

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

EPCLUSA W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM WZW C ZAKAŻONYCH HCV O GENOTYPACH 2–6

Wersja 2.0



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: 26.05.2017 r.

Analizę uzupełniono w celu dostosowania do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie nr OT.4331.4.2017.TI.3. Uzupełnienie zakończono dnia 23.11.2017r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] analiza wytycznych, uzasadnienie wyboru komparatorów, definiowanie problemu decyzyjnego

[REDACTED] analiza wytycznych, wstępna analiza kliniczna, charakterystyka interwencji i komparatorów

[REDACTED] problem zdrowotny, epidemiologia, charakterystyka interwencji i komparatorów, finansowanie opcji terapeutycznych

[REDACTED] problem zdrowotny

[REDACTED] problem zdrowotny, analiza wytycznych, epidemiologia

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

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

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GILEAD Sciences Poland Sp. z o.o.

Adgar Plaza
Ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

Pan Paweł Mierzejewski

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
1. WSTĘP.....	11
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	11
2. PROBLEM ZDROWOTNY.....	12
2.1. Definicja	12
2.2. Etiologia	12
2.2.1. Budowa wirusa.....	12
2.2.2. Drogi zakażenia	14
2.2.3. Genotypy i mutacje	14
2.3. Obraz kliniczny.....	15
2.3.1. Przebieg naturalny i obraz kliniczny WZW C	15
2.4. Rokowanie i powikłania.....	16
2.4.1. Włóknienie wątroby	16
2.4.2. Marskość wątroby	17
2.4.3. Rak wątrobowokomórkowy (HCC).....	18
2.4.4. Choroby o podłożu autoimmunologicznym	18
2.5. Diagnostyka	18
2.5.1. Testy laboratoryjne.....	18
2.5.2. Badania histopatologiczne	20
2.5.3. Ocena stopnia zaawansowania marskości wątroby	24
2.6. Epidemiologia.....	25
2.6.1. Dane światowe.....	25
2.6.2. Dane polskie	25
2.6.3. Włóknienie wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW C	29
2.6.4. Rozpowszechnienie genotypów HCV w populacji polskiej.....	30
2.6.5. Śmiertelność	31
2.7. Leczenie	32
2.7.1. Cele terapeutyczne	32
2.7.2. Strategie terapeutyczne	33
2.8. Ocena zależności pomiędzy trwałą odpowiedzią wirusologiczną a występowaniem powikłań odległych	35
3. ANALIZA WYTYCZNYCH.....	38

3.1.	Opis zaleceń wytycznych praktyki klinicznej.....	38
3.1.1.	Cel terapii.....	38
3.1.2.	Kwalifikacja do leczenia	39
3.1.3.	Leczenie przeciwwirusowe.....	39
4.	CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW.....	47
4.1.	Sofosbuwir/welpataswir (Epclusa).....	47
4.2.	Sofosbuwir (Sovaldi).....	49
4.3.	Interferony pegylowane.....	52
4.3.1.	Pegylowany interferon α 2a (Pegasys)	52
4.3.2.	Pegylowany interferon α 2b (PegIntron, ViraferonPeg).....	55
4.4.	Rybawiryna	61
4.5.	Ledipaswir/sofosbuwir (Harvoni).....	65
4.6.	Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (Viekirax)	67
4.7.	Dazabuwir (Exviera).....	71
4.8.	Daklataswir (Daklinza)	74
4.9.	Grazoprewir/elbaswir (Zepatier).....	76
5.	FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	79
5.1.	Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	79
5.1.1.	Program lekowy leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C (IDC-10, B18.2, załącznik B.2).....	79
5.1.2.	Program lekowy leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (IDC10, B18.2, załącznik B.71).....	81
5.2.	Rekomendacje finansowe	83
6.	WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA	87
7.	DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	89
7.1.1.	Populacja docelowa	89
7.1.2.	Interwencja.....	89
7.1.3.	Komparatory	90
7.1.4.	Punkty końcowe.....	90
8.	UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW.....	92
9.	ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	94
9.1.	Analiza kliniczna.....	94
9.2.	Analiza ekonomiczna	94
9.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	95

10. BIBLIOGRAFIA	97
11. SPIS TABEL	105
12. SPIS WYKRESÓW	106
ANEKS.....	107
A.1. Skale wykorzystywane do oceny jakości życia w badaniach dla VEL/SOF	107

INDEKS SKRÓTÓW

AASLD	Amerykańskie Towarzystwo ds. Badań nad Chorobami Wątroby (<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AFP	α –fetoproteina
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
ASV	Asunaprewir
bd	Brak danych
BID	Dwa razy na dobę (<i>fac. Bis in die</i>)
BOC	Boceprewir
Bp	Bezpieczeństwo
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CLDQ-	Kwestionariusz jakości życia u pacjentów z przewlekłym WZW-C (<i>Chronic Liver Disease Questionnaire</i>)
CTP	Skala Childa-Turcotte'a-Pugha (<i>Child-Turcotte-Pugh</i>)
DAA	Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (<i>Direct-Acting Antiviral Agents</i>)
DAS	Dazabuwir

DCV	Daklataswir
DVA	Departament Spraw Weteranów (<i>Department of Veterans' Affairs</i>)
EASL	Europejskie Stowarzyszenie ds. Badań nad Chorobami Wątroby (<i>European Association for the Study of the Liver</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
EOT	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (<i>End of Treatment Response</i>)
FACIT-F	Kwestionariusz oceny jakości życia i poziomu zmęczenia u pacjentów z chorobami przewlekłymi (<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GIS	Główny Inspektorat Sanitarny
GSA	Gastroenterological Society of Australia
GZR/EBR	Grazoprewir/elbaswir
H2H	Porównanie bezpośrednie (<i>Head to head</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on 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 (<i>Hepatitis C Viral RNA</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)

HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IDSA	Amerykańskie Towarzystwo ds. Chorób Zakaźnych (<i>Infectious Diseases Society of America</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LDV	Ledipaswir
MD	Różnica średnich (<i>mean difference</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie (<i>Statistically insignificant</i>)

OB	Okres obserwacji
OBV	Ombitaswir
OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
p.o.	Podanie doustne (<i>Per os</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PGE HCV	Polska Grupa Ekspertów HCV
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PTV	Parytaprewir
QD	Raz na dobę (<i>łac. quaque die</i>)
QOL	Jakość życia (<i>Quality Of Life</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)

SF-36	Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia (<i>Medical Outcome Study Short Form 36</i>)
SIGN	Szkocka agencja odpowiedzialna za tworzenie wiarygodnych wytycznych praktyki klinicznej (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SIM	Simeprewir
Sk	Skuteczność
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczne (<i>Sustained Virologic Response</i>)
TVR	Telaprewir
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted Mean Difference</i>)
WPAI:SHP	Kwestionariusz oceniający ograniczenia produktywności i aktywności z powodu choroby (<i>Work Productivity and Activity Index</i>)

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 terapii skojarzonej z wykorzystaniem welpataswiru/sofosbuwiru (VEL/SOF), preparat Epclusa, stosowanej u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. wstępną ocenę jakości i ilości doniesień naukowych dla ocenianej interwencji oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
5. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego VEL/SOF oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
6. analizę rekomendacji dotyczących finansowania VEL/SOF oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce i na świecie,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać VEL/SOF w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie VEL/SOF ze środków publicznych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) jest chorobą wywoływaną przez wirus HCV, którego cykl rozwojowy przebiega głównie w komórkach wątroby. Okres inkubacji wirusa może się wahać w przedziale od 4 tygodni do 6 miesięcy, przy czym na ogół wynosi od 6 do 8 tygodni. Szacuje się, że u 15–25% zakażonych dochodzi do eliminacji wirusa, której często towarzyszy objawowe, ostre zapalenie wątroby. U pozostałych pacjentów ostre zapalenie wątroby może rozwijać się bezobjawowo i przejść w formę przewlekłą, której kryteria diagnostyczne obejmują:

- obecność materiału genetycznego wirusa HCV (HCV RNA) we krwi, przez co najmniej 6 miesięcy;
- potwierdzone w badaniu histologicznym zmiany martwiczo-zapalne w wątrobie, którym może towarzyszyć włóknienie tego narządu. [1, 2]

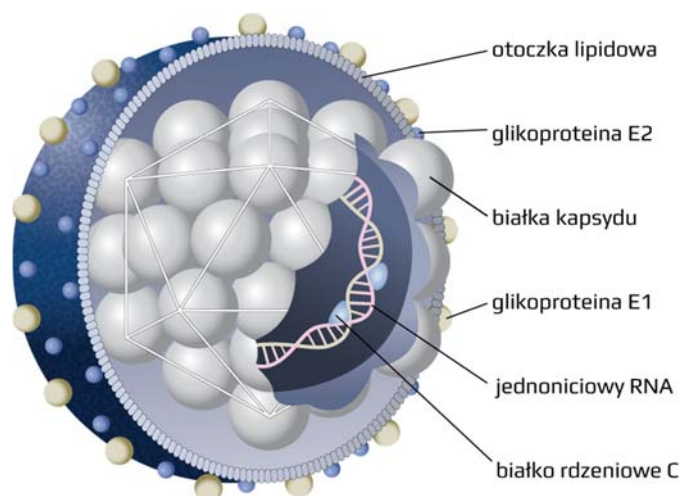
Przewlekłe WZW C stanowi jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości wątroby.

2.2. Etiologia

2.2.1. Budowa wirusa

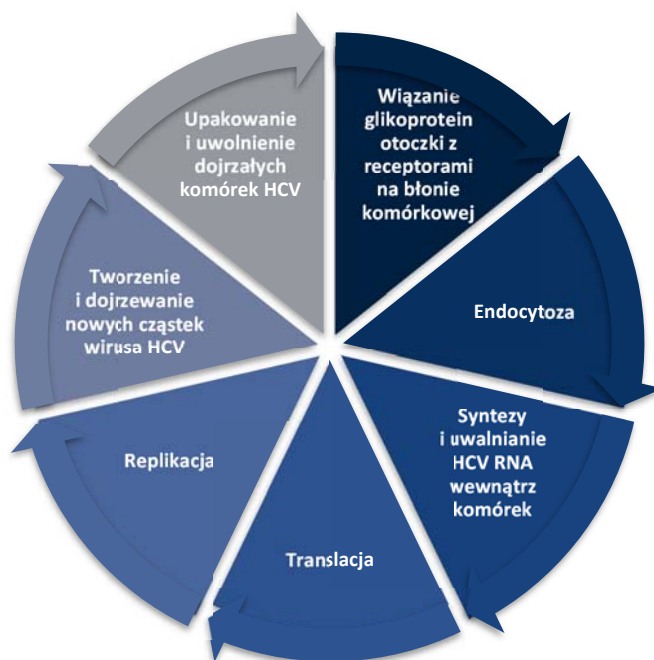
Wirus zapalenia wątroby typu C jest otoczkowym, kulistym wirusem RNA zaliczanym do rodziny *Flaviviridae*. Genom HCV stanowi jednoniciowy łańcuch RNA o długości około 9500 nukleotydów, zamknięty w proteinowym rdzeniu zbudowanym z białek C. [3, 4] Warstwa zewnętrzna składa się z otoczki białkowo-lipidowej, w której znajdują się białka E1 oraz E2. Ponadto, materiał genetyczny wirusa koduje szereg białek niestrukturalnych (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5, NS5A, NS5B) uczestniczących w replikacji cząsteczki. Białka regionu NS5A interferują z układem odpornościowym chorego, powodując zahamowanie RNA-zależnej kinazy białkowej (PKR), będącej krytycznym czynnikiem dla antywirusowej aktywności interferonów. [4, 5]

Rysunek 1.
Budowa genomu wirusa HCV



Przebieg procesu replikacji wirusa nie został do końca poznany, wynika to z braku modelu zwierzęcego oraz trudności w namnażaniu wirusa w warunkach laboratoryjnych. [6, 7] Wiadomo, że cykl replikacji rozpoczyna się połączeniem glikoprotein otoczki z receptorami na błonie komórkowej gospodarza. Za proces ten odpowiada białko powierzchniowe CD81, które jest zaangażowane w wiązanie peptydu kapsydowego E2 znajdującego się na powierzchni wirusa. Istnieją przypuszczenia, iż receptorami dla HCV mogą być również SR-BI, LDL, DC-SIGN i L-SIGN. [8–11] Cykl replikacyjny wirusa HCV został przedstawiony w sposób schematyczny na poniższej rycinie (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Cykl replikacji wirusa HCV [12]



2.2.2. Drogi zakażenia

WZW C przenosi się przez krew, do infekcji wirusem dojść może wyłącznie poprzez ekspozycję organizmu na zakażoną krew. Szacuje się, iż w Polsce około 60–90% zakażeń HCV prowadzących do rozwoju WZW C jest pochodzenia szpitalnego lub ambulatoryjnego. [1] Do zakażenia może dojść potencjalnie podczas każdego uszkodzenia skóry lub błon śluzowych przy użyciu sprzętu medycznego skażonego wirusem. Sporadycznie dochodzi do infekcji w trakcie zabiegów dentystrycznych, fryzjerskich, kosmetycznych (manicure), wykonywania tatuaży i piercingu oraz w warunkach domowych poprzez wspólne używanie szczoteczki do zębów, maszynki do golenia, ręczników. W wielu przypadkach źródło zakażenia pozostaje nieznane. [12] Do grupy osób szczególnie narażonych zalicza się:

- pacjentów po wielokrotnej transfuzji krwi i preparatów krwiopochodnych;
- chorych na hemofilię;
- pacjentów po dializach i przeszczepach;
- narkomanów oraz partnerów seksualnych osób chorych.

Dużym ryzykiem zakażenia obarczeni są także pracownicy medyczni, w szczególności personel oddziałów zabiegowych. [12]

2.2.3. Genotypy i mutacje

Według klasyfikacji Simmondsa definiuje się 6 podstawowych genotypów (GT) HCV, różniących się sekwencją RNA nawet w 35%. Wśród genotypów wyróżniono również podtypy (różnice genetyczne wynoszą do 25%) oraz izobaty (różnice sekwencyjne 10–15%). [13] Poszczególne genotypy cechuje specyficzny przebieg kliniczny zakażenia oraz odmienna częstość występowania w różnych rejonach geograficznych (Tabela 1). [5, 14] Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów wirusa HCV w populacji polskiej zaprezentowano w rozdziale dotyczącym epidemiologii (Rozdz. 2.6.2).

Tabela 1.
Rozpowszechnienie wirusa HCV na świecie według genotypów [15]

GT	Region
1, 2, 3	Cały świat
4	Bliski Wschód, Afryka
5	Południowa Afryka
6	Azja Południowo-Wschodnia

Patogenność i podatność wirusa na leczenie jest silnie związana z genotypem. Zakażenie wirusem HCV o GT1 wiąże się z niską odpowiedzią na monoterapię interferonem, jak również na terapię interferonem skojarzonym z rybawiryną (RBV) i było istotnym ograniczeniem w czasach, gdy opcje te stanowiły standard terapeutyczny. Wdrożenie do terapii leków o bezpośrednim działaniu

przeciwwirusowym (DAA) w sposób stopniowy zwiększało skuteczność terapii, zwłaszcza u chorych zakażonych HCV. Obecnie dostępne leki pozwalają na uzyskanie remisji wirusologicznej niemal u wszystkich pacjentów zakażonych GT1–2 oraz GT4–6, z kolei pacjentów zakażonych GT3 HCV ciągle uznaje się za grupę trudną do leczenia. Wykazano ponadto, że GT3 HCV zakłóca metabolizm lipidów i glukozy, a w konsekwencji powoduje zwiększoną podatność do rozwoju marskości wątroby oraz pojawienia się raka wątrobowokomórkowego (HCC). [16]

Genom HCV cechuje się bardzo wysokim stopniem mutagenności, zwłaszcza w obszarze regionu kodującego glikoproteinową otoczkę E2. Na podstawie średniej produkcji kopii wirusa (ok. 10^4 – 10^5 kopii/dobę) oraz wielkości genomu (ok. 10^4 nukleotydów) oszacowano, że w przewlekłym zakażeniu liczba nowych mutacji wynosi od 10^9 do 10^{12} na dobę. Tak wysoka częstość występowania mutacji stanowi barierę dla przygotowania skutecznej szczepionki, ponieważ odtworzenie struktury konformacyjnej epitopów regionu zmiennego otoczki E2 jest niemalże niemożliwe. [5, 13]

2.3. Obraz kliniczny

2.3.1. Przebieg naturalny i obraz kliniczny WZW C

Organizm ludzki jest jedynym znanym rezerwuarem HCV. W pierwszym etapie zakażenia dochodzi do rozwoju ostrego WZW C, które w większości przypadków przebiega bezobjawowo, co utrudnia właściwą i szybką diagnozę. Oznaki zakażenia występują u około 20–30% zakażonych, zazwyczaj po 3 do 12 tygodniach od momentu zakażenia. [2] Najczęstszym objawem jest niewielkie powiększenie wątroby, natomiast mogą też występować: zmęczenie, zmniejszenie łaknienia, dyskomfort w jamie brzusznej, ból mięśni, nudności i ogólne osłabienie. [1, 2] U około 15–25% zakażonych dochodzi do samoistnej eliminacji wirusa, najczęściej poprzedzonej objawowym ostrym zapaleniem wątroby. U blisko 75–85% pacjentów obecność wirusa oraz podwyższony poziom markerów stanu zapalnego wątroby utrzymuje się dłużej niż 6 miesięcy, co oznacza przejście zakażenia w stan przewlekły. [2, 5] Przewlekłe WZW C przez długi okres może przebiegać bezobjawowo. Niekiedy pierwsze objawy choroby pojawiają się dopiero w wyniku rozwijającej się marskości wątroby. U większości pacjentów (około 70%) przewlekłe WZW C manifestuje się też w postaci niespecyficznych objawów pozawątrobowych, takich jak: osłabienie, parestezje, ból mięśni, świąd skóry, zespół suchości błon śluzowych. [1]

W przebiegu przewlekłego WZW C samoistną eliminację wirusa obserwuje się sporadycznie, z częstością szacowaną na około 0,02% rocznie. [1] W przeważającej większości przewlekłe WZW C jest chorobą progresywną, a w trakcie jej przebiegu obserwuje się postępujące uszkodzenie wątroby na skutek długotrwałego procesu zapalnego. W miejscu uszkodzonego mięsza dochodzi do nadmiernego gromadzenia się elementów macierzy zewnątrzkomórkowej zastępowanej następnie przez tkankę łączną. W konsekwencji powoduje to bliznowacenie narządu, określane mianem włóknienia. Zaburzenia będące skutkiem włóknienia wątroby prowadzą do pogorszenia wydolności

narządu oraz zaburzeń przepływu krwi przez narząd, co w konsekwencji może prowadzić do nadciśnienia wrotnego, wodobrzusza, żółtaczkę, a nawet do zgonu. Uważa się, iż jedynym skutecznym sposobem leczenia włóknienia wątroby jest usunięcie przyczyny choroby, zatem w przypadku WZW C będzie to leczenie przeciwwirusowe zmierzające do eliminacji wirusa z organizmu. [17, 18] Szczegółowe informacje dotyczące etapów rozwoju włóknienia wątroby oraz metody jego oceny przedstawiono w kolejnych rozdziałach (Rozdział 2.4.1 oraz 2.5.2). W najbardziej zaawansowanych stadiach przewlekłego WZW C dochodzi do rozwoju ciężkich i zagrażających życiu powikłań, w tym marskości wątroby, niewyrównanej marskości wątroby oraz HCC. [1]

2.4. Rokowanie i powikłania

Rokowanie u pacjentów z przewlekłym WZW C związane jest z tempem progresji zmian martwiczo-zapalnych w obrębie wątroby. Większość zgonów związanych z infekcją następuje w wyniku rozwoju chorób będących następstwem zaawansowanych zmian histopatologicznych wątroby (np. HCC, piorunujące zapalenie, schyłkowa lub jawna niewydolność oraz marskość wątroby). [1]

2.4.1. Włóknienie wątroby

Włóknienie wątroby, polegające na zastąpieniu uszkodzonej tkanki narządu elementami tkanki łącznej, jest konsekwencją i podstawową oznaką przewlekłego WZW C. Rozwija się ono w wyniku długotrwałego okresu zapalnego w połączeniu z aktywacją mechanizmów odpowiedzialnych za gojenie ran. W procesie tym kluczową rolę odgrywają wątrobowe komórki gwiazdźdźiste, aktywowane w okresie zapalenia do postaci miofibroblastów, które wydzielają czynniki wzrostu oraz elementy macierzy pozakomórkowej umożliwiające rozwój tkanki łącznej. Włóknienie wątroby prowadzi do przebudowy architektury narządu i upośledza funkcję wątroby.

Tempo progresji zwłóknienia wykazuje dużą zmienność u chorych z przewlekłym WZW C. W pierwszych fazach zwłóknienie zlokalizowane jest w obszarze wrotnym lub okołowrotnym wątroby. W dalszych etapach rozprzestrzenia się na kolejne obszary wrotne, co określane jest jako pomostowanie wrotno-wrotne, a następnie zniekształca strukturę wewnątrzrzazikową. Kluczowymi czynnikami ryzyka dla rozwoju włóknienia są: podeszły wiek, płeć męska, BMI powyżej normy, choroby współtowarzyszące (np. ludzkim wirusem niedoboru odporności; HIV). [17, 18] W przeglądzie systematycznym Thein 2008 oszacowano prawdopodobieństwa przejść do kolejnych etapów zwłóknienia u pacjentów dotąd nieleczonych z przewlekłym WZW C. [19] Na podstawie metaanalizy wyników 111 badań obejmujących łącznie 33 121 pacjentów wykazano, iż średnio rocznie do rozwoju początkowego stadium zwłóknienia (określanego jako F1 w skali METAVIR) dochodzi u 12% chorych. Uśrednione prawdopodobieństwo progresji do kolejnych etapów zwłóknienia, w których pojawia się najpierw niewielka ilość przegród (F2), a następnie pomostowanie wrotno-wrotne z dużą ilością przegród (F3), aż w konsekwencji dochodzi do rozwoju marskości (F4) wahało się w przedziale od 0,085 do 0,120 (Tabela 2). [19]

Tabela 2.
Prawdopodobieństwo progresji do kolejnych etapów zwłóknienia wątroby [19]

Etapy przejścia	Średnie roczne prawdopodobieństwo progresji [95% CI]
F0→F1	0,117 [0,104; 0,130]
F1→F2	0,085 [0,075; 0,096]
F2→F3	0,120 [0,109; 0,133]
F3→F4	0,116 [0,104; 0,129]

2.4.2. Marskość wątroby

Marskość wątroby jest stanem, w którym dochodzi do zaawansowanego zwłóknienia w obrębie całego narządu i powstania nieprawidłowych guzków regeneracyjnych. Konsekwencją zmian strukturalnych, związanych z marskością wątroby, jest zaburzenie czynności narządu [1] WZW C stanowi jeden z czynników etiologicznych marskości, do której może dochodzić w wyniku zapalenia przewlekłego lub nawrotów choroby. [1] Czynniki, które są związane z szybszym rozwojem marskości, to między innymi: płeć męska, spożywanie alkoholu, palenie papierosów, nadwaga i otyłość, zwiększone stężenie żelaza, stłuszczenie wątroby, czy też zakażenie GT3 HCV. [1, 20]

Badania epidemiologiczne wskazują jednak, iż ryzyko rozwoju marskości u osób cierpiących na WZW C charakteryzuje się bardzo dużą zmiennością. W przeglądzie Baptiste 2010, do którego włączono 44 badania obejmujące łącznie 6459 pacjentów, średnie roczne ryzyko rozwoju marskości oszacowano na 0,8%, przy czym wartości raportowane w poszczególnych badaniach wahały się w zakresie od 0,03% do 6%. Estymowane rozpowszechnienie marskości po 20 latach od zakażenia określono na 15%. [21] Podobne wyniki chorobowości raportowano w przeglądzie Thein 2008, w którym średni estymowany odsetek osób z marskością wątroby po 20 latach od zakażenia wynosił 16%, przy czym wynik ten wahał się w przedziale od 7% do 18% w zależności od metodologii włączonych prac epidemiologicznych. [19]

Badania wskazują, iż skuteczne leczenie przeciwwirusowe prowadzące do eliminacji HCV z organizmu stanowi istotny czynnik ograniczający tempo rozwoju zwłóknienia, marskości wątroby oraz innych powikłań przewlekłego WZW C. Korzystne rokowanie w populacji uzyskującej trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) potwierdzono w prospektywnym badaniu obserwacyjnym Morisco 2013 obejmującym 150 pacjentów z SVR. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 8,6 lat (około 35% pacjentów obserwowano powyżej 10 lat) odnotowano tylko jeden zgon, a powikłania wątrobowe raportowano zaledwie u 3 chorych. Według autorów niska śmiertelność z powodów wątrobowych w tak długim czasie dowodzi, iż wśród pacjentów z WZW C osiagających SVR ryzyko rozwoju powikłań odległych jest marginalne, a co za tym idzie uzyskanie SVR stanowi dobry marker trwałego wyleczenia przewlekłego WZW C. [22]

Z kolei wyniki randomizowanego badania HALT-C, przeprowadzonego u 1050 pacjentów z histologicznie zaawansowanym WZW C, którzy nie osiągnęli SVR po leczeniu pegylowanym

interferonem α (PegIFN α) i RBV, wskazują na wysokie ryzyko progresji oraz dużą śmiertelność w tej grupie chorych. Średnie roczne ryzyko progresji do marskości wątroby wynosiło 9,9%, natomiast w 8-letnim okresie obserwacji odnotowano 12% zgonów lub transplantacji (oceniano łącznie), w tym u 31% chorych z marskością wątroby wykonano przeszczep. Średnia roczna częstość powikłań wątrobowych wynosiła 3,3% u pacjentów ze zwłóknieniem oraz 7,5% u osób z marskością wątroby. [23]

2.4.3. Rak wątrobowokomórkowy (HCC)

HCC to pierwotny rak wątroby, który jest powikłaniem marskości wątroby. Średnio do rozwoju HCC dochodzi po około 20 latach od momentu zakażenia HCV, a roczne ryzyko rozwoju tego nowotworu u osób z marskością wątroby waha się w przedziale od 3% do 7%. [20] Zagrożenie rozwojem HCC u chorych na WZW typu C dodatkowo wzrasta wraz ze współistnieniem zakażenia innymi wirusami, np. wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) bądź HIV, z obecnością innych schorzeń takich, jak: hemochromatoza, alkoholizm, cukrzyca, otyłość, a także wraz z wiekiem (>60 r.ż.).

Przerzuty HCC spotyka się najczęściej w płucach, rzadziej w układzie kostnym, nerkach, gruczołach nadnerczy, trzustce lub w mózgu. Diagnostyka polega na oszacowaniu stężenia α -fetoproteiny (AFP) w surowicy, badaniu obrazowym lub biopsji wątroby. Poziom AFP > 400 ng/ml wiąże się z ponad 90-procentowym prawdopodobieństwem rozpoznania HCC. [1, 20]

2.4.4. Choroby o podłożu autoimmunologicznym

Najczęściej występującymi powikłaniami tego typu są zapalenie tarczycy i autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Infekcja HCV sprzyja pojawieniu się w organizmie gospodarza krioglobulin, co może skutkować rozwojem krioglobulinemii mieszanej typu II, która z kolei średnio u 2–3% chorych prowadzi do objawowego układowego zapalenia naczyń lub błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek. [1]

2.5. Diagnostyka

2.5.1. Testy laboratoryjne

Diagnostyka WZW C opiera się na badaniach serologicznych, które mają na celu wykrycie przeciwciał anty-HCV, a także na czułych metodach molekularnych pozwalających na potwierdzenie obecności HCV RNA (Tabela 3). Badania biochemiczne, pozwalające na detekcję podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginowej (AST), są wyznacznikiem stanu zapalnego w obrębie wątroby, przy czym ich wyniki są mało specyficzne w stosunku do zakażenia wirusem HCV. W przebiegu przewlekłego WZW C przed wystąpieniem powikłań u ok. 30% chorych aktywność ALT

jest prawidłowa. [1, 2, 24] Badania serologiczne wykorzystywane są w ramach diagnostyki wstępnej, najczęściej w ramach badań przesiewowych lub w celu potwierdzenia podejrzenia WZW C.

Diagnostyka przewlekłego WZW C jest trudna i nie może opierać się wyłącznie na pojedynczej ocenie markerów zakażenia, ale musi również uwzględniać kontekst kliniczny. Rozwój formy przewlekłej WZW C związany jest z pojawieniem się w organizmie chorego przeciwciał anti-HCV (po 6–8 tyg. od zakażenia), czemu u około 50% chorych towarzyszy wzrost aktywności ALT, a tylko u 10% zakażonych żółtaczka i inne objawy. [25] Obecność przeciwciał anti-HCV jest jednak charakterystyczna zarówno dla ostrej, jak również dla przewlekłej formy zakażenia, stąd pozytywny wynik testu serologicznego, zwłaszcza bez wiedzy o momencie zakażenia, nie może stanowić podstawy diagnozy przewlekłego WZW C. Pozytywny wynik testu serologicznego i brak obecności HCV RNA w oznaczeniu może wskazywać na wczesne przewlekłe zakażenie wirusem HCV lub zakażenie ostre w okresie przejściowym z obniżonym poziomem wirerii HCV RNA. Z kolei brak przeciwciał w surowicy przy jednoczesnej obecności HCV RNA sugeruje wczesne stadium ostrego WZW C lub zakażenie przewlekłe u osób z obniżoną odpornością. Zasady interpretacji testów diagnostycznych wykonywanych podczas diagnozy HCV przedstawiono poniżej (Tabela 4). [26]

Tabela 3.
Interpretacja testów wykonywanych podczas diagnozowania wirusowego zapalenia wątroby typu C

Anty - HCV	HCV RNA	Diagnoza
(+)	(+)	• przewlekłe lub ostre WZW C w zależności od kontekstu klinicznego;
(+)	(-)	• wczesne przewlekłe WZW C; • ostre WZW C w przypadku niskiego poziomu wirerii;
(-)	(+)	• przewlekłe WZW C u pacjenta z immunosupresją; • wczesne ostre WZW C; • wynik fałszywie pozytywny;
(-)	(-)	• brak infekcji HCV.

Ze względu na brak jednoznacznej interpretacji wyników oznaczeń laboratoryjnych kryterium rozpoznania przewlekłego WZW C wymaga potwierdzenia utrzymywania się HCV RNA we krwi przez okres kilku miesięcy. Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Ekspertów HCV z 2016 roku diagnoza przewlekłego WZW C wymaga utrzymywania się HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy w surowicy, tkance wątrobowej lub komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. [27] Schemat postępowania diagnostycznego w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby został przedstawiony poniżej (Tabela 4). [26]

Tabela 4.
Schemat postępowania diagnostycznego w przewlekłym zakażeniu HCV [1]

Test/ wynik testu		Interpretacja/Postępowanie
Badania przesiewowe (test na obecność anty-HCV)		
Negatywny	ALT w normie	Brak infekcji HCV, koniec diagnostyki
	podwyższony poziom ALT	Konieczność potwierdzenia diagnozy metodą molekularną
Pozytywny	ALT w normie (brak czynników ryzyka)	Jeżeli pacjent kwalifikuje się do leczenia, należy wykonać ilościowe oznaczenie HCV RNA metodą PCR. W przeciwnym wypadku, należy zakończyć diagnostykę.
	podwyższony poziom ALT lub ryzyko zakażenia HCV	Jeżeli pacjent kwalifikuje się do leczenia, należy wykonać ilościowe oznaczenie HCV RNA metodą PCR. W przeciwnym wypadku, należy zakończyć diagnostykę.
Jakościowe oznaczenie HCV RNA		
Negatywny		Należy zakończyć diagnostykę, o ile nie ma wskazań klinicznych.
Pozytywny		Jeżeli pacjent kwalifikuje się do leczenia, należy wykonać ilościowe oznaczenie HCV RNA metodą PCR. W przeciwnym wypadku, należy zakończyć diagnostykę.
Ilościowe oznaczenie HCV RNA		
Negatywny		Po upływie 6–12 miesięcy należy powtórzyć ilościowe oznaczenie HCV RNA.
Pozytywny		Oznaczenie genotypu HCV i kwalifikacja do leczenia

2.5.2. Badania histopatologiczne

Ocena zmian histologicznych dokonywana jest na podstawie analizy wycinka pozyskanego w trakcie biopsji narządu. Wykonanie biopsji zalecane jest u pacjentów ze stwierdzonym zakażeniem HCV, przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia. Ocenie podlega poziom zmian martwiczo-zapalnych (*grading*) oraz stopień zaawansowania procesu włóknienia (*staging*). Aktualnie na świecie stosuje się różne systemy klasyfikacji zmian w obrazie histologicznym. W dalszej części rozdziału zaprezentowano skrócony opis najczęściej stosowanych metod gradacji zmian histologicznych. [1, 28]

2.5.2.1. Klasyfikacja zmian martwiczo-zapalnych

Pierwszy system pozwalający na systematyczną ocenę zmian martwiczo-zapalnych (HAI) został zaprojektowany przez **Knodella** na podstawie 14 próbek pobranych od 5 pacjentów. Skala ta opisuje trzy kategorie zmian martwiczo-zapalnych narządu (martwicę kęsową i przęsłową, nasilenie zmian martwiczo-zapalnych wewnątrz zrazików, intensywność nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych) oraz ocenia poziom włóknienia. Każdej z kategorii przyporządkowana jest określona ocena punktowa, przy czym zastosowany system punktowania nie jest ciągły (1, 3, 4, 5, 6, 10). Sumaryczna punktacja z poszczególnych kategorii składa się na wskaźnik HAI, który wynosi maksymalnie 22 punkty (Tabela 5). [28, 29] Po wprowadzeniu skali do użytku okazało się, że zaproponowany system oceny zmian nie jest informatywny, co wynikało z sumowania oceny uzyskanej w kategoriach dotyczących zmian martwiczo-zapalnych oraz włóknienia. W efekcie wynik biopsji u pacjenta

z marskością i nieznaczną aktywnością martwiczo-zapalną mógł być podobny do chorego z umiarkowaną aktywnością zapalną i minimalnymi oznakami włóknienia. [28, 29]

Tabela 5.
Ocena zmian histologicznych według skali Knodella

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

W związku z ograniczeniami skali Knodella w późniejszym okresie zaproponowano szereg innych systemów pozwalających na systematyczną ocenę zmian martwiczo-zapalnych i włóknienia wątroby:

Skala Ishaka, powstała w wyniku modyfikacji skali Knodella. Główna różnica w porównaniu z pierwowzorem polegała na separacji oceny zmian martwiczo-zapalnych od włóknienia narządu. Dodatkowym elementem było wprowadzenie ciągłości oceny punktowej, co ułatwiało interpretację prezentowanych wyników. Ocenę zmian martwiczo-zapalnych (*grading*) oparto na 18-punktowej skali, podzielonej na 4 podkategorie (z martwicą zlewną, jako osobną kategorią zmian). Ocenę włóknienia dokonuje się na skali punktowej *staging* od 0 (brak włóknienia) do 6 (marskość) (Tabela 6). [30, 31]

Tabela 6.
Oceny nasilenia zmian histopatologicznych według skali Ishaka

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

Zmodyfikowana skala Scheuera polega na ocenie zaawansowania zapalenia oraz włóknienia w dwóch odrębnych skalach z ciągłą punktacją w zakresie od 0 do 4 punktów. Dodatkową zaletą jest zakwalifikowanie martwicy przęsłowej do zmian zapalnych śródzrazikowych. Wyższa ocena punktowa w poszczególnych kategoriach oznacza odpowiednio wysoką aktywność zapalną lub bardziej zaawansowane włóknienie wątroby. Szczegółowe kryteria oceny przedstawiono poniżej (Tabela 7). [30, 31]

Tabela 7.
Ocena nasilenia zmian histopatologicznych wg skali Scheuera

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

Skala METAVIR pozwala na określenie stopnia aktywności histologicznej wg 4-stopniowej klasyfikacji (od 0 do 3). Algorytm oceny aktywności histologicznej obejmuje ocenę stopnia nasilenia martwicy kęsowej oraz martwicy zrazikowej. Ocena włóknienia wątroby dokonywana jest zgodnie z 5-stopniową klasyfikacją (od 0 do 4) (Tabela 8). [28, 32]

Tabela 8.
Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg skali METAVIR

Aktywność histologiczna	
Brak aktywności	A0
Minimalna aktywność	A1
Umiarkowana aktywność	A2
Ciężka aktywność	A3
Stopień zwłóknienia	
Brak zwłóknienia	F0
Wrotne i okołowrotne zwłóknienia bez przegród	F1
Wrotne i okołowrotne zwłóknienia z rzadko występującymi przegradami	F2
Wrotne i okołowrotne zwłóknienia z wieloma przegradami	F3
Marskość wątroby	F4

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie poszczególnych systemów klasyfikacji zmian histopatologicznych w obrębie wątroby. Wszystkie z opisywanych skal w identyczny sposób oceniają brak zwłóknienia oraz jego początkowe stadium (odpowiednio F0 oraz F1). Znaczące różnice

między poszczególnymi skalami dotyczą natomiast bardziej zaawansowanych stadiów włóknienia i marskości. Skale Scheuera oraz METAVIR w ten sam sposób oceniają marskość wątroby, przy czym skala METAVIR nie pozwala na odróżnienie zmian z zaburzeniem architektury zrazików od marskości, podczas gdy oba stany podlegają odmiennej ocenie w skali Scheuera (Tabela 9). [32]

Tabela 9.
Porównanie skal opisujących stopień zwłóknienia wątroby

Skala	Ocena nasilenia zmian histopatologicznych w obrębie wątroby					
	Zwłóknienie niektórych przewodów wrotnych	Włóknienie wrotne/ okołowrotne	Przegrody; Włóknienie wrotno-wrotne	Przegrody; Włóknienie wrotno-wrotne i wrotno-centralne	Przegrody z zaburzeniem architektury zrazików	Marskość
Ishaka	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Scheuera	F1	F2	F2	F3	F3	F4
METAVIR	F1	F1	F2	F3	F4	F4

2.5.3. Ocena stopnia zaawansowania marskości wątroby

Rokowanie pacjentów z marskością wątroby zależy od czynnika etiologicznego, klinicznych i laboratoryjnych objawów marskości w momencie rozpoznania, aktywności zapalnej w badaniu histopatologicznym oraz możliwości leczenia. W praktyce klinicznej ocenę niewydolności wątroby przeprowadza się najczęściej przy użyciu klasyfikacji zaproponowanej przez Childa i Pugh'a, zwaną również skalą Childa-Turcotte'a-Pugh'a (CTP). Klasyfikacja CTP oparta jest na ocenie parametrów klinicznych takich jak encefalopatia i wodobrzusze oraz parametrów laboratoryjnych czynności wątroby (stężenie bilirubiny, albuminy i czasu protrombinowego). W każdym z ocenianych parametrów można uzyskać od 1 do 3 punktów. Wynik w zakresie 5–6 punktów (klasa A) wskazuje na wyrównaną marskość wątroby, natomiast wynik ≥ 7 punktów (klasa B i C) charakteryzuje niewyrównaną marskość wątroby i stanowi wskazanie do przeszczepienia narządu. [33] Poszczególne kryteria klasyfikacji niewydolności wątroby wg CTP oraz przeżywalność w zależności od stopnia zaawansowania marskości wątroby przedstawiono poniżej (Tabela 10, Tabela 11).

Tabela 10.
Klasyfikacja CTP niewydolności wątroby [33]

Oceniany parametr	Punkty wg stopnia nieprawidłowości		
	1	2	3
encefalopatia	nie ma	stopień 1–2	stopień 3–4
wodobrzusze	nie ma	umiarkowane	napięte
bilirubina (mg/dl [μ mol/l]) w PBC	<2 (<35) <4 (<70)	2–3 (35–50) 4–10 (70–170)	>3 (>50) >10 (>70)
albumina (g/dl)	>3,5	2,8–3,5	<2,8

Oceniany parametr	Punkty wg stopnia nieprawidłowości		
	1	2	3
czas protrombinowy (w s ponad normę)	1–4	5–10	>10
punkcja ogółem	5–6	7–9	10–15
wynik w skali Childa	A	B	C
marskość wątroby wyrównana: chorzy w klasie A, nie ma wskazań do przeszczepienia			
marskość wątroby niewyrównana: chorzy w klasach B i C, wskazania do przeszczepienia			

PBC – pierwotna marskość żółciowa

Tabela 11.
Przeżywalność (%) w zależności od stopnia niewydolności wątroby w skali CTP [33]

Skala CTP	Po roku	Po 5 latach	Po 10 latach
A	84	44	27
B	62	20	10
C	42	21	0

2.6. Epidemiologia

2.6.1. Dane światowe

Wirusowe zapalenie wątroby typu C, po raz pierwszy zidentyfikowane i opisane w 1989 roku, uznawane jest przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) za jedno z największych światowych zagrożeń epidemiologicznych. Szacuje się, że obecnie od 120 do 170 milionów osób na świecie jest zakażonych WZW C, natomiast śmiertelność z powodu chorób wątroby związanych z WZW C wynosi ponad 350 tys. osób rocznie. [34] Największe rozpowszechnienie (powyżej 3,5%) notuje się w krajach Środkowej i Wschodniej Azji, Północnej Afryki, a także w krajach Bliskiego Wschodu. Najniższą endemią cechują się z kolei takie regiony, jak: Ameryka Północna, Australia oraz Zachodnia i Północna Europa. [34] Według raportu przedstawionego przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób w 2015 roku w 28 europejskich krajach zarejestrowano 34 651 potwierdzonych laboratoryjnie przypadków HCV, co odpowiada uśrednionej rocznej zapadalności w wysokości 8,6 przypadków na 100 tys. mieszkańców. [35]

2.6.2. Dane polskie

Badania epidemiologiczne prowadzone w ramach niedawno zakończonego projektu badawczego „Zapobieganie zakażeniom HCV” współfinansowanego przez Szwajcarię i realizowanego przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PHZ) na próbie 23 tys.

osób wykazały, iż w latach 2012–2016 około 1,1% badanych posiadało swoiste przeciwciała anty-HCV świadczące o kontakcie z wirusem, a u około 0,47% stwierdzono obecność materiału genetycznego wirusa (HCV RNA) we krwi, co jest jednoznaczne ze stwierdzeniem aktywnego stanu chorobowego. Biorąc pod uwagę uzyskane w badaniu odsetki autorzy szacują, iż u około 165 tys. osób dorosłych w Polsce może występować przewlekłe WZW C, przy czym uwzględniając możliwą rozpiętość wyniku liczba ta może wynieść od 127 tys. do nawet 190 tys. [36]

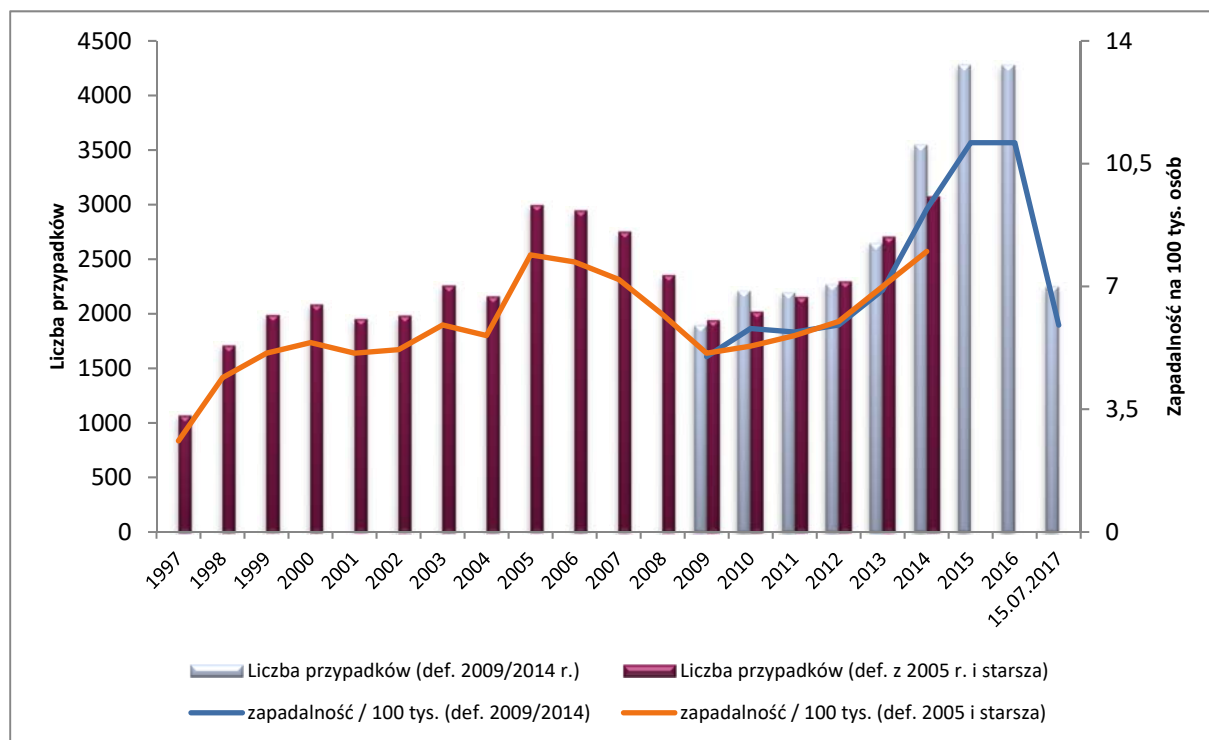
Szczegółowe dane dotyczące liczby zachorowań rejestruje się w systemie nadzoru epidemiologicznego od 1997 r. [37]

Raporty publikowane są na stronach Głównego Inspektoratu Sanitarnego (GIS) oraz Polskiego Towarzystwa Higienicznego (PTH) w postaci bazy EPIMELD. Na przestrzeni lat 2005–2014 zgłoszenia WZW C klasyfikowano według kilku definicji. Pierwsza ustanowiona w 2005 roku obejmowała przypadki objawowe, m.in. żółtaczkę lub podwyższoną aktywność transaminaz, potwierdzone laboratoryjnie obecnością przeciwciał anty-HCV oraz materiału genetycznego, natomiast definicja poprawiona w 2009 r. nie wymagała wykrycia objawów zapalenia wątroby, a jedynie potwierdzenia obecności HCV RNA lub przeciwciał anty-HCV (wynik podwójnie pozytywny). W 2014 roku dokonano aktualizacji definicji z 2009 roku wprowadzając dodatkowe kryterium laboratoryjne (wykrycie antygeny rdzeniowego HCV). W Polsce w latach 1997–2005 rejestracja przypadków odbywała się zgodnie, choć nieformalnie, z definicją przedstawioną przez UE w 2005 roku. Ze względu na konieczność zapewnienia porównywalności z danymi z wcześniejszych lat, wszystkie przypadki WZW C od 2009 do 2014 r. kwalifikowane były w Polsce równocześnie w oparciu o dwie definicje – wprowadzoną w 2009 r. (z późniejszą modyfikacją od 2014 r.) oraz definicję wprowadzoną w 2005 r. Od roku 2015 w bazie EPIMELD raportuje się wyłącznie przypadki zakwalifikowane według definicji z 2014 r. [38–41]

Łącznie od 1997 roku do 31 kwietnia 2017 roku NIZP-PHZ zarejestrował ponad 50 tys. wykrytych zachorowań na WZW C. W latach 1997–2004 liczba zarejestrowanych przypadków WZW C mieściła się w zakresie 1,0–2,2 tys. (średnio 1,9 tys. przypadków), co odpowiadało rocznemu wskaźnikowi zapadalności na poziomie 2,58–5,6/100 tys. osób. W latach 2005–2007 nastąpił nagły wzrost liczby zgłaszanych zachorowań do niemal 3 tys. przypadków rocznie (średnio 2,9 tys. przypadków), co stanowiło wzrost o 53% w stosunku do średniej z lat poprzednich (Wykres 1). [37] Przyrost ten najprawdopodobniej był spowodowany wzrostem świadomości pacjentów oraz nasileniem działań Inspekcji Sanitarnej, a także niewielkim spadkiem liczby zgonów spowodowanych WZW C. [42] W kolejnych latach obserwowano spadek liczby nowo zarejestrowanych przypadków, która w 2009 roku wróciła do poziomu z lat 1997–2004 (tj. do 1,9 tys. przypadków). [37, 42–45] Od tego czasu ponownie obserwuje się trend wzrostowy zachorowań na WZW C, co prawdopodobnie związane jest z wdrożeniem i stopniowym udostępnianiem nowych terapii przeciwwirusowych o wysokiej skuteczności, charakteryzujących się dodatkowo korzystnym profilem bezpieczeństwa. W 2015 roku odnotowano najwyższą jak dotąd liczbę nowych zachorowań na WZW C wynoszącą 4,32 tys. przypadków, odpowiadającą zachorowalności na poziomie 11,14 przypadków na 100 tys.

mieszkańców. Liczba rozpoznań WZW C w roku 2016 była porównywalna do roku poprzedniego i wynosiła 4,28 tys. (11,13 / 100 tys.) [37] Ponadto w okresie od 1 stycznia do 15 lipca 2017 roku odnotowano 2248 kolejnych przypadków WZW C, co w porównaniu z analogicznym okresem roku 2016 wskazuje na 7% spadek liczby zdiagnozowanych przypadków. [46]

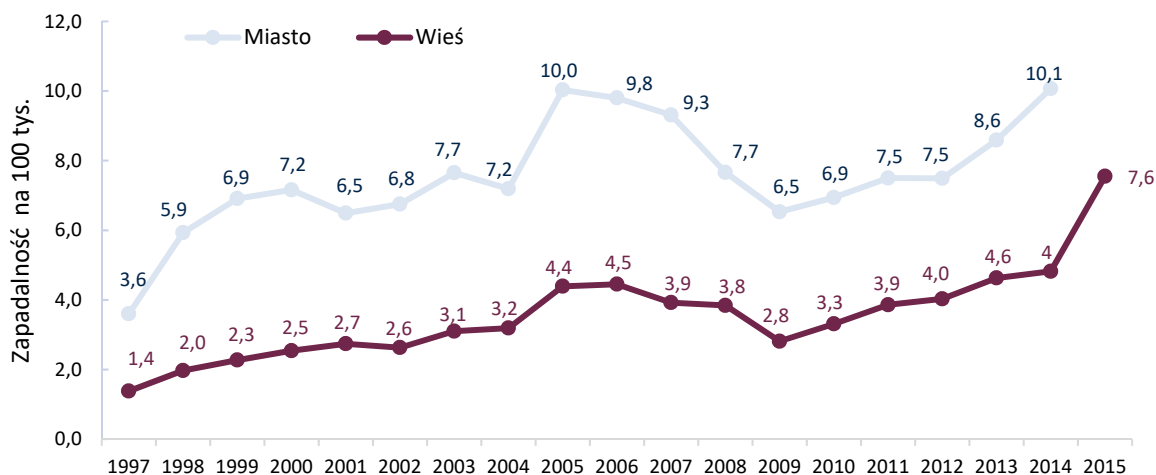
Wykres 1.
Zapadalność na WZW C w latach 1997–15.07.2017 [37, 46]



Profil zachorowalności w Polsce różni się w zależności od uwarunkowań geograficznych, jak również od innych czynników, takich jak np. płeć oraz wiek. Od początku rejestracji WZW C zapadalność na terenach miejskich wyraźnie przewyższa zapadalność we wsiach, a także jest większa wśród mężczyzn niż wśród kobiet. (Wykres 2, Wykres 3). Na podstawie najnowszych danych NIZP-PHZ z 2016 roku można stwierdzić, iż pomimo niewielkich zmian w zachorowalności w skali kraju, zróżnicowanie tego współczynnika w województwach jest dość duże. Najniższe wartości współczynników zachorowalności obserwowano w województwach podkarpackim, opolskim i małopolskim (4,89; 7,04 i 7,35 przypadków na 100 tys. mieszkańców), natomiast najwyższe w województwie kujawsko-pomorskim, lubuskim i łódzkim (20,00; 16,02 i 15,75 przypadków na 100 tys. mieszkańców). [37]

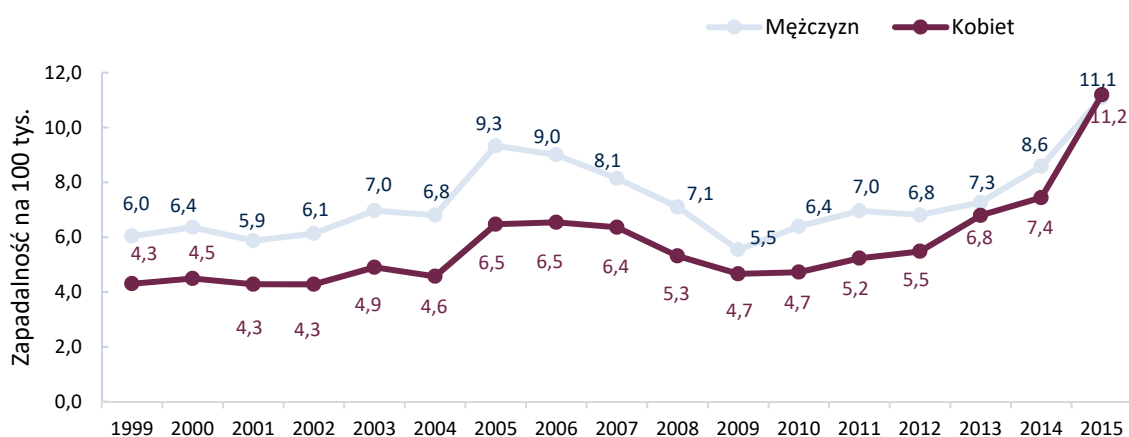
Wykres 2.

Zapadalność na WZW C wśród mieszkańców terenów wiejskich i miejskich w Polsce w latach 1997–2015 (dane z meldunków EPIMELD – biuletyny roczne) [37]



Wykres 3.

Zapadalność na WZW C wśród kobiet i mężczyzn w Polsce w latach 1999–2015 (dane z meldunków EPIMELD – biuletyny roczne) [37]



Szczegółowe informacje dotyczące liczby nowych przypadków przewlekłego WZW C w Polsce nie są dostępne, gdyż obecnie przyjęte kryteria diagnostyczne w ramach raportów epidemiologicznych nie pozwalają na jednoznaczne rozróżnienie postaci ostrej od przewlekłej WZW C.

Najbardziej wiarygodne dane dotyczące liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach programu (tj. z rozpoznaniem WZW C, oznaczeniem HCV RNA i odpowiednimi markerami progresji zapalenia) pochodzą z raportów o liczbie świadczeń realizowanych w ramach tego programu. Liczbę pacjentów, u których wykonano świadczenia w ramach programu lekowego (terapeutycznego) w latach 2011–2016, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12). W pierwszym półroczu 2013 roku do programu kwalifikowano ok. 786 pacjentów miesięcznie (w ciągu roku zakwalifikowano łącznie 7111 osób). [47, 48] W analogicznym okresie 2014 roku do programu włączano ok. 830 pacjentów

miesięcznie (w ciągu roku włączono 7092 pacjentów). [49, 50] W roku 2015 (od 1 lipca) zaczął obowiązywać nowy program lekowy obejmujący terapie bezinterferonowe. Łączna liczba osób leczonych w ramach obu obowiązujących programów lekowych wynosiła 7916 w 2015 roku, przy czym do programu terapii bezinterferonowej włączono 2476 pacjentów, natomiast do terapii z zastosowaniem interferonów – 5440 pacjentów. [51, 52] W roku 2016 liczba osób włączonych wyłącznie do terapii bezinterferonowej przewyższyła o 10% całkowitą liczbę pacjentów leczonych w roku poprzednim (8677). Łącznie w 2016 roku terapią WZW C objęto 10 469 chorych. [53]

Na populację pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia, składają się nowe przypadki przewlekłego WZW C, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, a także pacjenci zdiagnozowani w poprzednich latach, spełniający kryteria włączenia do programu, zatem część pacjentów mogło być ponownie kwalifikowanych do programu lekowego w przypadku niepowodzeniu uprzedniego leczenia.

Tabela 12.
Liczba osób z WZW C leczonych w ramach programu terapeutycznego/lekowego w latach 2011–2016

Parametr	VII-XII 2011	2012 (TPZ)	2012 (PL)	2013	2014	2015	2016
Liczba osób w TPZ/PL	2312	5573	6544	7111	7092	7881	10 469

Informacje z raportów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) nie obejmują pacjentów z przewlekłym WZW C, u których nie rozpoczyna się terapii w oczekiwaniu na dostępność bardziej efektywnych interwencji. Przykładowo, wzrost liczby pacjentów kwalifikowanych do Programu Lekowego (PL) po 2012 roku może być związany z wprowadzeniem nowych opcji terapeutycznych do programu lekowego, tj. boceprewiru (BOC) oraz telaprewiru (TVR). Z kolei z informacji przedstawionych w Ogólnopolskim Informatorze o Czasie Oczekiwania na Świadczenia Medyczne, liczba chorych oczekujących na leczenie w ramach programu lekowego dla terapii bezinterferonowej wynosi w bieżącym roku blisko 10 000 osób (dane aktualne na 09.05.2017 r.). [54]

2.6.3. Włóknienie wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW C

Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia włóknienia wątroby w populacji chorych na przewlekłe WZW C w Polsce są ograniczone. Zgodnie z wynikami niedawno opublikowanego, retrospektywnego badania, którym objęto 845 pacjentów z nowo rozpoznanym przewlekłym WZW C, dominującymi stopniami włóknienia wątroby w Polsce są stopnie 0–2 w skali Schauera, które odnotowano u 81% pacjentów. Pozostałe stopnie oznaczające zaawansowany proces włóknienia wątroby i marskość (stopień 3 i 4) odnotowano u 19% populacji badanej, z czego marskość stanowiła zaledwie 8%. [55] Inne opracowania polskie obejmowały populację pacjentów uprzednio leczonych lub zakwalifikowanych do terapii, z tego też względu mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego rozpowszechnienia włóknienia. Wyniki poszczególnych badań przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13). [56–58]

Porównywalne do powyższych dane dotyczące rozpowszechnienia zmian histopatologicznych wątroby oraz rozkładu stopnia włóknienia narządu w populacji chorych na przewlekłe WZW C pochodzą z przeglądu systematycznego Thein 2008, którego celem była analiza ryzyka progresji zmian histopatologicznych u osób zakażonych HCV. W ramach przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano łącznie 111 badań opisujących 33 121 pacjentów, z których u 95% przeprowadzono biopsję wątroby. Chorzy z brakiem włóknienia w skali METAVIR (F0) stanowili 17% całkowitej populacji badanej. Pacjenci z włóknieniem w stopniu \geq F1 stanowili zatem 83% populacji badanej, przy czym najwięcej chorych (35%) charakteryzowało się niewielkim stopniem włóknienia (F1), a marskość wątroby obecna była u 12% pacjentów (stopień F4; Tabela 13). [19]

Tabela 13.
Odsetek pacjentów o poszczególnych stopniach zwłóknienia

Badanie	Metodyka (populacja)	Stopień zwłóknienia				
		F0	F1	F2	F3	F4
Pierucka 2016 ^a [55]	badanie epidemiologiczne (nowo rozpoznani)	21,3%	36,1%	23,3%	11,0%	8,3%
Flisiak 2016 ^b [56]	rejestr (leczeni DAA)	2,0%	10,2%	14,1%	15,6%	58,0%
Kozielewicz 2015 [58]	obserwacyjne (leczeni TVR lub BOC)	0,0%	14,5%	16,1%	32,3%	37,1%
	obserwacyjne (leczeni IFN)	0,0%	31,3%	27,1%	29,2%	12,5%
Kaczor 2012 [57]	obserwacyjne (leczeni IFN)	4,0%	29,3%	33,3%	19,2%	14,1%
Thein 2008 ^b [19]	przegląd systematyczny	17%	35%	22%	14%	12%

a) skala Schauera
b) skala METAVIR

2.6.4. Rozpowszechnienie genotypów HCV w populacji polskiej

Zarówno na świecie, jak i w Polsce najczęstszą przyczynę WZW C stanowi zakażenie wirusem HCV o GT1. WHO szacuje, że za 60% wszystkich zakażeń odpowiedzialny jest GT1a oraz GT1b. [59]

Najaktualniejsze dane odnoszące się do rozpowszechnienia poszczególnych genotypów HCV w populacji polskiej pochodzą z badania kwestionariuszowego EpiTer, w ramach którego zebrano wyniki z 29 ośrodków diagnostycznych mieszczących się w 15 polskich województwach. Łącznie analizą objęto 9800 pacjentów z WZW C zdiagnozowanych w latach 2013–2016. [60]

Z raportu wynika, iż wirus HCV o GT1 stanowi najczęstszy czynnik etiologiczny WZW C w Polsce i w latach 2013–2016 odpowiadał za około 85% zachorowań. Kolejnymi pod względem częstości występowania były, GT3 (11% pacjentów), GT4 (3%) i GT2 (0,2%), natomiast zakażenia GT5 i 6 odnotowano jedynie w pojedynczych przypadkach (0,1%). [60] Wyniki badania EpiTer są spójne z wynikami wcześniejszych obserwacji wskazującymi, iż zakażenie GT1 HCV, odpowiada za przeważającą większość zakażeń HCV w Polsce (Tabela 14). [61, 62]

Tabela 14.
Zestawienie dostępnych dowodów o rozpowszechnieniu HCV w Polsce

Badanie	Okres zbierania danych	Rozpowszechnienie genotypu (%)					
		1	2	3	4	5	6
EpiTer [60]	2013–2016	85,6%	0,2%	11,3%	3,5%	0,0%	0,1%
Gowin 2016 [61]	bd	85,3%	0,1%	9,6%	4,2%	0,0%	0,0%
Panasiuk 2012[62]	2011–2012	84,9%	0,0%	8,4%	4,7%	0,0%	0,1%

2.6.5. Śmiertelność

Pomimo iż parametry epidemiologiczne dotyczące zapadalności na WZW C w Polsce na przestrzeni lat wykazują względną stabilizację, w latach 1997–2015 odnotowuje się niemal nieprzerwany wzrost umieralności z powodu przewlekłego WZW C. W okresie od 1997 roku do 2015 roku liczba zgonów związanych z przewlekłym WZW C zwiększyła się z 16 do 235 przypadków rocznie, co odpowiada 15-krotnemu wzrostowi współczynnika umieralności z 0,04 do 0,61/100 tys. osób. Z kolei liczba zgonów związanych z ostrą fazą WZW C w okresie między 1997 a 2015 rokiem oscylowała w przedziale 2–12 osób w skali roku, co odpowiadało współczynnikowi umieralności na poziomie 0,01–0,03/100 tys. osób (Tabela 15).

Tabela 15.
Liczba zgonów spowodowanych infekcją HCV w Polsce w latach 1997–2013 [63]

Rok	Przewlekłe WZW C		Ostre WZW C	
	Liczba zgonów	Umieralność [1/100 tys. osób]	Liczba zgonów	Umieralność [1/100 tys. osób]
1997	16	0,04	7	0,02
1998	26	0,07	8	0,02
1999	33	0,09	8	0,02
2000	44	0,11	7	0,02
2001	63	0,16	10	0,03
2002	86	0,22	5	0,01
2003	106	0,28	10	0,03
2004	111	0,29	12	0,03
2005	108	0,28	6	0,02
2006	125	0,33	6	0,02
2007	128	0,34	4	0,01
2008	150	0,39	5	0,01
2009	80	0,21	2	0,01
2010	159	0,42	8	0,02

Rok	Przewlekłe WZW C		Ostre WZW C	
	Liczba zgonów	Umieralność [100 tys. osób]	Liczba zgonów	Umieralność [100 tys. osób]
2011	185	0,48	6	0,02
2012	208	0,55	9	0,03
2013	173	0,45	2	0,01
2014	231	0,60	10	0,03
2015	235	0,61	4	0,01

2.7. Leczenie

2.7.1. Cele terapeutyczne

Celem terapii przeciw WZW C jest całkowita eliminacja zakażenia HCV, a w konsekwencji zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych, a także ograniczenie ryzyka rozwoju HCC oraz przeniesienia infekcji na inne osoby. [27] W praktyce klinicznej miarą skuteczności terapii jest uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej, której ocena opiera się na pomiarze poziomu HCV RNA we krwi w określonych momentach terapii oraz po jej zakończeniu. SVR, czyli niewykrywalny poziom wirusii mierzony zazwyczaj w 12. lub rzadziej w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia, silnie koreluje z wyeliminowaniem wirusa i trwałym wyleczeniem, stąd w praktyce klinicznej stanowi główny cel terapeutyczny. Definiuje się również pośrednie odpowiedzi mierzone na określonych etapach trwania terapii (Tabela 16), które pozwalają klinicyście na weryfikację podatności pacjenta na leczenie, prognozowanie szans uzyskania SVR oraz wprowadzenie ewentualnych modyfikacji terapii. [26, 64, 65]

Tabela 16.
Rodzaje odpowiedzi wirusologicznej [26, 64, 65]

Odpowiedź	Definicja
Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)	Niewykrywalna wirusii HCV RNA w 4. tygodniu leczenia
Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (EOT)	Niewykrywalna wirusii HCV RNA w momencie zakończenia terapii
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)	Niewykrywalna wirusii HCV RNA w 12/24. tygodniu po zakończeniu terapii
Przełom wirusologiczny	Ponowne pojawienie się wirusii w trakcie terapii
Nawrót	Pojawienie się wirusii po etapie niewykrywalnego poziomu HCV RNA po zakończeniu leczenia
Brak odpowiedzi	Wykrywalna wirusii HCV RNA w trakcie leczenia
Całkowity brak odpowiedzi na leczenie	Redukcja HCV RNA $<2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej (po 24 tygodniach leczenia)

2.7.2. Strategie terapeutyczne

Do niedawna standardowe leczenie u wszystkich pacjentów z przewlekłą postacią WZW C stanowiła terapia nieswoista, polegająca głównie na stymulacji odpowiedzi układu odpornościowego chorego do odpowiedzi przeciwwirusowej. [26, 66–70] W tym celu złotym standardem postępowania był **PegIFN α** , który dla wzmocnienia efektu terapeutycznego podawano łącznie z **RBV** – analogiem nukleozydów purynowych, której działanie polega na hamowaniu replikacji RNA wirusa HCV, przy czym podawana w monoterapii nie wykazuje aktywności przeciwwirusowej. [71, 72] Stosowanie terapii opartych na interferonie posiadało szereg ograniczeń związanych głównie z wysokim ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych [71] oraz niedostateczną skutecznością u pacjentów z zakażeniem GT1 HCV, zwłaszcza z wariantem TT IL 28B. [73]

W ostatnich latach rozwój badań nad leczeniem przewlekłego WZW C pozwolił na wprowadzenie do terapii szeregu nowych technologii o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym pozwalających na znaczące skrócenie okresu leczenia oraz zwiększenie jego efektywności. Do najważniejszych grup nowych technologii stosowanych w leczeniu WZW C należą inhibitory proteazy NS3/NS4A, inhibitory RNA-zależnej polimerazy NS5B, inhibitory proteazy NS5A.

Inhibitory proteazy NS3/NS4A

Dotychczas na terytorium Stanów Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej dopuszczenie do obrotu otrzymało pięć substancji czynnych należących do grupy inhibitorów proteaz wirusowych: BOC, TVR, simeprewir (SIM), parytaprewir (PTV) i grazoprewir (GZR). [74–81] Hamują one aktywność proteazy wirusowej NS3/NS4A, która jest niezbędna do proteolizy polipeptyny kodowanej przez HCV, w związku z czym nie dochodzi do produkcji dojrzałych białek NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B. Ponadto, białko NS3/NS4A odgrywa kluczową rolę w replikacji wirusa. [80] BOC oraz TVR, zostały zarejestrowane do leczenia przewlekłego WZW C u osób dorosłych zakażonych GT1 HCV. Działają one na początkowe etapy procesu replikacji wirusa HCV, hamując jego postęp w zainfekowanych komórkach gospodarza. Oba leki podaje się w terapii skojarzonej z PegIFN α oraz RBV, co pozwala na skrócenie czasu stosowania terapii w porównaniu ze schematem dwulekowym (PegIFN α +RBV). Zarówno BOC, jak i TVR uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Stanów Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej w 2011 roku. Trzy lata później, na terenie Unii Europejskiej dopuszczono do obrotu SIM w leczeniu pacjentów zakażonych GT1 oraz GT4 HCV. [74, 75] SIM, podobnie jak BOC i TVR, zaburza replikację HCV. [74, 82] SIM należy podawać w skojarzeniu z innymi terapiami, w tym w połączeniu z PegIFN α oraz RBV lub w skojarzeniu z SOF. [83] W grudniu 2014 r. na terenie USA, a 16 stycznia 2015 r. na terytorium Unii Europejskiej dopuszczono do obrotu trójskładnikowy lek Viekirax składający się z ombitaswiru, parytaprewiru i rytonawiru (OBV/PTV/r). Lek ten zawiera w swym składzie PTV i stosuje się go w leczeniu chorych zakażonych GT1 HCV lub GT4 HCV wyłącznie w połączeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi (dazabuwirem lub RBV). [75, 76] W styczniu 2016 r. na terenie USA oraz w lipcu 2016 r. na terytorium Unii Europejskiej dopuszczono do obrotu preparat Zepatier, w którego skład wchodzi dwie substancje aktywne – grazoprewir

i elbaswir. Lek ten stosuje się u chorych zakażonych GT1 lub GT4 HCV bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby. [81] W Polsce finansowane ze środków publicznych są trzy leki z omawianej grupy inhibitorów proteaz – SIM oraz GZR (w skojarzeniu z EBR) i OBV/PTV/r, przy czym SIM objęty jest refundacją w ramach programu lekowego leczenia przewlekłego WZW C wraz z terapią interferonową, natomiast Viekirax i Zepatier w ramach programu leczenia przewlekłego WZW C terapią bezinterferonową. [84]

Inhibitory RNA-zależnej polimerazy NS5B

Sofosbuwir (SOF) oraz dazabuwir (DAS) są obecnie jedynymi substancjami z tej grupy leków, które otrzymały dopuszczenie do obrotu na terytorium Stanów Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej. [75, 76, 85–87] Mechanizm działania obu leków polega na hamowaniu namnażania wirusa w komórkach wątroby poprzez inhibicję polimerazy, co nie ma wpływu na działanie aktywności polimeraz gospodarza. [85, 88] SOF wykazuje dużą skuteczność przeciwwirusową i może być stosowany w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV lub w połączeniu z samą RBV. Dzięki temu może być on stosowany również w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do interferonów, aczkolwiek u większości pacjentów zastosowanie w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV jest opcją z wyboru. [89] W 2014 roku na terenie Unii Europejskiej oraz USA w leczeniu pacjentów zakażonych GT1, GT3 oraz GT4 (w USA tylko GT1) dopuszczono do obrotu dwuskładnikowy preparat pod nazwą Harvoni zawierający SOF oraz ledipaswir (LDV), który można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV, co pozwala na całkowitą eliminację konieczności podawania PegIFN α . [90] W 2016 roku zarejestrowano na terenie UE i USA kolejny dwuskładnikowy lek, zawierający SOF oraz welpataswir (VEL), który podawany jest w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV. Preparat ten, o nazwie handlowej Epclusa, można stosować u pacjentów zakażonych GT1–6 HCV, w tym zakażonych HIV, jak również u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. [91]

DAS w 2014 roku został dopuszczony do obrotu na terytorium USA w leczeniu chorych zakażonych GT1 HCV, zaś 16 stycznia 2015 roku Komisja Europejska zaaprobowwała jego stosowanie na terenie UE w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem o GT1 HCV. DAS podaje się wyłącznie w skojarzeniu z OBV/PTV/r, będącymi substancjami, które dzięki różnym mechanizmom działania i niepokrywającym się profilom oporności, wykazują silne działanie przeciwwirusowe. Rytonawir nie działa przeciw HCV, jest on inhibitorem izoenzymu CYP3A, który zwiększa ekspozycję na będący substratem CYP3A, parytaprewir. OBV blokuje działanie proteazy NS5A HCV, która jest konieczna do replikacji wirusa. Natomiast PTV jest inhibitorem proteazy NS3/NS4A, która jest konieczna do proteolizy poliproteiny kodowanej przez HCV oraz odgrywa kluczową rolę w replikacji wirusa. [80] Ponadto, niektórzy pacjenci oprócz DAS, przyjmują również RBV.

Zarówno SOF, jak i DAS objęte są w Polsce refundacją w ramach programu lekowego leczenia przewlekłego WZW C terapią bezinterferonową. Przy czym SOF refundowany jest u pacjentów zakażonych GT2–6 HCV, natomiast DAS, w skojarzeniu z preparatem Viekirax, jedynie u chorych zakażonych GT1 HCV. [84]

Inhibitory proteazy NS5A

Daklataswir (DCV), LDV, OBV, elbaswir (EBR) oraz VEL należą do grupy inhibitorów NS5A, które otrzymały dopuszczenie do obrotu na terytorium Stanów Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej. [74–76, 80, 81, 92, 93] Leki te zaburzają replikację wirusa HCV. [74, 80, 82] LDV podawany jest w jednej tabletkie z SOF pod nazwą handlową Harvoni i na terenie UE został zarejestrowany w terapii chorych z GT1 i 4 HCV zarówno bez marskości wątroby jak i z marskością (w tym marskością niewyrównaną), jak również u pacjentów z GT3 HCV z marskością wątroby po niepowodzeniu uprzedniego leczenia. Z kolei DCV można podawać w skojarzeniu z SOF (niekiedy również z RBV) u chorych zakażonych GT1, 3 i 4 HCV, a u pacjentów z GT4 HCV również w połączeniu z PegIFN α i RBV (terapia alternatywna). [83] OBV podawany jest w jednej tabletkie wraz rytonawirem i PTV pod nazwą handlową Viekirax, zawsze w skojarzeniu z innym produktem leczniczym (DAS i/lub RBV) u pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV. [80] EBR stosowany jest w jednej tabletkie z grazoprewirem (GZR) pod nazwą handlową Zepatier u pacjentów zakażonych GT1 oraz GT4 HCV. Z kolei VEL podawany jest w jednej tabletkie z SOF pod nazwą handlową Epclusa i jako preparat pangenotypowy stosuje się go u pacjentów zakażonych GT1–6 HCV. U chorych bez marskości wątroby oraz z wyrównaną marskością podaje się go w schemacie bez RBV, natomiast w przypadku pacjentów zakażonych GT3 HCV z wyrównaną marskością wątroby, należy rozważyć dodanie RBV. Schemat leczenia VEL/SOF w skojarzeniu z RBV stosuje się także u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. [91]

SOF/LDV, GZR/EBR, DCV oraz OBV/PTV/r finansowane są w Polsce ze środków publicznych w ramach programów lekowych leczenia przewlekłego WZW C terapią bezinterferonową. Do terapii SOF/LDV kwalifikują się pacjenci zakażeni GT1 HCV, do terapii GZR/EBR kwalifikują się chorzy z GT1 i GT4 HCV, OBV/PTV/r finansowany jest w terapii pacjentów zakażonych GT1 lub 4 HCV, a leczenie DCV w skojarzeniu z asunaprewirem (ASV) obejmuje zakażonych GT1b HCV. Z kolei VEL/SOF nie jest w Polsce refundowany. [84]

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

W badaniach klinicznych skuteczność leczenia przeciwwirusowego u pacjentów z przewlekłym WZW C oceniana jest najczęściej poprzez oszacowanie odsetka osób z niewykrywalnym HCV RNA po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia terapii (SVR12 lub SVR24). Uzyskanie SVR opiera się wyłącznie na pomiarach laboratoryjnych i oznacza trwałą eliminację wirusa z organizmu, natomiast w sposób bezpośredni nie odzwierciedla poprawy stanu zdrowia lub samopoczucia pacjenta. Niemniej SVR jest rekomendowany przez Europejską Agencję Leków (EMA), jako pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności terapii w badaniach rejestracyjnych oraz stosowany jest w praktyce klinicznej do oceny krótkoterminowych efektów leczenia przewlekłego WZW C. [94, 95]

Zależność pomiędzy SVR oraz klinicznie istotnymi punktami końcowymi u pacjentów z przewlekłym WZW C była przedmiotem oceny w ramach 5 opracowań zbiorczych, spośród których w trzech oceniano wpływ SVR na ryzyko powikłań odległych (Morgan 2013, Singal 2010, Smith-Palmer 2015), w jednym na ryzyko zgonu niezależnie od jego przyczyny (Simmons 2015) natomiast w innym na jakość życia (Bernstein 2002). [22, 96–100]

W przeglądzie systematycznym Morgan 2013 oceniano związek pomiędzy odpowiedzią SVR a ryzykiem rozwoju HCC. Metaanaliza wyników 18 badań obserwacyjnych ze średnim okresem obserwacji po leczeniu wynoszącym od 2,5 do 14,4 lat wykazała, iż ryzyko wystąpienia HCC było istotnie statystycznie niższe w grupie uzyskującej SVR w porównaniu do osób bez adekwatnej odpowiedzi na leczenie, a zależność ta obowiązywała zarówno wśród pacjentów z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby (12 badań; HR = 0,24 [0,18; 0,31]), jak i wśród pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem (7 badań; HR = 0,23 [0,16; 0,35]). [96]

Analogiczne wyniki uzyskano również w innym przeglądzie obejmującym 26 badań kohortowych (Singal 2010), na podstawie których wykazano, że w grupie chorych uzyskujących SVR w porównaniu z grupą bez SVR, istotnie statystycznie niższe było ryzyko rozwoju HCC (RR = 0,21 [0,16; 0,27]), wystąpienia niewyrównanej funkcji wątroby (RR = 0,16 [0,04; 0,59]), jak również ryzyko zgonu związanego z chorobą wątroby (RR = 0,23 [0,10; 0,52]; Tabela 17). [97] Również w pracy Smith-Palmer 2015 obejmującej 62 publikacje (zarówno badania pierwotne, jak i metaanalizy), wykazano istotną redukcję ryzyka rozwoju HCC u chorych uzyskujących SVR względem osób nieleczonych lub leczonych nieskutecznie (RR 0,1–0,25), zgonu z przyczyn wątrobowych (RR 0,03–0,2) oraz zgonu ogółem (RR 0,1–0,3). [100]

W niedawno opublikowanym przeglądzie Simmons 2016, do którego włączono 31 badań obejmujących 33 360 pacjentów, analizowano wpływ uzyskania SVR na 5-letnią śmiertelność ogólną. Metaanaliza wyników wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w grupie uzyskującej SVR względem osób bez adekwatnej odpowiedzi. Istotne różnice obserwowano we wszystkich analizowanych grupach pacjentów, tj. w populacji ogólnej (HR = 0,50 [0,37; 0,67]), z zaawansowanym włóknieniem wątroby (HR = 0,26 [0,18; 0,74]) oraz u chorych z jednoczesną infekcją HIV i HCV (HR = 0,21 [0,10; 0,45]; Tabela 17) [99]

Tabela 17.
Zależność pomiędzy wystąpieniem SVR a powikłaniami późnymi WZW C

Powikłanie	Liczba pacjentów	Populacja	SVR vs. non-SVR	Ref.
HCC	25 497	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	HR = 0,24 [0,18; 0,31]	[96]
	2649	WZW C z zaawansowaną niewydolnością wątroby	HR = 0,23 [0,16; 0,35]	[96]
	8390	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	RR = 0,21 [0,16; 0,27]	[97]
	2446	WZW C z zaawansowaną niewydolnością wątroby	RR = 0,32 [0,23; 0,44]	[97]

Powikłanie	Liczba pacjentów	Populacja	SVR vs. non-SVR	Ref.
Niewyrównana funkcja wątroby	2430	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	RR = 0,16 [0,04; 0,59]	[97]
	1571	WZW C z zaawansowaną niewydolnością wątroby	RR = 0,19 [0,10; 0,37]	[97]
Zgon z przyczyn wątrobowych	7006	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	RR = 0,23 [0,10; 0,52]	[97]
	1571	WZW C z zaawansowaną niewydolnością wątroby	RR = 0,13 [0,06; 0,27]	[97]
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	19 332	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	HR = 0,50 [0,37; 0,67]	[99]
	2690	WZW C z zaawansowanym zwłóknieniem lub marskością wątroby	HR = 0,26 [0,18; 0,74]	[99]
	2104	Pacjenci z koinfekcją HIV/HCV	HR = 0,21 [0,10; 0,45]	[99]

Zależność pomiędzy uzyskaniem SVR a jakością życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza SF-36 oceniano w analizie *post-hoc* w populacji pacjentów zrekrutowanych do wcześniejszych randomizowanych badań klinicznych (RCT; Bernstein 2002). Skumulowane wyniki 3 badań wskazują, iż uzyskanie odpowiedzi SVR w znamiennej statystycznie sposób poprawia ocenę wszystkich analizowanych komponentów jakości życia w porównaniu z chorymi bez SVR, zarówno w populacji ogólnej, jak również wśród pacjentów z marskością lub zwłóknieniem wątroby (Tabela 18). [98]

Tabela 18.

Średnia różnica w ocenie jakości życia w skali SF-36 pomiędzy grupą pacjentów uzyskujących SVR a grupą bez SVR w badaniu Bernstein 2002

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

3. ANALIZA WYTYCZNYCH

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu przewlekłego WZW C przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W związku z dopuszczeniem do obrotu w ostatnich latach szeregu nowych preparatów w leczeniu WZW C, a w konsekwencji pojawieniem się istotnych zmian w standardach postępowania terapeutycznego, przeszukiwanie wytycznych ograniczono czasowo do najbardziej aktualnych opracowań, opublikowanych w ciągu ostatnich 2 lat. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 6 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą publikacji i wykazem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Zestawienie analizowanych wytycznych

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji/ aktualizacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PGE HCV (Polska Grupa Ekspertów HCV)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2017	[94]
Wytyczne zagraniczne			
AASLD / IDSA (American Association for the Study of Liver Disease/Infectious Diseases Society of America)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2017	[101]
DVA (Department of Veterans Affairs)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2017	[102]
EASL (European Association for the Study of Liver)	Zalecenia postępowania w WZW C	2016	[103]
WHO (World Health Organisation)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2016	[104]
GSA (Gastroenterological Society of Australia)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2017	[105]

3.1. Opis zaleceń wytycznych praktyki klinicznej

3.1.1. Cel terapii

Zgodnie z wytycznymi (PGE HCV, AASLD/IDSA, DVA, EASL, WHO) celem terapii przewlekłego WZW C jest eliminacja wirusa z organizmu pacjenta, co w konsekwencji przyczynia się do redukcji ryzyka rozwoju powikłań (w tym zmian martwiczo-zapalnych wątroby, zwłóknienia wątroby, marskości

wątroby, raka wątrobowokomórkowego i zgonu), jak również do ograniczenia ryzyka zakażenia innych osób.

3.1.2. Kwalifikacja do leczenia

Większość wytycznych rekomenduje wdrożenie leczenia u wszystkich pacjentów z przewlekłą infekcją HCV potwierdzoną pozytywnym wynikiem badań laboratoryjnych. Według polskich wytycznych PGE HCV, diagnoza przewlekłego WZW C wymaga potwierdzenia utrzymującej się wirerii HCV RNA w surowicy, tkance wątrobowej lub w krwi obwodowej przez co najmniej 6 miesięcy u osoby z wykładnikami choroby lub pozawątrobową manifestacją tego zakażenia.

Wszystkie wytyczne, w tym wskazania PGE HCV podkreślają, iż do leczenia kwalifikują się pacjenci bez względu na stopień zwłóknienia wątroby, przy czym zaawansowane zwłóknienie stanowi wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia terapii.

Wytyczne PGE HCV podkreślają, że w przypadku trudności w dostępie do leków w pierwszej kolejności należy kwalifikować pacjentów, u których w ocenie specjalisty chorób zakaźnych zakażenie HCV w krótkim czasie może doprowadzić do pogorszenia jakości życia lub do śmierci. Dotyczy to zwłaszcza:

- marskości wątroby (F4),
- szybkiej progresji włóknienia wątrobowego (wzrost o jeden stopień w ciągu roku obserwacji u osoby z rozpoznaniem wcześniej włóknieniem wątroby),
- pozawątrobowych manifestacji zakażenia HCV,
- przewlekłych chorób nerek,
- osób z planowanym lub przebyłym przeszczepem narządów.

Decyzja o podjęciu leczenia i wyborze odpowiedniej terapii wymaga również określenia genotypu wirusa oraz wyjściowego poziomu wirerii (PGE HCV, AASLD/IDSA, DVA, EASL, WHO).

Wytyczne WHO podkreślają, że nie ma potrzeby genotypowania IL28 jak dotychczas, gdyż wraz z wejściem bezinterferonowych terapii, ta metoda diagnostyczna straciła swoją wartość predykcyjną.

3.1.3. Leczenie przeciwwirusowe

Do niedawna, terapię standardową w leczeniu przewlekłego WZW C stanowiło leczenie obejmujące PegIFN α w skojarzeniu z RBV. W aktualnych wytycznych ten schemat leczenia nie jest już rekomendowany. Obecnie leczenie z wykorzystaniem tej terapii zalecane jest tylko w 1 opracowaniu (PGE HCV), jako terapia przeznaczona wyłącznie dla dzieci, które ukończyły 3. r.ż. (PegIFN α -2b) lub 5. r.ż. (PegIFN α 2a).

Pacjenci z GT 1 HCV

Wytyczne praktyki klinicznej jako standard postępowania u pacjentów zakażonych GT1, zarówno dotychczas nieleczonych, jak i z nawrotem zakażenia po nieskutecznej terapii PegIFN+RBV, wskazują wieloskładnikową terapię bezinterferonową o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, na którą składają się takie preparaty jak: SIM+SOF, SOF/LDV, ASV+DCV, OBV/PTV/r+DAS, GZR/EBR oraz VEL/SOF. Optymalną terapią według większości wytycznych jest VEL/SOF, OBV/PTV/r+DAS lub SOF/LDV stosowane zarówno w populacji z GT1a i GT1b HCV.

Najnowsze wytyczne z 2017 r. (AALDS/IDSA, EASL, PGE HCV, DVA) zalecają terapię VEL/SOF u pacjentów z GT1 (zarówno w populacji bez marskości jak i z wyrównaną marskością wątroby) przez 12 tygodni bez rybawiryny, niezależnie od subgenotypu i historii wcześniejszego leczenia. W większości wytycznych schemat ten jest zalecany jako preferowany (AASLD/IDSA, EASL, PGE HCV); jeden dokument przedstawia tę terapię jako alternatywną (DVA), zalecaną w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia lub nietolerancji/przeciwwskazań do stosowania RBV. Z kolei terapia SOF/LDV u pacjentów wcześniej nieleczonych i bez marskości wątroby powinien wynosić 12 tygodni, natomiast w przypadku niepowodzenia wcześniejszej terapii lub wystąpienia marskości wątroby terapię należy uzupełnić o RBV. Terapię OBV/PTV/r+DAS zaleca się prowadzić przez 12 tygodni, przy czym schemat ten powinien zostać uzupełniony o RBV w populacji pacjentów z GT1a HCV, marskością wątroby lub po przeszczepie wątroby. Obie terapie w przypadku przeciwwskazań do zastosowania RBV należy wydłużyć do 24 tygodni. W populacji pacjentów z GT1b dopuszcza się możliwość skrócenia terapii do 8 tyg., w przypadku uprzednio nieleczonych pacjentów bez marskości wątroby (EASL, WHO, DVA, GSA) lub z włóknieniem wątrobowym nie wyższym od F2 (PGE HCV). Wytyczne AASLD/IDSA również dopuszczają skrócenie terapii lekiem LDV/SOF do 8 tyg. przy czym o zasadności wyboru takiego schematu decyduje lekarz.

Inne opcje terapeutyczne nier refundowane w Polsce obejmują schematy: SOF+DCV±RBV stosowany przez 12–24 tygodnie, SIM+SOF±RBV 12–24 tygodnie oraz VEL/SOF stosowany przez 12 tygodni.

Ponadto wytyczne polskie jako jedyne zalecają rozważenie zastosowania terapii ASV+DCV u pacjentów z GT1b HCV uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo bez marskości wątroby.

Rekomendowane schematy terapeutyczne dla pacjentów zakażonych GT1 HCV przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20)

Tabela 20.
Schematy terapeutyczne rekomendowane u pacjentów z GT1

Schemat leczenia	GT	Czas trwania terapii [tyg.]					
		AASLD/IDSA 2017	EASL 2016	PGE HCV 2017	WHO 2016	DVA 2017	GSA 2017
VEL/SOF	1a/1b	12	12	12	x	12 ^g	x
SOF/LDV	1a	8 ^a / 12 / 12 (+RBV) ^b / 24 ^b	8 ^a / 12 (±RBV) / 24 ^b	8–12 ^a / 12 (+RBV) ^b / 24 ^g	8 ^a / 12 / 24 ^c	8 ^a / 12 (±RBV) / 24 ^b	8 ^a / 12 / 24 ^b
	1b		8 ^a / 12				
SOF + DCV ± RBV	1a	12 ^a / 24(±RBV) ^c	12 / 12 (+RBV) ^d / 24 ^d	x	12 / 12(+RBV) ^c 24 ^c	x	12 / 12(+RBV) ^c 24 ^{c,d}
	1b		12				
GZR/EBR ± RBV	1a	12 / 16 (±RBV) ^{c,d}	12 / 16 (+RBV) ⁱ	12 / 12 (+RBV) ^d / 16 (+RBV) ^{ki}	x	12 / 16 (±RBV)	12 / 16 (+RBV) ^e
	1b	12	12	12 / 12 (+RBV) ^d	x	12	12
OBV/PTV/r + DAS ± RBV	1a	12 (+RBV) / 24 ^c	12 / 24 (+RBV) ^c	12 (+RBV) / 24 (+RBV) ^c	12 / 24 ^c	12 (+RBV) / 24 ^f	12 (+RBV)
	1b	12	8 ^a / 12	8–12 ^l / 24 (+RBV) ^c	12 / 24 ^c	12	12
ASV+DCV	1b	x	x	24 ^h	x	x	x
SIM+SOF	1a/1b	12 / 24 (±RBV) ^c	x	x	12 / 12 (+RBV) ^c / 24 ^c	x	x

Kolorem zielonym zaznaczono opcje preferowane lub o największej sile dowodowej.

- a) Pacjenci uprzednio nieleczeni bez marskości wątroby.
- b) Pacjenci uprzednio leczeni z marskością wątroby.
- c) Pacjenci z marskością wątroby.
- d) Pacjenci uprzednio leczeni.
- e) Pacjenci, u których wystąpił nawrót w trakcie uprzedniej terapii.
- f) Można rozważyć u pacjentów z marskością wątroby lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię.
- g) U pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do RBV.
- h) Pacjenci uprzednio nieleczeni.
- i) Jeśli HCV RNA >800 000 IU/ml
- j) Skrócenie terapii możliwe, gdy włóknienie wątroby nie wyższe od F2.
- k) Wystąpienie RAS swoistych dla NS5A.
- l) Pacjenci bez infekcji HIV, rasy innej niż czarna, których poziom HCV RNA <6 milionów IU/ml.

Pacjenci z GT 2 HCV

W wytycznych (AASLD/IDSA, EASL, PGE HCV) w populacji pacjentów z GT2 HCV rekomendowanym leczeniem z wyboru jest 12-tygodniowa terapia VEL/SOF, która może być stosowana zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych jak i po niepowodzeniu innych terapii, z marskością lub bez marskości wątroby. Pozostałe wytyczne, jako leczenie z wyboru zalecają stosowanie terapii dwuskładnikowej opartej na SOF w skojarzeniu z RBV (WHO, GSA). Zalecany czas trwania tej terapii powinien wynosić 12 tygodni u pacjentów bez marskości wątroby, natomiast u chorych ze współistniejącą marskością terapia powinna być wydłużona do 16–24 tygodni (Tabela 21). Ponadto u pacjentów po niepowodzeniu terapii opartej na PegIFNα wytyczne EASL, jako terapię alternatywną zalecają rozważenie dodania SOF do PegIFNα i RBV.

Dodatkowo wytyczne EASL rekomendują również terapię dwuskładnikową SOF i DCV jak opcję z wyboru u chorych zakażonych GT2 HCV. W pozostałych dokumentach schemat ten jest zalecany, jako leczenie alternatywne (AASLD/IDSA, WHO, DVA, PGE HCV), przy czym wytyczne polskie schemat ten zalecają w przypadku nieskuteczności SOF+RBV.

Rekomendowane schematy terapeutyczne dla pacjentów zakażonych GT2 HCV przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Schematy terapeutyczne rekomendowane u pacjentów z GT2

Schemat leczenia	Czas trwania terapii [tyg.]					
	AASLD/IDSA 2016	EASL 2016	PGE HCV 2017	WHO 2016	DVA 2017	GSA 2017
VEL/SOF	12	12	12	x	12 (±RBV)	x
SOF + RBV	x	12 16–20 ^a	12 / 24 ^{a,c}	12 / 16 ^a	x	12
SOF + DCV	12 16–24 ^a	12	24 (+RBV) ^c	12	12 ^e 12 (+RBV) ^f	x
SOF + PegIFNα + RBV	x	12 ^{a,c}	x	x	x	x

Kolorem zielonym zaznaczono opcje preferowane lub o największej sile dowodowej.

a) Marskość wątroby.

b) Pacjenci nietolerujący / z przeciwwskazaniami do RBV.

c) Pacjenci wcześniej leczeni.

d) Rekomendowane u dzieci pow. 3 roku życia, do rozważenia u dorosłych z niewielkim zwłóknieniem.

e) Brak marskości wątroby.

f) Pacjenci wcześniej leczeni SOF.

Pacjenci z GT 3 HCV

U chorych z GT3 HCV większość wytycznych, jako leczenie pierwszego rzutu, rekomenduje 12-tygodniową terapię VEL/SOF, którą można zastosować we wszystkich analizowanych grupach pacjentów (leczonych/nieleczonych, z/bez marskości wątroby), przy czym w niektórych przypadkach należy rozważyć dodanie RBV. Wytyczne EASL dopuszczają wydłużenie terapii VEL/SOF do 24 tygodni zamiast zastosowania schematu VSR12 u chorych z nietolerancją na RBV. Według polskich wytycznych (PGE HCV) innym równie skutecznym schematem terapeutycznym jest SOF+PegIFNα+RBV stosowany przez 12 tygodni zwłaszcza u chorych bez marskości wątroby, przy czym ograniczeniem zastosowania tej terapii są przeciwwskazania oraz działania niepożądane związane z przyjmowaniem PegIFN. W pozostałych dokumentach terapia ta wymieniana jest jako leczenie alternatywne (WHO, DVA, EASL) lub leczenie II linii (GSA). Zgodnie z wytycznymi AASLD/IDSA, EASL, WHO i GSA terapią z wyboru jest również DCV z lub bez RBV. Zalecany czas trwania terapii SOF i DCV wynosi 12 tygodni w przypadku pacjentów bez marskości wątroby, natomiast w przypadku chorych z marskością rekomendowane jest dodanie RBV do SOF i DCV oraz wydłużenie terapii do 24 tygodni. Polskie wytyczne schemat oparty na SOF i DCV (stosowany w połączeniu z RBV) zalecają wyłącznie u chorych po niepowodzeniu wcześniejszych schematów leczenia.

W większości opracowań (EASL, PGE HCV, WHO, DVA, GSA) w leczeniu chorych z GT3 HCV znalazły się również zalecenia dotyczące stosowania 24-tygodniowego schematu dwulekowego SOF i RBV, który najczęściej wskazywany jest jako leczenie alternatywne dla schematów wymienionych powyżej. Rekomendowane schematy terapeutyczne dla pacjentów z GT3 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Schematy terapeutyczne rekomendowane u pacjentów z GT3 HCV

Schemat leczenia	Czas trwania terapii [tyg.]					
	AASLD/IDSA 2016	EASL 2016	PGE HCV 2017	WHO 2016	DVA 2017	GSA 2017
VEL/SOF	12 12 (+RBV) ^{a,b}	12 ^{c,f} 12 (+RBV) ^{gk} 24 ^h	12 ^c 12 (+RBV) ^{a,b}	x	12 12 (+RBV) ^{e,i}	x
SOF + RBV	x	24 ^c	24 ^j	24 ^c	x	24
SOF + DCV	12 24 (±RBV) ^a	12 ^{c,f} 24 ^{d,h} 12 (+RBV) ^{e,f} 24 (+RBV) ^a	24 (+RBV) ^b	12 24 (+RBV) ^a	12 12–16 (+RBV) ^{a,i}	12 (±RBV) / 24
SOF + PegIFNα + RBV	x	12	12 ^c	12 ^a	x	12 ^d

Kolorem zielonym zaznaczono opcje preferowane lub o największej sile dowodowej.

a) Marskość wątroby;

b) Po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (PegIFN/RBV lub SOF+RBV);

c) Bez marskości wątroby;

d) Zalecany w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii;

e) Dodanie RBV zalecane jest tylko u pacjentów z wyjściowym polimorfizmem NS5A Y93H, jeżeli wyznaczenie polimorfizmu jest możliwe;

f) Pacjenci uprzednio nieleczeni;

g) Zalecany u pacjentów z marskością wątroby lub u pacjentów wcześniej leczonych bez marskości;

h) Można zastosować w przypadku przeciwwskazań do RBV (gdy takie połączenie jest wskazane).

i) Dodanie RBV zalecane u osób uprzednio leczonych SOF.

j) z przeciwwskazaniami do IFN.

k) Dodanie RBV zalecane jest w przypadku wykazanego polimorfizmu wyjściowego NS5A Y93H, lub w przypadku gdy badanie polimorfizmu nie zostało wykonane

Pacjenci z GT 4 HCV

Aktualne wytyczne w leczeniu inicjującym u pacjentów zakażonych GT4 HCV, jako leczenie z wyboru, najczęściej rekomendują: 12-tygodniową terapię z zastosowaniem SOF/LDV lub OBV/PTV/r + RBV, leczenie z wykorzystaniem GZR/EBR oraz 12-tygodniowy schemat terapeutyczny z zastosowaniem VEL/SOF. Wszystkie terapie zalecane są do stosowania zarówno u osób wcześniej leczonych jak i nieleczonych przeciwwirusowo, z marskością lub bez marskości wątroby. Przy czym w przypadku SOF/LDV u pacjentów z marskością lub u pacjentów wcześniej leczonych, rekomenduje się dodanie RBV lub wydłużenie terapii do 24 tygodni (u osób z przeciwwskazaniami do stosowania RBV). Z kolei w przypadku terapii OBV/PTV/r + RBV u pacjentów z marskością wątroby lub po przeszczepie wątroby zaleca się wydłużenie terapii do 24 tygodni.

Terapia PegIFNα + RBV skojarzona z SOF zalecana jest jako leczenie alternatywne przez EASL i GSA. Ponadto wytyczne EASL i WHO dopuszczają użycie schematów uwzględniających SIM: SIM + RBV + PegIFNα (EASL) lub SOF + SIM (EASL, WHO).

Rekomendowane schematy terapeutyczne dla pacjentów z GT4 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Schematy terapeutyczne rekomendowane u pacjentów z GT4 HCV

Schemat leczenia	Czas trwania terapii [tyg.]					
	AASLD/IDSA 2016	EASL 2016	PGE HCV 2017	WHO 2016	DVA 2017	GSA 2017
VEL/SOF	12	12	12	x	12 ^d	x
OBV/PTV/r + RBV	12	12	12 / 24 ^j	12 / 24 ^a	12	x
SOF + RBV	x	x		x	x	x
SOF + DCV	x	12 ^g 12 (+RBV) / 24 ^d	x	12 / 24 ^a (±RBV)	x	x
SOF + PegIFNα + RBV	x	12		x	x	12
SOF/LDV	12 / 12 (+RBV) / 24 ^c	12 ^g 12 (+RBV) / 24 ^d	12 ^g 12 (+RBV) / 24 ^{aj}	12 / 24 ^a (±RBV)	12	x
GZR/EBR	12	12 ^g 12 ^{d,h} / 16 (+RBV) ^{d,i}	12 16 (+RBV) ^d	x	12 16 (+RBV) ^d	12 16(+RBV) ^d
SIM + RBV + PegIFNα	x	12 ^f	x	x	x	x
SOF + SIM	x	12 ^g 12 (+RBV) / 24 ^d	x	12 / 24 ^a (±RBV)	x	x

Kolorem zielonym zaznaczono opcje preferowane lub o największej sile dowodowej.

a) Pacjenci z marskością.

b) Zalecany wyłącznie u pacjentów wcześniej leczonych z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN.

c) Pacjenci wcześniej leczeni PegIFNα z marskością.

d) Pacjenci wcześniej leczeni PegIFNα.

e) Pacjenci z przeciwwskazaniami do PegIFNα.

f) Następnie kontynuowanie terapii PegIFNα+RBV przez kolejne 12 tyg. u pacjentów wcześniej nieleczonych i leczonych z nawrotem choroby, a przez 36 tyg. u pacjentów wcześniej leczonych z częściową odpowiedzią lub całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie.

g) Pacjenci wcześniej nieleczeni.

h) Zalecane u pacjentów z HCV RNA ≤ 800 000 (5,9 log) IU/ml.

i) Zalecane u pacjentów z HCV RNA > 800 000 (5,9 log) IU/ml.

j) Pacjenci po przeszczepieniu wątroby.

Pacjenci z GT 5–6 HCV

Pacjenci zakażeni GT5/6 HCV stanowią niewielką i stosunkowo słabo przebadaną grupę chorych. Spośród najnowszych opracowań, 5 zawiera rekomendacje dotyczące sposobu leczenia pacjentów z GT5/6 (EASL, PGE HCV, AASLD/IDSA, GSA, WHO). Cztery z nich (AASLD/IDSA, EASL, PGE HCV, WHO) wskazują, iż w tej grupie chorych terapię z wyboru, zarówno u osób nowo zdiagnozowanych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, stanowi SOF/LDV (w skojarzeniu z RBV lub bez). Wytyczne AASLD/IDSA, EASL i PGE HCV rekomendują również 12-tygodniowy schemat terapeutyczny – VEL/SOF, który może być stosowany zarówno u osób nieleczonych jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby. Jedynie wytyczne australijskie (GSA) u chorych z GT5/6, jako leczenie z wyboru, rekomendują 12-tygodniową trójlekową terapię z zastosowaniem SOF, PegIFNα i RBV. W pozostałych dokumentach schemat ten wskazywany jest jako opcja alternatywna. Polskie wytyczne dodatkowo rekomendują 24-tygodniową

terapię SOF w połączeniu z RBV, którą można rozważyć u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN α .

Ponadto w jednym z dokumentów (EASL) wskazywana jest terapia SOF i DCV, która może być stosowana zarówno u chorych wcześniej nieleczonych (12 tygodni), jak i u wcześniej leczonych chorych z marskością w połączeniu z RBV (12 tygodni) lub bez RBV (24 tygodnie). Poniżej przedstawiono zestawienie zalecanych terapii (Tabela 24).

Tabela 24.
Schematy terapeutyczne rekomendowane u pacjentów z GT5 i GT6

Schemat leczenia	Czas trwania terapii [tyg.]				
	AASLD/IDSA 2016	EASL 2016	PGE HCV 2017	WHO 2016	GSA 2017
VEL/SOF	12	12	12 ^c	x	x
SOF + RBV	x	x	24 ^d	x	x
SOF + DCV	x	12 ^c 12 (+RBV) / 24 ^b	x	x	x
SOF + PegIFN α + RBV	x	x	12	12	12
SOF/LDV	12	12 ^c 12 (+RBV) / 24 ^b	12 ^c 12 (+RBV) / 24 ^{a,b}	12 / 24 ^a	x

Kolorem zielonym zaznaczono opcje preferowane lub o największej sile dowodowej.

a) Pacjenci z marskością wątroby.

b) Pacjenci uprzednio leczeni.

c) Pacjenci uprzednio nieleczeni.

d) Przeciwwskazania do IFN.

Niewyrównana marskość wątroby

Według wytycznych AASLD/IDSA, GSA i EASL pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby (CTP B i C) powinni być traktowani jako odrębna populacja, w związku z tym stworzono dla nich niezależne rekomendacje.

Schematem zalecanym przez niemal wszystkie wytyczne praktyki klinicznej jest VEL/SOF stosowany w skojarzeniu z RBV przez 12 tygodni. W przypadku przeciwwskazań do stosowania RBV wytyczne AASLD/IDSA oraz EASL zalecają wydłużenie terapii do 24 tygodni. Do innych terapii, rekomendowanych u pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby, należą schematy SOF+DCV+RBV (GT2–6 HCV) oraz SOF/LDV+RBV (GT4–6 HCV). Terapia bez RBV zalecana jest wyłącznie przez wytyczne WHO i dotyczy stosowania 12-tygodniowej terapii SOF+DCV w populacji z GT2 HCV.

Rekomendowane schematy terapeutyczne dla pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby zakażonych GT1–6 HCV przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Schematy terapeutyczne rekomendowane u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

GT	AASLD/IDSA 2017	EASL ^a	PGE HCV 2017	WHO	DVA 2017	GSA 2017
1	VEL/SOF+RBV(12) ^{a,b} SOF/LDV+RBV(12) ^{a,b} SOF+DCV+RBV(12) ^{a,b}	VEL/SOF+RBV(12) ^a SOF/LDV+RBV(12) ^a SOF+DCV+RBV(12) ^a	VEL/SOF ± RBV (12)	bd	SOF/LDV+RBV(12) ^a VEL/SOF(12)	SOF/LDV+RBV(12) ^a SOF+DCV+RBV(12) ^a
2	VEL/SOF+RBV(12) ^b SOF+DCV+RBV(12) ^b	VEL/SOF+RBV(12) SOF+DCV+RBV(12)	VEL/SOF+RBV(12)	SOF+DCV (12)	VEL/SOF+RBV(12) SOF+DCV+RBV(12)	SOF+DCV+RBV(12) ^a
3	VEL/SOF+RBV(12) ^c SOF+DCV+RBV(12) ^c	VEL/SOF+RBV(24) SOF+DCV+RBV(24)	bd	bd	VEL/SOF+RBV(12) SOF+DCV+RBV (12–24)	SOF+DCV+RBV(24)
4	VEL/SOF+RBV(12) ^{a,b} SOF/LDV+RBV(12) ^{a,b} SOF+DCV+RBV(12) ^{a,b}	VEL/SOF+RBV(12) ^a SOF/LDV+RBV(12) ^a SOF+DCV+RBV(12) ^a	VEL/SOF+RBV(12)	bd	SOF/LDV+RBV(12) VEL/SOF+RBV(12)	SOF/LDV+RBV(12) ^a SOF+DCV+RBV(12) ^a
5	SOF/LDV+RBV(12) ^{a,b} VEL/SOF+RBV(12) ^{a,b}	VEL/SOF+RBV(12) ^a SOF/LDV+RBV(12) ^a SOF+DCV+RBV(12) ^a	VEL/SOF ± RBV (12)	bd	bd	SOF+DCV+RBV(12) ^a
6	SOF/LDV+RBV(12) ^{a,b} VEL/SOF+RBV(12) ^{a,b}	VEL/SOF+RBV(12) ^a SOF/LDV+RBV(12) ^a SOF+DCV+RBV(12) ^a		bd	bd	SOF/LDV+RBV(12) ^a SOF+DCV+RBV(12) ^a

W nawiasach przedstawiono zalecany czas stosowania danego schematu terapeutycznego w tygodniach.

a) W przypadku nietolerancji/przeciwwskazań do stosowania RBV zaleca się schemat bez RBV wydłużony do 24 tygodni. Zalecenia dotyczą chorych niebędących na liście oczekujących na transplantację wątroby.

b) Pacjenci kwalifikujący się bądź niekwalifikujący do przeszczepu, w tym pacjenci z HCC.

4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW

4.1. Sofosbuwir/welpataswir (Epclusa)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05A. [91]

Mechanizm działania: SOF jest inhibitorem wirusowej RNA-zależnej polimerazy RNA (NS5B) i podawany jest w formie proleku, który ulega przekształceniu wewnątrz komórki gospodarza w farmakologicznie aktywny analog trifosforanu urydyny (GS-461203). Włączenie GS-461203 w wirusowe RNA w procesie replikacji skutkuje zahamowaniem elongacji łańcucha wirusowego RNA, co wywołuje równoczesne zahamowanie namnażania wirusa w komórkach wątroby, jednocześnie nie wpływając na aktywność polimeraz gospodarza. [91]

VEL należy do inhibitorów białka NS5A HCV. Białko to umożliwia replikację RNA oraz tworzenie wirionów HCV. [91]

Wskazania do stosowania: leczenie przewlekłego WZW C u dorosłych. [91]

Dawkowanie i długość trwania terapii: zalecaną dawkę produktu Epclusa stanowi jedna tabletką (400 mg SOF / 100 mg VEL) przyjmowana raz na dobę. Zalecane schematy leczenia i czas trwania terapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26). [91]

Tabela 26.
Zalecane schematy leczenia preparatem Epclusa (wszystkie genotypy)

Populacja pacjentów ^a	Schemat	Czas leczenia
Brak marskości / wyrównana marskość wątroby	VEL/SOF VEL/SOF ± RBV ^b	12 tyg.
Niewyrównana marskość wątroby	VEL/SOF + RBV	12 tyg.
Po niepowodzeniu schematów NS5A	VEL/SOF + RBV	24 tyg.

a) W tym pacjenci z równoczesnym zakażeniem HIV oraz pacjenci z nawracającym WZW C po przeszczepieniu wątroby.

b) Schemat należy rozważyć u pacjentów z GT3 i z wyrównaną marskością wątroby

Działania niepożądane: do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 10\%$) obserwowanych w badaniach klinicznych podczas stosowania preparatu Epclusa należały: ból głowy, zmęczenie i nudności. Wymienione oraz pozostałe działania niepożądane zgłaszane były z podobną częstością u pacjentów otrzymujących placebo. U chorych z niewyrównaną marskością wątroby profil bezpieczeństwa preparatu Epclusa obserwowany w badaniu klinicznym był zgodny z oczekiwanymi następstwami klinicznymi marskości wątroby lub znanym profilem toksyczności RBV (w przypadku chorych stosujących preparat Epclusa w skojarzeniu z RBV). [91]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [91]

Równoczesne stosowanie produktu Epclusa z silnymi induktorami glikoproteiny-P lub cytochromu P450 (ryfampicyna, ryfabutyna, ziele dziurawca zwyczajnego, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina) nie jest wskazane. Wymienione produkty lecznicze powodują znaczne zmniejszenie stężenia SOF lub VEL w osoczu skutkując utratą skuteczności preparatu Epclusa. [91]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: [91]

- Istnieją przypadki ciężkiej bradykardii oraz bloku serca, przy stosowaniu SOF w skojarzeniu z innymi DAA podawanymi jednocześnie z amiodaronem i z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi częstość akcji serca lub bez nich. Jeśli równoczesne stosowanie amiodaronu jest konieczne, po rozpoczęciu terapii VOS zaleca się dokładne kontrolowanie pacjentów.
- Brak informacji na temat skuteczności terapii SOF/VEL u pacjentów po niepowodzeniu terapii zawierającej inny inhibitor NS5A.
- Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Epclusa u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Brak dotychczasowej oceny bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności SOF/VEL u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek (ESRD) wymagających hemodializy. W przypadku stosowania SOF/VEL w skojarzeniu z RBV należy zapoznać się z ChPL dla tej substancji.
- Nie zaleca się równoczesnego podawania SOF/VEL z produktami będącymi umiarkowanymi induktorami P-gp lub CYP (np. okskarbazepina, ryfapentyna, modafinil lub efawirenz), które mogą zmniejszać stężenia SOF i/lub VEL w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego SOF/VEL.
- Wykazano, że produkt Epclusa zwiększa narażenie na tenofowir, gdy jest stosowany w skojarzeniu ze schematem leczenia HIV zawierającym fumaran dizoproksylu tenofowiru i produkt nasilający właściwości farmakokinetyczne. Należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z równoczesnym podawaniem SOF/VEL z tabletką złożoną o ustalonej dawce zawierającą elwitegrawir/kobicystat/emtrycyabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru lub z fumaranem dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV, szczególnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń czynności nerek. Należy zapoznać się z ChPL wszystkich podawanych substancji.
- W trakcie terapii DAA lub po takiej terapii zgłaszano przypadki reaktywacji HBV, niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HCV i HBV są zagrożeni reaktywacją HBV, dlatego należy ich monitorować oraz leczyć zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.
- Brak danych na tematy bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania SOF/VEL u pacjentów z marskością wątroby stopnia C w CPT.

- Brak danych na tematy bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania SOF/VEL u pacjentów po przeszczepieniu wątroby. W przypadku pacjentów po przeszczepie wątroby, przed rozpoczęciem terapii, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Status rejestracyjny: Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu terapii SOF/VEL w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Epclusa (w dniu 6 lipca 2016 roku) na terenie całej Unii Europejskiej. [91]

Status refundacyjny: Obecnie preparat Epclusa nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce.

Podmiot odpowiedzialny: Gilead Sciences International Ltd.

4.2. Sofosbuwir (Sovaldi)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05A [89]

Mechanizm działania: SOF jest inhibitorem wirusowej RNA-zależnej polimerazy RNA (NS5B) i podawany jest w formie proleku, który ulega przekształceniu wewnątrz komórki gospodarza w farmakologicznie aktywny analog trifosforanu urydyny (GS-461203). Włączenie GS-461203 w wirusowe RNA w procesie replikacji skutkuje zahamowaniem elongacji łańcucha wirusowego RNA, co wywołuje równoczesne zahamowanie namnażania wirusa w komórkach wątroby, jednocześnie nie wpływając na aktywność polimeraz gospodarza. [89]

Wskazania do stosowania: Preparat wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym WZW C w skojarzeniu z innymi produktami medycznymi. [89]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowana dawka SOF to 400 mg/dobę, przyjmowana doustnie jeden raz dziennie z posiłkiem. Nie zaleca się redukcji dawki w trakcie trwania terapii. Schemat oraz czas trwania terapii uzależniony jest od genotypu wirusa (Tabela 27). [89]

Tabela 27.
Schemat dawkowania sofosbuwiru

Populacja ^a	Schemat leczenia	Czas trwania terapii [tyg.]
WZW C; GT1,4–6	SOF + RBV + PegIFN α ^b	12 ^d
	SOF + RBV ^c	24
WZW C; GT2	SOF + RBV	12 ^d
WZW C; GT3	SOF + RBV + PegIFN α	12 ^d
	SOF + RBV	24
WZW C oczekujący na przeszczep wątroby	SOF + RBV	do momentu transplantacji

a) Włącznie z populacją z koinfekcją HIV/HCV;

b) Brak danych potwierdzających skuteczność terapii u pacjentów z GT1 u pacjentów wcześniej leczonych;

c) Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia IFN (przeciwwskazania do leczenia IFN);

d) Można rozważyć wydłużenie terapii do 24 tygodni u pacjentów z podejrzeniem niższej odpowiedzi na leczenie interferonem.

Działanie niepożądane: Do działania niepożądanych występujących bardzo często lub często podczas terapii SOF należą:

- podczas terapii schematem SOF+RBV: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, bezsenność, ból głowy, nudności, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmęczenie, drażliwość, niedokrwistość, 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;
- podczas terapii SOF+PegIFN α +RBV: niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, depresja, lęk, pobudzenie, zawroty głowy, ból głowy, migrena, zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi, niewyraźne widzenie, duszność, kaszel, duszność wysiłkowa, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, wysypka, świąd, łysienie, sucha skóra, ból stawów, ból mięśni, ból pleców, skurcze mięśni, dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, drażliwość, ból, gorączka, ból w klatce piersiowej, astenia. [89]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [89]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: [89]

- Nie zaleca się stosowania SOF w monoterapii.
- Zanotowano przypadki ciężkiej bradykardii oraz bloku serca, przy stosowaniu SOF w skojarzeniu z innymi DAA podawanymi jednocześnie z amiodaronem i z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi częstość akcji serca lub bez nich. Jeśli równoczesne stosowanie amiodaronu jest konieczne, po rozpoczęciu terapii SOF zaleca się dokładne kontrolowanie pacjentów.

- Produktu leczniczego SOF nie badano w badaniach III fazy u wcześniej leczonych pacjentów z zakażeniem HCV GT1,4,5 i 6. Z tego powodunie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia w tej populacji.
- Dane kliniczne wspierające stosowanie SOF u pacjentów z zakażeniem HCV GT5 i GT6 są bardzo ograniczone.
- W badaniach III fazy nie badano schematów leczenia produktem SOF niezawierających interferonu u pacjentów z zakażeniem HCV GT1,4,5 i 6. Nie ustalono optymalnego schematu i czasu trwania terapii. Takie schematy należy stosować jedynie u pacjentów nietolerujących lub niekwalifikujących się do leczenia interferonem i wymagających niezwłocznej terapii.
- Równoczesne podawanie SOF i telaprewiru lub boceprewiru nie jest zalecane.
- Nie należy stosować SOF w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji. Stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji należy kontynuować dodatkowo przez pewien okres po zakończeniu leczenia DCV. W przypadku terapii skojarzonej z RBV, należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania dotyczące stosowania RBV. Zalecenie dotyczy również partnerów pacjentów przyjmujących terapię SOF.
- Nie zaleca się równoczesnego podawania SOF i umiarkowanych induktorów P-gp, które mogą zmniejszać stężenie SOF w osoczu, prowadząc do zmniejszenia jego działania terapeutycznego.
- Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania SOF u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ESRD wymagającym hemodializy. Ponadto odpowiednia dawka nie została ustalona. W przypadku stosowania SOF w skojarzeniu z RBV lub PegIFN- α oraz RBV, u pacjentów z kliresem kreatyniny < 50 ml/min należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego RBV.
- W trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim, zgłaszano przypadki reaktywacji HBV, niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Status rejestracyjny: Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu SOF w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Sovaldi (w dniu 16 stycznia 2014 roku) na terenie całej Unii Europejskiej. [89]

Status refundacyjny: Preparat Sovaldi w leczeniu przewlekłego WZW C finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”. Preparat wydawany jest nieodpłatnie u pacjentów z zakażeniem GT2–6 HCV, w skojarzeniu z RBV lub PegINF i RBV. [84]

Podmiot odpowiedzialny: Gilead Sciences International Ltd.

4.3. Interferony pegylowane

4.3.1. Pegylowany interferon α 2a (Pegasys)

Grupa farmakoterapeutyczna: Immunostymulanty, interferony, Kod ATC: L03AB11. [71]

Mechanizm działania: PegIFN α 2a to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej, sprzężone z glikolem polietylenowym. Pegasys posiada właściwości przeciwwirusowe charakterystyczne dla ludzkiego IFN α 2a, który stanowi cytokinę produkowaną głównie przez leukocyty, fibroblasty, limfocyty T pod wpływem stymulacji antygenem (np. wirusowym). [71] Pegasys poprzez aktywację kinazy białkowej C wykazuje działanie immunomodulujące, przeciwwirusowe i antyproliferacyjne. [106]

Wskazania do stosowania: Preparat jest wskazany w połączeniu z innymi produktami leczniczymi (patrz Rozdz. 4.2) w leczeniu przewlekłego WZW C u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby.

Ponadto, Pegasys wskazany jest do leczenia dzieci w wieku ≥ 5 lat, chorych na przewlekłe WZW C, wcześniej nieleczonych, ze stwierdzonym HCV RNA oraz w terapii osób cierpiących na przewlekłe WZW B. [71]

Dawkowanie i długość trwania terapii: W terapii WZW C preparat podawany jest podskórnie, w dawce 180 μ g raz na tydzień zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej. Czas trwania terapii skojarzonej został przedstawiony w Rozdz. 4.2. [71]

Działania niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych należą: anoreksja, depresja, niepokój, bezsenność, ból głowy, zawroty, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie, świąd, suchość skóry, bóle mięśni i stawów, gorączka, dreszcze, dolegliwości bólowe, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej, małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność lub nadczynność tarczycy, zaburzenia emocjonalne, zmiany nastroju, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, niewyraźne widzenie, ból i zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienie, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła, wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, potliwość, łuszczyca, pokrzywka, egzema, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni, impotencja, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała. Po wprowadzeniu preparatu do obrotu

zaobserwowano również inne zdarzenia niepożądane, obejmujące: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, aplazję czerwonokrwinkową, zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia wzroku, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczkom interferonów, zaburzenia zaobserwowane na podstawie wyników badań czynności tarczycy.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane podczas terapii schematem SOF+PegIFN α +RBV przedstawiono w Rozdz. 4.2. [71]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: [71]

- Podejmując leczenie RBV z pegIFN α 2a lub z IFN α 2a, należy wziąć pod uwagę, że taka terapia może prowadzić do zahamowania wzrostu, co u niektórych pacjentów może być nieodwracalne.
- Istnieje potencjalne ryzyko nasilenia immunosupresji w przypadku stosowania pegIFN α 2a z RBV oraz azatiopryną.
- U niektórych pacjentów podczas leczenia RBV w skojarzeniu z IFN α 2a, a nawet po zakończeniu takiej terapii, występowały ciężkie objawy ze strony OUN, w szczególności depresja oraz myśli i próby samobójcze. Obserwowano również zachowania agresywne czasem skierowane wobec innych osób, zaburzenia dwubiegunowe, stany maniakalne, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Należy zapoznać się również z informacjami w ChPL IFN α 2a.
- Wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem terapii oraz w czasie jej trwania powinni wykonywać standardowy zestaw badań hematologicznych i biochemicznych. Leczenie można rozpocząć przy osiągnięciu odpowiednich wartości wyników:
 - liczba płytek krwi $\geq 90\ 000/\text{mm}^3$,
 - bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$,
 - prawidłowo kontrolowana czynność tarczycy (TSH i T4).Zaleca się powtarzać badania hematologiczne po 2 i 4 tygodniach, a badania biochemiczne – w 4. Tygodniu leczenia.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stężenie TSH i T4. Terapię można rozpocząć lub kontynuować gdy możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w zakresie prawidłowych wartości. Pacjenci, u których te stany rozwiną się podczas leczenia i nie mogą być kontrolowane lekami, powinni przerwać leczenie PegIFN α +/- RBV.
- W trakcie terapii PegIFN α istnieje ryzyko wystąpienia: nadciśnienia tętniczego, arytmii pochodzenia nadkomorowego, zastoinowej niewydolności serca, bólu w klatce piersiowej lub zawał serca. Zaleca się wcześniejsze wykonanie badania EKG. W przypadku pogorszenia się czynności układu krążenia, należy czasowo lub całkowicie zaprzestać leczenia PegIFN α .

- W przypadku wystąpienia objawów niewyrównanej niewydolności wątroby w trakcie terapii peflIFN α 2a, należy przerwać leczenie. Należy również monitorować aktywność A1AT. W razie znaczącego wzrostu aktywności A1AT, należy przerwać leczenie.
- W razie wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości należy natychmiast odstawić PeglIFN α i zastosować odpowiednie leczenie. Przemijająca wysypka nie powoduje konieczności odstawienia leku.
- Chorzy z objawami charakterystycznymi dla zaburzeń autoimmunologicznych powinni zostać poddani dokładnej ocenie; w tej grupie chorych należy rozważyć powtórnie korzyści i ryzyko kontynuacji terapii interferonem.
- Zanotowano przypadki zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), u pacjentów z przewlekłym HCV leczonych interferonem. W przypadku podejrzenia zespołu VKH należy przerwać leczenie PeglIFN α i rozważyć terapię kortykosteroidami.
- Istnieją doniesienia o powstałych ciężkich infekcjach podczas stosowania terapii PeglIFN α . W przypadku wystąpienia ciężkich infekcji (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych) należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie i rozważyć zakończenie terapii PeglIFN α .
- Istnieje ryzyko wystąpienia zmian w narządzie wzroku podczas terapii IFN α 2a. Zgłaszano przypadki retinopatii, w tym krwotoki do siatkówki, „kłębki waty”, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz niedrożności tętnicy lub żyłki siatkówki, co może doprowadzić do utraty wzroku. Zaleca się przeprowadzenia podstawowych badań okulistycznych u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami wzroku należy przeprowadzić pełne badanie okulistyczne. Należy monitorować pacjentów wykonując okresowe badania okulistyczne. W razie wystąpienia lub nasilenia się zaburzeń wzroku, należy przerwać terapię.
- Podczas terapii PeglIFN α obserwowano objawy płucne, takie jak duszność, nacieki w tkance płucnej, zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych. W przypadku utrzymujących się nacieków w tkance płucnej, nacieków o niejasnym pochodzeniu lub zaburzonej czynności płuc, należy przerwać leczenie.
- W czasie terapii PeglIFN α istnieje ryzyko zaostrzenia przebiegu lub ujawnienia się łuszczycy lub sarkoidozy. W przypadku nasilenia objawów łuszczycy należy rozważyć przerwanie terapii.
- Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania RBV z peglIFN α 2a u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub innymi narządami. Istnieją zanotowane przypadki odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek podczas stosowania terapii RBV z peglIFN α 2a.
- Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL leków przeciwrretowirusowych, które są stosowane w leczeniu zakażenia HCV w skojarzeniu z RBV u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HCV. Pacjenci z przewlekłym HCV oraz zakażeniem HIV poddani terapii HAART mogą być narażeni na zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych. Należy monitorować pacjentów

pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych dekompensacji czynności wątroby.

- W przypadku stosowania terapii skojarzonej RBV z pegIFN α 2a obserwowano choroby zębów i okolicyzębowe, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować ich stan u dentysty. U niektórych pacjentów mogą występować wymioty. Należy poradzić pacjentom, aby w takim przypadku dokładnie płukali jamę ustną po wymiotowaniu.
- Zanotowano niezarejestrowane długookresowe zastosowanie pegIFN α 2a w monoterapii na grupie pacjentów z HCV nieodpowiadających na leczenie i z różnym stopniem zwłóknienia wątroby. Nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia odsetka zwłóknień lub związanych z tym klinicznie istotnych wydarzeń.
- Produkt Pegasys zawiera w swoim składzie alkohol benzylowy. Nie można podawać go wcześniakom i noworodkom. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji toksyczności lub anafilaktycznej u niemowląt i dzieci do 3 roku życia.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym, okres noworodkowy i wiek poniżej 3. roku życia (z uwagi na obecność alkoholu benzylowego w składzie preparatu), współistniejące zakażenie HIV/HCV i marskością wątroby lub zmianami ≥ 6 w skali CTP (chyba, że stężenie bilirubiny pośredniej było wywołane przez atazanawir i indynawir), niewyrównana marskość lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby, obciążenie ciężką chorobą serca, w tym niestabilną i niewystarczająco kontrolowaną chorobą serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, leczenie skojarzone z telwibudyną oraz stwierdzone w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne u dzieci i młodzieży. [71]

Status rejestracyjny: Dnia 20 czerwca 2002 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu pegylowanej formy IFN α 2a w WZW C pod nazwą handlową Pegasys na terenie całej Unii Europejskiej. Pozwolenie odnowiono 20 czerwca 2007 roku. [71]

Status refundacyjny: PegIFN α 2a w leczeniu przewlekłego WZW C jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”. [84] Lek jest wydawany pacjentom nieodpłatnie.

Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited.

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

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB10. [107, 108]

Mechanizm działania: PegIFN α 2b to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej, sprzężone z glikolem monometoksylopolietylenowym. PegIFN α 2b wykazuje właściwości przeciwwirusowe charakterystyczne dla ludzkiego IFN α 2b. [107, 108] Cytokina ta produkowana jest głównie przez

leukocyty, fibroblasty, limfocyty T pod wpływem stymulacji antygenem (np. wirusowym). PegIFN α 2b poprzez aktywację kinazy białkowej C wykazuje działanie immunomodulujące, przeciwwirusowe i antyproliferacyjne. [106]

Wskazania do stosowania: Preparat został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych cierpiących na przewlekłe WZW typu C:

- w terapii trójlekowej w skojarzeniu z BOC oraz RBV u pacjentów zakażonych wirusem o GT1 z wyrównaną funkcją wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii,
- w terapii dwulekowej w skojarzeniu z RBV u pacjentów ze stwierdzonym HCV RNA, w tym także u osób z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym stabilnym zakażeniem HIV,
- w monoterapii, głównie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do przyjmowania RBV.

Ponadto, PegIFN α 2b wskazany jest do leczenia dzieci w wieku ≥ 3 lat, chorych na przewlekłe WZW C, wcześniej nieleczonych z wyrównaną funkcją wątroby i stwierdzonym HCV RNA. [107, 108]

Dawkowanie i długość trwania terapii w WZW C: Dorośli – preparat podawany podskórnym, w dawce 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. na tydzień w terapii skojarzonej z RBV przez okres od 12 do 48 tygodni, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta. W monoterapii zalecana jest dawka 0,5 lub 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. na tydzień przez okres od 12 do 52 tygodni, w zależności od odpowiedzi wirusologicznej i innych czynników prognostycznych, takich jak genotyp, wiek >40 lat, płeć męska, zwłóknienie mostkowe (Tabela 28). Szczegółowe informacje dotyczące sposobu dawkowania oraz długości czasu trwania terapii dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). Dzieci: podawany podskórnym, w dawce 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pc. na tydzień w skojarzeniu z RBV. Czas trwania terapii wynosi od 12 do 52 tygodni, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta na zastosowane leczenie. [107, 108]

Tabela 28.
Schemat dawkowania PegIFN α 2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii

Leczenie skojarzone PegIFN α 2b + RBV			Monoterapia PegIFN α 2b		
Masa ciała (kg)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b (μ g)	Dawka dobową RBV (mg)	Masa ciała (kg)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b (μ g) (dla 0,5 μ g/kg)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b (μ g) (dla 1,0 μ g/kg)
<40	50	800	30-35	15	32
40-50	64		36-45	20	40
51-64	80		46-56	25	50
65-75	100	1000	57-72	30	64
76-80	120		73-88	40	80
81-85	120	1200	89-106	50	100
86-105	150		107-120	64	120
>105	150	1400	>120 ^a	-	-

a) Dawka dobierana indywidualnie na podstawie masy ciała pacjenta.

Działania niepożądane stwierdzone u dorosłych: do najczęstszych należą: zakażenia wirusowe, zapalenie gardła, zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, niedokrwistość, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, niedoczynność i nadczynność tarczycy, jadłowstręt, hiperurykemia, hipokalcemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, depresja, lęk, labilność emocjonalna, zaburzenia koncentracji, bezsenność, agresja, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, osłabienie popędu płciowego, niezwykle sny, płaczliwość, ból głowy, zawroty głowy, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, splątanie, nerwoból, osłabienie wrażliwości na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenia uwagi, drżenia, parestezje, zaburzenie smaku, zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, suche oko, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie lub utrata słuchu, szum w uszach, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie i nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, duszność, kaszel, dysfonia, krwawienia z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, suche usta, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej języka i warg, krwawienia z dziąseł, zaparcia, wzdęcia, guzy krwawnicowe, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, zaburzenia dotyczące zębów, hiperbilirubinemia, powiększenie wątroby, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, łuszczyca, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowato-plamkowa, zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, wyprysk, poty nocne, nadmierne pocenie, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy, zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, krwotok miesiączkowy,

zaburzenia miesiączkowania, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, zaburzenia czynności seksualnych, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość, dolegliwości bólowe, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, ból w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie, zmniejszenie masy ciała. W populacji **dzieci** bardzo często obserwowano: niedokrwistość, leukopenię, neutropenię, ból głowy, zawroty głowy, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, wymioty, nudności, łysienie, suchość skóry, ból stawów, ból mięśni, rumień w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, gorączkę, zeszywnienie, objawy grypopodobne, osłabienie, ból, złe samopoczucie, drażliwość, zmniejszenie wskaźnika wzrostu (zmniejszenie wzrostu i/lub masy ciała w stosunku do wieku). Pozostałe, rzadziej obserwowane działania niepożądane dostępne są w ChPL.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane podczas terapii schematem SOF+PegIFN α +RBV przedstawiono w Rozdz. 4.2. [107, 108]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: [107, 108]

- Podejmując leczenie RBV z pegIFN α 2b, należy wziąć pod uwagę, że taka terapia może prowadzić do zahamowania wzrostu, co u niektórych pacjentów może być nieodwracalne.
- U niektórych pacjentów podczas leczenia IFN α 2b, a nawet po zakończeniu takiej terapii, występowały ciężkie objawy ze strony OUN, w szczególności depresja oraz myśli i próby samobójcze. Obserwowano również zachowania agresywne czasem skierowane wobec innych osób, zaburzenia dwubiegunowe, stany maniakalne, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Należy zapoznać się również z informacjami w ChPL pegIFN α 2b.
- Zgłaszano przypadki otępienia i śpiączki, w tym przypadki encefalopatii. Bardzo rzadko, po podaniu dużych dawek FN α , występowały napady padaczkowe.
- W razie wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości należy natychmiast odstawić PegIFN α 2b i zastosować odpowiednie leczenie. Przemijająca wysypka nie powoduje konieczności odstawienia leku.
- W trakcie terapii PegIFN α 2b istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Zaleca się wcześniejsze wykonanie badania EKG. W przypadku pogorszenia się czynności układu krążenia, należy czasowo lub całkowicie zaprzestać leczenia PegIFN α .
- PegIFN α 2b zwiększa ryzyko wystąpienia dekompensacji czynności wątroby i zgonu u pacjentów z marskością wątroby. Pacjenci z marskością wątroby powinni być ściśle monitorowani pod kątem aktywności enzymów wątrobowych i wskaźników czynności wątroby.
- Gorączka może być związana z zespołem grypopodobnym, opisywanym często podczas leczenia interferonem.

- U pacjentów stosujących PegIFN α 2b należy dbać o odpowiednie nawodnienie, ponieważ w tej grupie pacjentów istnieją przypadki wystąpienia niedociśnienia związanego z utratą płynów.
- Podczas terapii PegIFN α 2b obserwowano objawy płucne, takie jak nacieki w tkance płucnej, zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych, prowadzące niekiedy do śmierci. W przypadku utrzymujących się nacieków w tkance płucnej, nacieków o niejasnym pochodzeniu lub zaburzonej czynności płuc, należy przerwać leczenie.
- Pacjenci ze skłonnościami do rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych mogą mieć zwiększone ryzyko ich rozwoju podczas stosowania PegIFN α 2b. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z tej grupy, należy dokładnie rozważyć możliwe ryzyko i korzyści takiej terapii.
- Istnieją doniesienia wystąpienia przypadków zespołu VKH. Jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia zespołu VKH, należy odstawić leczenie przeciwwirusowe i rozważyć dalszą terapię kortykosteroidami.
- Istnieje ryzyko wystąpienia zmian w narządzie wzroku np. krwotoki do siatkówki, wysiękowe zapalenie siatkówki, surowicze odwarstwienie siatkówki oraz zamknięcie tętnicy lub żyły siatkówki. Należy wykonać badanie wzroku u wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia. Zaleca się okresowe badanie wzroku w czasie leczenia PegIFN α 2b, szczególnie u pacjentów mających choroby związane z rozwojem retinopatii, tj.: cukrzyca lub nadciśnienie. W przypadku wystąpienia lub nasilenia się choroby oczy, należy rozważyć przerwanie leczenia PegIFN α 2b.
- W przypadku dzieci, którym podawano RBV i IFN α 2a/pegIFN α 2a, u około 21% z nich stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę – TSH. W przypadku około 2% pacjentów z tej grupy wiekowej stwierdzono wartość TSH poniżej normy.
- Obserwowano hipertrójglicydemię, czasami ciężką, lub jej nasilenie. Z tego powodu zaleca się monitorowanie stężenia lipidów.
- W przypadku pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i poddawanych intensywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART) istnieje zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Należy zapoznać się z ChPL rybawiryny.
- Istnieje ryzyko dekompensacji czynności wątroby i niewydolności wątroby u pacjentów z marskością wątroby. PegIFN α 2b nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali CPT). Produkt ten jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji CPT). Pacjentów z marskością wątroby należy monitorować czy nie występują u nich kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe dekompensacji czynności wątroby, wykonywać badania laboratoryjne czynności wątroby, a w przypadku wystąpienia objawów dekompensacji czynności wątroby zaprzestać leczenia. W tej grupie pacjentów istnieje również ryzyko nieprawidłowości hematologicznych (neutropenia, małopłytkowość lub niedokrwistość). Większość z tych zaburzeń może być korygowana poprzez redukcję dawki. W tej grupie pacjentów należy dokładnie monitorować parametry hematologiczne.

U pacjentów leczonych PegIFN α 2b w skojarzeniu z RBV oraz zydowudyną istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości.

- U pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HIV z liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 200 komórek/ μ l. W tej grupie pacjentów należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania PegIFN α 2b. Należy odwołać się do ChPL odpowiedniego produktu leczniczego z grupy leków przeciwretrowirusowych, który ma być stosowany jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu zdobycia dodatkowych informacji oraz porad związanych z odpowiednim postępowaniem.
- W grupie pacjentów zakażonych HCV i HBV leczonych PegIFN α 2b, zgłaszano przypadki reaktywacji HBV. Przed rozpoczęciem leczenia HCV interferonem, należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe w kierunku zapalenia wątroby typu B, następnie monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi w przypadku pacjentów zakażonych jednocześnie HBV i HCV.
- W przypadku stosowania terapii skojarzonej RBV z pegIFN α 2a obserwowano choroby zębów i przyzębia, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować ich stan u dentysty. U niektórych pacjentów mogą występować wymioty. Należy poradzić pacjentom, aby w takim przypadku dokładnie płukali jamę ustną po zwymiotowaniu.
- Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania pegIFN α 2a w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u biorców wątroby lub innych narządów. Zaobserwowano przypadki odrzucenia przeszczepów nerki oraz wątroby podczas stosowania terapii pegIFN α 2a.
- W czasie terapii PegIFN α 2a istnieje ryzyko zaostrzenia przebiegu lub ujawnienia się łuszczycy lub sarkoidozy. W przypadku nasilenia objawów łuszczycy należy rozważyć przerwanie terapii.
- Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie standardowych badań hematologicznych, badań chemicznych krwi i badań czynności tarczycy. Wleczenie można rozpocząć gdy wyniki badań prezentują się następująco:
 - Płytki krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
 - Neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$
 - Stężenie TSH musi pozostawać w granicach przyjętej normyBadania należy powtórzyć po 2 i 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie okresowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie. Podczas leczenia należy okresowo oznaczać miano wirusa HCV-RNA.
- Zanotowano niezarejestrowane długookresowe zastosowanie pegIFN α 2a w monoterapii na grupie pacjentów z HCV nieodpowiadających na leczenie i z różnym stopniem zwłóknienia wątroby. Nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia odsetka zwłóknień lub związanych z tym klinicznie istotnych wydarzeń.

- Nie zaleca się stosowania tego produktu u osób z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy. Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23mg) w 0,7 ml, co oznacza, że jest praktycznie wolny od sodu.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ciężkie wyniszczające choroby zasadnicze, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym lub inne choroby autoimmunologiczne w wywiadzie, ciężkie zaburzenia czynności lub niewyrównana marskość wątroby, choroby tarczycy niepoddające się leczeniu, padaczka i/lub zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, koinfekcja HCV/HIV w połączeniu z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali CTP. Stosowanie skojarzone z telwibudyną. U dzieci i młodzieży również występujące obecnie lub w wywiadzie zaburzenia psychiczne, zwłaszcza ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze. [107, 108]

Status rejestracyjny: Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu pegylowanej formy IFN α 2b w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową PegIntron (w dniu 25 maja 2000 roku) oraz pod nazwą ViraferonPeg (w dniu 29 maja 2000 roku) na terenie całej Unii Europejskiej. Oba pozwolenia odnowiono w 2010 roku. [107, 108]

Status refundacyjny: PegIFN α 2b w leczeniu przewlekłego WZW C został objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”. [84] Leki są wydawane pacjentom nieodpłatnie.

Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme Limited.

4.4. Rybawiryna

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: J05A B04, leki działające bezpośrednio na wirusy: nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy). [72, 109–113]

Mechanizm działania: RBV to syntetyczny analog nukleozydu, który w warunkach *in vitro* wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Nieznany jest mechanizm działania RBV w skojarzeniu z interferonami na wirusa HCV. Monoterapia RBV nie wpływa na eliminację wirusa HCV ani na poprawę histologiczną po 6–12 miesiącach leczenia, jak i po 6 miesiącach od jego zakończenia. [72, 109–113]

Wskazania do stosowania: Preparaty Rebetol, Copegus oraz Moderiba są zalecane w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego WZW C [72, 109, 110, 114] Preparaty Ribavirin Teva, Teva Pharma BV, Ribavirin Mylan zostały zarejestrowane do stosowania w skojarzeniu z PegIFN α 2b lub IFN α 2b u osób dorosłych i dzieci ≥ 3 . roku życia. [111–113] Natomiast

preparaty Ribawirin Aurobindo wskazany dopuszczony został do obrotu u chorych na WZW C w skojarzeniu z PegIFN α 2a lub IFN α 2a. [115]

Dawkowanie i czas trwania terapii: Dobowa dawka RBV zależy od masy ciała pacjenta oraz produktu leczniczego stosowanego w skojarzeniu z RBV. Należy stosować dawkowanie zgodnie z odpowiednią ChPL dla leku, z którym RBV ma być stosowana. Produkty lecznicze Copegus oraz Mederiba podaje się w skojarzeniu z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w dobowej dawce 1000 mg w przypadku pacjentów <75 kg oraz 1200 mg u pacjentów >75 kg. [110, 114]

Działania niepożądane: Rybawiryna jest lekiem, który podaje się w skojarzeniu z innymi interwencjami, stąd jej profil bezpieczeństwa determinowany jest rodzajem terapii złożonej, w ramach której jest podawane. Jednym z głównych ograniczeń terapii RBV jest ryzyko rozwoju niedokrwistości hemolitycznej, którą obserwuje się w pierwszych tygodniach leczenia, a która może powodować pogorszenie czynności pracy serca i/lub choroby serca. Ponadto u pacjentów może wystąpić zwiększenie zawartości kwasu moczowego i pośredniej bilirubiny. [72, 111, 114] Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas terapii RBV stosowanej w skojarzeniu z DAA zostały przedstawione w odpowiednich rozdziałach dla DAA (w połączeniu z preparatem Sovaldi – Rozdz. 4.2 w połączeniu z preparatem Viekirax – Rozdz. 4.6, w połączeniu z Daklinza – Rozdz. 4.7).

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciąża, laktacja, ciężka choroba serca, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, hemoglobinopatia (np. talasemia, anemia sierpowata). Ponadto należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów stosowanych w skojarzeniu z RBV, w celu uzyskania informacji o przeciwwskazaniach dotyczących tych produktów. [72, 111, 114]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- Nie należy stosować RBV w monoterapii.
- Podejmując leczenie RBV z pegIFN α 2a lub z IFN α 2a, należy wziąć pod uwagę, że taka terapia może prowadzić do zahamowania wzrostu, co u niektórych pacjentów może być nieodwracalne.
- Istnieje potencjalne ryzyko nasilenia immunosupresji w przypadku stosowania RBV z pegIFN α 2a oraz azatiopryną.
- W przypadku dzieci, którym podawano RBV i IFN α 2a/pegIFN α 2a, u 12%-21% z nich stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę – TSH. W przypadku około 4% pacjentów z tej grupy wiekowej stwierdzono wartość TSH poniżej normy.
- Kobiety w wieku rozrodczym powinny mieć wykonywane rutynowe testy ciążowe w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jej zakończeniu. Partnerki pacjentów muszą mieć wykonywane comiesięczne testy ciążowe w czasie leczenia partnera i przez siedem miesięcy po jego zakończeniu.
- U niektórych pacjentów podczas leczenia RBV w skojarzeniu z IFN α 2a, a nawet po zakończeniu takiej terapii, występowały ciężkie objawy ze strony OUN, w szczególności depresja oraz myśli i

próby samobójcze. Obserwowano również zachowania agresywne czasem skierowane wobec innych osób, zaburzenia dwubiegunowe, stany maniakalne, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Należy zapoznać się również z informacjami w ChPL IFN α 2a.

- Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o teratogennym działaniu RBV, o konieczności stałego stosowania skutecznej antykoncepcji, o możliwości braku skuteczności metod antykoncepcyjnych i potencjalnym zagrożeniu dla ciąży, jeśli rozpocznie się ona w trakcie leczenia RBV.
- RBV wykazywała właściwości mutagenne w niektórych testach genotoksyczności in vivo i in vitro. Nie można wykluczyć działania rakotwórczego RBV.
- Istnieje ryzyko rozwoju niedokrwistości, które jest większe u kobiet niż u mężczyzn. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie.
- W razie wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości należy natychmiast odstawić RBV i zastosować odpowiednie leczenie. Przemijająca wysypka nie powoduje konieczności odstawienia leku.
- W przypadku wystąpienia objawów niewyrównanej niewydolności wątroby w trakcie leczenia RBV i IFN α 2a, należy przerwać leczenie. Należy również monitorować aktywność A1AT. W razie znaczącego wzrostu aktywności A1AT, należy przerwać leczenie.
- Istnieje ryzyko wystąpienia niewydolności nerek, w związku z czym przed rozpoczęciem leczenia RBV zaleca się u wszystkich pacjentów zbadanie czynności nerek. Należy zachować szczególną ostrożność. Przez cały okres leczenia należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny, w razie konieczności podejmując odpowiednie działania korygujące.
- Istnieje ryzyko wystąpienia zmian w narządzie wzroku podczas terapii skojarzonej RBV z IFN α 2a. Zgłaszano przypadki retinopatii, w tym krwotoki do siatkówki, „kłębki waty”, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz niedrożności tętnicy lub żyłki siatkówki, co może doprowadzić do utraty wzroku. Zaleca się przeprowadzenia podstawowych badań okulistycznych u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami wzroku należy przeprowadzić pełne badanie okulistyczne. Należy monitorować pacjentów wykonując okresowe badania okulistyczne. W razie wystąpienia lub nasilenia się zaburzeń wzroku, należy przerwać terapię skojarzoną RBV z interferonami alfa.
- Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL leków przeciwrretowirusowych, które są stosowane w leczeniu zakażenia HCV w skojarzeniu z RBV u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HCV. Pacjenci z przewlekłym HCV oraz zakażeniem HIV poddani terapii HAART mogą być narażeni na zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych. Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych dekompensacji czynności wątroby.

- Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów należy wykonać standardowy zestaw badań hematologicznych i biochemicznych. Terapię skojarzoną RBV z IFN α 2a można rozpocząć jeśli wyniki badań laboratoryjnych są następujące:
 - stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dl (kobiety); ≥ 13 g/dl (mężczyźni),
 - liczba płytek krwi $\geq 90\ 000/\text{mm}^3$,
 - liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1500/\text{mm}^3$.
- W czasie leczenia RBV może nastąpić wzrost stężenia kwasu moczowego w wyniku hemolizy. Z tego względu należy uważnie obserwować pacjentów zagrożonych rozwojem dny moczanowej.
- W przypadku stosowania terapii skojarzonej RBV z pegIFN α 2a obserwowano choroby zębów i okolicy zębów, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować ich stan u dentysty. U niektórych pacjentów mogą występować wymioty. Należy poradzić pacjentom, aby w takim przypadku dokładnie płukali jamę ustną po zwymiotowaniu.
- Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania RBV z pegIFN α 2a u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub innymi narządami. Istnieją zanotowane przypadki odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek podczas stosowania terapii RBV z pegIFN α 2a.
- Niektóre preparaty RBV mogą zawierać laktozę. Nie należy stosować tych preparatów u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Status rejestracyjny: dnia 7 maja 1999 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu RBV na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Rebetol. Począwszy od 31 marca 2009 roku, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu otrzymywały preparaty generyczne takie jak: Ribavirin Teva, Ribavirin Teva Pharma B.V., Ribavirin Mylan. Natomiast w dniach 13 grudnia 2005 roku i 5 kwietnia 2007 roku zgodę na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski otrzymały odpowiednio Copegus 200 i 400. Ponadto dopuszczenie do obrotu na terenie Polski uzyskały również preparaty Moderiba oraz Ribavirin Aurobindo. [72, 109–116]

Status refundacyjny: RBV, w postaci preparatów Rebetol oraz Copegus, w leczeniu przewlekłego WZW C finansowana jest w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „ Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”. [84] Ponadto pacjenci kwalifikujący się do terapii preparatem Viekirax otrzymują nieodpłatnie preparat Moderiba, który nie został nieujęty w wykazie leków refundowanych.

Wytwórca: Merck Sharp & Dohme Limited (Rebetol) Teva Pharma B.V (Ribavirin Teva Pharma B.V. Ribavirin Teva), Generics (Ribavirin Mylan), Roche Polska (Copegus), AbbVie (Moderiba), Aurobindo Pharma Limited (Ribavirin Aurobindo).

4.5. Ledipaswir/sofosbuwir (Harvoni)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05A. [92]

Mechanizm działania: LDV jest inhibitorem HCV działającym na białko HCV NS5A biorące udział w replikacji wirusowego RNA i formowaniu wirionów. Z kolei SOF jest inhibitorem wirusowej RNA-zależnej polimerazy RNA (NS5B) i podawany jest w formie proleku, który ulega przekształceniu wewnątrz komórki gospodarza w farmakologicznie aktywny trifosforan urydyny i może być włączany przez NS5B do nowopowstającego łańcuch wirusowego RNA powodując terminację transkrypcji. SOF powoduje zahamowanie namnażania wirusa w komórkach wątroby, jednocześnie nie wpływając na aktywność polimeraz gospodarza. [92]

Wskazania do stosowania: Preparat wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. [92]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowane dawkowanie leku obejmuje 1 tabletkę zawierającą 90 mg LDV oraz 400 mg SOF, przyjmowaną doustnie jeden raz dziennie z posiłkiem. Czas trwania terapii produktem Harvoni uzależniony jest od genotypu wirusa, obecności marskości wątroby oraz wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego. Ponadto lek może być podawany w skojarzeniu z lub bez RBV zgodnie z poniżej przedstawionymi schematami (Tabela 27). [92]

Tabela 29.
Czas trwania terapii SOF/LDV

Populacja ^a	Czas trwania terapii [tyg.]
GT1, 4, 5 lub 6 HCV	
Pacjenci bez marskości	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni <ul style="list-style-type: none"> o 8 tygodni można rozważyć w przypadku uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych GT1 HCV o 12 tygodni w skojarzeniu z RBV lub 24 tygodnie bez RBV należy rozważyć w przypadku uprzednio leczonych pacjentów, dla których dalsze opcje leczenia są niepewne.
Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni w skojarzeniu z RBV • 24 tygodnie bez RBV <ul style="list-style-type: none"> o 12 tygodni można rozważyć w przypadku pacjentów, dla których uznano, że istnieje niewiekie ryzyko klinicznej progresji choroby i dla których istnieją dalsze opcje leczenia.
Pacjenci po przeszczepieniu wątroby bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni w skojarzeniu z RBV <ul style="list-style-type: none"> o bez RBV 12 tygodni u pacjentów bez marskości wątroby lub 24 tygodnie u pacjentów z marskością wątroby można rozważyć w przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przyjmowania RBV lub jej nie tolerują
Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby, niezależnie od statusu przeszczepienia	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni w skojarzeniu z RBV <ul style="list-style-type: none"> o bez RBV przez 24 tygodnie można rozważyć w przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przyjmowania RBV lub jej nie tolerują
GT3 HCV	
Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby i (lub) u których nie powiodło się uprzednie leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • 24 tygodnie w skojarzeniu z RBV

a) W tym pacjenci z równoczesnym zakażeniem HIV

Działanie niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią skojarzoną LDV i SOF należą: zmęczenie, bóle głowy. [92]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [92]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: [92]

- Nie należy podawać LDV/SOF z innymi produktami leczniczymi zawierającymi SOF.
- Ze względu na ograniczone dane kliniczne wspierające leczenie LDV/SOF u dorosłych z zakażeniem HCV genotypu 3, zaleca się konserwatywne 24-tygodniowe leczenie wszystkich uprzednio leczonych pacjentów z GT3 oraz uprzednio nieleczonych pacjentów z GT3 z marskością wątroby. U pacjentów z GT3 stosowanie LDV/SOF należy rozważać jedynie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka progresji klinicznej choroby oraz, u których nie można zastosować alternatywnych sposobów leczenia.
- Podczas jednoczesnego stosowania LDV/SOF z amiodaronem (lub innymi lekami zmniejszającymi częstość uderzeń serca lub bez nich) zaobserwowano przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca. Jeśli jednoczesne podawanie LDV/SOF oraz amiodaronu jest konieczne, po rozpoczęciu stosowania produktu LDV/SOF zaleca się dokładne kontrolowanie pacjentów.
- U pacjentów, u których wcześniejsze leczenie LDV/SOF nie powiodło się, w większości przypadków obserwuje się selekcję mutacji opornych na inhibitor NS5A, które znacznie zmniejszają wrażliwość na LDV. Ograniczone dane wskazują, że mutacje NS5A nie nawracały podczas długoterminowej obserwacji. Obecnie nie ma dostępnych żadnych danych wspierających skuteczność ponownego leczenia pacjentów, u których nie powiodło się leczenie LDV/SOF z późniejszym zastosowaniem schematu zawierającego inhibitor NS5A. Nie ma dostępnych danych wspierających skuteczność inhibitorów proteazy NS3/4A u pacjentów, u których nie powiodło się uprzednie leczenie zawierające inhibitor proteazy NS3/4A. W związku z tym tego typu pacjenci powinni zatem polegać na lekach innej klasy, które umożliwiają wyeliminowanie infekcji HCV. Należy rozważyć wydłużenie leczenia pacjentów, dla których dalsze opcje leczenia są niepewne.
- Nie jest konieczne dostosowanie dawki LDV/SOF u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktu LDV/SOF u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek wymagającym hemodializy. W przypadku stosowania LDV/SOF w skojarzeniu z RBV należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego RBV dla pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min.
- Brak informacji na temat skuteczności LDV/SOF u pacjentów z HCV GT5 i GT6 z wyrównaną marskością wątroby i/lub oczekujących na przeszczep/po przeszczepie wątroby. Leczenie LDV/SOF należy prowadzić z uwzględnieniem oceny stosunku korzyści i ryzyka dla danego pacjenta.

- Nie zaleca się równoczesnego podawania LDV/SOF z umiarkowanymi induktorami P-gp w jelitach (np. okskarbazepina), gdyż mogą one zmniejszać stężenia LDV i SOF w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego LDV/SOF.
- Wykazano, że LDV/SOF zwiększa narażenie na tenofowir, w szczególności gdy jest stosowany w skojarzeniu ze schematem leczenia HIV zawierającym fumaran tenofowiru dizoproksylu i produkt nasilający właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat). Należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z równoczesnym podawaniem LDV/SOF z tabletką złożoną o ustalonej dawce zawierającą elwitegrawir/kobicystat/emtrycyabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru lub z fumaranem dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV, szczególnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń czynności nerek.
- Równoczesne podawanie LDV/SOF z inhibitorami reduktazy HMG CoA (statyny) może znacząco zwiększyć stężenie statyny, co z kolei zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy.
- Istnieją przypadki reaktywacji wirusa HBV (niekiedy prowadzące do zgonu), w wyniku leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HCV i HBV są zagrożeni reaktywacją HBV, dlatego należy ich monitorować oraz leczyć zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.
- Preparat leczniczy LDV/SOF zawiera barwnik azowy – lak aluminiowy żółcieni pomarańczowej FCF (E110), który może powodować reakcje alergiczne. Zawiera również laktozę. Nie należy stosować LDV/SOF u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Status rejestracyjny: Dnia 17 listopada 2014 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu terapii LDV w skojarzeniu z SOF w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Harvoni na terenie całej Unii Europejskiej. [92]

Status refundacyjny: Preparat Harvoni finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”. Refundacja ta obejmuje chorych na przewlekłe WZW C, zakażonych GT1 HCV. [92]

Podmiot odpowiedzialny: Gilead Sciences International Ltd.

4.6. Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (Viekirax)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05A [80]

Mechanizm działania: OBV jest inhibitorem wirusowego białka NS5A niezbędnego w procesie replikacji HCV. PTV jest inhibitorem wirusowej proteazy NS3/4A przeprowadzającej proteolizę

poliproteiny HCV, w wyniku której powstają dojrzałe białka wirusowe NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B. Ponadto, PTV jest również niezbędny w procesie replikacji wirusa. Rytonawir hamuje działanie ludzkiego enzymu CYP3A odpowiadającego za degradację PTV, przez co zwiększa ogólnoustrojową aktywność leku. [80]

Wskazania do stosowania: Preparat Viekirax w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. [80]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowane dawkowanie leku obejmuje 2 tabletki zawierające 12,5 mg OBV, 75 mg PTV i 50 mg rytonawiru, przyjmowane doustnie jeden raz dziennie z posiłkiem. Viekirax należy przyjmować wraz z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HCV, a czas trwania terapii produktem Viekirax uzależniony jest od genotypu wirusa oraz obecności marskości wątroby (Tabela 30). [80]

Tabela 30.
Schemat dawkowania preparatu Viekirax

Populacja pacjentów	Leczenie*	Czas trwania leczenia
GT1b, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + DAS	12 tygodni lub 8 tygodni ^a
GT1a, bez marskości wątroby	Viekirax + DAS + RBV ^b	12 tygodni
GT1a, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + DAS + RBV ^b	24 tygodnie
GT4, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + RBV	12 tygodni

a) Schemat 8–tygodniowy można rozważyć u pacjentów uprzednio nieleczonych zakażonych GT 1b HCV z minimalnym do umiarkowanego zwłóknieniem wątroby

b) W przypadku zakażeń o nieznanym podtypie GT1 lub z zakażeniem mieszanym GT1 postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania w zakażeniu wirusem o GT1a.

Działanie niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią skojarzoną z wykorzystaniem OBV/PTV/r w połączeniu z DAS i RBV należą: niedokrwistość, bezsenność, nudności, świąd, astenia i uczucie zmęczenia. W terapii skojarzonej bez RBV częstym działaniem niepożądanym był świąd. [80]

Przeciwwskazania: Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, stosowanie leków wpływających na aktywność CYP3A4 lub, których klirens związany jest z aktywnością CYP3A4. [80]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: [80]

- Nie zaleca się stosowania OBV/PTV/r w monoterapii. Należy stosować DAS z skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi.
- Istnieje ryzyko dekompensacji czynności wątroby i niewydolności wątroby u pacjentów z marskością wątroby. OBV/PTV/r nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami

czynności wątroby (stopień B w skali CPT). Produkt ten jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji CPT). Pacjentów z marskością wątroby należy monitorować czy nie występują u nich kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe dekompensacji czynności wątroby, wykonywać badania laboratoryjne czynności wątroby, a w przypadku wystąpienia objawów dekompensacji czynności wątroby zaprzestać leczenia.

- Możliwość zwiększenia aktywności A1AT, które na ogół przebiega bezobjawowo i występuje w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, bez równoczesnego zwiększenia stężeń bilirubiny. Zwiększenie aktywności A1AT ustępuje w ciągu 2 tygodni po wystąpieniu przy kontynuacji stosowania OBV/PTV/r w skojarzeniu z DAS +/- RBV. Występowanie takiego zwiększenia aktywności A1AT obserwuje się znacznie częściej w podgrupie pacjentek przyjmujących leczenie zawierające etynyloestradiol. Pomimo bezobjawowego przebiegu zwiększenia aktywności A1AT związanego ze stosowaniem DAS + OBV/PTV/r +/- RBV, należy poinformować pacjentów aby obserwowali, czy nie występują u nich wczesne objawy zapowiadające zapalenie wątroby, takie jak uczucie zmęczenia, osłabienie, brak łaknienia, nudności i wymioty oraz późniejsze objawy przedmiotowe, takie jak żółtaczka i przebarwienia stolca. W razie wystąpienia takich objawów pacjenci powinni natychmiast zgłosić się do lekarza. Wczesne zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie oporności na lek, ale skutki tego dla terapii w przyszłości nie są znane.
- W przypadku stosowania OBV/PTV/r w skojarzeniu z RBV, należy zachować szczególną ostrożność, aby leczone pacjentki i partnerki leczonych pacjentów uniknęły zajścia w ciążę. Metody zapobiegania ciąży nie powinny obejmować produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol. W celu zapobiegania ciąży należy stosować środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestynę lub metody niehormonalne. Dodatkowe informacje można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla RBV.
- Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu lub syrolimusu z DAS + OBV/PTV/r, ponieważ jednoczesne stosowanie tych substancji powoduje zwiększenie leku immunosupresyjnego w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir. Można rozważyć jednoczesne stosowanie tych substancji jedynie w przypadku gdy korzyści przewyższają nad ryzykiem. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia ewentualnych zmian w czynności nerek lub związanych z takrolimusem lub syrolimusem zdarzeń niepożądanych. Nie można stosować ewerolimusu w skojarzeniu z DAS + OBV/PTV/r, ponieważ nie ma odpowiednich mocy pozwalających na dostosowanie dawki.
- Nie określono skuteczności OBV/PTV/r u pacjentów zakażonych HCV o innych genotypach niż GT1. Nie należy stosować OBV/PTV/r w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem o innych genotypach niż GT1.
- Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność OBV/PTV/r w skojarzeniu z DAS +/- RBV. Nie badano jednoczesnego stosowania OBV/PTV/r z innymi lekami przeciwwirusowymi, dlatego nie można zalecać takiej terapii.

- Nie wykazano skuteczności OBV/PTV/r u pacjentów wcześniej leczonych OBV/PTV/r lub produktami leczniczymi o przewidywanej oporności krzyżowej.
- Należy zachować ostrożność podając OBV/PTV/r z flutykazonem lub innymi glikokortykosteroidami, które są metabolizowane z udziałem CYP3A4, gdyż może to zwiększyć ogólnoustrojowe narażenie na glikokortykosteroidy. Należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia zespołu Cushinga z następowym zahamowaniem czynności kory nadnerczy, w przypadku stosowania schematu leczenia zawierającego rytonawir. Można rozważyć jednoczesne stosowanie tych substancji jedynie w przypadku gdy korzyści przewyższają nad ryzykiem.
- Nie oceniano interakcji pomiędzy OBV/PTV/r +/- DAS a kolchicyną. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny lub przerwanie leczenia kolchicyną. Pacjentom z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby podawanie kolchicyny z OBV/PTV/r +/- DAS jest przeciwwskazane.
- Oczekuje się, że podawanie OBV/PTV/r + DAS zwiększa ponad trzykrotnie narażenie na rozuwastatynę. Jeśli w czasie terapii wskazane jest podawanie rozuwastatyny, jej maksymalna dawka powinna wynosić 5mg. Stosując terapię bez DAS, narażenie na rozuwastatynę jest mniej wyraźne. W tym skojarzeniu maksymalna dawka dopowa rozuwastatyny powinna wynosić 10mg.
- Nie badano interakcji z pitawastatyną i fluwastatyną. Oczekuje się że podawanie tych substancji z OBV/PTV/r zwiększy na nie narażenie. Zaleca się czasowe wstrzymanie stosowania pitawastatyny lub fluwastatyny w okresie leczenia OBV/PTV/r lub, w razie konieczności stosowania statyn, możliwa jest zamiana na parwastatynę lub rozuwastatynę w zmniejszonej dawce.
- Nie należy podawać OBV/PTV/r pacjentom ze współistniejącym zakażeniem HIV, u których nie stosuje się przeciwretrowirusowego leczenia supresyjnego, ze względu na możliwość powstawania selektywnej oporności na inhibitory proteazy. Należy uwzględnić interakcje leków w sytuacji współistniejącego zakażenia HIV.
- W trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim, zgłaszano przypadki reaktywacji HBV, niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Status rejestracyjny: Dnia 15 stycznia 2015 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu terapii skojarzonej z wykorzystaniem OBV/PTV/r w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Viekirax na terenie całej Unii Europejskiej. [80]

Status refundacyjny: Preparat Viekirax objęty jest w Polsce refundacją w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”. Finansowanie Viekiraxu ze środków publicznych obejmuje chorych na przewlekłe WZW C:

- zakażonych GT1 HCV – w skojarzeniu z DAS i ewentualnie RBV;
- zakażonych GT4 HCV – w skojarzeniu z RBV. [84]

Lek jest wydawany pacjentom nieodpłatnie.

Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Ltd

4.7. Dazabuwir (Exviera)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05A. [88]

Mechanizm działania: Nienukleozydowy inhibitor RNA-zależnej polimerazy RNA HCV, kodowanej przez gen NS5B wirusa, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji genomu wirusa. [88]

Wskazania do stosowania: Leczenie przewlekłego WZW-C u dorosłych z zakażeniem GT1 HCV, w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. [88]

Dawkowanie: Zalecana dawka to 250 mg (jedna tabletką) dwa razy na dobę (rano i wieczorem). [88]

W zależności od podtypu wirusa oraz marskości wątroby Exviera może być podawany w skojarzeniu z produktem Viekirax lub Viekirax i RBV przez okres od 12 do 24 tyg. Szczegółowe informacje odnośnie do długości terapii podano w poniższej tabeli (Tabela 31). [88]

Tabela 31.
Schematy podawania produktu leczniczego Exviera

Populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania leczenia
Genotyp 1b, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	Exviera + OBV/PTV/r	12 tygodni
Genotyp 1a, bez marskości wątroby	Exviera + OBV/PTV/r + RBV	12 tygodni
Genotyp 1a, z wyrównaną marskością wątroby	Exviera + OBV/PTV/r + RBV	24 tygodnie

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stosowanie produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol, takich jak większość złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub antykoncepcyjnych systemów terapeutycznych dopochwowych. Stosowanie produktu Exviera w skojarzeniu z silnymi lub umiarkowanymi induktorami enzymów tj. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, efawirens, newirapina, etawiryra, enzalutamid, mitotan, ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny a także z silnymi inhibitorami CYP2C8 tj. gemfibrozyl. [88]

Działania niepożądane: U osób leczonych preparatem Exviera w skojarzeniu z OMB/PAR/r i RBV najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$) było uczucie zmęczenia, bezsenność, astenia, świąd i nudności. Działania niepożądane zgłaszane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to niedokrwistość i świąd. [88]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: [88]

- Nie zaleca się stosowania DAS w monoterapii. Należy stosować DAS z skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (OBV/PTV/r lub OBV/PTV/r + RBV).
- Istnieje ryzyko dekompensacji czynności wątroby i niewydolności wątroby u pacjentów z marskością wątroby. DAS nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali CPT). Produkt ten jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji CPT). Pacjentów z marskością wątroby należy monitorować czy nie występują u nich kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe dekompensacji czynności wątroby, wykonywać badania laboratoryjne czynności wątroby, a w przypadku wystąpienia objawów dekompensacji czynności wątroby zaprzestać leczenia.
- Możliwość zwiększenia aktywności A1AT, które na ogół przebiega bezobjawowo i występuje w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, bez równoczesnego zwiększenia stężeń bilirubiny. Zwiększenie aktywności A1AT ustępuje w ciągu 2 tygodni po wystąpieniu przy kontynuacji stosowania DAS w skojarzeniu z OBV/PTV/r +/- RBV. Występowanie takiego zwiększenia aktywności A1AT obserwuje się znacznie częściej w podgrupie pacjentek przyjmujących leczenie zawierające etynyloestradiol. Pomimo bezobjawowego przebiegu zwiększenia aktywności A1AT związanego ze stosowaniem DAS + OBV/PTV/r +/- RBV, należy poinformować pacjentów aby obserwowali, czy nie występują u nich wczesne objawy zapowiadające zapalenie wątroby, takie jak uczucie zmęczenia, osłabienie, brak łaknienia, nudności i wymioty oraz późniejsze objawy przedmiotowe, takie jak żółtaczką i przebarwienia stolca. W razie wystąpienia takich objawów pacjenci powinni natychmiast zgłosić się do lekarza. Wczesne zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie oporności na lek, ale skutki tego dla terapii w przyszłości nie są znane.
- W przypadku stosowania DAS w skojarzeniu z RBV, należy zachować szczególną ostrożność, aby leczone pacjentki i partnerki leczonych pacjentów uniknęły zajęcia w ciążę. Metody zapobiegania ciąży nie powinny obejmować produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol. W celu zapobiegania ciąży należy stosować środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestynę lub metody niehormonalne.
- Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu lub syrolimusu z DAS + OBV/PTV/r, ponieważ jednoczesne stosowanie tych substancji powoduje zwiększenie leku immunosupresyjnego w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir. Można rozważyć jednoczesne stosowanie tych substancji jedynie w przypadku gdy korzyści przewyższają nad ryzykiem. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia ewentualnych zmian w czynności nerek lub związanych z takrolimusem lub syrolimusem zdarzeń niepożądanych. Nie można stosować ewerolimusu w skojarzeniu z DAS + OBV/PTV/r, ponieważ nie ma odpowiednich mocy pozwalających na dostosowanie dawki.
- Nie określono skuteczności DAS u pacjentów zakażonych HCV o innych genotypach niż GT1. Nie należy stosować DAS w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem o innych genotypach niż GT1.

- Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność DAS w skojarzeniu z OBV/PTV/r +/- RBV. Nie badano jednoczesnego stosowania DAS z innymi lekami przeciwwirusowymi, dlatego nie można zalecać takiej terapii.
- Nie wykazano skuteczności DAS u pacjentów wcześniej leczonych DAS lub produktami leczniczymi o przewidywanej oporności krzyżowej.
- Oczekuje się, że podawanie DAS z OBV/PTV/r zwiększa ponad trzykrotnie narażenie na rozuwastatynę. Jeśli w czasie terapii wskazane jest podawanie rozuwastatyny, jej maksymalna dawka powinna wynosić 5mg.
- Nie badano interakcji z pitawastatyną i fluwastatyną. Oczekuje się że podawanie tych substancji z DAS zwiększy na nie narażenie. Zaleca się czasowe wstrzymanie stosowania pitawastatyny lub fluwastatyny w okresie leczenia OBV/PTV/r lub, w razie konieczności stosowania statyn, możliwa jest zamiana na parwastatynę lub rozuwastatynę w zmniejszonej dawce.
- Nie należy podawać DAS pacjentom ze współistniejącym zakażeniem HIV, u których nie stosuje się przeciwwirusowego leczenia supresyjnego, ze względu na możliwość powstawania selektywnej oporności na inhibitory proteazy. Należy uwzględnić interakcje leków w sytuacji współistniejącego zakażenia HIV.
- W trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim, zgłaszano przypadki reaktywacji HBV, niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.
- Produkt leczniczy Exviera zawiera laktozę. Nie należy stosować DAS u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Status rejestracyjny: Dnia 15 stycznia 2015 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu terapii skojarzonej z wykorzystaniem DAS w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Exviera na terenie całej Unii Europejskiej. [88]

Status refundacyjny w Polsce: Preparat Exviera objęty jest w Polsce refundacją w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”. Finansowanie Viekiraxu ze środków publicznych obejmuje chorych na przewlekłe WZW C zakażonych GT1 HCV – w skojarzeniu z OBV/PTV/r i ewentualnie RBV. [84]

Lek jest wydawany pacjentom nieodpłatnie.

Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Ltd.

4.8. Daklataswir (Daklinza)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AX14 [93]

Mechanizm działania: DCV jest inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A) będącego istotnym składnikiem kompleksu replikacji wirusa. DCV wpływa zarówno na replikację wirusa, jak i tworzenie wirionu. [93]

Wskazania do stosowania: Preparat Daklinza w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zakażeniem wirusem HCV. [93]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowana dawka leku wynosi 60 mg DCV przyjmowana doustnie jeden raz na dobę. Daklinza musi być przyjmowany wraz z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HCV, a czas trwania terapii uzależniony jest od genotypu wirusa oraz obecności marskości wątroby (Tabela 32). [93]

Tabela 32.
Schemat dawkowania preparatu Daklinza [93]

Populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania leczenia
GT1 lub 4, pacjenci bez marskości wątroby	Daklinza + SOF	12 tygodni
GT 1 lub GT 4, pacjenci z wyrównaną marskością wątroby	Daklinza + SOF	W przypadku CTP A lub B: 24 tygodnie bądź 12 tygodni w skojarzeniu z RBV W przypadku CTP C: 24 tygodnie (± RBV)
GT 3, pacjenci bez marskości wątroby	Daklinza + SOF	12 tygodni
GT3, pacjenci z marskością wątroby	Daklinza + SOF	24 tygodnie (± RBV)
GT 4, bez marskości bądź z wyrównaną marskością wątroby	Daklinza + PegIFN α + RBV	24 tygodnie stosowania preparatu Daklinza + 24-48 tygodni stosowania PegIFN α i RBV ^a
GT1, GT 3, GT 4 pacjenci z nawrotem zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby, bez marskości	Daklinza + SOF	12 tygodni (+RBV)
GT1, GT 3, GT 4 pacjenci z nawrotem zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby z marskością CTP A lub CTP B	Daklinza + SOF	W przypadku GT 1 lub 4: 12 tygodni (+RBV) W przypadku GT 3: 24 tygodnie (± RBV)
GT1, GT 3, GT 4 pacjenci z nawrotem zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby z marskością CTP C	Daklinza + SOF	24 tygodnie (± RBV)

a) Jeśli u pacjenta wartość RNA HCV jest niewykrywalna zarówno w 4., jak i w 12. tygodniu leczenia, wszystkie 3 składniki schematu leczenia należy stosować przez łączny okres 24 tygodni. Jeśli pacjent osiągnie niewykrywalną wartość RNA HCV, lecz nie w obu tygodniach 4. i 12., produkt leczniczy Daklinza należy odstawić po 24 tygodniach, a PegIFN α i RBV nadal stosować przez łącznie 48 tygodni.

Działania niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych u osób leczonych z wykorzystaniem DCV należą:

- w połączeniu z SOF – ból głowy, nudności, zmęczenie, bezsenność, zawroty głowy, migrena, biegunka, bóle w nadbrzuszu, ból stawów, ból mięśni;

- w połączeniu z SOF i RBV – niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, bezsenność, drażliwość, ból głowy, zawroty głowy, migrena, uderzenia gorąca, duszność, duszność wysiłkowa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, nudności, biegunka, wymioty, bóle w nadbrzuszu, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcia, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, wysypka, łysienie, świąd, suchość skóry, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie. [93]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, stosowanie leków wpływających na aktywność CYP3A4. [93]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: [93]

- Zanotowano przypadki ciężkiej bradykardii oraz bloku serca, przy stosowaniu DCV w skojarzeniu z SOF podawanymi jednocześnie z amiodaronem i z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi częstość akcji serca lub bez nich. Jeśli równoczesne stosowanie amiodaronu jest konieczne, po rozpoczęciu terapii VOS zaleca się dokładne kontrolowanie pacjentów. Należy powiadomić pacjentów przyjmujących DCV w skojarzeniu z SOF oraz aminodaronem lub innymi lekami zmniejszającymi częstość uderzeń serca o ryzyku wystąpienia objawów bradykardii i bloku serca oraz konieczności pilnego zwrócenia się do lekarza w przypadku ich wystąpienia.
- Należy stosować zalecane schematy leczenia w zależności od określonego genotypu wirusa.
- U pacjentów z chorobą wątroby klasy C wg skali Child-Pugha proponuje się schemat leczenia obejmujący DCV +SOF +/- RV przez 24 tyg. RBV można dołączyć na podstawie oceny klinicznej danego pacjenta.
- W trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim, zgłaszano przypadki reaktywacji HBV, niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.
- Nie ustalono skuteczności stosowania DCV, jako składnika ponownego leczenia, u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor NS5A.
- Nie należy stosować DCV w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji. Stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji należy kontynuować dodatkowo przez 5 tygodni po zakończeniu leczenia DCV. W przypadku terapii skojarzonej z RBV, należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania dotyczące stosowania RBV. Zalecenie dotyczy również partnerek mężczyzn stosujących DCV +/- RBV.
- Produkt leczniczy Daklinza zawiera laktozę. Nie należy stosować DCV u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Status rejestracyjny: Dnia 22 sierpnia 2014 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu DCV w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Daklinza na terenie całej Unii Europejskiej. [93]

Status refundacyjny: Preparat Daklinza jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”, przy czym finansowanie dotyczy terapii skojarzonej z ASV wyłącznie u pacjentów zakażonych GT1b HCV. [84] Lek jest wydawany pacjentom nieodpłatnie.

Podmiot odpowiedzialny: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

4.9. Grazoprewir/elbaswir (Zepatier)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim, kod ATC: J05AX68. [81]

Mechanizm działania: Preparat Zepatier to połączenie dwóch DAA o różnych mechanizmach działania. Grazoprewir jest inhibitorem proteazy NS3/4A HCV, która odpowiada za proteolityczne rozszczepienie poliproteiny niezbędnej do replikacji wirusa HCV. Elbaswir jest inhibitorem białka NS5A HCV koniecznego do replikacji wirusowego RNA i tworzenia wirionu. [81]

Wskazania do stosowania: Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C. [81]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowana dawka leku to jedna tabletki (100 mg GZR i 50 mg EBR) raz na dobę. Czas trwania terapii produktem leczniczym Zepatier uzależniony jest od genotypu wirusa (Tabela 32). [81]

Tabela 33.
Schemat dawkowania preparatu Zepatier [81]

Populacja pacjentów	Czas trwania leczenia
GT 1a	12 tygodni ^{a,b}
GT 1b	12 tygodni
GT 4	12 tygodni ^a

a) Należy rozważyć stosowanie preparatu Zepatier przez 16 tyg. + RBV u pacjentów, u których początkowe RNA HCV wynosi >800 000 j.m/ml.
b) Należy rozważyć stosowanie preparatu Zepatier przez 16 tyg. + RBV u pacjentów z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A.

Działania niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych u osób leczonych preparatem Zepatier należą: zmniejszony apetyt, bezsenność, niepokój, depresja, ból głowy, zawroty głowy, nudności, biegunka, zaparcie, ból w górnej części jamy brzusznej, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, wymioty, świąd, łysienie, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie, osłabienie, drażliwość. [81]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. Nie należy stosować preparatu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stopnia CTP B lub CTP C. Nie należy podawać preparatu jednocześnie z inhibitorami aktywności polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B oraz z induktorami cytochromu P450 3A (CYP3A) lub glikoproteiny P. [81]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: [81]

- Istnieje ryzyko późnego wzrostu aktywności A1AT, co bezpośrednio łączy się z ekspozycją na grazoprewir w osoczu. W badaniach klinicznych w których podawano GZR/EBR +/- RBV, u ponad 1% pacjentów wskazano zwiększenie aktywności A1AT z poziomu wartości prawidłowych do ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy. U kobiet, osób pochodzenia azjatyckiego oraz pacjentów powyżej 65 roku życia odsetek ten był wyższy (2%). Na ogół to późne zwiększenie aktywności A1AT obserwowano w 8. Tygodniu leczenia lub później. Laboratoryjne badania czynności wątroby należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia, w 8 tygodniu leczenia oraz w przypadkach wskazanych ze względów klinicznych. U pacjentów leczonych przez 16 tyg. Należy wykonać dodatkowe badania czynności wątroby w 12 tyg. terapii.
- Nie wykazano skuteczności GZR/EBR w zakażeniu GT2, GT3, GT4 oraz GT6. Nie zaleca się stosowania GZR/EBR u pacjentów zakażonych tymi genotypami wirusa.
- Nie wykazano skuteczności GZR/EBR u pacjentów leczonych wcześniej GZR/EBR lub produktami leczniczymi należącymi do tej samej grupy (inhibitory NS5A lub inhibitory NS3/4A inne niż telaprewir, symeprewir lub boceprewir).
- Jednoczesne stosowanie GZR/EBR z inhibitorami OATP1B jest przeciwwskazane, ponieważ może spowodować istotne zwiększenie stężenia GZR w osoczu.
- Jednoczesne stosowanie GZR/EBR z induktorami CYP3A lub P-gp jest przeciwwskazane, gdyż może powodować istotne zmniejszenie stężeń EBR oraz GZR w osoczu, prowadząc do osłabienia działania terapeutycznego leku.
- Jednoczesne stosowanie GZR/EBR z silnymi inhibitorami CYP3A powoduje zwiększenie stężeń EBR i GZR i nie jest zalecane.
- Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa ani skuteczności GZR/EBR u osób jednocześnie zakażonych HCV i HBV.
- GZR/EBR nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 roku życia, z powodu braku badań na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania GZR/EBR w tej grupie wiekowej.
- Produkt leczniczy Zepatier zawiera laktozę. Nie należy stosować GZR/EBR u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
- Zepatier zawiera 3,04 mmol sodu na dawkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów stosujących dietę o kontrolowanej zawartości sodu.

Status rejestracyjny: Dnia 22 lipca 2016 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu terapii GZR/EBR w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Zepatier na terenie całej Unii Europejskiej. [81]

Status refundacyjny: Preparat Zepatier jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”. Lek jest wydawany pacjentom nieodpłatnie [84].

Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp& Dohme Ltd.

5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

5.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

W Polsce pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu C mogą korzystać z terapii refundowanej aktualnie przez Ministerstwo Zdrowia w ramach dwóch PL: „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C” (IDC-10, B18.2, załącznik B.2) oraz „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” (IDC-10, B18.2, załącznik B.71). Podstawowe kryteria kwalifikacji pacjentów oraz zasady leczenia określone we wspomnianych programach lekowych zostały opisane poniżej. [84]

5.1.1. Program lekowy leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C (IDC-10, B18.2, załącznik B.2)

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego

Do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci powyżej 3. roku życia z przewlekłym WZW C, spełniający następujące kryteria podstawowe:

- obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub tkance wątrobowej,
- obecność przeciwciał anti-HCV,
- zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby określone z wykorzystaniem elastografii lub biopsji wątroby. [84]

Dodatkowo, niezależnie od powyższych kryteriów, do programu kwalifikowani są pacjenci powyżej 3. roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, bez względu na obraz histopatologiczny wątroby. [84]

Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu

Do programu lekowego nie kwalifikuje się pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub pomocniczą oraz jeśli istnieją inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów IFN, RBV, lub SIM określone w charakterystykach tych produktów leczniczych, a także pacjentów, u których obecne są przeciwciała anti-HCV a stężenie materiału genetycznego wirusa nie osiągnęło poziomu detekcji, jak również chorzy z niewyrównaną marskością wątroby. Współistnienie innych chorób, np. ciężkich chorób serca, niewyrównanej cukrzycy insulinozależnej, chorób autoimmunologicznych, tarczycy, retinopatii, padaczki, nowotworów czynnych lub z dużym ryzykiem wznowy, również stanowi kryterium uniemożliwiające kwalifikację do PL. [84]

Terapie dostępne w ramach programu lekowego

W ramach programu lekowego dostępne są następujące interwencje:

- **symeprewir** (dawka 150 mg/dobę) w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV u pacjentów zakażonych GT1 lub GT4 HCV:
 - u osób dotychczas nieleczonych lub po nieskutecznej/przerwanej terapii,
 - u osób z nawrotem zakażenia po zakończeniu skutecznej terapii, z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię;
- **PegIFN α -2a:**
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV, w dawce 180 μ g (135 μ g u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek);
- **PegIFN α -2b**
 - w terapii skojarzonej z RBV, w dawce 1,5 μ g/kg masy ciała / tydzień (dorośli) lub 60 μ g/m² powierzchni ciała (dzieci 3–18 lat)
 - w monoterapii, w dawce 0,5 lub 1,0 μ g/kg masy ciała (szczegóły dawkowania określone w ChPL);
- **rekombinowane IFN α :**
 - w monoterapii / w skojarzeniu z RBV wskazane tylko w przypadku niemożliwości zastosowania PegIFN α ;
- **RBV** w skojarzeniu z
 - PegIFN α -2a, w dawce 1000–1200 mg/dobę w zależności od masy ciała (GT 1 i 4 HCV) lub 800 mg/dobę (GT 2 lub 3 HCV),
 - PegIFN α -2b, dawkowanie zgodne z ChPL,
 - interferonem rekombinowanym, w dawce 1000–1200 mg/dobę w zależności od masy ciała u pacjentów dorosłych lub 15 mg/kg masy ciała u pacjentów od 3. do 18. roku życia,
 - SOF lub SOF + LDV, przy czym leki te finansowane są w ramach programu „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”.

Pacjenci w wieku od 3. do 5. r.ż. mogą być poddani terapii wyłącznie z wykorzystaniem PegIFN α -2b lub rekombinowanego IFN α -2b. U osób powyżej 5 r.ż. stosuje się PegIFN α -2a lub PegIFN α -2b lub rekombinowanego IFN α -2b. [84]

Kryteria wyłączenia pacjenta z programu

Udział pacjentów w PL należy przerwać po ujawnieniu się jakiegokolwiek kryterium uniemożliwiającego kwalifikację do programu, a także wówczas gdy pojawią się działania niepożądane, które w opinii lekarza lub zgodnie z ChPL stanowią podstawę do przerwania terapii. [84]

Dodatkowo, leczenie PegIFN α 2a/b należy przerwać u pacjentów z włóknieniem wątroby do 2. stopnia wyłącznie w skali Scheuera (lub odpowiadającemu temu stopniowi w innej skali), gdy po 12 tyg. nie

nastąpi spadek wirerii o min. 2 log₁₀ lub po 24 tyg. nie obserwuje się dalszego spadku wirerii lub po 24 tygodniach terapii wiremia HCV RNC jest nadal wykrywalna. [84]

Przerwanie leczenia SIM powinno nastąpić w przypadku wirerii HCV RNA w 4. tygodniu terapii równej lub wyższej niż 25 IU/ml lub gdy w 12/24 tygodniu HCV RNA jest nadal wykrywalne. [84]

Określenie czasu leczenia w programie

Terapia **PegIFN α skojarzonym z RBV**, u pacjentów z GT1 lub GT4, trwać powinna 24 tygodnie, w przypadku gdy wyjściowe miano wirusa jest niskie ($\leq 800\,000$ IU/ml) oraz w 4. i 24. tygodniu leczenia u pacjenta nie stwierdzono wirerii. Terapię należy kontynuować do 48 tygodni, gdy po 12 tygodniach u pacjenta brak wirerii lub do 72 tygodni gdy po 12 tygodniach leczenia wiremia HCV RNA obniża się o co najmniej 2 log₁₀ i zanika po 24 tyg. U pacjentów z GT 2 lub GT3 zaleca się 24-tygodniową terapię. Przy koinfekcji HIV lub HBV niezależnie od genotypu terapia trwać powinna 48 tyg. U pacjentów z włóknieniem wątroby powyżej 2. stopnia w skali Scheuera lub manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV terapię kontynuuje się do 48 tyg. [84]

Terapia **rekombinowanym IFN α -2a lub IFN α -2b** (monoterapia lub skojarzona z RBV) trwać powinna 24–48 tyg. [84]

W przypadku **SIM** u chorych z GT 1 i 4 HCV:

- dotychczas nieleczonych lub z nawrotem wirusologicznym po leczeniu PegIFN+RBV
 - stosuje się 12-tygodniową terapię SIM+PegIFN α +RBV, po której – w przypadku gdy w 4. tyg. HCV RNA wynosi <25 IU/mL i jest niewykrywalna w 12. tygodniu – następuje 12-tygodniowa terapia PegIFN α +RBV (łącznie czas trwania leczenia wynosi 24 tygodnie),
- z brakiem odpowiedzi lub częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię PegIFN i RBV
 - stosuje się 12-tygodniową terapię SIM+PegIFN α +RBV, po której – w przypadku gdy w 4. tyg. HCV RNC wynosi <25 IU/mL i jest niewykrywalna w 12. i 24. tygodniu – stosuje się terapię dwulekową PegIFN+RBV a leczenie kontynuuje się przez kolejne 24 tygodnie (całkowity czas trwania leczenia wynosi 48 tygodni).

5.1.2. Program lekowy leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (IDC10, B18.2, załącznik B.71)

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego

Do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci, którzy ukończyli 18. rok życia, spełniający następujące kryteria podstawowe:

- obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub tkance wątrobowej,
- obecność przeciwciał anti-HCV,
- włóknienie wątroby określone z wykorzystaniem elastografii lub biopsji wątroby,

- potwierdzona obecność zakażenia GT1–6 HCV.

Ponadto do programu kwalifikowani są również pacjenci łącznie spełniający powyższe kryteria (z wyjątkiem konieczności wykazania włóknienia wątroby), u których stwierdzono przeciwwskazania do leczenia PegIFN lub nietolerancję wcześniejszej terapii PegIFN. Dodatkowo, niezależnie od powyższych kryteriów, do programu kwalifikowani są pacjenci z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, bez względu na obraz histopatologiczny wątroby. [84]

Program lekowy dopuszcza leczenie pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C wg klasyfikacji CTP) przy użyciu schematów zawierających SOF w skojarzeniu z LDV lub RBV.

Terapie dostępne w ramach PL

Schematy terapeutyczne dostępne w ramach PL przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 34).

Tabela 34.
Terapie dostępne w ramach PL leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową

Genotyp wirusa	Dostępny schemat terapeutyczny	Dawkowanie
GT1 HCV	OBV/PTV/r + DAS (\pm RBV)	Zgodne z ChPL
	SOF/LDV (\pm RBV)	Zgodne z ChPL
	GZR/EBR (\pm RBV)	Zgodne z ChPL
GT1b HCV	DCV + ASV ^a	DCV – 60 mg/dobę ASV – 200 mg/dobę
GT4 HCV	OBV/PTV/r + RBV	Zgodne ChPL
	GZR/EBR (\pm RBV)	Zgodne z ChPL
GT2–6 HCV	SOF + RBV	Zgodnie z ChPL dla SOF
	SOF + PegIFN + RBV	Zgodnie z ChPL dla SOF

a) Terapia trwająca nie dłużej niż 24 tygodnie

Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu

Do programu nie kwalifikują się pacjenci z nadwrażliwością na substancję czynną lub pomocniczą oraz w przypadku nie stwierdzenia HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anti-HCV. Ponadto do kryteriów uniemożliwiających włączenie do PL należy konieczność przyjmowania innych leków, mogących obniżyć aktywność osoczną SOF lub SOF i LDV, czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających, a także ciąża lub karmienie piersią. Dodatkowo pacjenci nie kwalifikują się do PL, jeśli istnieją inne przeciwwskazania do stosowania określone w odpowiednich ChPL dla produktów leczniczych dostępnych w ramach PL. [84]

Kryteria wyłączenia z programu

Udział pacjentów w PL należy przerwać po ujawnieniu się jakiegokolwiek kryterium uniemożliwiającego kwalifikację do programu, a także wówczas, gdy pojawią się działania niepożądane, które w opinii lekarza lub zgodnie z ChPL stanowią podstawę do przerwania terapii. Dodatkowo wyłączenie z PL następuje w sytuacji, gdy podczas terapii DCV w skojarzeniu z ASV, wystąpi przełom wirusologiczny definiowany jako zwiększenie wartości HCV RNA o więcej niż 1 log₁₀ od najniższej wartości uzyskanej w trakcie leczenia. [84]

5.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA na świecie, dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu przewlekłego WZW C. Poszukiwano rekomendacji wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz stanowisk agencji zagranicznych z Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Kanady (CADTH), Australii (PBAC) oraz Francji (HAS).

VEL/SOF

Wszystkie agencje z wyjątkiem polskiej (AOTMiT), która nie wydała jak dotąd swojego stanowiska, odniosły się pozytywnie do finansowania VEL/SOF w terapii WZW C. Większość agencji zaleca finansowanie VEL/SOF we wszystkich genotypach HCV (GT1–6) niezależnie od obecności marskości wątroby (HAS, PBAC, CADTH, NICE). Dodatkowo agencja NICE zaznacza, że u pacjentów uprzednio nieleczonych zakażonych GT2 HCV, terapia VEL/SOF rekomendowana jest wyłącznie u osób, które nie mogą tolerować lub posiadają przeciwwskazania do terapii interferonem. Agencja szkocka (NHS Scotland) rekomenduje finansowanie VEL/SOF wyłącznie w populacji ograniczonej do GT3. Część wytycznych warunkuje swoją opinię obniżeniem ceny leku (NICE, CADTH i PBAC).

OBV/PTV/r

Agencja CADTH zaleca finansowanie leku OBV/PTV/r w terapii skojarzonej z dazabuwirem (DAS) u pacjentów z GT1 HCV ze stopniem zwłóknienia wątroby co najmniej F2 (w skali METAVIR), w tym u chorych z wyrównaną marskością wątroby [117] oraz w skojarzeniu z RBV u pacjentów z GT4 HCV bez marskości wątroby, uprzednio nieleczonych lub po wcześniej terapii PegIFN + RBV. [118] W 2015 roku agencja HAS również opublikowała pozytywną rekomendację finansowania leczenia trwającego 12 i 24 tygodnie u pacjentów z GT1 i GT4 HCV, podkreślając, że w pierwszej kolejności na terapię powinni być kierowani pacjenci z włóknieniem w stopniu \geq F2. [119] Dodatkowo agencja HAS aktualnie jest w trakcie sporządzania rekomendacji dotyczącej 8-tygodniowego schematu leczenia w populacji GT1b, przy czym należy zaznaczyć, iż prawdopodobnie zalecenia finansowania nie ulegną zmianie. [120]

Agencje NHS Scotland i NICE w sposób pozytywny odnoszą się do finansowania leczenia OBV/PTV/r w skojarzeniu z DAS±RBV u pacjentów z GT1 HCV oraz u pacjentów z GT4 HCV w skojarzeniu z RBV. W obu przypadkach leczenie obejmuje chorych bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby. [121, 122]

Polska agencja AOTMiT nie rekomenduje finansowania leku [123], a agencja PBAC rekomenduje jego finansowanie tylko u pacjentów z GT1 HCV. [124]

DCV

Agencja NICE rekomenduje finansowanie DCV w następujących przypadkach:

- u pacjentów z GT1 HCV – uprzednio leczonych oraz nieleczonych, nietolerujących terapii interferonem, ze znacznym zwłóknieniem wątroby (w skojarzeniu z SOF) oraz u pacjentów z wyrównaną marskością, którzy nie tolerują leczenia interferonem (w skojarzeniu z SOF ± RBV)
- u pacjentów z GT3 HCV – ze znacznym zwłóknieniem wątroby, nietolerujących terapii interferonowej (w skojarzeniu z SOF) oraz u pacjentów z wyrównaną marskością, nietolerujących interferonu (w skojarzeniu z SOF i RBV)
- u pacjentów z GT4 HCV:
 - uprzednio nieleczonych / leczonych, z wyrównaną marskością lub ze znacznym zwłóknieniem (w skojarzeniu z PegIFNα i RBV),
 - z wyrównaną marskością, którzy nie tolerują leczenia interferonem (w skojarzeniu z SOF ± RBV),
 - bez marskości, ze znacznym zwłóknieniem, którzy byli wcześniej leczeni, lub nie tolerują terapii interferonowej (w skojarzeniu z SOF). [125]

NHS Scotland rekomenduje finansowanie DCV w następujących przypadkach:

- u pacjentów z GT1 lub GT4 HCV bez marskości (w skojarzeniu z SOF),
- u pacjentów z GT1 lub GT4 HCV z wyrównaną marskością (w skojarzeniu z SOF ± RBV),
- u pacjentów z GT3 HCV z wyrównaną marskością i/lub wcześniej leczonych (w skojarzeniu z SOF i RBV),
- u pacjentów z GT4 HCV (w skojarzeniu z PegIFNα i RBV). [126]

Trzy agencje (HAS, CADTH i PBAC) rekomendują finansowanie leku w terapii skojarzonej z SOF u pacjentów:

- z GT3 HCV bez marskości wątroby, którzy byli wcześniej leczeni PegIFNα +RBV – CADTH [127],
- z GT1 oraz GT3 HCV – PBAC [128],
- z GT1, GT3 i GT4 HCV, przy czym w pierwszej kolejności leczeni powinni być pacjenci z włóknieniem w stopniu ≥F2 – HAS. [129]

AOTMiT rekomenduje objęcie refundacją DCV w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” (załącznik B.71) w skojarzeniu z SOF

u pacjentów z GT3 oraz bez marskości wątroby. [130] Jednocześnie agencja nie rekomenduje finansowania DCV w terapii skojarzonej w przypadku pacjentów z GT1b HCV. [131]

SOF

CADTH zaleca finansowanie terapii u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby i z GT2 lub GT3 HCV w skojarzeniu z RBV oraz u chorych z GT4 HCV, bez marskości wątroby, uprzednio nieleczonych, w skojarzeniu z PegIFN i RBV. [132]

NHS Scotland zaleca finansowanie SOF u pacjentów z GT 1–6 HCV, przy czym:

- u pacjentów z GT2 stosowanie SOF zaleca tylko w wypadku pacjentów wcześniej nieleczonych z nietolerancją PegIFN α ,
- u pacjentów z GT3 stosowanie SOF zaleca tylko w wypadku pacjentów z nietolerancją PegIFN α . [133]

NICE rekomenduje finansowanie SOF:

- w kombinacji z PegIFN α + RBV u pacjentów z GT1 HCV, u pacjentów z GT3 HCV wcześniej leczonych, bądź nieleczonych z marskością wątroby, oraz u pacjentów z GT4, GT5, GT6 HCV z marskością wątroby,
- w skojarzeniu z RBV u pacjentów z GT2 HCV wcześniej leczonych, lub nieleczonych z nietolerancją na interferon oraz u pacjentów z GT3 HCV z marskością wątroby i nietolerancją interferonu. [134]

HAS Scotland rekomenduje finansowanie SOF w leczeniu pacjentów ze stadiem zwłóknienia F2, F3, F4 (w skali METAVIR), natomiast PBAC rekomenduje lek u pacjentów wcześniej nieleczonych z GT 1–6 oraz u wcześniej leczonych z GT2 i GT3. [135, 136]

AOTMiT wydał negatywną rekomendację odnośnie finansowania SOF. [137]

SOF/LDV

Agencje HAS, NHS Scotland, PBAC, CADTH oraz NICE rekomendują finansowanie leku SOF/LDV w terapii pacjentów z GT1 HCV, przy czym CADTH uzależnia finansowanie od obecności włóknienia wątroby w stopniu ≥ 2 . Rekomendacje wydane przez NICE i NHS obejmują również terapię u pacjentów z GT4 HCV. Dodatkowo NHS Scotland zaleca finansowanie terapii u pacjentów z GT3 HCV, nietolerujących terapii PegIFN α + RBV. [136, 138–141]

Według HAS leczenie powinno być finansowane w pierwszej kolejności u chorych z włóknieniem w stopniu $\geq F2$. PBAC wystawił ogólną pozytywną rekomendację finansową dla chorych z WZW C, natomiast AOTMiT nie rekomenduje finansowania tego leku. [136, 138, 142]

GZR/EBR

Wszystkie zagraniczne agencje (CADTH, HAS, NHS Scotland, PBAC, NICE) odniosły się w sposób pozytywny do finansowania GZR/EBR. CADTH rekomenduje finansowanie GZR/EBR u dorosłych pacjentów z GT1, GT3 i GT4 HCV, ale tylko w przypadku obniżenia ceny terapii. Agencja podkreśla również, że leczenie powinno być wdrażanie przez lekarza doświadczonego w leczeniu WZW C. [143] Agencja PBAC rekomenduje finansowanie GZR/EBR u chorych zakażonych GT1, GT4 i GT6 HCV uprzednio leczonych lub nieleczonych. [144] Z kolei agencja NHS Scotland, NICE i HAS rekomendują finansowanie GZR/EBR u dorosłych z GT1 i 4. [145, 146] Agencja NICE warunkuje swoją opinię utrzymaniem ceny leku na uzgodnionym poziomie, natomiast NHS Scotland zaznacza, iż finansowanie leku jest zależne od dostępności PAS (Schemat Dostępu dla Pacjenta) w Szkocji lub ceny leku na liście (niższa lub równa). [145, 146] Ponadto agencja HAS wskazuje na fakt, że leczenie GZR/EBR może być odtąd zaproponowane osobom z WZW C uwzględniając nosicieli bezobjawowych z włókniem F0 lub F1, którzy nie są narażeni na ryzyko transmisji WZW C. [147]

Polska agencja AOTMiT nie rekomenduje finansowania leku. [148]

Zestawienie wszystkich rekomendacji finansowych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.
Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania terapii WZW C

Lek	AOTMiT	CADTH	HAS	NHS Scotland	NICE	PBAC
VEL/SOF	BR	W [149]	P [150]	P [151]	W [152]	W [153]
OBV/PTV/r	N [123]	P [117]	P [119]*	P [121]	P [122]	P [124]
DCV	N/P [130, 131]	P [127]	P [129]	P [126]	P [125]	P [128]
SOF	N [137]	P [132]	P [135]	P [133]	P [134]	P [136]
SOF/LDV	N [142]	P [140]	P [138]	P [139]	P [141]	P [136]
GZR/EBR	N [148]	W [143]	P [147]	P [145]	W [146]	P [144]

P – pozytywna; N – negatywna; W – warunkowa; BR – brak rekomendacji.

* rekomendacje dotyczące 8-tygodniowego schematu leczenia w trakcie przygotowania, przy czym zalecenia finansowania prawdopodobnie nie ulegną zmianie.

6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

Celem wstępnej analizy klinicznej jest określenie ilości i jakości dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej terapii VEL/SOF, co umożliwi określenie zakresu dalszych analiz.

W toku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano przegląd systematyczny (Majumdar 2016 [154]), który ukierunkowany był na ocenę skuteczności bezinterferonowych terapii z zastosowaniem leków z grupy DAA, w tym VEL/SOF, u pacjentów zakażonych wirusem HCV z marskością wątroby.

Do przeglądu Majumdar 2016 włączono 39 badań klinicznych oceniających skuteczność różnych schematów terapeutycznych w zależności od genotypu wirusa oraz obecności marskości wątroby. Oceniano m.in. terapię VEL/SOF, a także inne schematy oparte na lekach DAA takich jak SOF, OBV, PTV, GZR, EBR, SIM, DCV, czy LDV.

Skuteczność terapii VEL/SOF oceniana była w 5 badaniach RCT (4 badania III fazy i 1 badanie II fazy). Badanie ASTRAL-1 porównywało VEL/SOF z PLC u pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych GT 1, 2, 4–6 HCV. Dwa kolejne badania oceniały skuteczność i bezpieczeństwo interwencji względem terapii SOF+RBV podawanej przez 12 tygodni u pacjentów zakażonych GT2 HCV (badanie ASTRAL-2) lub przez 24-tygodnie u chorych zakażonych GT3 HCV (badanie ASTRAL-3). Badanie ASTRAL-4 porównywało 3 schematy terapeutyczne u pacjentów z niewyróbną marskością wątroby: VEL/SOF stosowany przez 12- oraz 24 tygodnie, a także VEL/SOF+RBV podawany przez 12 tygodni. Z kolei w badaniu II fazy Pianko 2015 analizowano 12 grup, różniących się dawką VEL (25 mg lub 100 mg), skojarzeniem z RBV, genotypem HCV i obecnością marskości wątroby. We wszystkich badaniach SVR12 stanowił pierwszorzędną punkt końcowy, przy czym raportowano również profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji (Tabela 36).

Z uwagi na brak oceny klinicznie istotnych parametrów w w/w publikacjach w ramach wstępnej analizy klinicznej poszukiwano również dodatkowych badań/publikacji zawierających takie informacje. W tym celu przeszukano, w sposób niesystematyczny, bazę MEDLINE. W wyniku przeszukania zidentyfikowano publikację dodatkową do badania ASTRAL-1 (Younossi 2016 [155]), w której przedstawiono wyniki dotyczące oceny jakości życia u chorych stosujących terapię VEL/SOF. Ocena jakości życia została przeprowadzona w oparciu o wyniki 4 kwestionariuszy – SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI:SHP. Ich walidację oraz istotność kliniczną uzyskanych rezultatów przedstawiono w Aneksie A.1.

Tabela 36.
Zestawienie dostępnych dowodów naukowych oceniających skuteczność VEL/SOF

Akronim badania	Oceniane schematy	GT HCV	Metodyka	Populacja
ASTRAL-1	VEL/SOF vs PLC	1, 2, 4, 5, 6	RCT, faza III	TN/TE, bez marskości lub z CC
ASTRAL-2	VEL/SOF vs SOF+RBV(12)	2	RCT, faza III	TN/TE, bez marskości lub z CC
ASTRAL-3	VEL/SOF vs SOF+RBV(24)	3	RCT, faza III	TN/TE, bez marskości lub z CC
Pianko 2015	SOF+VEL25mg(12) SOF+VEL25mg+RBV(12) VEL/SOF100mg(12) SOF+VEL100mg+RBV(12)	3		TE, bez marskości
	SOF+VEL25mg(12) SOF+VEL25mg+RBV(12) VEL/SOF100mg(12) SOF+VEL100mg+RBV(12)	3	RCT, faza II	TE z CC
	SOF+VEL25mg(12) SOF+VEL25mg+RBV(12) VEL/SOF100mg(12) SOF+VEL100mg+RBV(12)	1		TE, bez marskości lub z CC
ASTRAL-4	VEL/SOF(12) VEL/SOF(24) VEL/SOF + RBV	1, 2, 3, 4, 6	RCT, faza III	TN/TE, z DC

CC – wyrównana marskość wątroby; **DC** – niewyrównana marskość wątroby; **TN** – pacjenci uprzednio nieleczeni; **TE** – pacjenci uprzednio leczeni.

Na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych zidentyfikowano 5 prac odnoszących się do terapii VEL/SOF. Dwa badania uwzględniały bezpośrednie porównanie skuteczności terapii VEL/SOF i zarejestrowanych schematów terapeutycznych (SOF+RBV 12 i 24 tyg.) w populacji pacjentów zakażonych GT-2 i GT-3 HCV. W przypadku pozostałych genotypów, w tym zakażeń GT1 HCV, i opcjonalnych schematów terapeutycznych nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących z ocenianą interwencją. Zatem w ramach analizy klinicznej należy rozważyć przeprowadzenie porównania pośredniego względem technologii opcjonalnych stosowanych u chorych z zakażeniem GT1 HCV.

7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

7.1.1. Populacja docelowa

Preparat Epclusa zawierający w swym składzie SOF i VEL jest nową technologią w leczeniu przewlekłego WZW C o pangenotypowej aktywności, która niedawno uzyskała dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej. Pomimo niedawnej rejestracji VEL/SOF zyskał uznanie towarzystw naukowych zajmujących się problematyką leczenia chorób wątroby i jest aktualnie rekomendowany przez najnowsze wytyczne praktyki klinicznej do stosowania u chorych zakażonych GT1–6 HCV, w tym u osób z niewyrównaną marskością wątroby. [101, 103]

Terapia przewlekłego WZW C w Polsce finansowana jest w ramach dwóch programów lekowych, których zakres w dużej mierze odzwierciedla aktualne wskazania wytycznych praktyki klinicznej i umożliwia przeważającej liczbie chorych dostęp do najnowszych technologii lekowych. [84] Niemniej jednak pacjenci zakażeni GT1 HCV posiadają aktualnie najszerszy dostęp do najnowszych terapii złożonych o udowodnionej skuteczności pozwalających na uzyskanie remisji wirusologicznej niemal u wszystkich leczonych. Z kolei dostępność terapii o wysokiej skuteczności u pacjentów zakażonych pozostałymi genotypami HCV jest ograniczona, co wynika po części z ograniczonej liczby wysoce skutecznych leków dopuszczonych do obrotu we wskazaniach innych niż zakażenia GT1 HCV, jak również z ograniczeń wskazań refundacyjnych leku Harvoni, który finansowany jest u chorych z GT1 HCV pomimo dopuszczenia do obrotu u zakażonych GT1, 4–6 HCV i części pacjentów z GT3 HCV.

Mając na uwadze powyższe, uznano, iż umożliwienie stosowania terapii złożonej VEL/SOF ± RBV w sposób znaczący przyczyni się do poprawy dostępu do wysoce efektywnych terapii, zwłaszcza u chorych z zakażeniem GT2–6 oraz poszerzy wachlarz dostępnych opcji leczenia, np.: po ewentualnym niepowodzeniu wcześniejszych opcji, w tej grupie pacjentów.

Podsumowując, populację docelową w ramach analizy klinicznej będą stanowić dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni GT2–6 HCV.

7.1.2. Interwencja

Terapia skojarzona zawierająca SOF w dawce 400 mg w połączeniu z VEL w dawce 100 mg przyjmowane doustnie, raz na dobę w schemacie zgodnym z ChPL:

- pacjenci bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby:
 - terapia 12-tygodniowa VEL/SOF (u pacjentów z GT3 z wyrównaną marskością możliwe połączenie z RBV),

- pacjenci z niewyrównaną funkcją wątroby:
 - terapia 12-tygodniowa VEL/SOF+RBV.

7.1.3. Komparatory

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznej dla schematów zawierających VEL/SOF w populacji pacjentów zakażonych GT2–6 HCV będą terapie stosowane aktualnie w ramach praktyki klinicznej w Polsce:

- SOF w dawce 400 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z:
 - RBV u chorych z zakażeniem GT2–6 HCV,
 - PegIFN α i RBV u chorych z zakażeniem GT3–6 HCV i wyrównaną funkcją wątroby,
- OBV/PTV/r w dobowej dawce 25 mg/150 mg/100 mg (dwie tabletki raz na dobę) w połączeniu z RBV u chorych z zakażeniem GT4 HCV i wyrównaną funkcją wątroby.

Schematy terapeutyczne dla komparatorów, które zostaną uwzględnione w analizie klinicznej zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.
Komparatory dla VEL/SOF

Genotyp HCV	Schemat leczenia	Czas trwania leczenia
2	SOF + RBV	12 / 24 tyg.
3	SOF + RBV	24 tyg.
	SOF + PegIFN α + RBV	12 / 24 tyg.
4	SOF + RBV	24 tyg.
	SOF + PegIFN α + RBV	12 / 24 tyg.
	OBV/PTV/r + RBV	12 tyg.
5 i 6	SOF + RBV	24 tyg.
	SOF + PegIFN α + RBV	12 / 24 tyg.

7.1.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej, jako główny punkt końcowy zostanie uwzględniona SVR. Pomimo, iż głównym celem leczenia pacjentów z WZW C jest redukcja ryzyka długoterminowych powikłań choroby, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce i na świecie uzyskanie SVR stanowi wyznacznik sukcesu terapeutycznego, co odzwierciedla trwałą eliminację czynnika chorobotwórczego z organizmu, a ponadto jego uzyskanie stanowi korzystny czynnik rokowniczy w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych. Wyniki dostępnych badań długoterminowych jednoznacznie potwierdzają bowiem związek pomiędzy uzyskaniem SVR a redukcją ryzyka powikłań odległych, w tym wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby, HCC, jak również zgonu z przyczyn wątrobowych. Ponadto pacjenci z SVR deklarują poprawę jakości życia

w porównaniu z osobami, u których odpowiedź nie wystąpiła (Rozdz. 2.8). Uzasadnia to wykorzystanie SVR jako głównego punktu końcowego dla oceny skuteczności.

Ponadto, w trakcie terapii przeciwwirusowej istotne znaczenie rokownicze mogą mieć inne oceniane parametry wirusologiczne, które również zostaną uwzględnione w planowej analizie klinicznej:

- odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT),
- niepowodzenie terapii w trakcie leczenia,
- nawrót choroby.

Ocena korzyści zdrowotnych ocenianej technologii powinna uwzględniać również analizę istotnych klinicznie punktów końcowych. Do istotnych parametrów w terapii WZW C, z punktu widzenia pacjenta, należy poprawa jakości życia. Zatem ocena jakości życia u chorych stosujących VEL/SOF również zostanie uwzględniona w analizie klinicznej.

W ramach analizy bezpieczeństwa ocenie podlegać będą:

- działania niepożądane (AEs), w tym również o ciężkim przebiegu (SAEs),
- trwałe przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego,
- zgony,
- działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia,
- ocena parametrów laboratoryjnych – poziom hemoglobiny <10 g/dL.

8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez VEL/SOF. Ponadto zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej zalecanymi schematami terapeutycznymi u pacjentów z GT2–6 HCV są terapie oparte na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA), przy czym rekomendacje dotyczące dostępności poszczególnych technologii i sposobów jej podawania są różne w zależności od genotypu wirusa. Z tego powodu w ramach analizy klinicznej konieczne jest uwzględnienie różnych komparatorów w zależności od genotypu wirusa jakim jest zakażony pacjent.

U chorych z GT2 HCV zalecaną przez większość wytycznych terapią jest dwulekowy schemat SOF i RBV, którego rekomendowany czas trwania wynosi 12 tygodni. Schemat ten jest też obecnie finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.71. Zatem w tej subpopulacji będzie stanowił najodpowiedniejszy komparator dla VEL/SOF.

W populacji zakażonej GT3 HCV większość wytycznych praktyki klinicznej zaleca stosowanie terapii SOF+DCV lub SOF+PegIFN α +RBV. W części dokumentów wskazywana jest ponadto 24-tygodniowa terapia z zastosowaniem SOF i RBV. Obecnie w Polsce u chorych GT3 HCV, spośród wymienionych, finansowane są jedynie schematy terapeutyczne SOF+RBV oraz SOF+PegIFN α +RBV. Z kolei DCV refundowany jest wyłącznie u chorych zakażonych GT1 HCV i podaje się go w terapii skojarzonej z ASV. Zatem uwzględniając uwarunkowania refundacyjne w Polsce w ramach analizy klinicznej komparatorami dla VEL/SOF u chorych zakażonych GT3 HCV będzie 24-tygodniowa terapia SOF+RBV oraz schemat zawierający dodatkowo PegIFN α .

W populacji zakażonej GT4 HCV jako terapie z wyboru wytyczne najczęściej wskazują schematy SOF/LDV oraz OBV/PTV/r+RBV. Ponadto w niektórych dokumentach, jako opcje preferowane obok w/w, wskazywane są również schematy GZR/EBR, czy SOF+DCV. Obecnie w Polsce u pacjentów z GT4 HCV, spośród wymienionych, najpowszechniej stosowany jest schemat zawierający OBV/PTV/r+RBV, który zostanie uwzględniony jako komparator dla VEL/SOF w analizach HTA, gdyż odpowiada praktyce klinicznej w Polsce. [156] Ponadto w tej subpopulacji chorych ugruntowaną pozycję w praktyce refundacyjnej w Polsce posiadają również schematy oparte na SOF w połączeniu RBV oraz PegIFN α i RBV, dlatego również one zostaną uwzględnione jako technologie alternatywne w ramach analizy klinicznej.

Pacjenci zakażeni GT5/6 HCV stanowią niewielką i stosunkowo słabo przebadaną grupę chorych, a większość wytycznych w tej grupie chorych zaleca stosowanie schematu SOF/LDV, który nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w tym wskazaniu. Ponadto w części dokumentów jako terapia alternatywna wskazywany jest schemat trójlekowy SOF+PegIFN α +RBV, a w rekomendacji polskich ekspertów również SOF+RBV (u chorych z przeciwwskazaniami do PegIFN). W Polsce terapie SOF+PegIFN α +RBV oraz SOF+RBV są refundowane ze środków publicznych, przez co zostaną uwzględnione w porównaniu z VEL/SOF w ramach analizy klinicznej.

Z uwagi, iż niewyrównana marskość wątroby stanowi przeciwwskazanie do terapii PegIFN, schemat SOF+PegIFN α +RBV nie będzie komparatorem dla VEL/SOF w tej populacji chorych.

Poniżej przedstawiono tabelę podsumowującą wybór komparatorów dla VEL/SOF w populacji pacjentów zakażonych GT2–6 HCV, z uwzględnieniem czasu trwania poszczególnych terapii zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich ChPL (Tabela 38).

Tabela 38.
Komparatory dla VEL/SOF w populacji pacjentów zakażonych GT2–6 HCV

Genotyp HCV	Schemat leczenia	Czas trwania leczenia
2	SOF + RBV	12 lub 24 tyg.
	SOF + RBV	24 tyg.
3	SOF + PegIFN α + RBV	12 lub 24 tyg.
	SOF + RBV	24 tyg.
4	SOF + PegIFN α + RBV	12 lub 24 tyg.
	OBV/PTV/r + RBV	12 tyg.
5 i 6	SOF + RBV	24 tyg.
	SOF + PegIFN α + RBV	12 lub 24 tyg.

9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

9.1. Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwuskładnikowego leku Epclusa, zawierającego SOF w połączeniu VEL, podawanego w monoterapii lub w terapii skojarzonej z rybawiryną (RBV) względem schematów leczenia dostępnych w warunkach polskich u chorych na przewlekłe WZW C zakażonych GT2–6 HCV, zarówno z wyrównaną, jak i niewyrównaną funkcją wątroby.

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeglądem baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), rejestrów badań klinicznych oraz innych źródeł wymienionych w wytycznych AOTMiT.

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

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych przedstawia poniższa tabela (Tabela 39).

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena opłacalności preparatu Epclusa, zawierającego 400 mg SOF i 100 mg VEL, podawanego w monoterapii lub w terapii dodanej do rybawiryny względem schematów leczenia dostępnych w Polsce u chorych z zakażeniem GT2–6 HCV.

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

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

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

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

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT, jak również spełnione zostaną warunki przedstawione w Rozporządzeniu 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.

9.3. 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 leku Epclusa w populacji docelowej.

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

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

W ramach analizy wyznaczone będą wydatki płatnika publicznego, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania aktualnego stanu finansowania terapii leczenia przewlekłego WZW C (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny będzie musiał ponieść w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii z zastosowaniem preparatu Epclusa (scenariusz nowy). Wyniki

analizy wpływu na system ochrony zdrowia będą przedstawione w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo zostaną przedstawione wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

Tabela 39.
Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych

Obszar analizy	Szczegóły
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażonych GT2–6 HCV
Interwencja	VEL/SOF w dawce odpowiednio 400 mg i 100 mg doustnie, raz na dobę w schemacie zgodnym z ChPL.
Komparatory	SOF w dawce 400 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ○ RBV (GT2–6 HCV), ○ PegIFNα i RBV (GT3–6 HCV), ● OBV/PTV/r w dawce 12,5 mg/75 mg/50 mg dwie tabletki raz na dobę w połączeniu z RBV (GT4 HCV).
Punkty końcowe	Analiza skuteczności <ul style="list-style-type: none"> ● Skuteczność kliniczna VEL/SOF: <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź wirusologiczna: ○ trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12, SVR24), ○ odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT), ○ niepowodzenie terapii w trakcie leczenia, ○ nawrót choroby, ○ jakość życia; ● Skuteczność kliniczna VEL/SOF względem komparatorów (porównanie pośrednie): <ul style="list-style-type: none"> ○ trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12).
	Analiza bezpieczeństwa <ul style="list-style-type: none"> ● działania niepożądane ogółem, ● ciężkie działania niepożądane ogółem, ● zgony ● trwałe przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego, ● działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia, ● ocena parametrów laboratoryjnych – poziom hemoglobiny <10 g/dL.
	Analiza ekonomiczna <ul style="list-style-type: none"> ● koszt uzyskania 1 QUALY
Horyzont czasowy	Analiza kliniczna <ul style="list-style-type: none"> ● Zgodnie z badaniem. ● Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany 12 tygodni po zakończeniu terapii
	Analiza ekonomiczna <ul style="list-style-type: none"> ● Dożywotni
	Analiza wpływu na budżet <ul style="list-style-type: none"> ● 3-letni

10. BIBLIOGRAFIA

1. Szczeklik A. *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2016*. 2016.
2. Chen SL, Morgan TR. (2006) The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci* 3(2):47–52.
3. Bartenschlager R, Lohmann V. (2000) Replication of hepatitis C virus. *Journal of General Virology* 81(7):1631–1648.
4. Biologia wirusa zapalenia wątroby typu C i jej wpływ na patogenezę zakażenia [Biology of hepatitis C virus and its influence on pathogenesis of infection] Biology of hepatitis C virus and its influence on pathogenesis of infection. *Medical Science Review - Hepatologia*. 2007; (7):71–76.
5. Nitkiewicz J. Epidemiologia molekularna wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV). *Przegląd Epidemiologiczny*. 2004; (58):413–421. Dostęp: <http://www.przglepidemiol.pzh.gov.pl/epidemiologia-molekularna-wirusa-przewleklego-zapalenia-watroby-typu-c-hcv?lang=pl> (4.4.2016).
6. Powikłania hematologiczne u chorych na wirusowe zapalenie wątroby. *Hematologia*. 2011; 2(2):162–171.
7. Pawlowsky J-M. (2004) Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. *Trends Microbiol.* 12(2):96–102.
8. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, Weiner AJ, Houghton M, Rosa D, Grandi G, Abrignani S. (1998) Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 282(5390):938–941.
9. Lozach P-Y, Amara A, Bartosch B, Virelizier J-L, Arenzana-Seisdedos F, Cosset F-L, Altmeyer R. (2004) C-type Lectins L-SIGN and DC-SIGN Capture and Transmit Infectious Hepatitis C Virus Pseudotype Particles. *J. Biol. Chem.* 279(31):32035–32045.
10. Liu S, Yang W, Shen L, Turner JR, Coyne CB, Wang T. (2009) Tight junction proteins claudin-1 and occludin control hepatitis C virus entry and are downregulated during infection to prevent superinfection. *J. Virol.* 83(4):2011–2014.
11. Heo T-H, Chang J-H, Lee J-W, Fong SKH, Dubuisson J, Kang C-Y. (2004) Incomplete Humoral Immunity against Hepatitis C Virus Is Linked with Distinct Recognition of Putative Multiple Receptors by E2 Envelope Glycoprotein. *J Immunol* 173(1):446–455.
12. Nash KL, Bentley I, Hirschfield GM. (2009) Managing hepatitis C virus infection. *BMJ* 338:b2366.
13. Caraballo Cortes K, Radkowski M. (2011) Wpływ zmienności wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) na skuteczność terapii przeciwwirusowej. *Post. Mikrobiol.* 2(50):131–139.
14. Hnatyszyn HJ. (2005) Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antivir. Ther. (Lond.)* 10(1):1–11.
15. Franciscus A. (2016) HCV Genotype, Quasispecies and Subtype. Dostęp: http://hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/genotype.pdf.
16. Ampuero J, Romero-Gómez M, Reddy KR. (2014) Review article: HCV genotype 3 – the new treatment challenge. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 39(7):686–698.
17. Kozłowska J, Jabłońska J, Cianciara J. (2005) Włóknienie wątroby w przebiegu przewlekłego zakażenia wirusami HBV i HCV (Liver fibrosis in chronic HBV and HCV infection). *Zakażenia Wirusowe* (5):.
18. Rockey, Friedman. Pathophysiology of the Liver. Hepatic fibrosis and Cirrhosis. *Zakim and Boyer's Hepatology* (str. 87-109):ISBN: 978-1-4160-3258-8.
19. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. (2008) Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 48(2):418–431.
20. Davis G. (2012) Epidemiology of Chronic HCV. *Chronic Hepatitis C Virus: Advances in Treatment, Promise for the Future* (str. 3-11):ISBN: 978-1-4614-1192-5.
21. John-Baptiste A, Krahn M, Heathcote J, Laporte A, Tomlinson G. (2010) The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: meta-analysis and meta-regression. *J. Hepatol.* 53(2):245–251.
22. 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.
23. 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.

24. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Roboczej 2012/2013. Dostęp: <http://docplayer.pl/5864083-Diagnostyka-laboratoryjna-zakazen-wirusem-zapalenia-watroby-typu-c-rekomendacje-polskiej-grupy-roboczej-2012-2013.html> (4.4.2016).
25. Diagnostyka serologiczna zakażeń wirusami hepatotropowymi. *Voice*. 2005; 12(3):4–9.
26. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. (2009) Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 49(4):1335–1374.
27. Halota W, Flisiak R, Boroń- Kaczmarska A. (2016) Wytyczne PGE-HCV, Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Dostęp: <http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-PGE-HCV-20162.pdf> (13.5.2016).
28. Theise ND. (2007) Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Mod. Pathol.* 20 Suppl 1:S3-14.
29. Hübscher SG. (1998) Histological grading and staging in chronic hepatitis: clinical applications and problems. *J. Hepatol.* 29(6):1015–1022.
30. Rosińska M, Parda N, Stępień M. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2011 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2013; 67(2):353–356.
31. Kuszewski K, Czarkowski MP. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 1999 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2001; 1-2(55):125–129.
32. Guido M, Mangia A, Faa G, Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD), Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division (SIAPEC/IAP). (2011) Chronic viral hepatitis: the histology report. *Dig Liver Dis* 43 Suppl 4:S331-343.
33. Szczeklik A. *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2015*. 2015.
34. Bogucki M, Flisiak R, Halota W, i in. Raport-rekomendacje 2013-2014. Diagnostyka i terapia wirusowego zapalenia wątroby typu C. Instytut Ochrony Zdrowia Dostęp: http://www.gwiazdanadziei.pl/download/raport_komisji_zdrowia.pdf.
35. ECDC. (2015) European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2015 – Hepatitis C. [Internet]. Dostęp: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/hepatitis_C/Pages/Annual-Epidemiological-Report-for-2015.aspx.
36. Wysocki J, Zieliński a., Gierczyński R. (2017) Projekt KIK/35 „Zapobieganie zakażeniom HCV” Jako przykład zintegrowanych działań w zdrowiu publicznym na rzecz ograniczenia zakażeń krwiopochodnych w Polsce. Dostęp: <http://www.hcv.pzh.gov.pl/>.
37. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce. Dostęp: http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01.
38. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2010 roku. *Przegląd epidemiologiczny*. 2012; 66(2):287 – 292.
39. (2002) DECYZJA KOMISJI z dnia 19 marca 2002 r. ustanawiająca definicje przypadku w celu zgłaszania chorób zakaźnych do sieci wspólnotowej na podstawie decyzji 2119/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady. Komisja Wspólnot Europejskich Dostęp: http://publications.europa.eu/resource/cellar/b0401c50-a68f-4023-853f-95095bc5068b.0001.01/DOC_38.
40. (2008) DECYZJA KOMISJI z dnia 28/IV/2008 r. zmieniająca decyzję 2002/253/WE w sprawie ustanowienia definicji przypadku w celu zgłaszania chorób zakaźnych do sieci wspólnotowej na podstawie decyzji nr 2119/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady. Komisja Wspólnot Europejskich Dostęp: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/docs/1589_2008_pl.pdf.
41. NIZP-PZH. (2014) Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego (63 definicje). Dostęp: http://wompmo.dlin.wp.mil.pl/plik/file/Grypa/Definicje_chorob.pdf.
42. Rosińska M, Czarkowski MP. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2005 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2007; 61(2):281–286.
43. Bobel D, Rosińska M. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2006 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2008; 62(2):325–331.
44. Laskus I, Rosińska M. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2007 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2009; 63(2):251–254.
45. Stępień M, Rosińska M. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2008 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2010; 64(2):245–250.
46. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. (2017) Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 15 lipca 2017 r. oraz w porównywalnym okresie 2016 r. Dostęp: http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/INF_17_07A.pdf.
47. Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. (Tabela Część IV.3.2.). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52014ii,6041.html>.

48. Uchwała Nr 19/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2013 r. (Tabela Część IV.3.2.). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192013ii,5660.html>.
49. Uchwała Nr 20/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2014 r. (Tabela Część IV.3.2.). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-202014ii,6292.html>.
50. Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. (Tabela Część IV.3.2.). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42015ii,6343.html>.
51. Uchwała Nr 13/2015/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2015 r. (Tabela Część IV.3.2.). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-132015iii,6359.html>.
52. Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. (Tabela Część IV.3.2.). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-72016iii,6383.html>.
53. (2017) Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. (Tabela Część IV.3.2.). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html>.
54. Ogólnopolski Informator o Czasie Oczekiwania na Świadczenia Medyczne. Dostęp: <http://kolejki.nfz.gov.pl/Informator/Index/>.
55. Pierucka M, Stalke P, Zagożdżon P, Smiatacz T, Zaucha JM. (2016) The prevalence and co-occurrence of hematological complications at the time of diagnosis of chronic hepatitis C in Poland: a cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 28(9):1008–1013.
56. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Nazzal K, Bolewska B, Bialkowska 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. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 44(9):946–956.
57. Kaczor MP, Pawlik D, Wójcik R, Rolka M, Maniszewska-Weyher I, Tronczynski K. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. *ISPOR 15th Annual European Congress*; 2012; Berlin, Germany. .
58. Kozielewicz D, Dybowska D, Karwowska K, Wietlicka-Piszcz M. (2015) Renal impairment in patients with chronic hepatitis C treated with first generation protease inhibitors. *Expert Opinion on Drug Safety* 14(12):1815–1825.
59. WHO. (2013) Hepatitis C. Dostęp: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html#HCV>.
60. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, Horban A, Orłowska I, Simon K, Tuchendler E, Madej G, Piekarska A, Jabłkowski M, Deroń Z, Mazur W, Kaczmarczyk M, Janczewska E, Pisula A, i in. (2016) Prevalence of HCV genotypes in Poland – the EpiTer study. *Clin Exp HEPATOL* 2(4):144–148.
61. Gowin E, Bereszyńska I, Adamek A, Kowala-Piaskowska A, Mozer-Lisewska I, Wysocki J, Michalak M, Januszkiewicz-Lewandowska D. (2016) The prevalence of mixed genotype infections in Polish patients with hepatitis C. *International Journal of Infectious Diseases* 43:13–16.
62. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. (2012) Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegląd Epidemiologiczny*. 66(1):11–16.
63. Główny Urząd Statystyczny. Baza Demografia. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>.
64. Yee HS, Chang MF, Pocha C, Lim J, Ross D, Morgan TR, Monto A, Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program, National Hepatitis C Program Office. (2012) Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am. J. Gastroenterol.* 107(5):669–689; quiz 690.
65. Committee for Medicinal Products for Human Use. (2016) Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209917.pdf.
66. Sherman M, Shafraan S, et al. Management of chronic hepatitis C. Canadian Consensus guidelines.

67. (2016) EASL Clinical Practice Guidelines: Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*.
68. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. (2011) An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 54(4):1433–1444.
69. Booth J, O'Grady J, et al. Clinical guidelines on the management of hepatitis C compiled on behalf of the Royal College of Physicians of London and the British Society of Gastroenterology.
70. SIGN. Management of hepatitis C A national clinical guideline.
71. ChPL Pegasys (pegylowany interferon alfa-2a). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
72. ChPL Rebetol (Rybawiryna). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf.
73. Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, García-Álvarez M, Resino S. (2013) Meta-analysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Medicine* 11:6.
74. Press Announcements - FDA approves new treatment for hepatitis C virus. Dostęp: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm376449.htm>.
75. European public assessment reports. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=Diseases.Virus+Diseases.Hepatitis%2C+Viral%2C+Human.Hepatitis+C&treeNumber=¤tCategory=Hepatitis+C%2C+Chronic&searchGenericType=generics.
76. FDA approves Viekira Pak to treat hepatitis C. Dostęp: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427530.htm>.
77. ChPL Victrelis (Boceprevir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
78. ChPL Incivo (Telaprevir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf.
79. ChPL Olysio (Simeprevir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf.
80. ChPL Viekirax (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf.
81. ChPL Zepatier (grazoprevir/elbasvir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf.
82. Casey LC, Lee WM. (2013) Hepatitis C virus therapy update 2013. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 29(3):243–249.
83. OLYSIOTM (simeprevir) Receives FDA Approval for Combination Treatment of Chronic Hepatitis C | Johnson & Johnson. Dostęp: <http://www.jnj.com/news/all/OLYSIO-simeprevir-Receives-FDA-Approval-for-Combination-Treatment-of-Chronic-Hepatitis-C>.
84. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71). Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/71/journal/3918.
85. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Exviera (dazabuwir). EMA. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003837/WC500182236.pdf.
86. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Sovaldi (sofosbuwir). EMA. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003850/WC500177997.pdf.
87. HARVONI to jest to. Dostęp: <http://noweleki.hepatitisc.pl/2014/09/harvoni-to-jest-to.html>.
88. ChPL Exviera (dazabuwir). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130446/anx_130446_pl.pdf.
89. ChPL Sofosbuvir (Sovaldi). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.
90. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Harvoni (ledipaswir/sofosbuwir). EMA. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003850/WC500177997.pdf.

91. ChPL Eplusa (sofosbuwir/welpataswir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf.
92. ChPL Ledipaswir/Sofosbuwir (Harvoni). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf.
93. ChPL Daklinza (Daklataswir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.
94. Halota W i in. (2017) Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV -2017.
95. Clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. EMA. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf.
96. 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.
97. 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.
98. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J. (2002) Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 35(3):704–708.
99. 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.
100. 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 Infect. Dis.* 15:19.
101. American Association for the study of liver diseases. (2017) Wytyczne AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Dostęp: http://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_April_12_2017_b.pdf (13.5.2016).
102. Department of Veterans Affairs. (2017) Wytyczne DVA, 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. Dostęp: <https://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2017-03-08.pdf>.
103. European Association for the Study of the Liver. (2016) Wytyczne EASL, Recommendations on Treatment of Hepatitis C. Dostęp: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf> (13.5.2016).
104. World Health Organization. Wytyczne WHO, Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Dostęp: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1 (13.5.2016).
105. (2017) Wytyczne GSA. Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement 2016. Dostęp: <http://www.gesa.org.au/public/13/files/Hepatitis%20C/Hepatitis%20C%20virus%20infection%20a%20consensus%20statement%202017.pdf>.
106. Halota W W, Pawłowska M, Andrejczyn M. Interferony alfa w leczeniu przewlekłych zakażeń HCV. *Przegląd Epidemiologiczny.* 2004; (58):405–411.
107. ChPL PegIntron (Pegylowany interferon alfa2b). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf.
108. ChPL VifaferonPeg (Pegylowany interfeon alfa-2b). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000329/WC500051384.pdf.
109. ChPL Copegus 200mg (Rybawiryne). Dostęp: http://www.roche.pl/content/dam/roche_poland/pl_PL/documents/SmPC/copegus_200.pdf.
110. ChPL Copegus 400 (Rybawiryne). Dostęp: http://www.roche.pl/content/dam/roche_poland/pl_PL/documents/SmPC/copegus_400.pdf.
111. ChPL Ribavirin Mylan (Rybawiryne). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001185/WC500094137.pdf.
112. ChPL Ribavirin Teva Pharma B.V. (Rybawiryne). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009033155616/anx_55616_pl.pdf.
113. ChPL Ribavirin Teva (Rybawiryne). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009033155616/anx_55616_pl.pdf.

114. ChPL Moderiba (rybawiryna). Dostęp: http://www.abbvie.pl/content/dam/abbviecorp/pl/docs/Moderiba_Charakterystyka_Produktu_Leczniczego_23lis2015.pdf.
115. ChPL Ribavirin Aurobindo (rybawiryna). Dostęp: http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_ribavirin_aurobindo_0.pdf.
116. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016 r. 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.
117. The Canadian Drug Expert Committee. (2015) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Holkira Pak (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir). Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0406-Holkira-Pak-July-22-15-e.pdf> (13.5.2016).
118. The Canadian Drug Expert Committee. (2016) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Technivie (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0444_cdr_complete_Technivie_March-23-16_e.pdf.
119. Haute Autorité de Santé W. (2015) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Viekirax/Exviera (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/viekirax_exviera_summary_ct_14068_ct14069.pdf (13.5.2016).
120. HAS. (2017) Rekomendacja HAS w sprawie preparatu Zepatier (grazoprewir, elbaswir) 2017. Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16153_VIEKIRAX_EXVIERA_PIS_RCP_Avis1_CT16153.pdf.
121. NHS Scotland. (2015) Rekomendacja NHS w sprawie finansowania preparatu Viekirax/Exviera (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1051_15_ombitasvir_paritaprevir_ritonavir_Viekirax_and_dasabuvir_Exviera/ombitasvir_paritaprevir_ritonavir_Viekirax_and_dasabuvir_Exviera (13.5.2016).
122. National Institute for Health and Care Excellence. (2015) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Viekirax/Exviera (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta365> (13.5.2016).
123. Prezes AOTM. (2015) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Viekirax (ombitasvir, paritaprevir, ritonavir). Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/035/REK/RP_35_2015_Viekirax.pdf (13.5.2016).
124. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. (2015) Rekomendacje PBAC, lipiec 2015. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-07/web-outcomes-july-2015-positive-recommendations.pdf> (13.5.2016).
125. National Institute for Health and Care Excellence. (2015) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Daklinza (daclatasvir). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta364> (13.5.2016).
126. NHS Scotland. (2014) Rekomendacja NHS w sprawie finansowania preparatu Daklinza (daclatasvir). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1002_14_daclatasvir_Daklinza/daclatasvir_Daklinza (13.5.2016).
127. The Canadian Drug Expert Committee. (2015) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Daklinza (daclatasvir). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0417_cdr_complete_Daklinza_Sept-23-15_e.pdf (13.5.2016).
128. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. (2015) Rekomendacje PBAC, listopad 2015. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-11/positive-recommendations-2015-11.pdf> (13.5.2016).
129. Haute Autorité de Santé. (2015) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Daklinza (daclatasvir). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/daklinza_summary_ct13899.pdf (13.5.2016).
130. Prezes AOTM. (2017) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Daklinza (daklataswir). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/060/REK/RP_38_2017_Daklinza_do%20podpisu_JTM.pdf (13.5.2016).
131. Prezes AOTM. (2015) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Daklinza (daklataswir). 2015. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/067/REK/RP_56_2015_Daklinza.pdf.
132. The Canadian Drug Expert Committee. (2016) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Sovaldi (sofosbuvir). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SF0464_complete_Sovaldi-May_19_16.pdf (13.5.2016).

133. NHS Scotland. (2014) Rekomendacja NHS w sprawie finansowania preparatu Sovaldi (sofosbuwir). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/964_14_sofosbuvir_Sovaldi/sofosbuvir_Sovaldi (13.5.2016).
134. National Institute for Health and Care Excellence. (2015) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Sovaldi (sofosbuwir). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta330> (13.5.2016).
135. Haute Autorité de Santé W. (2014) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Sovaldi (sofosbuwir). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/sovaldi_en_ct13392_prlabo.pdf (13.5.2016).
136. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. (2015) Rekomendacje PBAC, marzec 2015. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-03/2015-03-positive-recommendations.pdf> (13.5.2016).
137. Prezes AOTM. (2015) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Sovaldi (sofosbuwir). Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/064/REK/RP_57_2015_Sovaldi.pdf (13.5.2016).
138. Haute Autorité de Santé. (2015) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Harvoni (sofosbuwir/ledipasvir). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/harvoni_summary_ct_13953.pdf (13.5.2016).
139. NHS Scotland. (2015) Rekomendacja NHS w sprawie finansowania preparatu Harvoni (ledipasvir, sofosbuwir). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1084_15_ledipasvir_sofosbuvir_Harvoni/ledipasvir_sofosbuvir_Harvoni (13.5.2016).
140. The Canadian Drug Expert Committee. (2015) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Harvoni (ledipasvir/sofosbuwir). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0395_Harvoni_Mar_20-15.pdf (13.5.2016).
141. National Institute for Health and Care Excellence. (2015) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Harvoni (ledipasvir, sofosbuwir). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta363> (13.5.2016).
142. Prezes AOTM. (2015) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Harvoni (ledipasvir, sofosbuwir). Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/065/REK/RP_58_2015_Harvoni.pdf (13.5.2016).
143. The Canadian Drug Expert Committee. (2016) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Zepatier (grazoprevir/elbasvir).
144. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. (2016) Rekomendacje PBAC, lipiec 2016. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-07/positive-recommendations-2016-07.pdf>.
145. (2017) Rekomendacja NHS w sprawie finansowania preparatu Zepatier (grazoprevir, elbasvir). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/elbasvir-grazoprevir_Zepatier_FINAL_Dec_2016_Amended_020117_for_website.pdf.
146. NICE. (2016) Technology appraisal guidance Elbasvir–grazoprevir for treating chronic hepatitis C. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA413/chapter/1-Recommendations>.
147. HAS. (2016) Rekomendacja HAS w sprawie preparatu Zepatier (grazoprevir, elbasvir). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15357_ZEPATIER_PIC_INS_Avis2_CT15357.pdf.
148. Prezes AOTM. (2017) Rekomendacja AOTMiT w sprawie finansowania preparatu Zepatier (grazoprevir, elbasvir). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/026/REK/RP_13_2017_Zepatier_do%20podpisu_JTM.pdf.
149. (2016) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Epclusa (sofosbuwir, welpataswir). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0486_complete_Epclusa-Oct-28-16.pdf.
150. HAS. (2016) Rekomendacja HAS w sprawie preparatu Epclusa (sofosbuwir, welpataswir). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2724396/fr/epclusa.
151. NHS Scotland. (2016) Rekomendacja NHS w sprawie finansowania preparatu Epclusa (sofosbuwir, welpataswir). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1195_16_sofosbuvir_velpatasvir_Epclusa/sofosbuvir_velpatasvir_Epclusa.
152. NICE. (2017) Rekomendacje NICE w sprawie preparatu Epclusa (sofosbuwir, welpataswir). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA430/chapter/1-Recommendations>.
153. PBAC. (2016) Rekomendacje PBAC w sprawie preparatu Epclusa (sofosbuwir, welpataswir). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-11/positive-recommendations-2016-11.pdf>.

154. Majumdar A, Kitson MT, Roberts SK. (2016) Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 43(12):1276–1292.
155. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Jacobson I, Agarwal K, Hezode C, Nader F, Henry L, Hunt S. (2016) Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: Results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial. *J. Hepatol.* 65(1):33–39.
156. Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z PROgnozowaniem. HTA Consulting Dostęp: <http://ikarpro.pl/>.
157. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Sofosbuvir is Indicated for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (CHC) Infection in Adult Patients With Compensated Liver Disease, Including Cirrhosis. Common Drug Review. Załącznik 5.* 2014.
158. Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. (2005) Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 41(4):790–800.
159. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Gane E, Jacobson IM, Lawitz E, Nelson D, Gerber L, Nader F, Hunt S. (2014) Effects of sofosbuvir-based treatment, with and without interferon, on outcome and productivity of patients with chronic hepatitis C. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 12(8):1349–1359.e13.
160. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. (2005) Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 32(5):811–819.
161. Webster K, Cella D, Yost K. (2003) The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcome* 1:1–7.
162. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L. (2016) Performance and Validation of Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Version (CLDQ-HCV) in Clinical Trials of Patients with Chronic Hepatitis C. *Value Health* 19(5):544–551.
163. Prasad M, Wahlqvist P, Shikhar R, Shih Y-CT. (2004) A review of self-report instruments measuring health-related work productivity: a patient-reported outcomes perspective. *Pharmacoeconomics* 22(4):225–244.
164. Blackburn S, McCool R, Panter C, Young V, Peterson S, Mitchell L, Machouf N, Scott J, Humphrey L. (2013) Interviews With Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Virus Infection Document Unmet Needs, Content Validity, And Comprehension Of Pros For Clinical Trials. *Value in Health* 16(3):A6.
165. Younossi Z. The Chronic Liver Disease Questionnaire- Hepatitis C (CLDQ-HCV): A Sensitive and Valid Health Related Quality of Life Instrument. *AASLD LiverLearning*; 11 listopad 2012; *AASLD LiverLearning*.

11. SPIS TABEL

Tabela 1.	Rozpowszechnienie wirusa HCV na świecie według genotypów [15]	14
Tabela 2.	Prawdopodobieństwo progresji do kolejnych etapów zwłóknienia wątroby [19]	17
Tabela 3.	Interpretacja testów wykonywanych podczas diagnozowania wirusowego zapalenia wątroby typu C	19
Tabela 4.	Schemat postępowania diagnostycznego w przewlekłym zakażeniu HCV [1].....	20
Tabela 5.	Ocena zmian histologicznych według skali Knodella.....	21
Tabela 6.	Oceny nasilenia zmian histopatologicznych według skali Ishaka	22
Tabela 7.	Ocena nasilenia zmian histopatologicznych wg skali Scheuera	23
Tabela 8.	Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg skali METAVIR	23
Tabela 9.	Porównanie skal opisujących stopień zwłóknienia wątroby	24
Tabela 10.	Klasyfikacja CTP niewydolności wątroby [33].....	24
Tabela 11.	Przeżywalność (%) w zależności od stopnia niewydolności wątroby w skali CTP [33].....	25
Tabela 12.	Liczba osób z WZW C leczonych w ramach programu terapeutycznego/lekowego w latach 2011–2016	29
Tabela 13.	Odsetek pacjentów o poszczególnych stopniach zwłóknienia.....	30
Tabela 14.	Zestawienie dostępnych dowodów o rozpowszechnieniu HCV w Polsce.....	31
Tabela 15.	Liczba zgonów spowodowanych infekcją HCV w Polsce w latach 1997–2013 [63]	31
Tabela 16.	Rodzaje odpowiedzi wirusologicznej [26, 64, 65]	32
Tabela 17.	Zależność pomiędzy wystąpieniem SVR a powikłaniami późnymi WZW C.....	36
Tabela 18.	Średnia różnica w ocenie jakości życia w skali SF-36 pomiędzy grupą pacjentów uzyskujących SVR a grupą bez SVR w badaniu Bernstein 2002	37
Tabela 19.	Zestawienie analizowanych wytycznych.....	38
Tabela 20.	Schematy terapeutyczne rekomendowane u pacjentów z GT1.....	41
Tabela 21.	Schematy terapeutyczne rekomendowane u pacjentów z GT2.....	42
Tabela 22.	Schematy terapeutyczne rekomendowane u pacjentów z GT3 HCV	43
Tabela 23.	Schematy terapeutyczne rekomendowane u pacjentów z GT4 HCV	44
Tabela 24.	Schematy terapeutyczne rekomendowane u pacjentów z GT5 i GT6	45
Tabela 25.	Schematy terapeutyczne rekomendowane u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby	46
Tabela 26.	Zalecane schematy leczenia preparatem Epclusa (wszystkie genotypy)	47
Tabela 27.	Schemat dawkowania sofosbuwiru	50
Tabela 28.	Schemat dawkowania PegIFN α 2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii.....	57
Tabela 29.	Czas trwania terapii SOF/LDV.....	65
Tabela 30.	Schemat dawkowania preparatu Viekirax.....	68
Tabela 31.	Schematy podawania produktu leczniczego Exviera.....	71
Tabela 32.	Schemat dawkowania preparatu Daklinza [93].....	74
Tabela 33.	Schemat dawkowania preparatu Zepatier [81]	76
Tabela 34.	Terapie dostępne w ramach PL leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową.....	82
Tabela 35.	Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania terapii WZW C	86
Tabela 36.	Zestawienie dostępnych dowodów naukowych oceniających skuteczność VEL/SOF.....	88
Tabela 37.	Komparatory dla VEL/SOF	90
Tabela 38.	Komparatory dla VEL/SOF w populacji pacjentów zakażonych GT2–6 HCV	93
Tabela 39.	Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych.....	96
Tabela 40.	Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z WZW C	107

12. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Zapadalność na WZW C w latach 1997–15.07.2017 [37, 46].....	27
Wykres 2.	Zapadalność na WZW C wśród mieszkańców terenów wiejskich i miejskich w Polsce w latach 1997–2015 (dane z meldunków EPIMELD – biuletyny roczne) [37]	28
Wykres 3.	Zapadalność na WZW C wśród kobiet i mężczyzn w Polsce w latach 1999–2015 (dane z meldunków EPIMELD – biuletyny roczne) [37]	28

ANEKS

A.1. Skale wykorzystywane do oceny jakości życia w badaniach dla VEL/SOF

Tabela 40.
Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z WZW C

Skala	Opis skali	MICD	Poprawę oznacza wynik	Informacje o walidacji w populacji pacjentów z WZW C
SF-36 (36-Item Short-Form Health Survey) [157]	<p>Skala oceny ogólnej jakości życia.</p> <p>Kategorie zgrupowane w dwie domeny: sprawność fizyczna i sprawność emocjonalna.</p> <p>Oceniane kategorie: sprawność fizyczna, sprawność socjalna, zdrowie emocjonalne, zdrowie fizyczne, ogólna percepcja zdrowia, odczuwanie bólu, witalność. W sumie 36 pytań, średnia udzielonych odpowiedzi stanowi wynik końcowy.</p> <p>Zakres oceny od 0 do 100 (100 – wynik najkorzystniejszy)</p>	4,2 ^a	rosnący	<p>Populacja: Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby zakażeni HCV vs osoby zdrowe (15 badań)</p> <p>Wyniki: Pacjenci zakażeni HCV wykazali klinicznie istotny spadek jakości życia względem osób zdrowych. Miara efektu (wg Cohena) była największa w odniesieniu do funkcjonowania w społeczeństwie i ogólnego stanu zdrowia (wartość miary efektu = -0,7), jak również odnośnie do witalności i zdrowia fizycznego (-0,6). Ogólnie wykazano umiarkowany lub duży wpływ choroby na jakość życia w różnych domenach / kategoriach mierzonych przy pomocy skali SF-36. [158]</p>
FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue) [159]	<p>Skala oceny jakości życia związanej ze zmęczeniem u osób przewlekle chorych</p> <p>Oceniane kategorie: stan fizyczny, życie towarzyskie/rodzinne, stan emocjonalny, funkcjonowanie w życiu codziennym oraz skala oceniająca zmęczenie. W sumie 40 pytań ocenianych w skali 0–4.</p> <p>Zakres oceny od 0 do 160 (0 – najgorsze samopoczucie; 160 – najlepsze samopoczucie).</p>	bd	rosnący	<p>Nie zidentyfikowano badań oceniających walidację skali w populacji pacjentów z WZW C. Niemniej skala ta została zwalidowana w wielu innych przewlekłych chorobach, m.in. w chorobach nowotworowych, reumatoidalnym zapaleniu stawów, czy stwardnieniu rozsianym. [160, 161]</p>

Skala	Opis skali	MICD	Poprawę oznacza wynik	Informacje o walidacji w populacji pacjentów z WZW C
CLDQ-HCV (Chronic Liver Disease Questionnaire - HCV Version) [157]	Skala oceny jakości życia pacjentów chorych na przewlekłe WZW C Oceniane kategorie: aktywność/siła, stan emocjonalny, niepokój, objawy ogólnoustrojowe. Łącznie 29 pytań ocenianych w skali 1–7 (1 – najgorszy stan zdrowia; 7 – najlepszy stan zdrowia)	0,5 ^b	rosnący	Populacja: Pacjenci zakażeni HCV biorący udział w badaniach klinicznych 3 fazy oceniających nowe schematy leczenia DAA (N=4142) – proces walidacji; Pacjenci nieleczeni zakażeni HCV (N=36) – ocena wiarygodności testu (test-retest). Wyniki: Kwestionariusz referencyjny: SF-36 Skala CLDQ-HCV jest w pełni zwalidowana w populacji z WZW C i może być stosowana w badaniach klinicznych. Zakres współczynnika korelacji alfa-Cronbacha dla wszystkich 4 domen wyniósł 0,84–0,94. Uzyskano korelację na poziomie 0,8 pomiędzy kategoriami CLDQ-HCV i podobnymi do nich kategoriami zawartymi w SF-36. Wykazano znaczną wrażliwość testu dla klinicznie istotnych punktów końcowych (wystąpienie anemii wywołanej leczeniem do -0,70, uzyskanie SVR do +0,85; p<0,0001). Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej mieścił się w zakresie 0,84–0,93. [162]
WPAI:SHP (the Work Productivity Activity Index: Specific Health Problem) [163]	Skala oceny ograniczenia produktywności i aktywności z powodu konkretnej jednostki chorobowej Pozwalana na obliczenie wskaźn ków: absencji, prezeiteizmu, utraty produktywności w pracy oraz ograniczeń w wykonywaniu codziennych czynności Składa się z 6 pytań: pytania 2–4 podanie konkretnej liczby godzin, 5 i 6 ocena w skali 0–10 (0 – brak wpływu problemów zdrowotnych na pracę lub codzienne czynności; 10 – całkowita niezdolność do wykonywania pracy lub codziennych czynności z powodu stanu zdrowia)	0,07 ^c	malejący	Ewaluacja ważności i powtarzalność wyników dla kwestionariusza WPAI została przeprowadzona dla niektórych chorób, m.in. alergii, choroby Crohna, zapalenia skóry. Dla pozostałych schorzeń dowody są ograniczone. Zidentyfikowano jedno badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego, uwzględniające 7 pacjentów z przewlekłym WZW C, w którym oceniano ważność zawartości kwestionariusza. W ocenie pacjentów pytania zawarte w kwestionariuszu miały istotne znaczenie dla choroby, jaką jest WZW C, były zrozumiałe, a kwestionariusz był łatwy do wypełnienia. [164]

BD – brak danych; **MICD** - minimalnie istotna klinicznie różnica;

a) Wartość MICD dla WZW C oszacowana pośrednio na podstawie dostępnych danych zebranych w przeglądzie systematycznym. [158]

b) Na podstawie abstraktu konferencyjnego, w którym zdefiniowano MICD jako zmianę w punktacji o 0,5 dla wyników uzyskanych za pomocą CLDQ-HCV [165]; brak dowodów naukowych dotyczących walidacji klinicznej istotności wyników dla CLDQ-HCV.

c) Na podstawie badania Younossi 2014 [159]; określony w badaniu MICD odnosi się do kwestionariusza WPAI dla choroby Crohna.