów produkt leczniczy Pegasys jest wskazany w połączeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C, u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby. [106]

Produkt Pegasys jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (pWZW B) z obecnością antygenu otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B (ang-HBeAg) i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością AIAT lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem i (lub) włóknieniem wątroby. [106]

Dawkowanie i sposób podawania

W czasie leczenia skojarzonego należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktów leczniczych, używanych w połączeniu z produktem leczniczym Pegasys. [106]

Monoterapia w leczeniu zapalenia wątroby typu C, powinna być brana pod uwagę wyłącznie w przypadku przeciwwskazań do zastosowania innych produktów leczniczych. [106]

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - leczenie dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych

U wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów zalecane jest stosowanie produktu leczniczego Pegasys w dawce 180 µg, podawanej jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda, w skojarzeniu z doustnie podawaną rybawiryną lub w monoterapii. [106]

Dawka rybawiryny zalecana w terapii skojarzonej z produktem Pegasys u pacjentów zakażonych genotypem 3 (niezależnie od poziomu wirerii) wynosi 800 mg. [106]

Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3, którzy mają wykrywalny HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie. Leczenie trwające jedynie przez 16 tygodni może być rozważone u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z niskim mianem wirusa ($\leq 800\,000$ IU/ml) przed leczeniem, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny. [106]

Zalecany czas podawania produktu leczniczego Pegasys w monoterapii wynosi 48 tygodni. [106]

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - leczenie dorosłych pacjentów uprzednio leczonych

Dla dorosłych pacjentów uprzednio leczonych zalecaną dawką produktu leczniczego Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 μ g podawane jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Dla pacjentów < 75 kg i ≥ 75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu powinni zakończyć leczenie. Zalecany całkowity czas trwania terapii to 48 tygodni. [106]

Dorośli pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV zalecaną dawką produktu leczniczego Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 μ g 1 raz w tygodniu podskórnie przez okres 48 tygodni. Dla pacjentów zarażonych wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała < 75 kg i ≥ 75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1 powinni otrzymywać 800 mg rybawiryny na dobę. Czas terapii krótszy niż 48 tygodni nie jest wystarczająco zbadany. [106]

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, IFN α lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Pegasys,
- zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby,
- wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niewystarczająco kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy,
- współistniejące zakażenie HIV-HCV i marskość wątroby lub zmiany ≥ 6 w skali Child-Pugh (chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej było wywołane przez atazanawir i indynawir),
- leczenie skojarzone z telbivudyną,
- noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w produkcie alkoholu benzylowego,
- u dzieci i młodzieży występowanie lub stwierdzone w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze. [106]

Zdarzenia niepożądane

Częste i bardzo częste zdarzenia niepożądane zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys pacjentów zakażonych wirusem HBV lub HCV lub w terapii skojarzonej z rybawiryną pacjentów zakażonych HCV w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.

Częste i bardzo częste zdarzenia niepożądane zgłaszane podczas monoterapii PEG IFN α -2a (produktem leczniczym Pegasys) pacjentów zakażonych wirusem HBV albo HCV lub w połączeniu z rybawiryną raportowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu [106]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Anoreksja, depresja*, niepokój, bezsenność*, ból głowy, zawroty*, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka*, nudności*, ból brzucha*, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze*, ból*, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*, drażliwość*	Zapalenie oskrzeli, zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenie drożdżakowi jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej, małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, agresja, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, omdlenia, migrena, zaburzenia pamięci, osłabienie, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, niewyraźne widzenie, ból oczu, zapalenie oczu, zeszkornienie spojówek, zawroty głowy, ból uszu, tachykardia, obrzęki obwodowe, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła, wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, suchość błony śluzowej jamy ustnej, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, wysypka, wzmożone pocenie się, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, bóle karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni, impotencja, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała

*Te zdarzenia niepożądane występowały często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów z pWZW B leczonych PEG IFN α -2a w monoterapii.

Status rejestracyjny

PEG IFN α -2a został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Roche Registration Limited dnia 20 czerwca 2002 roku. Pozwolenie przedłużono 20 czerwca 2007 roku (produkt leczniczy Pegasys). [106]

Status refundacyjny

Obecnie produkt leczniczy Pegasys jest finansowany ze środków publicznych w ramach dwóch programów lekowych „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10: B18.1)” oraz „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku. [102]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 26.

Preparaty PEG IFN α -2a dostępne w Polsce [103]

Preparat	Wytwórca
Pegasys	Roche Pharma AG

6.4. Pegylowany interferon alfa-2b

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunostymulujące. Interferony (kod ATC: L03AB10). [107, 108]

Mechanizm działania

Interferony działają przez łączenie się ze specyficznymi receptorami błonowymi znajdującymi się na powierzchni komórek. Badania innych interferonów wykazały ich specyfikę gatunkową. Po połączeniu z błoną komórkową interferon zapoczątkowuje ciąg wewnątrzkomórkowych reakcji obejmujących indukcję niektórych enzymów. Uważa się, że proces ten przynajmniej częściowo warunkuje różne rodzaje komórkowych odpowiedzi na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusa w komórkach zakażonych wirusami, hamowanie proliferacji komórek oraz działania immunomodulujące, takie jak zmiana aktywności fagocytarnej makrofagów i nasilenie specyficznej cytotoksyczności limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każde z wymienionych działań lub wszystkie razem mogą warunkować lecznicze działania interferonu. [107, 108]

Postać farmaceutyczna

Produkt leczniczy PegIntron jest dostępny w postaci zestawu składającego się z proszku i rozpuszczalnika, do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym. Każdy zestaw zawiera biały proszek (PEG IFN α -2b) oraz przejrzysty i bezbarwny rozpuszczalnik w następujących proporcjach:

- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 0,05 mg/0,5 ml,
- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 0,08 mg/0,5 ml,
- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 0,1 mg/0,5 ml,
- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 0,12 mg/0,5 ml,
- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 0,15 mg/0,5 ml. [102, 107, 108]

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną i boceprewirem (terapia trójlekowa) wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1 u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i powyżej) z wyrównaną chorobą wątroby zarówno wcześniej nieleczonych jak i po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. [107, 108]

Produkt leczniczy PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną (terapia dwulekowa) jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych wcześniej nieleczonych pacjentów, w tym u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby oraz

u dorosłych pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie skojarzone interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) z rybawiryną lub leczenie interferonem w monoterapii. [107, 108]

Monoterapia IFN jest wskazana głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania. [107, 108]

Produkt leczniczy PegIntron jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i powyżej) z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA), w tym pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby. [107, 108]

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem leczniczym PegIntron, należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych innych produktów stosowanych w danym schemacie leczenia. [107] Monoterapia interferonem, w tym produktem leczniczym PegIntron, jest wskazana głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania. [107, 108]

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy PegIntron należy podawać raz w tygodniu, podskórnie. Dawkowanie u dorosłych zależy od tego, czy stosuje się leczenie skojarzone (terapia dwulekowa lub trójlekowa), czy monoterapię. Terapia dwulekowa (PR) przeznaczona jest dla wszystkich pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i powyżej. Terapia trójlekowa (PegIntron z rybawiryną i boceprewirem): przeznaczona dla wszystkich pacjentów dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym zakażeniem wirusem genotypu 1. [107, 108]

U pacjentów dorosłych stosuje się produkt leczniczy PegIntron (PEG IFN α -2b) w dawce 1,5 μ g/kg mc./tydzień w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsułek. Rybawirynę w kapsułkach podaje się codziennie, doustnie, z jedzeniem, w dwóch podzielonych dawkach (rano i wieczorem) i całkowitą dawką dobową wynoszącą 800/1000/1200/1400 mg zależnie od wagi pacjenta, odpowiednio \leq 64 kg, 65–80, 81–105 oraz >105 kg. [107, 108]

Czas trwania leczenia dla terapii trójlekowej jest określony w ChPL dla boceprewiru. [107, 108]

U pacjentów wcześniej nieleczonych poddanych terapii dwulekowej (PegIntron z rybawiryną) zarażonych HCV genotypu 1, u których w 12 tygodniu leczenia brak oznaczalnego HCV RNA, należy kontynuować leczenie przez dalsze dziewięć miesięcy (tj. łącznie 48 tygodni). Pacjentów, u których po 12 tygodniach leczenia będzie oznaczalne HCV-RNA, ale wystąpi zmniejszenie HCV-RNA o \geq 2 log w porównaniu z wartością początkową, należy poddać ponownej ocenie w 24. tygodniu leczenia. U pacjenta, u którego w tym punkcie czasowym HCV-RNA będzie nieoznaczalne, należy zastosować pełen kurs leczenia (tj. w sumie 48 tygodni). Natomiast, jeżeli w 24. tygodniu leczenia HCV-RNA będzie w dalszym ciągu wykrywalne, należy rozważyć przerwanie leczenia. [107, 108]

W przypadku HCV genotypu 2 i 3, zaleca się, aby pacjentów leczyć terapią dwulekową przez 24 tygodnie, z wyjątkiem pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV, których należy leczyć przez 48 tygodni. Uważa się, że pacjentów z wirusem o genotypie 4 jest trudniej leczyć, a ograniczone dane (n=66) wskazują, że czas leczenia jest porównywalny z czasem leczenia terapią dwulekową pacjentów o genotypie 1. [107, 108]

Zalecany czas trwania leczenia pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV wynosi 48 tygodni w terapii dwulekowej, niezależnie od genotypu. [107, 108]

Dla genotypu 1 zalecany czas trwania leczenia terapią dwulekową wynosi jeden rok, dla genotypu 2 lub 3 zalecany czas trwania leczenia to 24 tygodnie oraz 1 rok dla genotypu 4. [107, 108]

W monoterapii produkt leczniczy PegIntron (PEG IFN α -2b) podaje się w dawce 0,5 lub 1,0 μ g/kg mc./tydzień. Monoterapii produktem PegIntron nie badano u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV. [107, 108]

U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu, należy kontynuować leczenie przez okres co najmniej trzech kolejnych miesięcy (tj. łącznie 6 miesięcy). Decyzję o przedłużeniu leczenia do jednego roku należy podjąć w oparciu o inne czynniki prognostyczne (np. genotyp, wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie mostkowe). [107, 108]

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, jakikolwiek interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą będącą składnikiem preparatu leczniczego PegIntron
- ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich sześciu miesięcy,
- ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze,
- zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym lub inne choroby autoimmunologiczne w wywiadzie,
- ciężkie zaburzenie czynności lub zdekompensowana marskość wątroby,
- wcześniej stwierdzone choroby tarczycy nie poddające się leczeniu konwencjonalnymi metodami,
- padaczka i (lub) zaburzenie czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN),
- pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 w skali Child-Pugh,
- skojarzone stosowanie produktu leczniczego PegIntron z telbivudyną. [107, 108]

Zdarzenia niepożądane

W czasie badań klinicznych lub podczas monitorowania prowadzonego po wprowadzeniu leku do obrotu, u osób dorosłych zostały zgłoszone zdarzenia niepożądane, występujące u pacjentów

leczonych PEG IFN α -2b, w tym produktem PegIntron w postaci monoterapii lub produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną. Zdarzenia niepożądane zostały wymienione poniżej (Tabela 27).

Tabela 27.

Częste i bardzo częste zdarzenia niepożądane zgłoszone u osób dorosłych leczonych PEG IFN α -2b w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną [107, 108]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zakażenie wirusowe*, zapalenie gardła*, niedokrwistość, neutropenia, jadłowstręt, depresja, lęk*, labilność emocjonalna*, zaburzenia koncentracji, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, duszność*, kaszel*, wymioty*, nudności, bóle brzucha, biegunka, suche usta*, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, ból mięśni, ból stawów, ból kostno- mięśniowy, odczyn w miejscu wstrzyknięcia*, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, drażliwość, astenia, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, ból, zmniejszenie masy ciała	Zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hipokalcemia, hiperurykemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, agresja, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia, snu, zmniejszenie popędu płciowego, apatia, niezwykle sny, płaczliwość, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, splątanie, nerwoból, parestezje, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenia uwagi, drżenie, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, światłowstręt, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, ból oka, suche oko, upośledzenie lub utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, dysfonia, krwawienie z nosa, zaburzenie oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej języka i warg, krwawienia z dziąseł, zaparcia, wzdęcia, guzy krwawnicowe, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, zaburzenia dotyczące zębów, hiperbilirubinemia, powiększenie wątroby, łuszczyca, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, wyprysk, poty nocne, nadmierne pocenie się, trądzik, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci, zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, bóle piersi, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, zaburzenie czynności seksualnych, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie

*Częste zdarzenia niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zgłoszone w czasie badań klinicznych u pacjentów leczonych PEG IFN α -2b w monoterapii.

Status rejestracyjny

PEG IFN α -2b został dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited dnia 25 maja 2000 roku. Pozwolenie przedłużono 25 maja 2010 roku (produkt leczniczy PegIntron). [107]

Status refundacyjny

Obecnie produkt leczniczy PegIntron jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)” (szczegółowy opis programu lekowego zamieszczono w Rozdz. 4.2) na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku. [102]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 28.
Preparaty PEG IFN α -2b dostępne w Polsce [103]

Preparat	Wytwórca
PegIntron	SP Labo N.V.
ViraferonPeg	SP Labo N.V.

6.5. Rybawiryna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy, nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptyzy (kod ATC: J05AB04). [111, 112, 128]

Mechanizm działania

Rybawiryna jest syntetycznym analogiem nukleozydowym o wykazanym w badaniach *in vitro* działaniu przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Nie wiadomo jaki jest mechanizm przeciwwirusowego działania rybawiryny w skojarzeniu z PEG IFN α -2a/2b lub IFN α -2a/2b przeciwko HCV. [111, 112, 128]

Postać farmaceutyczna

Produkt leczniczy Copegus: Tabletki powlekane, bladioróżowa, płaska owalna z napisem RIB 200/400 po jednej stronie i ROCHE po drugiej. W obrocie dostępne są tabletki powlekane produktu leczniczego Copegus zawierające po 200 mg lub 400 mg rybawiryny. [111, 128]

Produkt leczniczy Rebetol dostępny jest w postaci kapsułek twardych lub płynu doustnego. Są to białe, nieprzezroczyste, twarde kapsułki oznakowane niebieskim tuszem. Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg rybawiryny. Roztwór natomiast jest przezroczysty, bezbarwny do blado- lub jasnożółtego, jest to roztwór doustny (40 mg/ml). [112]

Produkt leczniczy Ribavirin Mylan: Kapsułka twarda zawierająca 200 mg rybawiryny posiadająca biały, nieprzezroczysty korpus z zielonym nadrukiem „riba/200” i białe, nieprzezroczyste wieczko z zielonym nadrukiem „riba/200”. [129]

Produkt leczniczy Ribavirin Teva: Biała, nieprzezroczysta kapsułka twarda oznakowana niebieskim tuszem i zawierająca 200 mg. [130]

Produkt leczniczy Ribavirin Teva Pharma B.V.: Jasnoróżowa lub różowa tabletki powlekane (wytłoczeniem „93” na jednej stronie i „7232” na drugiej) zawierająca 200 mg rybawiryny. [131]

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rebetol w skojarzeniu z boceprewirem i PEG IFN α -2b (schemat trójlekowy), jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C), wywołanego zakażeniem wirusa genotypu 1, u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i powyżej) z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. [111, 112, 128]

W schemacie dwulekowym, produkt leczniczy Rebetol jest wskazany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego zakażeniem wirusem typu C u dorosłych, dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzieży. Może być stosowany jedynie jako część schematu leczenia skojarzonego z PEG IFN α 2b lub IFN α 2b. Nie wolno stosować produktu leczniczego Rebetol w monoterapii. [111, 112, 128]

U pacjentów (w wieku 18 lat lub powyżej) wcześniej nieleczonych, produkt Rebetol jest wskazany do stosowania:

- w ramach schematu trójleckowego – w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b i boceprewirem w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym wirusem o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby,
- w ramach schematu dwulekowego - w skojarzeniu z interferonem alfa - 2b lub peginterferonem alfa - 2b jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, którzy nie byli wcześniej leczeni, bez cech dekompensacji czynności wątroby, ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AIAT) i obecnością kwasu rybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV-RNA),
- w ramach schematu dwulekowego – w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w skojarzeniu z peginterferonem alfa - 2b u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby. [112]

U pacjentów (w wieku 18 lat lub powyżej) wcześniej leczonych, produkt Rebetol jest wskazany do stosowania:

- w ramach schematu trójleckowego – w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b i boceprewirem w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym wirusem o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby,
- w ramach schematu dwulekowego – w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną,
- w ramach schematu dwulekowego - w skojarzeniu z interferonem alfa-2b u pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie interferonem alfa stosowanym w monoterapii (pod koniec leczenia stwierdzono normalizację aktywności AIAT), i u których następnie doszło do nawrotu choroby. [112]

Produkt leczniczy Copegus przeznaczony jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, wyłącznie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. [111, 128]

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Copegus

Dawkę rybawiryny ustala się w zależności od masy ciała pacjenta, genotypu wirusa HCV oraz produktu leczniczego, który stosuje się w skojarzeniu z produktem Copegus. Kapsułki podaje się codziennie, doustnie, w dwóch dawkach podzielonych podawanych (rano i wieczorem) z posiłkiem. Ze względu na to, że rybawiryna może działać teratogenicznie, nie należy tabletek łączyć ani kruszyć. [111, 128]

Produkt leczniczy Copegus jest stosowany w terapii skojarzonej z PEG IFN α -2a, IFN α -2a lub lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. Dokładna dawka i długość leczenia zależą od rodzaju podawanego interferonu. [111, 128]

Zalecana dawka produktu leczniczego Copegus w terapii skojarzonej z poszczególnymi lekami została zestawiona w poniższej tabeli. [111, 128]

Tabela 29.
Zalecenie dotyczące dawkowania produktu leczniczego Copegus w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi [111, 128]

Produkt leczniczy stosowany w leczeniu skojarzonym	Dawka dobową Copegus	
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym	<75 kg = 1000 mg	
	≥75 kg = 1200 mg	
PegIFN α -2a z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym	<75 kg = 1000 mg	
	≥75 kg = 1200 mg	
PegIFN α -2a bez leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym	Genotyp 2/3 – pacjenci wcześniej nieleczeni; Genotyp 2/3/4 – pacjenci z współzakażeniem HIV	800 mg
	Genotyp 2/3 – pacjenci ponownie leczeni	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg
IFN α -2a bez leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym	<75 kg = 1000 mg	
	≥75 kg = 1200 mg	
PegIFN α -2b z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym	<65 kg = 800 mg	
	65-80 kg = 1000 mg	
	81-105 kg = 1200 mg	
	>105 kg = 1400 mg	

Długość leczenia zależy od produktu leczniczego stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Copegus oraz może zależeć od kilku czynników zależnych od pacjenta lub od wirusa, w tym od genotypu, występującego jednocześnie zakażenia, wcześniej stosowanego leczenia, odpowiedzi na leczenie. [111, 128]

Produkt leczniczy Rebetol

Produkt leczniczy Rebetol należy stosować w skojarzeniu z PEG IFN α -2b lub IFN α -2b (schemat dwulekowy) lub u osób dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym wirusem o genotypie 1 w skojarzeniu z boceprewirem i PEG IFN α -2b (schemat trójlekowy). [112]

U osób dorosłych dobową dawkę produktu leczniczego Rebetol ustala się w zależności od wagi pacjenta:

- 800 mg dla masy ciała < 65 kg,
- 1000 mg dla masy ciała 65–80 kg,
- 1200 mg dla masy ciała 81–105 kg,
- 1400 mg dla masy ciała > 105 kg. [112]

Kapsułki podaje się codziennie, doustnie, w dwóch dawkach podzielonych i podawanych (rano i wieczorem) z posiłkiem. Dla pacjentów wcześniej nie leczonych, czas trwania leczenia, w schemacie trójlekowym jest opisany w ChPL boceprewiru. [112]

W schemacie dwulekowym zawierający PEG IFN α -2b i produkt leczniczy Rebetol, u pacjentów HCV genotypu 1, u których po 12 tygodniach brak oznaczalnego HCV-RNA, należy kontynuować leczenie przez dalsze dziewięć miesięcy (tj. łącznie 48 tygodni). Dla genotypów 2 lub 3, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni według schematu dwulekowego przez 24 tygodnie, z wyjątkiem pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV, którzy powinni otrzymywać leczenie trwające 48 tygodni. Ograniczone dane wskazują iż czas leczenia pacjentów z HCV genotypu 4 z zastosowaniem schematu dwulekowego jest porównywalny z czasem leczenia dla zarażonych genotypem 1. [112]

Zalecany czas trwania leczenia produktem leczniczym Rebetol, w przeliczeniu na masę ciała pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV wynosi 48 tygodni w ramach schematu dwulekowego, niezależnie od genotypu HCV. [112]

W schemacie dwulekowym obejmującym, produkt leczniczy Rebetol w skojarzeniu z IFN α -2b zaleca się terapię trwającą co najmniej 6 miesięcy. Dla genotypu 1, leczenie schematem dwulekowym należy kontynuować przez kolejnych 6 miesięcy (tj. łącznie jeden rok) u pacjentów, u których stwierdza się ujemny wynik badania HCV-RNA po upływie 6 miesięcy leczenia. W przypadku pozostałych genotypów HCV, decyzja dotycząca wydłużenia leczenia schematem dwulekowym do 1 roku u pacjentów, u których stwierdza się ujemny wynik badania HCV-RNA po 6 miesiącach, powinna być oparta o inne czynniki prognostyczne (np. wiek >40 lat, płeć męska, włóknienie z powstawaniem mostków). [112]

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na rybawirynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Copegus lub Rebetol,
- okres ciąży (nie wolno rozpoczynać leczenia rybawiryną do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia),

- laktacja,
- ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niedostatecznie kontrolowana choroba serca w okresie 6 miesięcy poprzedzających leczenie,
- ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze,
- przewlekła niewydolność nerek z klirensiem kreatyniny <50 ml/minutę i (lub) w trakcie hemodializy,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasyfikacja Child-Pugh B lub C) lub zdekompensowana marskość wątroby,
- hemoglobinopatie (np. talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa),
- jednoczesne zakażenie HCV i HIV z marskością wątroby i wynikiem ≥ 6 punktów w skali Child-Pugh. [111, 112, 128]

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Copegus i Rebetol stosowanego w leczeniu skojarzonym z PEG IFN α -2a/b lub IFN α -2a/b przedstawia Tabela 30. [111, 112, 128]

Tabela 30.

Zdarzenia niepożądane zgłoszone u osób dorosłych podczas stosowania produktów leczniczych Copegus i Rebetol stosowanych w leczeniu skojarzonym z IFN α [111, 112, 128]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Copegus w skojarzeniu z PEG IFNα-2a lub IFNα-2a	
Niedokrwistość, neutropenia, anoreksja, depresja, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, drażliwość	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, niepokój, agresja nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenia, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, zaburzenia ostrości wzroku, ból oczu, zapalenie oczu, zeszkornienie spojówek, zawroty głowy, ból uszu, tachykardia, kołatanie serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienia, niedociśnienie, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosa i gardła, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, ból gardła, wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśniowe, impotencja, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała
Rebetol w skojarzeniu z PEG IFNα-2b lub IFNα-2b	
Zakażenie wirusowe, zapalenie gardła, niedokrwistość, neutropenia, jadłowstręt, depresja, lęk, labilność emocjonalna, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, łysienie,	Zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenie dróg moczowych, nieokreślone nowotwory, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hipokalcemia, hiperurykemia, hiperglikemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, myśli samobójcze, psychoza, zachowania agresywne, splątanie, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, osłabienie popędu płciowego, apatia, niezwykle sny, płaczliwość, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, parestezje, dysfonia, utrata smaku, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenia uwagi, drżenie, zaburzenia smaku, zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, suche oko, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie lub utrata słuchu, szum w uszach, ból ucha, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, krwawienie z nosa, zaburzenie oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
<p>świąd, suchość skóry, wysypka, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość, zmniejszenie masy ciała</p>	<p>zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, suchy kaszel, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie okrężnicy, ból w prawym górnym podżebrzu, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie języka, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, krwawienia z dziąseł, zapalenia dziąseł, luźne stolce, zaparcia, wzdęcia, zaburzenia dotyczące zębów, powiększenie wątroby, żółtaczką, hiperbilirubinemia, łuszczyca, zaostrzenie łuszczycy, wyprysk, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka rumieniowata, poty nocne, nadmierne pocenie się, zapalenie skóry, trądzik, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia dotyczące skóry, wybroczyny, nadmierna potliwość, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci, zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, bolesne miesiączki, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, impotencja, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, zaburzenia czynność seksualnych (nieokreślone), ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie, szmer sercowy</p>

Status rejestracyjny

Rybawiryna została dopuszczona do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited dnia 7 maja 1999 roku. Pozwolenie przedłużono 7 maja 2009 roku (produkt leczniczy Rebetol). [112]

Status refundacyjny

Obecnie produkt leczniczy Rebetol i Copegus są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)” (szczegółowy opis programu lekowego zamieszczono w Rozdz. 4.2) na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku. [102]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 31.
Preparaty rybawiryny dostępne w Polsce [103]

Preparat	Wytwórca
Copegus	Roche Pharma Ag
Rebetol	SP S.A.
Moderiba	Penn Pharmaceutical Services Ltd AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Ribavirin Aurobindo	APL Swift Services (Malta) Ltd.; Millpharm Limited
Ribavirin Mylan	Penn Pharmaceutical Services Ltd.
Ribavirin Teva	Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Teva UK Ltd., Pharmachemie B.V., Teva Sante SA, Teva Pharma S.L.U.
Ribavirin Teva Pharma B.V.	Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Teva UK Ltd., Pharmachemie B.V., Teva Sante SA, Teva Pharma S.L.U.

7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO I ZAKRESU ANALIZ

7.1. Populacja

- Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni HCV o genotypie 3 (HCV GT3) bez obecności marskości wątroby.

7.2. Interwencja

- Daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem (DCV + SOF) stosowane przez 12 tygodni. [70]

7.3. Komparatory

- sofosbuwir w dawce 400 mg przyjmowany doustnie, raz na dobę w skojarzeniu z:
 - pegylowanym interferonem α (PEG IFN α) oraz rybawiryną (RBV) stosowane przez 12 lub 24 tygodnie¹ (SOF + PR), lub
 - rybawiryną (RBV) stosowane przez 24 tygodnie (SOF + RBV).

Rekomendacje kliniczne w leczeniu pWZW C zalecają stosowanie przede wszystkim schematów zawierających DAA nowej generacji takich jak DCV czy SOF/LDV, natomiast rzadziej dopuszczają stosowanie schematów uwzględniających PEG IFN α i/lub RBV.

Spośród schematów rekomendowanych przez wytyczne kliniczne do leczenia pWZW C wywołanego HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby w Polsce **refundowane są obecnie poniższe opcje terapeutyczne:**

- sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną (SOF + RBV) stosowane przez 24 tygodnie,
- sofosbuwir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α i rybawiryną (SOF + PR) stosowane przez 12 lub 24 tygodnie (zgodnie z ChPL Sovaldi należy rozważyć wydłużenie czasu trwania terapii do 24 tyg., zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem niższej odpowiedzi na leczenie interferonem (np. zaawansowane włóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL 28 (interleukina 28) B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie PEG IFN α i rybawiryną), [113]
- pegylowany interferon α i rybawiryna (PR) stosowane przez 24 tygodnie lub 48 tygodni (przy koinfekcji HIV).

Zgodnie z wymogami dotyczącymi wyboru komparatora dla ocenianej interwencji analiza powinna zawierać „porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku

¹ Zgodnie z ChPL Sovaldi zalecany schemat trwa 12 tygodni, przy czym należy rozważyć wydłużenie czasu trwania terapii do 24 tygodni, zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem niższej odpowiedzi na leczenie interferonem (np. zaawansowane włóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL 28 (interleukina 28) B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie PEG IFN α i rybawiryną). [113]

refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną”. [132] Zatem jako komparatory dla DCV + SOF +/- RBV wskazano terapię zawierającą DAA nowej generacji stosowaną zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych:

- SOF + RBV stosowane przez 24 tygodnie,
- SOF + PR stosowane przez 12 lub 24 tygodnie (zgodnie z ChPL Sovaldi należy rozważyć wydłużenie czasu trwania terapii do 24 tyg., zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem niższej odpowiedzi na leczenie interferonem (np. zaawansowane włóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL 28 (interleukina 28) B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie PEG IFN α i RBV). [113]

Terapia niezawierająca DAA nowej generacji, oparta o stosowanie pegylowanego interferonu α i rybawiryny (PR) nie została ujęta w niniejszej analizie ze względu na fakt, że po rozpoczęciu refundacji schematów zawierających SOF, jej znaczenie i zastosowanie znacznie zmalało. Ze względu na niższą skuteczność oraz gorszy profil bezpieczeństwa schemat PR jest także o wiele rzadziej – w porównaniu z schematami zawierającymi DAA – zalecany w rekomendacjach klinicznych dotyczących leczenia zakażenia HCV GT3 bez obecności marskości wątroby.

7.4. Punkty końcowe

- trwała odpowiedź wirusologiczna mierzona po 12 tyg. lub 24 tyg. od zakończenia terapii (SVR12 / SVR24),
- przełom wirusologiczny,
- nawrót choroby,
- bezpieczeństwo terapii (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, zaprzestanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych).

W przypadku badań nad pWZW C do oceny odpowiedzi na stosowane leczenie najczęściej wykorzystuje się SVR (trwała odpowiedź wirusologiczna) definiowaną jako niewykrywalną wiremę (HCV RNA <25 IU/mL) obserwowany po odpowiednio 12 lub 24 tygodniach od zakończenia leczenia. Wartość SVR nie ma bezpośredniego związku z poprawą stanu zdrowia pacjenta, jest zatem zastępczym punktem końcowym o charakterze surogatu, ale jej stosowanie w badaniach klinicznych nad nowymi terapiami w pWZW C jest w pełni akceptowane przez EMA i FDA. [2, 82, 83, 133] Wykazano bowiem, że uzyskanie przez pacjenta SVR powoduje redukcję ryzyka wystąpienia powikłań odległych w pWZW C. Uzyskanie SVR stanowi wiarygodny punkt końcowy w badaniach dotyczących nowych terapii w leczeniu pWZW C (Rozdz. 2.7.3). Poziom wiremii jest również parametrem determinującym rozpoczęcie leczenia. [75–81]

W badaniach klinicznych stosuje się najczęściej SVR12 oraz SVR24. Instytucje regulujące standardy przeprowadzania badań klinicznych nad pWZW C dopuszczają możliwość oceny skuteczności zarówno

poprzez SVR12 jak i SVR24 [82, 83], co wynika z silnej korelacji między SVR12 i SVR24 (Rozdz. 2.7.4). [84, 85]

7.5. Metodyka badań

Analiza kliniczna będzie obejmować zarówno ocenę efektywności klinicznej, jak i ocenę ich efektywności praktycznej. Zakres danych uwzględnionych w niniejszej analizie obejmuje:

- dla efektywności klinicznej:
 - randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne,
- dla efektywności rzeczywistej:
 - prospektywne badania obserwacyjne,
 - retrospektywne badania obserwacyjne z konsekwentnym włączaniem pacjentów,
 - rejestry pacjentów.

Ponadto poszukiwane będą przeglądy systematyczne, których przedmiotem oceny będzie oceniana interwencja – schemat DCV12 + SOF12.

7.6. Podsumowanie

Populacja

- Dorośli z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby

Interwencja

- daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem (DCV + SOF) stosowane przez 12 tygodni.

Komparatory

- Schematy zawierające sofosbuwir, obecnie refundowane w Polsce:
 - sofosbuwir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa oraz rybawiryną (SOF + PR) stosowane przez 12 tygodni lub w określonych przypadkach przez 24 tygodnie*
 - Sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną (SOF + RBV) stosowane przez 24 tygodnie

Punkty końcowe

- Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)
- Przełom wirusologiczny
- Nawrót choroby
- Bezpieczeństwo terapii

Metodyka badań

- efektywność kliniczna:
 - randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne,
- efektywność rzeczywista:
 - prospektywne badania obserwacyjne,
 - retrospektywne badania obserwacyjne z konsekwentnym włączaniem pacjentów,
 - rejestry pacjentów.

* zgodnie z ChPL Sovaldi należy rozważyć ewentualne wydłużenie czasu trwania leczenia od 12 tygodni aż do 24 tygodni; zwłaszcza w przypadku tych podgrup, w których występuje jeden lub kilka czynników historycznie powiązanych z mniejszymi odsetkami odpowiedzi na terapię oparte na interferonie (np. zaawansowane włóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL28B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną).

8. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

8.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna poprzedzona będzie systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony internetowe towarzystw naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Daklinza® (daklataswir, DCV) stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Sovaldi® (sofosbuwir, SOF) w doustnej terapii przeciwwirusowej u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby oraz porównanie go ze wskazanymi komparatorami. Analiza bezpieczeństwa dla ocenianych terapii będzie oparta o odnalezione badania, a także zostanie uzupełniona o alerty i komunikaty ze stron EMA, FDA, MHRA i URPL.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena produktu leczniczego Daklinza® stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Sovaldi® w doustnej terapii przeciwwirusowej u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania.

W ramach analizy zostanie przeprowadzone porównanie kosztów i efektów zdrowotnych ocenianej interwencji z komparatorami określonymi na etapie analizy problemu decyzyjnego.

Metodyka analizy ekonomicznej będzie uzależniona od wniosków opartych na przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej. W przypadku wykazania różnic istotnych klinicznie w efektywności klinicznej daklataswiru względem komparatorów analiza ekonomiczna przeprowadzona będzie w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA) i ewentualnie analizy kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis*, CEA). 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 daklataswiru, analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów (ang. *Cost Minimisation Analysis*, CMA).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Z uwagi na przewlekły charakter rozważanego problemu zdrowotnego, należy rozważyć przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, analiza ekonomiczna zostanie 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.

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.

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 produktu leczniczego Daklinza® stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Sovaldi® w doustnej terapii przeciwwirusowej u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, analiza zostanie opracowana z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Zgodnie z wymogami wytycznych AOTMiT, zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie przeprowadzona 3-letnim horyzoncie czasowym ze względu na specyfiką problemu zdrowotnego oraz fakt, iż znaczna część kosztów związana z leczeniem generowana jest w dłuższym okresie czasu.

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia określona będzie liczebność populacji docelowej oraz przewidywane zastępowanie dostępnych obecnie metod przez interwencję będącą przedmiotem zainteresowania.

Liczebność populacji docelowej zostanie wyznaczona na podstawie danych sprzedażowych leków refundowanych w ramach programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”, informacji odnośnie dawkowania i długości leczenia oraz rozkładu pacjentów ze względu na genotyp.

W analizie zostaną uwzględnione następujące kategorie kosztowe: leki przeciwwirusowe, diagnostyka i monitorowanie terapii, koszty działań niepożądanych, koszty stanów zdrowia.

W ramach analizy zostaną wyznaczone wydatki, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii z zastosowaniem daklataswiru w populacji pacjentów z GT3 bez obecności marskości wątroby (scenariusz nowy). Przedstawione zostaną również wydatki inkrementalne, tj. różnica w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, i in. (2013) Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *New England Journal of Medicine* 368(20):1878–1887.
2. Juszczak J. Przewlekłe zapalenie wątroby typu C w: *Interna Szczeklika 2016* 2016.
3. WHO. ICD-10 Classification. Code B18.2. Version:2015. Dostęp: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/B15-B19> (18.12.2014).
4. Medycyna Praktyczna. Interna - ostre WZW typu C. Dostęp: <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.7.1.3> (16.2.2015).
5. Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, Rahal P, Ruiz-Tovar K, Yamasaki L, Vazquez-Chacon C, Martinez-Guarneros A, Carpio-Pedroza JC, Fonseca-Coronado S, Cruz-Rivera M. (2014) Hepatitis C virus molecular evolution: Transmission, disease progression and antiviral therapy. *World J. Gastroenterol.* 20(43):15992–16013.
6. Nitkiewicz J. (2004) Epidemiologia molekularna wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV). *Przegląd Epidemiologiczny* 58(3):413–421.
7. Juszczak J. (2009) Wirusowe zapalenie wątroby typu C - podstawowe fakty: od rozpoznania do leczenia. *VOICE* 19(1):3–9.
8. Państwowa Inspekcja Sanitarna. Pilotażowy Program Profilaktyki Zakażeń HCV. HCV- klinika, diagnostyka, leczenie. Dostęp: http://www.powiatnidzicki.pl/dopobrania/zdrowie/profilaktyka/hcv/kil_hcv.pdf (6.2.2015).
9. Johns Hopkins Medicine. Gastroenterology and Hepatology. Viral Hepatitis C - Introduction. Dostęp: https://gi.jhsps.org/GDL_Disease.aspx?CurrentUDV=31&GDL_Disease_ID=F90D3628-F21C-41B8-873E-FFFFD82A8AF4C&GDL_DC_ID=9AA60584-3607-4D15-A459-BD3F67A3A4A7 (20.2.2015).
10. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. 2014. Dostęp: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1.
11. WHO. Global Alert and Response. Hepatitis C. Dostęp: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html> (6.2.2015).
12. Caraballo Cortes K, Radkowski M. (2011) Wpływ zmienności wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) na skuteczność terapii przeciwwirusowej. *Postępy mikrobiologii* 50(2):131–139.
13. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A, Tyczyno M, Halota W. Distribution of HCV genotype in Poland. *Przegląd epidemiologiczny* 2013 67(1):11–16.
14. Medycyna Praktyczna. WZW typu C już niedługo wyleczalne w 100%. Dostęp: <http://gastrologia.mp.pl/aktualnosci/show.html?id=107828> (9.2.2015).
15. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A, Juszczak J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K. (2016) Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV 2016. Dostęp: <http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-PGE-HCV-20162.pdf> (22.6.2016).
16. Diagnostyka laboratoryjna medyczne. Serologiczne i molekularne badania w WZW C. Dostęp: http://www.diag.pl/fileadmin/banery/ulotki__plakaty/ulotki_lekarz/Przegląd_Badan_w_diagnostyce_watroyby.pdf (12.2.2015).
17. Rekomendacje Grupy Roboczej: Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Polskie Towarzystwo Wirusologiczne, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej, Polska Grupa Ekspertów HCV. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C. Dostęp: http://kidl.org.pl/uploads/rekomendacje/01_HCV%20z%20okladka.pdf.
18. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. (2014) Hepatology 2014 A clinical Textbook. Dostęp: http://www.liver.ca/files/Professional_Education__Partnerships/Information__Resources_for_HCP/Hepatology_2014_-_A_Clinical_Textbook.pdf.
19. Hepatitis C Online. Evaluation and Staging of Liver Fibrosis. Dostęp: <http://www.hepatitisc.uw.edu/pdf/evaluation-staging-monitoring/evaluation-staging/core-concept/all> (12.2.2015).
20. Kozłowska J, Jabłońska J, Cianciara J. Włóknienie wątroby w przebiegu przewlekłego zakażenia wirusami HBV i HCV. Dostęp: http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.hbv.pl%2Ftekstowe%2Fwlokniecie_watroyby.doc&ei=aG_YVJSyMYOeygO18IHQAQ&usq=AFQjCNH6loTSfZAnu26d9L3y4lcvD9xKMA (9.2.2015).
21. Gietka JA. (27-34) Wykorzystanie prostych nieinwazyjnych metod oceny włóknienia wątroby w kwalifikacji do leczenia chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. *Przegląd Epidemiologiczny* 65(1):2011.

22. Swan T. Hepatitis C Virus (HCV) and HIV/HCV Coinfection: A Critical Review of Research and Treatment Volume I: Clinical Science - TheBodyPRO.com. Dostęp: <http://www.thebodypro.com/content/art33809.html> (14.5.2014).
23. Dan Longo, Anthony Fauci. Harrison. Gastroenterologia i hepatologia. tom I, II. Dostęp: <http://www.czelej.com.pl/images/file/fragmenty%20ksiazek/Harrison%20Gastroenterologia%20i%20hepatologia/Harrison%20gastroenterologia%20i%20hepatologia%20roz%2039.pdf> (18.12.2014).
24. BioPredictive-FibroTest for HCV . Praktyka FibroTestu w WZW typu C. Dostęp: http://www.biopredictive.com/intl/physician/fibrotest-for-hcv/view?set_language=pl (25.2.2015).
25. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto: easloffice@easloffice.eu). (2016) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J. Hepatol.*
26. Hepatitis C Online. Natural History of Hepatitis C Infection. Dostęp: <http://www.hepatitisc.uw.edu/pdf/evaluation-staging-monitoring/natural-history/core-concept/all> (12.2.2015).
27. Polska Grupa Ekspertów HCV. Rekomendacje PGE HCV 2015. Dostęp: <http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-PZW-C-PGE-2015.pdf> (9.1.2015).
28. Magdalena Władysiuk, Patrycja Jaros, Jan Kobierski, Mateusz Hałdaś, Kamila Gąszcz, Joanna Krzystek. Raport systemowy. WZW typu C. Konieczność zmian w organizacji systemu ochrony zdrowia. Dostęp: http://www.gwiadzanadziei.pl/download/Raport_systemowy_WZW_typu_C.pdf.
29. Treatment action group. Natural History of Hepatitis C. Dostęp: <http://www.treatmentactiongroup.org/sites/g/files/g450272/f/TAGHCV04-V1CH02.PDF> (12.2.2015).
30. Grochans E, Sychta D, Szkup-Jabłońska M, Jurczak A, Wieder-Huszla S, Grzywacz A, Rotter I, Karakiewicz B. (2011) Ocena jakości życia pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. *Problemy Pielęgniarstwa* 19(2):.
31. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego. Podstawowe wskazania do przeszczepu wątroby u dorosłych. Dostęp: http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/rekomendacje_pth_do_oltx.pdf (16.2.2015).
32. Oliveira Andrade L., D'Oliveira A, Parana R. (2009) Association Between Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Global Infectious Diseases* 1(1):33–37.
33. Medycyna Praktyczna. Gastrologia dla lekarzy. Wytyczne i artykuły przeglądowe. Dostęp: <http://www.mp.pl/gastrologia/wytyczne/show.html?id=83264> (16.2.2015).
34. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis c infection Updated version 2016. Dostęp: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf (23.6.2016).
35. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. (2016) Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol* 22(34):7824–7840.
36. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. (2014) Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 61(1 Suppl):S45-57.
37. Parda N, Henszel Ł, Stępień M. (2014) Hepatitis C in Poland in 2012. *Przegląd Epid.* 68(2):265–269.
38. Petruzello A, Marigliano S, Loquercio G. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. *Infectious Agents and Cancer* 11(53):.
39. Mazurek J. (2001) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2000 roku. *Przegląd Epid.* 55(2):325–328.
40. Bielak A. (2003) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2001 roku. *Przegląd Epid.* 57(1):125–128.
41. Kuszewski K, Czarkowski M. (2004) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2002 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 58(1):131–137.
42. Czarkowski M., Kuszewski K. (2005) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2003 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 59(2):303–308.
43. Czarkowski M. (2006) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2004 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 60(3):481–486.
44. Rosińska M, Czarkowski M. (2007) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2005 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 61(2):281–286.
45. Bobel D, Rosińska M. (2008) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2006 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 62(2):325–331.
46. Laskus I, Rosińska M. (2009) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2007 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 63(2):251–254.
47. Stępień M, Rosińska M. (2010) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2008 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 64(2):245–250.
48. Rosińska M, Stępień M. (2011) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2009 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 65(2):265–269.

49. Rosińska M, Radziszewski F, Stępień M. (2012) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2010 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 66(2):287–292.
50. Rosińska M, Parda N, Stępień M. (2013) Hepatitis C in Poland in 2011. *Przegląd Epidemiologiczny* 67:247–251.
51. Parda N, Rosińska M, Stępień M. (2015) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2013 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 69:375–378.
52. Piaskowska J. (2015) Wirusowe zapalenie wątroby. Sytuacja epidemiologiczna 2014. Dostęp: <http://www.bieganski.com.pl/other/doc/4026/WZW-%20sytuacja%20epid.pdf> (23.6.2016).
53. Rosińska M, Parda N, Stępień M. (2016) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2014 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 3(70):386–394.
54. CDA. The Center for Disease Analysis - Global Prevalence Maps - HCV 2013. Dostęp: <http://www.centerforda.com/HepC2013a/HepMap.html> (19.12.2014).
55. 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. Prevalence of HCV genotypes in Poland – the EpiTer study. *Clinical and Experimental Hepatology*.
56. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Nazzal K, Bolewska B, Białkowska J, Berak H, Fleischer-Stępniewska K, Tomaszewicz K, Karwowska K, Rostkowska K, Piekarska A, Tronina O, i in. (2016) Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 44(9):946–956.
57. U.S. Department of Veterans Affairs. Interferon and Ribavirin Treatment Side Effects - Viral Hepatitis. Dostęp: <http://www.hepatitis.va.gov/provider/reviews/treatment-side-effects.asp> (31.12.2014).
58. Dill MT, Makowska Z, Trincucci G, Gruber AJ, Vogt JE, Filipowicz M, Calabrese D, Krol I, Lau DT, Terracciano L, van Nimwegen E, Roth V, Heim MH. (2014) Pegylated IFN- α regulates hepatic gene expression through transient Jak/STAT activation. *J Clin Invest* 124(4):1568–1581.
59. Juszczyk J. Alternatywa leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby C: naturalny interferon alfa. Dostęp: http://www.prometeusze.pl/tekstowe/alternatywa_leczenia_alfaferon.doc (5.1.2015).
60. Halota W, Pawłowska M, Andrejczyn, M. (2004) Interferony alfa w leczeniu przewlekłych zakażeń HCV. *Przegląd Epidemiologiczny* 58(3):405–411.
61. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. (2009) Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461(7262):399–401.
62. EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C. 2015. Dostęp: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>.
63. Medscape. Ribavirin Mode of Action in Chronic Hepatitis C. Dostęp: <http://www.medscape.com/viewarticle/584208> (31.12.2014).
64. Chung RT, Gale M, Polyak SJ, Lemon SM, Liang TJ, Hoofnagle JH. (2008) Mechanisms of Action of Interferon and Ribavirin in Chronic Hepatitis C: Summary of a Workshop. *Hepatology* 47(1):306–320.
65. ChPL Sunvepra (asunaprewir) - dokument japoński. Dostęp: http://www.b-ms.pl/PublishingImages/products/pdf/asunaprewir%2028_10.pdf (10.11.2015).
66. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. (2014) Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA* 312(6):631–640.
67. Au TH, Destache CJ, Vivekanandan R. (2015) Hepatitis C therapy: Looking toward interferon-sparing regimens. *J Am Pharm Assoc (2003)*e72–e86.
68. ChPL Exviera (dazabuwir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf (10.11.2015).
69. National Drug Monograph Ombitasvir Paritaprevir Ritonavir plus Dasabuvir (Viekira Pak). Dostęp: http://www.pbm.va.gov/PBM/clinicalguidance/drugmonographs/Ombitasvir_Paritaprevir_Ritonavir_plus_Dasabuvir_VIEKIRA_PAK_Monograph.pdf (10.11.2015).
70. ChPL Daklinza (daklataswir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf (30.8.2016).
71. EMA. (2016) Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Harvoni. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003850/WC500177997.pdf.
72. FDA. ZEPATIER Grazoprevir/Elbasvir - Hepatitis C New Drug Research And Liver Health. Dostęp: <http://hepatitisnewdrugresearch.com/grazoprevirelbasvir.html> (23.6.2016).
73. Akademia WZW C. Leczenie WZW C w Polsce. Dostęp: <http://akademiiawzwc.pl/o-wzwc/hcv-w-polsce/leczenie/> (16.2.2015).
74. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A. (2012) Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2011. *Przegląd Epidemiol* (66):83–88.

75. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. (2010) A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 8(3):280–288, 288.e1.
76. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. (2013) Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann. Intern. Med.* 158(5 Pt 1):329–337.
77. Morisco F, Granata R, Stroffolini T, Guarino M, Donnarumma L, Gaeta L, Loperto I, Gentile I, Auriemma F, Caporaso N. (2013) Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol.* 19(18):2793–2798.
78. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. (2015) Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infectious Diseases* 15(1):19.
79. Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Kim H-Y, Seeff LB, Szabo G, Wright EC, Sterling RK, Everson GT, Lindsay KL, Lee WM, Lok AS, Morishima C, i in. (2011) A Prospective Study of the Rate of Progression in Compensated, Histologically Advanced Chronic Hepatitis C (HEP-10-2210). *Hepatology* 54(2):396–405.
80. Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. (2016) Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J. Med. Virol.*
81. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. (2015) Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin. Infect. Dis.* 61(5):730–740.
82. EMA. (2011) Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf.
83. FDA. (2013) Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct- Acting Antiviral Drugs for Treatment. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf>.
84. Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR, Zeng W, Murray J, Birnkrant D. (2013) Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology* 144(7):1450–1455.e2.
85. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Ratziu V, Ding X, Wang J, Chuang S-M, Ma J, McNally J, Stamm LM, Brainard DM, Symonds WT, McHutchison JG, Beavers KL, i in. (2015) Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology* 61(1):41–45.
86. FDA. (2016) Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment Guidance for Industry 2016. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf> (24.6.2016).
87. AFEF. (2016) Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C 2016. Dostęp: http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/Recommandations_AFEF_HepatitisC_Final-02-2016.pdf (22.6.2016).
88. DGVS. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. 2016. Dostęp: http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Therapie_der_chronischen_Hepatitis_C/09.07.2015_Aktuelle_Empfehlung_zur_Therapie_der_chronischen_Hepatitis_C.pdf (6.11.2015).
89. NICE. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C (TA 200). 2010. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta200/resources/peginterferon-alfa-and-ribavirin-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-c-82600182476485> (16.5.2014).
90. NICE. Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. (TA330). 2015. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta330/resources/sofosbuvir-for-treating-chronic-hepatitis-c-82602540657349> (13.1.2015).
91. NICE. Daclatasvir for treating chronic hepatitis C (TA 364). 2015. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta364/resources/daclatasvir-for-treating-chronic-hepatitis-c-82602728774341> (9.1.2015).
92. NICE. Ledipasvir–sofosbuvir for treating chronic hepatitis C (TA 363). 2015. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta363/resources/ledipasvirsofosbuvir-for-treating-chronic-hepatitis-c-82602727094725> (17.11.2015).
93. NICE. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C. (TA 106). 2006. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta106/resources/peginterferon-alfa-and-ribavirin-for-the-treatment-of-mild-chronic-hepatitis-c-82598015771845> (16.5.2014).
94. AASLD. (2016) Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2016. Dostęp: http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_April_2016_e1.pdf (22.6.2016).

95. Department of Veterans Affairs National Hepatitis. (2016) Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center Program and the National Viral Hepatitis Program in the Office of Patient Care Services (Updated March 28, 2016). Dostęp: <http://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2016-03-28.pdf> (22.6.2016).
96. CASL. Guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. 2015. Dostęp: http://www.liver.ca/files/Professional_Education_Partnerships/Information_Resources_for_HCP/CASL_Hep_C_Consensus_Guidelines_Update_-_Jan_2015.pdf (6.11.2015).
97. GESA, ASID, AHA. (2016) Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement 2016. Dostęp: <https://www.asid.net.au/documents/item/1208> (22.6.2016).
98. AASLD. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Initial treatment of HCV infection. 2015. Dostęp: <http://www.hcvguidelines.org/printpdf/71> (16.5.2014).
99. VA/OPH. Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center Program and the Office of Public Health. 2015. Dostęp: <http://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2015-02.pdf> (16.5.2014).
100. AASLD. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Retreatment of persons in whom prior therapy has failed. 2015. Dostęp: <http://www.hcvguidelines.org/printpdf/73> (6.11.2015).
101. AFEF. Association Francaise Pour L'etude du Foie. Management of hepatitis C virus infection. 2015. Dostęp: http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150629-190435-489/src/nws_fullText/fr/French%20HCV%20guidelines%20June%202015.pdf (6.11.2015).
102. Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2017 r. (Dz. U. z 016 r. poz. 1536 i 1579). Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2016/133/akt.pdf.
103. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/39/akt.pdf.
104. ChPL Alfareone (IFN naturalny). Dostęp: <http://www.alfawassermann.pl/apx.php?charakterystyka-produktu-leczniczego-alfaferone/12.91> (29.12.2015).
105. ChPL Harvoni (ledipaswir, sofosbuwir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf (10.11.2015).
106. ChPL Pegasys (peginterferon alfa-2a). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf (30.8.2016).
107. ChPL PegIntron (peginterferon alfa-2b). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf (30.8.2016).
108. ChPL ViraferonPeg (peginterferon alfa-2b). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000329/WC500051384.pdf (30.8.2016).
109. ChPL Roferon-A (rekombinowany interferon alfa-2a). Dostęp: http://www.roche.pl/content/dam/roche_poland/pl_PL/documents/SmPC/roferon_9.pdf (29.12.2015).
110. ChPL IntronA (rekombinowany interferon alfa-2b). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000281/WC500034679.pdf (29.12.2015).
111. ChPL Copegus (rybawiryna) 200 mg. Dostęp: http://www.roche.pl/content/dam/roche_poland/pl_PL/documents/SmPC/copegus_200.pdf (31.8.2016).
112. ChPL Rebetol (rybawiryna). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf (31.8.2016).
113. ChPL Sovaldi (sofosbuwir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf (30.8.2016).
114. SMC. SMC advice. Daklataswir (Daklinza). 2014. Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/daclatasvir_Daklinza_FINAL_Oct_2014_Updated_30.10.14_for_website.pdf (12.1.2015).
115. PBAC. Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting. Daclatasvir (Daklinza) 2015. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/daclatasvir-psd-march-2015.pdf> (17.11.2015).
116. HAS. (2016) Commission de la transparence. Daclatasvir 2016. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14851_DAKLINZA_PIC_REEV_Avis2_CT14851.pdf (22.6.2016).

117. CADTH. (2016) CADTH Canadian drug expert committee final recommendation. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SF0467_complete_Daklinza_May_25-16.pdf (22.6.2016).
118. Rekomendacja AOTMiT w sprawie objęcia refundacją preparatu Sovaldi (sofosbuwir) w ramach programu lekowego „Leczenie sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5 lub 6 (ICD-10 B.18.2)”. 2015. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/064/REK/RP_57_2015_Sovaldi.pdf (17.11.2015).
119. SMC. SMC advice. Sofosbuwir (Sovaldi). 2014. Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M_Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.6_-_June_2014_sofosbuwir_Sovaldi_FINAL_May_2014_for_website.pdf (12.1.2015).
120. HAS. Transparency Committee. Sofosbuwir (Sovaldi). 2014. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/sovaldi_en_ct13392_prlabo.pdf (12.1.2015).
121. PBAC. Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting. Sofosbuwir (Sovaldi) 2015. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/sofosbuwir-psd-march-2015.pdf> (17.11.2015).
122. CADTH. (2016) CADTH Canadian drug expert committee final recommendation. Sofosbuwir. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SF0464_complete_Sovaldi-May_19_16.pdf (22.6.2016).
123. HAS. Brief summary of the transparency committee opinion. Sofosbuwir/Ledipasvir (Harvoni). 2015. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/harvoni_summary_ct_13953.pdf (18.11.2015).
124. SMC. SMC advice. Ledipasvir/Sofosbuwir (Harvoni). 2015. Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ledipasvir_sofosbuwir_Harvoni_FINAL_August_2015_for_website.pdf (17.11.2015).
125. CADTH. (2016) CADTH Canadian drug expert committee final recommendation. Elbasvir/Grazoprevir. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0454_complete_Zepatier_May_25-16.pdf (22.6.2016).
126. NICE. (2016) Hepatitis C (chronic) - grazoprevir-elbasvir (in development). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10032> (22.6.2016).
127. SMC. Forthcoming Submission elbasvir grazoprevir (Zepatier). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/elbasvir_grazoprevir_Zepatier (29.12.2016).
128. ChPL Copegus (rybawiryne) 400 mg. Dostęp: http://www.roche.pl/content/dam/roche_poland/pl_PL/documents/SmPC/copegus_400.pdf (31.8.2016).
129. ChPL Ribavirin Mylan (rybawiryne). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001185/WC500094137.pdf (31.8.2016).
130. ChPL Ribavirin Teva (rybawiryne). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001018/WC500056547.pdf (31.8.2016).
131. ChPL Ribavirin Teva Pharma B.V. (rybawiryne). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001064/WC500056845.pdf (31.8.2016).
132. Rozporządzenie 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. Dostęp: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzzen_03042012.pdf.
133. Pearlman BL, Traub N. (2011) Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin. Infect. Dis.* 52(7):889–900.

10. SPIS TABEL

Tabela 1.	Osoby szczególnie narażone na zakażenie HCV (według Światowej Organizacji Zdrowia) [10].....	12
Tabela 2.	Ocena stopnia włóknienia wątroby i aktywności martwiczo-zapalnej według zmodyfikowanej skali Scheuer'a [21–23].....	14
Tabela 3.	Ocena stopnia włóknienia wątroby według skali numerycznej METAVIR [21–23].....	14
Tabela 4.	Rozpowszechnienie zakażenia poszczególnymi genotypami wirusa HCV w wybranych krajach [13].....	18
Tabela 5.	Dane szacunkowe rozpowszechnienia zakażenia HCV w Europie (WHO) [34, 36].....	18
Tabela 6.	Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów wirusa HCV w polskiej populacji według wieku zdiagnozowanych [13].....	22
Tabela 7.	Rozpowszechnienie poszczególnych stopni zaawansowania włóknienia wątroby wśród z pWZW C chorych leczonych ombitaswirem/paritaprewirem/ritonawirem +/- dasabuwirem +/- rybawiryną [56].....	22
Tabela 8.	Rodzaje leków zawarte w rekomendacjach leczenia pWZW C (Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2016) [15].....	23
Tabela 9.	Definicje rodzajów odpowiedzi immunologicznej na terapię HCV rodzaje braku skuteczności terapii [27, 74].....	25
Tabela 10.	Przeglądy systematyczne dotyczące występowania powikłań odległych pWZW C w zależności od osiągnięcia SVR.....	26
Tabela 11.	Retrospektywne analizy dotyczące oceny korelacji między SVR12 i SVR24.....	28
Tabela 12.	Zestawienie analizowanych dokumentów zawierających rekomendacje praktyki klinicznej w pWZW C.....	29
Tabela 13.	Przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii IFN α i kryteria nietolerancji podczas terapii IFN α [15].....	30
Tabela 14.	Status rejestracyjny i refundacyjny leków stosowanych w leczeniu pWZW C wywołanego HCV GT3.....	34
Tabela 15.	Kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” dotyczące pacjentów z HCV GT3 [102].....	36
Tabela 16.	Kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10: B 18.2)” dotyczące pacjentów z HCV GT3 [102].....	37
Tabela 17.	Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w leczeniu WZW C wywołanego HCV o genotypie 3.....	39
Tabela 18.	Zalecane schematy i czas trwania leczenia skojarzonego produktem leczniczym Daklinza [70].....	41
Tabela 19.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daklataswiru (produktu leczniczego Daklinza) w połączeniu z sofosbuwirem \pm rybawiryną [70].....	41
Tabela 20.	Preparaty daklataswiru dostępne w Polsce [103].....	42
Tabela 21.	Schemat dawkowania sofosbuwiru w kojarzeniu z zalecanymi produktami leczniczymi [113].....	43
Tabela 22.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sofosbuwiru (produktu leczniczego Sovaldi) w skojarzeniu z rybawiryną [113].....	43
Tabela 23.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sofosbuwiru (produktu leczniczego Sovaldi) w skojarzeniu z PEG IFN α i rybawiryną [113].....	44
Tabela 24.	Preparaty sofosbuwiru dostępne w Polsce [103].....	44
Tabela 25.	Częste i bardzo częste zdarzenia niepożądane zgłaszane podczas monoterapii PEG IFN α -2a (produktem leczniczym Pegasys) pacjentów zakażonych wirusem HBV albo HCV lub w połączeniu z rybawiryną raportowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu [106].....	47
Tabela 26.	Preparaty PEG IFN α -2a dostępne w Polsce [103].....	47
Tabela 27.	Częste i bardzo częste zdarzenia niepożądane zgłoszone u osób dorosłych leczonych PEG IFN α -2b w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną [107, 108].....	51
Tabela 28.	Preparaty PEG IFN α -2b dostępne w Polsce [103].....	52
Tabela 29.	Zalecenie dotyczące dawkowania produktu leczniczego Copegus w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi [111, 128].....	54

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane zgłoszone u osób dorosłych podczas stosowania produktów leczniczych Copegus i Rebetol stosowanych w leczeniu skojarzonym z IFNα [111, 112, 128].....	56
Tabela 31. Preparaty rybawiryny dostępne w Polsce [103].....	57

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Cykl replikacyjny wirusa HCV w komórce gospodarza [5–7]	10
Rysunek 2. Budowa cząsteczki wirusa HCV [9]	11
Rysunek 3. Schemat postępowania diagnostycznego w pWZW C [17]	13
Rysunek 4. FibroTest i konwersja jego wyniku do skali METAVIR [24]	15
Rysunek 5. Schemat przebiegu zakażenia HCV prowadzący do pWZW C i związanego z nim powikłań. Źródło schematu: Raport systemowy. WZW typu C. Konieczność zmian w organizacji systemu ochrony zdrowia [28]	16
Rysunek 6. Liczba zachorowań na WZW C i wskaźnik zapadalności na 100 tys. osób według danych epidemiologicznych z Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy chorób zakaźnych na lata 1997–2015 [37, 39–52]	20
Rysunek 7. Liczba zgonów i wskaźnik umieralności na 100 tys. osób z powodu ostrego lub przewlekłego WZW C na podstawie danych epidemiologicznych z Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy chorób zakaźnych na okres 1997–2014 [37, 39–51, 53]	20
Rysunek 8. Występowanie genotypów wirusa HCV w Polsce w latach 2003–2012 [13]	21
Rysunek 9. Występowanie genotypów wirusa HCV w Polsce w latach 2013–2016 [55]	21