

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

MAVIRET W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM WZW C ZAKAŻONYCH HCV O GENOTYPACH 1–6

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 5 września 2017 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] opis problemu zdrowotnego, analiza wytycznych, analiza dostępności badań klinicznych, definiowanie problemu decyzyjnego
[REDACTED] charakterystyka interwencji i komparatorów
[REDACTED] charakterystyka interwencji i komparatorów
[REDACTED] charakterystyka interwencji i komparatorów
[REDACTED] opis epidemiologii

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:

AbbVie Polska Sp. z o. o.

ul. Postępu 21 B
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

Pan Przemysław Kułach,
Pan Łukasz Pera

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
1. WSTĘP.....	10
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	10
2. PROBLEM ZDROWOTNY	11
2.1. Definicja	11
2.2. Etiologia i patogenez.....	11
2.2.1. Budowa wirusa.....	11
2.2.2. Genotypy wirusa	12
2.2.3. Patogeneza i czynniki ryzyka rozwoju WZW C	13
2.2.4. Drogi zakażenia HCV	13
2.3. Obraz kliniczny.....	14
2.4. Rokowanie i powikłania.....	16
2.5. Diagnostyka	17
2.5.1. Testy laboratoryjne.....	17
2.5.2. Badania histopatologiczne	19
2.6. Epidemiologia.....	23
2.6.1. Dane światowe.....	23
2.6.2. Dane polskie	23
2.6.3. Włóknienie wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW C	27
2.6.4. Rozpowszechnienie genotypów HCV w populacji polskiej.....	28
2.6.5. Śmiertelność	29
2.7. Leczenie	30
2.7.1. Cele terapeutyczne	30
2.7.2. Strategie terapeutyczne	31
2.8. Ocena zależności pomiędzy trwałą odpowiedzią wirusologiczną a występowaniem powikłań odległych	34
3. ANALIZA WYTYCZNYCH	37
3.1. Cel terapii	37
3.2. Kwalifikacja do leczenia	38
3.3. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwwirusowego.....	38
3.3.1. Zalecenia PGE HCV 2017	38

3.3.2.	Zalecenia AASLD / IDSA 2017	41
3.3.3.	Zalecenia DVA 2017	43
3.3.4.	Zalecenia GESA 2017.....	45
3.3.5.	Zalecenia EASL 2016	47
3.3.6.	Zalecenia WHO 2016.....	49
3.4.	Podsumowanie wytycznych	51
4.	CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	56
4.1.	GLE/PIB (Maviret)	56
4.2.	LDV/SOF (Harvoni)	57
4.3.	OBV/PTV/r (Viekirax)	59
4.4.	DSV (Exviera)	60
4.5.	DCV (Daklinza)	61
4.6.	GZR/EBR (Zepatier).....	63
4.7.	SOF (Sovaldi).....	64
4.8.	PegIFN	66
4.8.1.	PegIFN α 2a (Pegasys).....	66
4.8.2.	PegIFN α 2b (PegIntron, ViraferonPeg).....	67
4.9.	RBV	70
5.	FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	72
5.1.	Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	72
5.1.1.	Program lekowy leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C (IDC-10, B18.2, załącznik B.2).....	72
5.1.2.	Program lekowy leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (IDC10, B18.2, załącznik B.71).....	74
5.2.	Rekomendacje finansowe	76
6.	ANALIZA DOSTĘPNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH DLA GLE/PIB	81
7.	UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW	83
8.	DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	86
8.1.	Populacja docelowa	86
8.2.	Interwencja	86
8.3.	Komparatory.....	87
8.4.	Punkty końcowe	88
9.	ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	90
9.1.	Analiza kliniczna.....	90

9.2. Analiza ekonomiczna	90
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	91
9.4. Podsumowanie.....	92
10. BIBLIOGRAFIA	94
11. SPIS ELEMENTÓW	100

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>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APRI	Stosunek AST do liczby płytek (<i>AST to Platelet Ratio Index</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
ASV	Asunaprewir
bd	Brak danych
BOC	Boceprevir
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CTP	Skala Childa-Turcotte'a-Pugha (<i>Child-Turcotte-Pugh</i>)
DAA	Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (<i>Direct-Acting Antiviral Agents</i>)
DCV	Daklataswir
DSV	Dazabuwir
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>)
GESA	Australijskie Towarzystwo Gastroenterologii (<i>Gastroenterological Society of Australia</i>)
GLE/PIB	Glekaprewir/pibrentaswir
GT	Genotyp
GZR	Grazoprewir
GZR/EBR	Grazoprewir/elbaswir
HAI	Wskaźnik aktywności histologicznej (<i>Histological Activity Index, HAI</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>)
HDV	Wirus zapalenia wątroby typu D (<i>Hepatitis D Virus</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 Disease Society of America</i>)
IFN	Interferon
LDV	Ledpisawir

MD	Różnica średnich (<i>mean difference</i>)
NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIZP-PHZ	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
OBV	Ombitaswir
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (<i>polymerase chain reaction</i>)
PegIFN	Pegylowany interferon
PGE HCV	Polska Grupa Ekspertów HCV
PL	Program Lekowy
PTV	Parytaprewir
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RBV	Rybawiryna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (<i>Short Form Health Survey</i>)
SIM	Symeprewir
SOF	Sofosbuwir

SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virologic Response</i>)
TVR	Telaprewir
VEL	Welpataswir
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Maviret®, złożonego z glekaprewiru i pibrentaswiru (GLE/PIB), stosowanego w leczeniu 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. przedstawienie aktualnego statusu rejestracyjnego i refundacyjnego GLE/PIB oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie dotyczących finansowania GLE/PIB oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
6. wstępną analizę dostępności badań klinicznych dla GLE/PIB,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać GLE/PIB w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie GLE/PIB ze środków publicznych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B18.2) to długotrwała (>6 mies.) choroba charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby, wywołana przetrwałym zakażeniem HCV. [1]

2.2. Etiologia i patogenezą

2.2.1. Budowa wirusa

HCV jest jednoniciowym wirusem RNA z rodziny *Flaviviridae*, dzielącym się na 6 głównych genotypów, różniących się wrażliwością na leki przeciwwirusowe. [1]

RNA wirusa o długości ok. 9,6 tys. par zasad koduje pojedyncze białko prekursorowe, złożone z ponad 3 tys. reszt aminokwasowych, które jest następnie cięte przez proteazy komórki gospodarza oraz przez proteazy wirusa (NS2/3 i NS3/4A), dając przynajmniej 10 funkcjonalnych strukturalnych i niestukturalnych polipeptydów, do których należą:

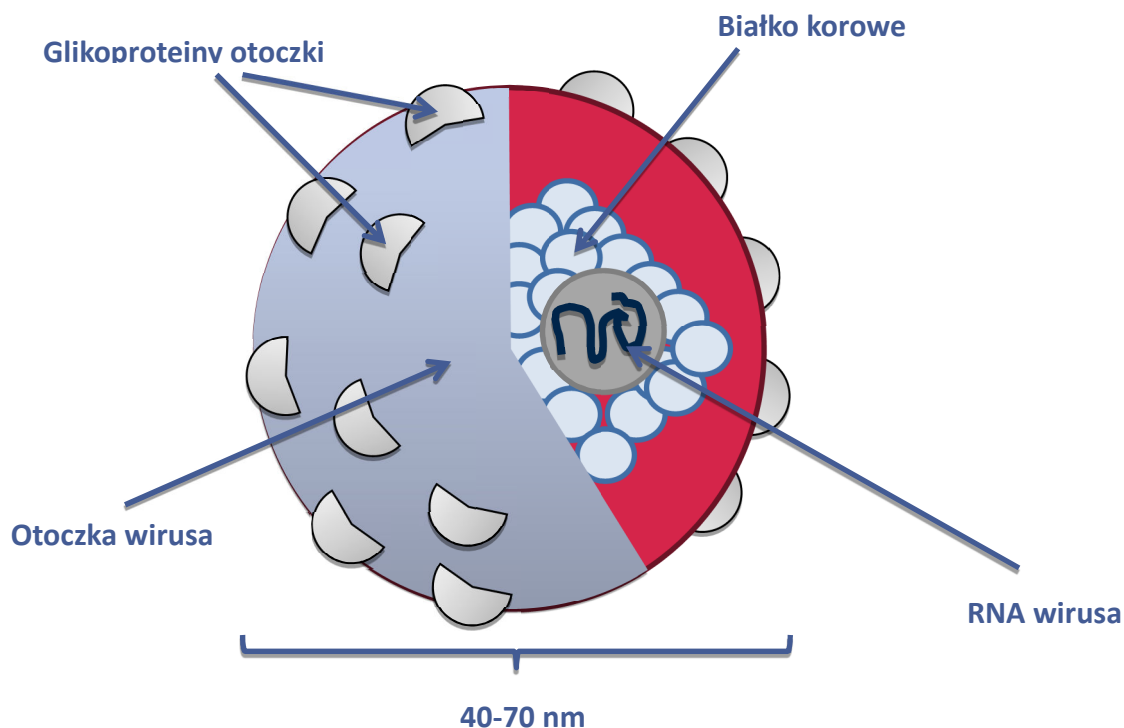
- białka strukturalne:
 - białko korowe i glikoproteiny formujące otoczkę wirusa (E1 i E2).
- białka niestukturalne:
 - kanał jonowy p7,
 - proteaza NS2/3,
 - proteaza serynowa i helikaza RNA NS3,
 - polipeptyd NS4A,
 - białko NS4B,
 - białko NS5A,
 - zależna od RNA polimeraza NS5B. [2–4]

Niestukturalne białka wirusa zdają się odgrywać kluczową rolę w jego replikacji, jednak ich właściwości nie zostały jeszcze dokładnie poznane. [2]

Wielkość i forma, jaką przybiera wirus, również nie są dokładnie poznane – wg różnych źródeł poszczególne wiriony mają ok. 40–70 nm. [4, 5] HCV może być obecny w organizmie gospodarza w różnych formach: związany z lipoproteinami o małej lub bardzo małej gęstości, związany z przeciwciałami lub jako wolne wiriony. [4] Głównym miejscem namnażania wirusa są hepatocyty,

jednak raportowano również infekcje limfocytów B, komórek dendrytycznych i innych. [4, 5] Schemat budowy wirusa przedstawiono poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat budowy HCV



2.2.2. Genotypy wirusa

Genom HCV charakteryzuje wysoka heterogeniczność, wynikająca z faktu, że zależna od RNA polimeraza RNA (kodowana przez niestrukturalny gen NS5B wirusa) nie posiada możliwości autokorekty błędów pojawiających się podczas replikacji (*proofreading*), a także z dużego tempa namnażania się wirusa. [4, 6, 7] Prowadzone w latach 90. analizy genomu HCV pozwoliły na wykazanie różnych poziomów zmienności pomiędzy izolowanymi populacjami HCV, pozwalających na wyróżnienie:

- genotypów (podobieństwo sekwencji ok. 60–70%) – oznaczanych cyframi arabskimi,
- podtypów (podobieństwo 75–85%) – oznaczanych literami,
- pseudotypów (*quasispecies*, podobieństwo 90–98%). [7]

Do niedawna wyróżniano 6 podstawowych genotypów HCV jednak w ostatnich latach raportowano wyizolowanie 7. genotypu, brak jednak dokładniejszych danych na jego temat. [7, 8]

Poszczególne genotypy cechuje specyficzny przebieg kliniczny zakażenia oraz odmienna częstość występowania w różnych rejonach geograficznych (Tabela 1). [9, 10] 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. 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, w konsekwencji powodując zwiększoną podatność na rozwój marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego (HCC). [11]

Tabela 1.
Rozpowszechnienie wirusa HCV na świecie według genotypów [12]

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

2.2.3. Patogeneza i czynniki ryzyka rozwoju WZW C

Patogeneza WZW C nie jest dokładnie poznana. Przewlekłe zakażenie HCV charakteryzuje się słabszą, niż w przypadku zakażenia ostrego, odpowiedzią poliklonalną wirusowo swoistych limfocytów na antygeny HCV. Specyficzną cechą wirusa, jest bardzo duża zmienność antygenowa, co zmniejsza jego podatność na eliminację przez komórki immunokompetentne (limfocyty CD4 i cytotoksyczne). [1]

Do czynników ryzyka rozwoju przewlekłego WZW typu C należą:

- zakażenie związane z przetoczeniem krwi (szczególnie w wypadku przetaczania dużych ilości),
- ostre zakażenie HCV, przebiegające bezobjawowo,
- wielofazowy przebieg aktywności ALT,
- płeć męska,
- wiek >40 lat w chwili zakażenia,
- immunosupresja. [1]

2.2.4. Drogi zakażenia HCV

Zakażenie HCV odbywa się przede wszystkim przez kontakt z zakażoną krwią, który może nastąpić poprzez przetoczenie krwi, wykonywanie zabiegów z naruszeniem ciągłości tkanek, przeszczep organów od zakażonych dawców, hemodializę, kontakt w pracy (np. pracownicy ochrony zdrowia) lub w domu (kontakt z osobą zakażoną), przyjmowanie narkotyków drogą dożylną lub donosową lub

niektóre zachowania seksualne. Istnieje również ryzyko wertykalnego przenoszenia się wirusa, tj. zakażenia od matki na dziecko, mogącego nastąpić drogą łożyskową, podczas porodu lub karmienia piersią. [6] Do grup podwyższonego ryzyka zakażenia HCV zalicza się:

- osoby przyjmujące narkotyki drogą dożylną – najwyższe ryzyko infekcji (ogólnoswiatowy poziom ryzyka wynosi 67%),
- biorcy zainfekowanych produktów krwiopochodnych lub pacjenci poddawani inwazyjnym zabiegom medycznym w placówkach o nieadekwatnej kontroli zakażeń – ryzyko zależy od częstotliwości procedur medycznych i jakości profilaktyki zakażeń prowadzonej w placówkach,
- dzieci urodzone przez matki zakażone HCV – ryzyko transmisji HCV szacuje się na 4–8% w przypadku matek bez koinfekcji HIV i 17–25% wśród matek z koinfekcją HIV,
- osoby utrzymujące kontakty seksualne z zakażonymi HCV – ryzyko jest niskie lub zerowe wśród heteroseksualnych par oraz wśród homoseksualnych mężczyzn niezakażonych HIV; ryzyko transmisji jest silnie związane z wcześniejszym zakażeniem HIV,
- osoby zakażone HIV,
- osoby przyjmujące narkotyki drogą donosową – podwyższone ryzyko związane z dzieleniem się sprzętem do inhalacji,
- osoby z tatuażami lub piercingiem – podwyższone ryzyko zakażenia wśród osób, którym wykonano tatuaż. [13]

2.3. Obraz kliniczny

W większości przypadków choroba początkowo przebiega bez objawów ostrego zakażenia, z czym wiąże się niska wykrywalność w początkowych etapach. Zakażenie HCV wykrywane jest zwykle na etapie średnio zaawansowanej lub zaawansowanej choroby wątroby, najczęściej u pacjentów w wieku 30–50 lat. U około 20% zakażonych HCV rozwija się objawowa postać ostrego zakażenia, jednak z uwagi na niespecyficzność objawów (takich jak np. bóle mięśni i stawów, apatia, depresja) może ona pozostać niezauważona. [14] Do innych objawów ostrego zakażenia HCV należą również złe samopoczucie, osłabienie, brak łaknienia i żółtaczka. [6]

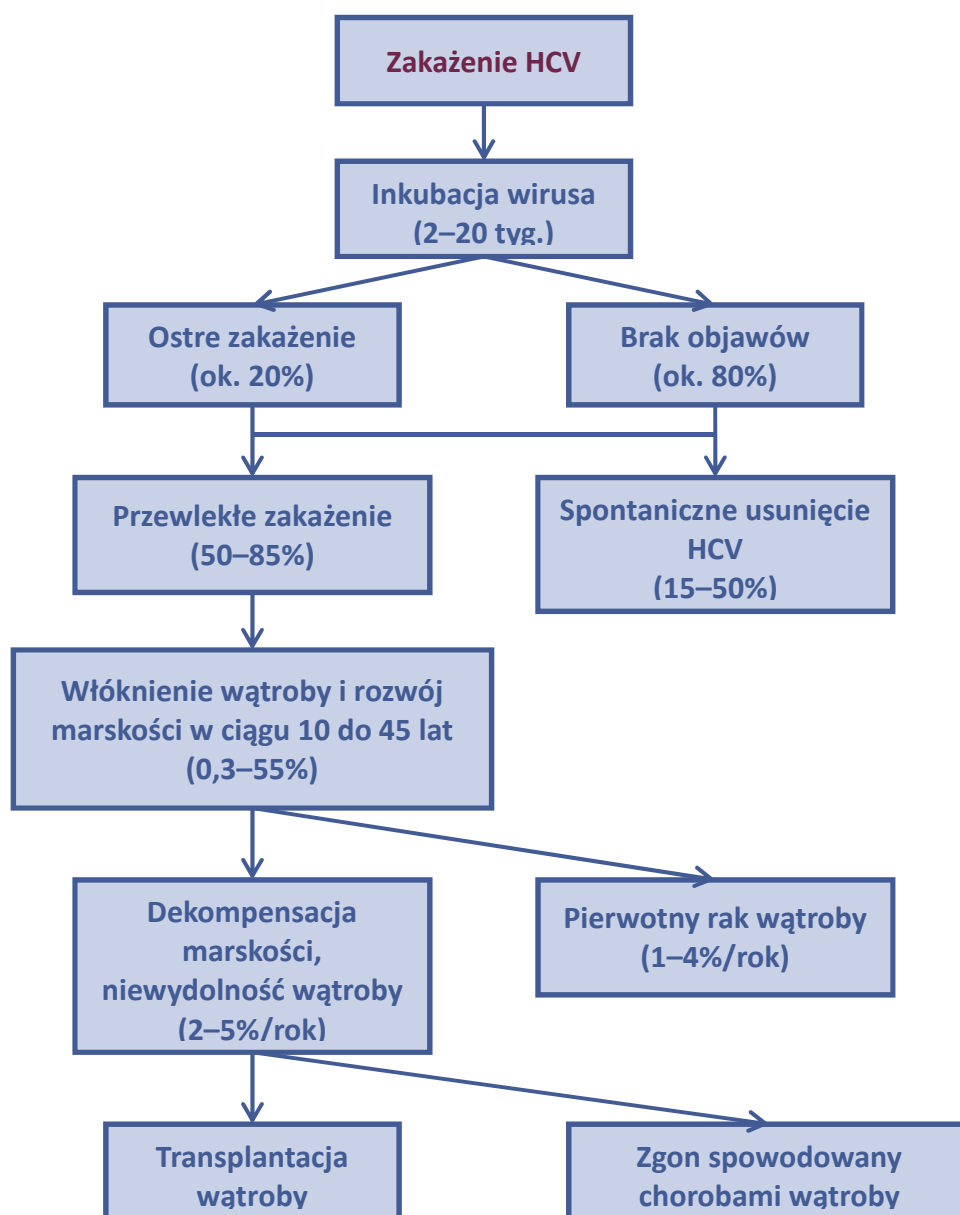
U części chorych (15–50%) dochodzi do spontanicznego zwalczenia wirusa przez układ immunologiczny zakażonego. U pozostałych zakażenie przechodzi w formę przewlekłą (wg różnych szacunków u 50–80% pacjentów), która charakteryzuje się aktywnym namnażaniem wirusa, prowadząc do stopniowego niszczenia tkanki wątroby. [14] Przewlekłe WZW C przez długi okres może przebiegać bezobjawowo. W badaniu przedmiotowym częste może być nieznaczne powiększenie wątroby lub w cięższych przypadkach miernie nasiloną żółtaczka. [1] Ponadto do niespecyficznych objawów pozawątrobowych przewlekłego WZW C należą: osłabienie, parestezje, ból mięśni, świąd skóry, zespół suchości błon śluzowych. Rozpoznanie choroby jest często poprzedzone dopiero przypadkowym wykryciem wykładników laboratoryjnych zakażenia HCV. [15] U 20% pacjentów pierwsze objawy pojawiają się w wyniku rozwoju marskości wątroby, HCC lub powikłań pozawątrobowych. [1]

Zapalenie wątroby, będące skutkiem przewlekłego zakażenia i ciągłego namnażania się wirusa w tkankach wątroby, prowadzi do stłuszczenia wątroby (w ok. połowie przypadków) oraz do rozwoju marskości wątroby i HCC, które stanowią bezpośrednie zagrożenie dla życia pacjentów. Jest to proces mogący trwać ok. 10–45 lat. [14] Marskość i niewydolność wątroby, będące wynikiem przewlekłego WZW C, często prowadzą do konieczności przeszczepu – jest to najczęstsze wskazanie do transplantacji wątroby u dorosłych pacjentów. [6, 16] Jednocześnie u zdecydowanej większości (90–100%) pacjentów, u których przed przeszczepem wykrywalne było RNA wirusa, obserwowany jest nawrót zakażenia. Ostatnie badania pokazują, że proces chorobowy nie zawsze jest równie powolny, jak w przypadku pierwotnego zakażenia – u ok. 20% biorców przeszczepu zapalenie rozwija się znacznie szybciej, prowadząc do stłuszczenia, włóknienia i marskości wątroby w ciągu 5 lat. [16]

Niewyrównana marskość wątroby to stan poważnego uszkodzenia wątroby, w którym dochodzi do jej niewydolności. Narząd przestaje pełnić swoje funkcje (w przeciwieństwie do marskości wyrównanej, w której pomimo znacznego uszkodzenia, czynność wątroby jest zachowana). Prawdopodobieństwo przejścia z marskości wyrównanej do niewyrównanej wynosi 5% w ciągu roku i 30% w ciągu 10 lat. [6, 14]

Schemat pokazujący naturalny przebieg WZW C przedstawiono poniżej (Schemat 1).

Schemat 1.
Naturalny przebieg WZW C [14]



2.4. Rokowanie i powikłania

Do najcięższych powikłań zakażenia HCV i utrzymującego się zapalenia wątroby należą:

- marskość wątroby (rozwój zależy od nasilenia zmian zapalno-martwiczych i włóknienia w chwili rozpoznania choroby),
- choroby autoimmunologiczne i związane z obecnością kompleksów immunologicznych (najczęściej zapalenie tarczycy i autoimmunologiczne zapalenie wątroby),
- HCC (rozwój następuje u 5% chorych w ciągu 20 lat, ryzyko zwiększa się o 1–2% rocznie u chorych z marskością wątroby). [1]

Przewlekłe zakażenie HCV wiąże się z rozwojem zmian zapalno-martwiczych i związanym z nimi postępującym zwłóknieniem wątroby. Tempo zmian uzależnione jest m.in. od wieku, w jakim doszło do zakażenia, płci, spożywania alkoholu, jak również obecności współistniejących schorzeń. [6] Metaanaliza 111 badań, obejmujących łącznie ponad 33 tys. pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV, wykazała że w ciągu roku u średnio 11,7% pacjentów dochodzi do rozwoju włóknienia w stopniu 1. Roczne prawdopodobieństwo progresji poprzez kolejne stadia zwłóknienia (2., 3. i 4.) wynosiło odpowiednio 8,5%, 12% i 11,6%. [17, 18]

Marskość wątroby jest ostatnim stadium rozwoju włóknienia wątroby – rozwija się przez wiele lat. Początkowo może pozostać niezauważona, ponieważ mimo uszkodzenia, narząd nadal pełni swoją funkcję (marskość wyrównana). Niewyrównana marskość wątroby wiąże się z poważnymi powikłaniami oraz ze znacznie podwyższonym ryzykiem zgonu (50% w ciągu 5 lat). [6, 18] Średniorocznie u 2–5% chorych z marskością wątroby rozwija się niewydolność wątroby lub niewyrównana marskość wątroby, co wiąże się z wystąpieniem ryzyka krwotoku z przewodu pokarmowego, związanego z żylakami i gastropatią wtórną (2,5% po 5 latach i 5% po 10 latach od rozpoznania marskości), zespołu wątrobowo-nerkowego oraz wodobrzusza (ryzyko 7% po 5 latach i 20% po 10 latach), które może być związane z samoistnym bakteryjnym zapaleniem otrzewnej (śmiertelność 11% rocznie). Wynikiem zaburzeń metabolicznych może być także encefalopatia wątrobowa pojawiająca się u ok. 2,5% pacjentów, skutkująca śmiertelnością na poziomie 70% w skali rocznej. [6, 14]

Szacuje się, że 5-letnie ryzyko rozwoju HCC wynosi 15–20% u osób z marskością wątroby. Zakażenie HCV, obok spożywania alkoholu i infekcji HBV, jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworu wątroby w Europie. [12] Większość pacjentów diagnozowana jest na późnych etapach rozwoju nowotworu, kiedy prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia jest niskie (<5%), jednak obserwuje się znaczną poprawę w przeżywalności pacjentów poddawanych leczeniu, takiemu jak transplantacja wątroby, operacyjna resekcja lub ablacja (prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat wynosi wówczas 40–70%). [19]

2.5. Diagnostyka

2.5.1. Testy laboratoryjne

Postępowanie diagnostyczne zakażeń HCV obejmuje:

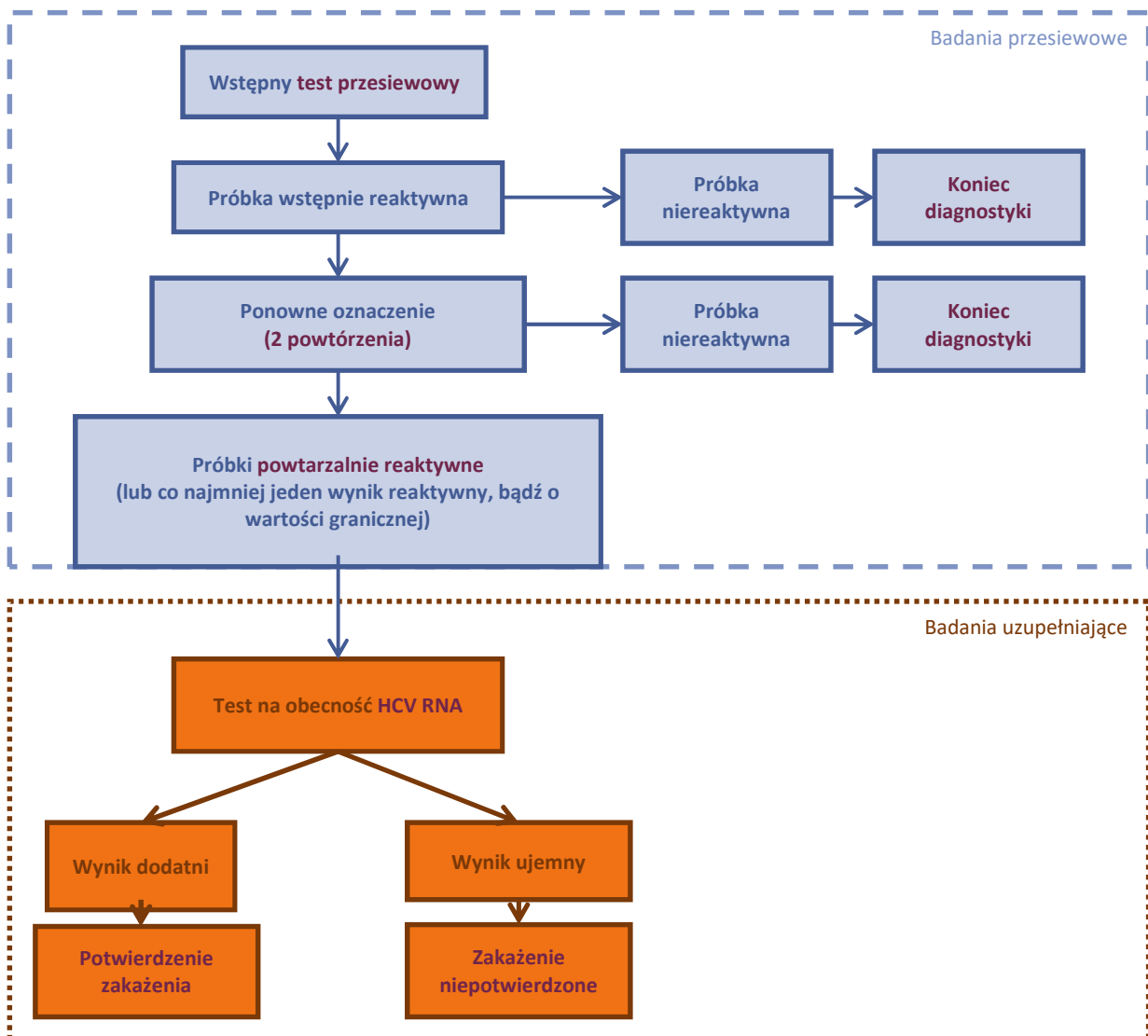
- wywiad oraz badanie przedmiotowe,
- badania laboratoryjne (morfologia krwi z oceną liczby płytek, ALT, AST oraz inne biochemiczne wskaźniki czynności wątroby, badanie ogólne moczu),
- ilościowe oznaczanie RNA HCV oraz określenie genotypu HCV (u chorych kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego),
- wykluczenie zakażeń HBV, HDV oraz HIV,

- biopsję wątroby lub ocenę włóknienia nieinwazyjnymi metodami (elastografia, markery serologiczne). [1]

W badaniach laboratoryjnych najczęściej występuje zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALT > AST). U ok. 30% chorych aktywność ALT jest prawidłowa, a u niektórych okresowo ulega zwiększeniu. W okresie zaostrzeń może występować zwiększenie stężenia bilirubiny. [1]

Według rekomendacji polskiej grupy ekspertów, diagnostyka laboratoryjna zakażeń HCV powinna się opierać na wykryciu przeciwciał anti-HCV metodami immunologicznymi w badaniach przesiewowych (potwierdzenie obecności przeciwciał, przynajmniej w dwóch powtórzeniach) oraz wykazaniu obecności RNA wirusa czułymi metodami molekularnymi w badaniach uzupełniających (zalecana jest czułość ≤ 25 IU/ml). [20] Schemat przeprowadzania diagnostyki laboratoryjnej zakażeń HCV przedstawiono poniżej (Schemat 2).

Schemat 2.
Schemat przeprowadzania diagnostyki laboratoryjnej zakażenia HCV [20]



Kryteriami rozpoznania WZW C są obecność RNA HCV we krwi dłużej niż przez 6 mies. oraz zmiany zapalno-martwicze, którym może towarzyszyć włóknienie obserwowane w badaniu histologicznym wycinka wątroby. [1]

Rozpoznanie jedynie na podstawie oznaczenia przeciwciał anti-HCV może być nietrafne – pojawiają się one we krwi później niż RNA wirusa, a u niektórych chorych w ogóle nie występują. [21] W badaniach serologicznych i wirusologicznych RNA wirusa wykrywalne jest po upływie 1–3 tyg. od zakażenia, a przeciwciała anti-HCV po 4–10 tyg. Ponieważ obecność RNA HCV stwierdza się we krwi okresowo, na podstawie 1 ujemnego wyniku nie można wykluczyć zakażenia u chorego na zapalenie wątroby. W momencie ujawnienia choroby przeciwciała anti-HCV obecne są u 50–70% chorych, oraz u 90% chorych po upływie 3 mies. Wynik oznaczenia przeciwciał może być ujemny u osób z niedoborem odporności lub hemodializowanych. [1]

Interpretację testów wykonywanych podczas diagnozowania WZW C przedstawiono poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Interpretacja testów wykonywanych podczas diagnostyki WZW C

Przeciwciała anti-HCV	HCV RNA	Interpretacja
Pozytywny (+)	Pozytywny (+)	Ostre lub przewlekłe WZW C w zależności od kontekstu klinicznego
Pozytywny (+)	Negatywny (-)	Ostre WZW C w przypadku niskiego poziomu wirerii
Negatywny (-)	Pozytywny (+)	Przewlekłe WZW C u pacjentów z immunosupresją lub wczesne ostre WZW C
Negatywny (-)	Negatywny (-)	Brak infekcji HCV

Do wykrywania obecności RNA wirusa stosuje się metody molekularne (najczęściej PCR z odwrotną transkrypcją). Test stosowany do wykrywania RNA wirusa powinien charakteryzować się jak najlepszą czułością (dolna granica wykrywalności ≤ 25 IU/ml) i wysoką swoistością. [20]

Ze względu na wpływ genotypu wirusa na skuteczność leczenia, u pacjentów z przewlekłym WZW C, zalecane jest jego określenie przed rozpoczęciem leczenia. Zalecane jest wykorzystywanie testów diagnostycznych, wykrywających wszystkie genotypy z tą samą lub porównywalną czułością – w tym celu stosuje się techniki molekularne (PCR). U pacjentów z potwierdzonym zakażeniem GT1, zalecane jest również określenie podtypu wirusa (1a lub 1b). [20]

2.5.2. Badania histopatologiczne

Ocena zmian histologicznych dokonywana jest na podstawie analizy wycinka pozyskanego w trakcie biopsji narządu. Analizie podlega poziom zmian martwiczo-zapalnych (*grading*) oraz stopień zaawansowania procesu włóknienia (*staging*). Do oceny zmian w obrazie histologicznym stosuje się następujące skale klasyfikacji zmian martwiczo-zapalnych:

- Knodella,

- Ishaka,
- zmodyfikowana skala Scheuera,
- METAVIR.

Skala Knodella

Jednym z pierwszych systemów oceny zmian histopatologicznych, który pozwalał na przypisanie konkretnej wartości punktowej, był wskaźnik aktywności histologicznej (*Histological Activity Index, HAI*) zaproponowany przez Knodella. Wg tej skali wycinki pobrane w czasie biopsji oceniane są w czterech kategoriach dotyczących martwicy kęsowej i przęsłowej, nasilenia zmian zapalno-martwiczych wewnątrz zrazików, intensywności nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych oraz włóknienia. Każdej z kategorii przyporządkowana jest określona ocena punktowa, aczkolwiek system punktacji nie jest ciągły. Wyniki z każdej kategorii są następnie sumowane w celu określenia HAI (Tabela 3). [22]

Tabela 3.
Skala oceny zmian w obrazie histologicznym wg Knodella [23]

I		II		III		IV	
Martwica okołowrotna z/bez tworzenia mostków	St.	Degeneracja międzyzrazikowa i ogniskowa martwica	St.	Zapalenie okołowrotne	St.	Włóknienie	St.
Brak martwicy	0	Brak degeneracji	0	Brak zapalenia wrotnego	0	Brak zwłóknienia	0
Łagodna częściowa martwica	1	Łagodna degeneracja (ciałka acydoofilne, balonowa degeneracja hepatocytów i/lub rozproszone ogniska martwicy w <1/3 zrazików lub węzłów)	1	Łagodne zapalenie (niewielka ilość leukocytów w <1/3 naczyń wrotnych)	1	Włóknienia obszarów wrotnych	1
Umiarkowana częściowa martwica (dotycząca <50% krążenia w większości naczyń wrotnych)	3	Umiarkowana degeneracja (1/3–2/3 zrazików lub węzłów)	3	Umiarkowane zapalenie (podwyższona ilość leukocytów w 1/3–2/3 naczyń wrotnych)	3	Włóknienie pomostowe	3
Wyraźna częściowa martwica (dotycząca >50% krążenia w większości naczyń wrotnych)	4	Wyraźna degeneracja (udział > 2/3 zrazików lub węzłów)	4	Wyraźne zapalenie (leukocyty gęsto rozmieszczone w >2/3 naczyń wrotnych)	4	Marskość wątroby	4
Umiarkowana częściowa martwica z tworzeniem martwicy pomostowej	5	–	–	–	–	–	–
Wyraźna częściowa martwica z tworzeniem martwicy pomostowej	6	–	–	–	–	–	–
Wielozrazikowa martwica	10	–	–	–	–	–	–

St. – stopień.

Użycie pełnej skali Knodella wiąże się z pewnymi ograniczeniami w związku z wykorzystaniem w jednym systemie oceny martwicy i zapalenia (ocena stopnia zmian, *grade* – kategorie I–III) oraz

zwłóknienia (ocena zaawansowania choroby, *stage* – kategoria IV). W związku z tym powstawały dodatkowe systemy i modyfikacje oryginalnej skali Knodella. [22]

Skala Ishaka

Skala zaproponowana przez Ishaka pozwala na dokonanie oceny stopnia zmian zapalno-martwiczych widocznych w obrazie histologicznym, w ciągłej 4- lub 6-punktowej skali, obejmującej różne kategorie zmian. Podobnie jak w skali Knodella wynik jest następnie sumowany, co pozwala na określenie stopnia zmian (*grade*). Skalę oceny zmian w obrazie histologicznym wg Ishaka przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Skala oceny zmian w obrazie histologicznym wg Ishaka [24]

Stopień	Okołowrotne i okołoprzegrodowe zapalenie (częściowa martwica)	Zlewna martwica	Ogniskowa martwica, apoptoza i zapalenie	Zapalenie obszarów wrotnych
0	Brak martwicy	Brak zmian martwiczych	Brak zmian	Brak zapalenia
1	Łagodna martwica	Ogniskowe zlewne zmiany martwicze	≤1 ognisko w 10-krotnym powiększeniu	Łagodne zapalenie wszystkich lub niektórych obszarów wrotnych
2	Łagodna/częściowa martwica (ogniskowa, większość obszarów wrotnych)	Zmiany martwicze niektórych obszarów strefy 3 pęcherzyków	2–4 ogniska w 10-krotnym powiększeniu	Umiarkowane zapalenie wszystkich lub niektórych obszarów wrotnych
3	Umiarkowana martwica (zmiany ciągłe w <50% obszarów wrotnych lub przegród)	Zmiany martwicze większości obszarów strefy 3 pęcherzyków	5–10 ognisk w 10-krotnym powiększeniu	Umiarkowane/wyraźne zapalenie wszystkich obszarów wrotnych
4	Poważna martwica (zmiany ciągłe w <50% obszarów wrotnych lub przegród)	Zmiany martwicze strefy 3 pęcherzyków i rzadkie tworzenie mostków wrotno-centralnych	>10 ognisk w 10-krotnym powiększeniu	Wyraźne zapalenie wszystkich obszarów wrotnych
5	–	Zmiany martwicze strefy 3 pęcherzyków z wieloma mostkami wrotno-centralnymi	–	–
6	–	Pełna martwica	–	–

Skala Scheuera

Skala zaproponowana przez Scheuera jest oparta na uproszczonej skali wykorzystywanej do oceny zmian w zapaleniu wywoływanym przez wirus typu D. System skupia się na określeniu tylko aktywności zapalnej – a nie zapalenia i jego skutków. Zapalenie oceniane jest osobno w obszarach wrotnych i w zrazikach. Skalę zaproponowaną przez Scheuera przedstawiono poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Skala oceny zmian w obrazie histologicznym wg Scheuera [25]

Stopień	Aktywność zapalna w obszarach wrotnych/okołowrotnych	Aktywność zapalna w zrazikach
0	Brak lub minimalna aktywność zapalna	Brak aktywności zapalnej
1	Zapalenie w obszarach wrotnych	Zapalenie bez martwicy
2	Łagodna częściowa martwica	Ogniskowa martwica lub ciała acydofilne
3	Umiarkowana częściowa martwica	Poważne ogniskowe uszkodzenia komórek
4	Poważna częściowa martwica	Uszkodzenia komórek w zrazkach obejmują martwicę pomostową

Skala METAVIR

Skala METAVIR określa stopień aktywności histologicznej wg 4-stopniowej klasyfikacji (0–3), natomiast ocena włóknienia wątroby dokonywana jest zgodnie z 5-stopniową klasyfikacją (0–4) (Tabela 6). [26]

Tabela 6.
Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg skali METAVIR [26]

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

Opracowano również skale pozwalające na ocenę stopnia zwłóknienia wątroby na podstawie obrazów tkanki pobranej w czasie biopsji wątroby. Istnieją również nieinwazyjne metody oceny zwłóknienia wątroby, takie jak testy oparte na badaniu krwi (np. APRI, Fibrotest, FIB4) lub ultradźwiękowe metody obrazowania (Fibroscan). [13]

Porównanie poszczególnych skal stosowanych do oceny stopnia zwłóknienia wątroby na podstawie materiału histologicznego przedstawiono poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Skale oceny zwłóknienia wątroby [24, 25]

Rodzaj zmian	Skala METAVIR	Skala Ishaka	Skala Scheuera
Włóknienie niektórych obszarów wrotnych	1	1	1
Włóknienie obszarów wrotnych / okołowrotnych	1	2	2
Tworzenie przegród wrotno-wrotnych	2	3	2
Tworzenie przegród wrotno-wrotnych i wrotno-centralnych	3	4	3
Przegrody z zaburzeniami struktury zrazików	4	5	3
Marskość	4	6	4

2.6. Epidemiologia

2.6.1. Dane światowe

Wirus HCV powodujący WZW C został zidentyfikowany i opisany w 1989 r. Według różnych badań liczba osób na całym świecie, będących nosicielami HCV, szacowana jest obecnie na 170 mln. [27, 28] Najwyższy odsetek osób zakażonych HCV obserwuje się w Azji Centralnej (5,4%), Zachodniej i Centralnej Afryce Subsaharyjskiej (odpowiednio 5,3% i 4,2%), Europie Wschodniej (3,3%), Północnej Afryce oraz na Bliskim Wschodzie (3,1%). Liczbę osób zakażonych w Europie ocenia się na 14 mln, przy czym rozpowszechnienie zakażeń wykazuje duże zróżnicowanie pomiędzy poszczególnymi krajami. [29] Dane przedstawione przez WHO wskazują, że przewlekła forma WZW C dotyczy 80 mln osób, co stanowi 1,1% światowej populacji. [30]

Większość przypadków zachorowań na WZW C związana jest z obecnością GT1 HCV, który odpowiada za około 46% przypadków zakażeń HCV na świecie. Mniejszą częstością występowania charakteryzują się pozostałe genotypy wirusa: GT3 (22%), GT2 (13%), GT4 (13%), GT6 (6%) i GT5 (1%). Zakażenia związane z nieokreślonym lub więcej niż 1 genotypem HCV stanowią 3% wszystkich infekcji. Najbardziej rozpowszechnionym podtypem jest GT1b, odpowiadający za 22% zakażeń. Częstość występowania poszczególnych genotypów HCV charakteryzuje się znacznym zróżnicowaniem w zależności od regionu geograficznego. Na obszarze Australii, obu Ameryk oraz Europy przeważa GT1 (53–71%), a jego podtyp GT1b występuje z częstością odpowiednio 16%, 26%, 39% i 50% wszystkich przypadków. W północnej części Afryki i Bliskiego Wschodu najwyższe rozpowszechnienie dotyczy GT4 HCV, natomiast na obszarze Azji GT3 (39%) i GT1 (36%). [29]

2.6.2. Dane polskie

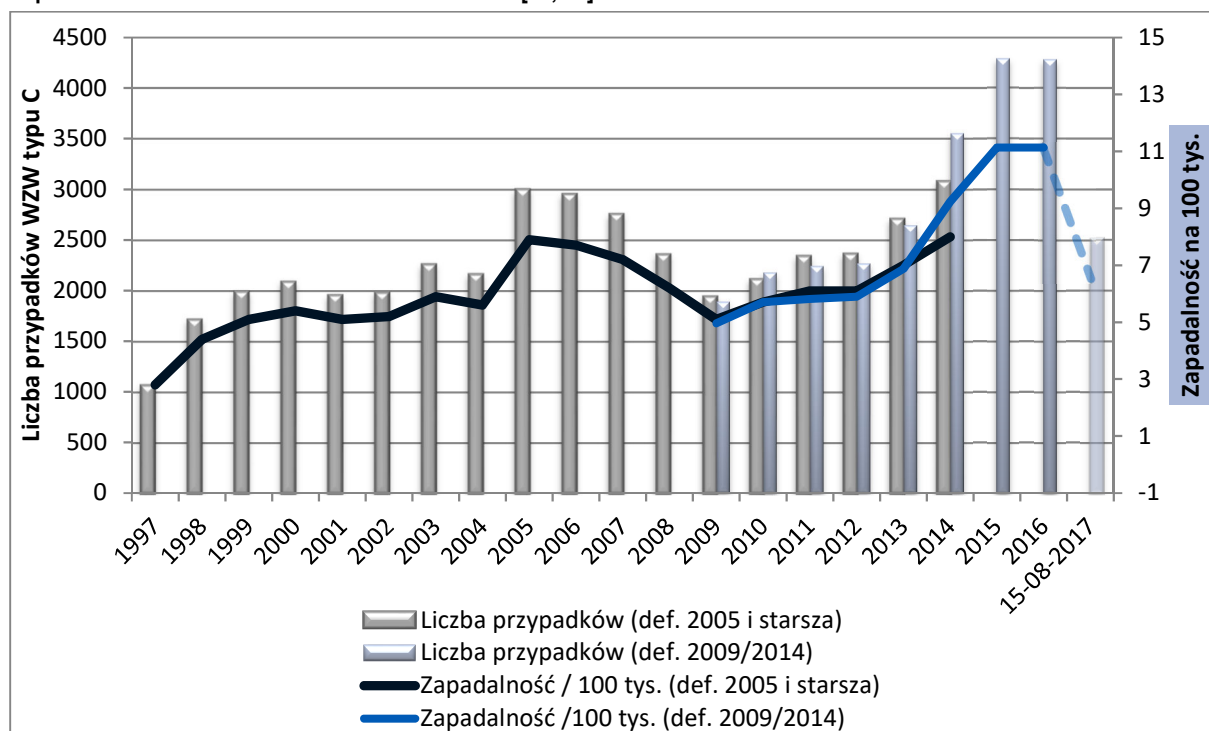
Najnowsze dane epidemiologiczne zostały przedstawione jako wynik projektu KIK/45 prowadzonego przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PHZ) współfinansowanego przez Szwajcarię. Badaniom, prowadzonym w latach 2012–2016, została

poddana losowo wybrana próba 23 tys. dorosłych osób. Obecność RNA HCV we krwi stwierdzono u 106 (0,47%) osób. Na tej podstawie oszacowano, że populacja z przewlekłym WZW C w Polsce wynosi około 165 tys. osób (127–190 tys.). Spośród grupy, u której stwierdzono dodatni wynik testu HCV, tylko 22,5% osób (29% mężczyzn i 16% kobiet) było wcześniej świadomych zakażenia. Obecność nierozpoznanych zakażeń oceniono na 0,4% całej populacji polskiej (0,5% dla mężczyzn i 0,3% dla kobiet). W oparciu o te dane można wnioskować, że 125 tys. osób w Polsce nie jest świadomych swego zakażenia. [31]

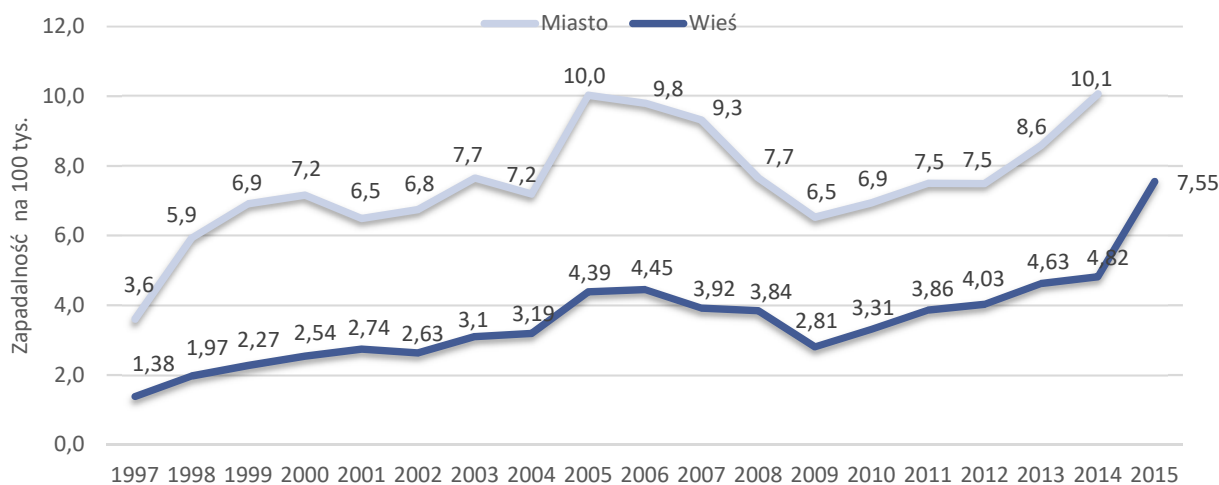
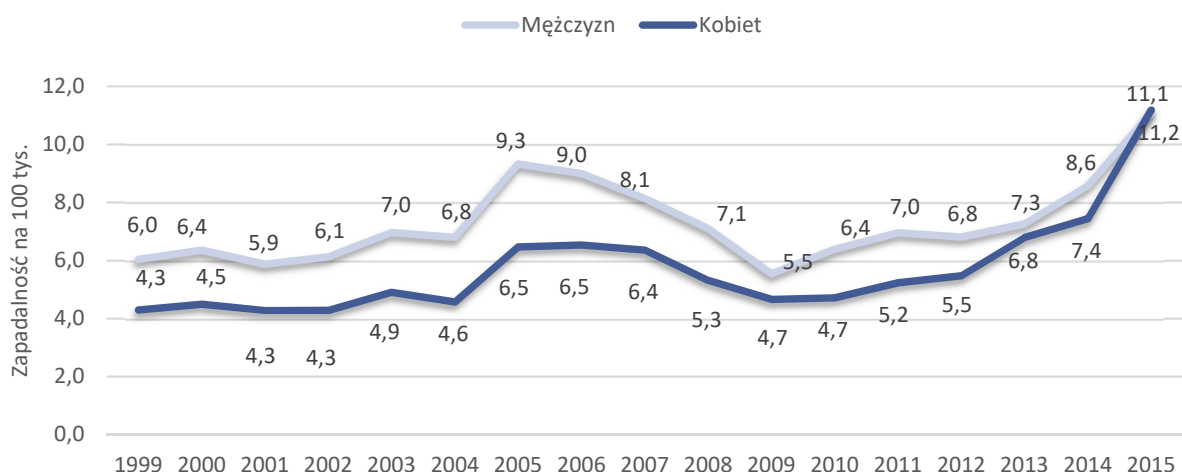
Szczegółowe dane dotyczące zachorowań na WZW C gromadzone są od 1997 roku w ramach systemu nadzoru epidemiologicznego EPIMELD. [32] Meldunki epidemiologiczne pochodzące z systemu udostępniane są przez Polskie Towarzystwo Higieniczne (PTH) oraz Główny Inspektorat Sanitarny (GIS). Obejmują dane o liczbie zakażeń oraz liczbie hospitalizacji związanych z WZW C. Na przestrzeni lat sposób definiowania choroby na potrzeby nadzoru epidemiologicznego zmieniał się kilkakrotnie. W latach 1997–2005 nieformalnie obowiązywała diagnostyka na podstawie objawów klinicznych oraz badań laboratoryjnych (obecność przeciwciał anti-HCV oraz materiału genetycznego RNA HCV). Definicja formalnie została uznana za obowiązującą na terenie całej Unii Europejskiej w 2005 r. Natomiast w okresie późniejszym (od 2009 r.) zaczęto rejestrować przypadki WZW C wyłącznie w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych (obecność RNA HCV lub przeciwciał anti-HCV). Dla zapewnienia porównywalności danych z różnych okresów, w latach 2009–2014 r. rejestrowano zachorowania zgodnie z dwiema definicjami – z 2005 i 2009 r. [33–36] W roku 2014 zaktualizowano definicję wprowadzając dodatkowe kryterium, jakim jest obecność antygenu rdzeniowego HCV-core. [36, 37] Jednakże z uwagi na małą popularność testowania w kierunku obecności tego antygenu w Polsce, można przyjąć, że definicje z 2009 i 2014 r. w praktyce są ze sobą zgodne. [38]

Łącznie w całym okresie rejestrowania zakażeń (tj. od 1997 do 15.08.2017 r.) odnotowano ponad 50 tys. przypadków zachorowań na WZW C w Polsce. Najniższa ich liczebność przypadła na lata 1997–2004, kiedy to rejestrowano średnio 1899 przypadków rocznie (1064–2157), a zachorowalność mieściła się w zakresie 2,6–5,6 / 100 tys. osób. W kolejnych latach (2005–2007) obserwowano skokowy wzrost liczby chorych do prawie 3 tys. przypadków w ciągu roku (2753–2997), przy średniej zachorowalności 7,6 / 100 tys. osób (7,2–7,9 / 100 tys.). [32] Przyrost ten najprawdopodobniej był spowodowany wzrostem świadomości pacjentów oraz nasileniem działań Inspekcji Sanitarnej, jak również niewielkim spadkiem liczby zgonów spowodowanych WZW C. [32, 39–42]. W latach 2008–2013 obserwowano spadkowy trend rozpoznawalności WZW C, ze średnią roczną częstością utrzymującą się na poziomie 2,3 tys. osób. W 2015 r. zarejestrowano najwyższą, jak do tej pory, liczbę nowych przypadków WZW C wynoszącą 4,28 tys. osób, odpowiadającą rozpoznawalności równej 11,14 / 100 tys. Wartości stwierdzone w kolejnym roku były bardzo zbliżone (4,28 tys. przypadków, zachorowalność 11,13/100 tys.). Potwierdzeniem utrzymywania się trendu są tegoroczne statystyki. W okresie sięgającym do połowy 8 miesiąca 2017 r. stwierdzono tylko o 8% mniejszą liczbę przypadków (2510) w porównaniu z analogicznym okresem ubiegłego roku (Wykres 1). [43, 44]

Wykres 1.
Zapadalność na WZW C w latach 1997–15.08.2017 [32, 45]



Profil zachorowalności w Polsce różni się w zależności od płci, wieku oraz miejsca zamieszkania. Od początku okresu raportowania przez NIZP-PZH obserwuje się niższą zapadalność na WZW C w rejonach wiejskich w porównaniu z miejskimi oraz niższą zachorowalność wśród kobiet w porównaniu z mężczyznami (Wykres 2; Wykres 3). Obserwowane są również różnice w zachorowalności w poszczególnych rejonach kraju. Według najnowszych danych, w zeszłym roku najwyższą zachorowalność obserwowano w województwach kujawsko-pomorskim, lubuskim, łódzkim (20,00; 16,02; 15,75 na 100 tys. mieszkańców), natomiast najniższą na terenie województw małopolskiego, opolskiego i podkarpackiego (7,35; 7,04; 4,89 na 100 tys. mieszkańców). [32]

Wykres 2.**Zapadalność na WZW C w populacji zamieszkującej tereny wiejskie i miejskie w Polsce w latach 1997–2015 (meldunki EPIMELD – biuletyny roczne) [32]****Wykres 3.****Zapadalność na WZW C w populacji kobiet i mężczyzn w Polsce w latach 1999–2015 (meldunki EPIMELD – biuletyny roczne) [32]**

Kryteria diagnostyczne stosowane obecnie w raportach epidemiologicznych nie wprowadzają jednoznacznego podziału na postać ostrą i przewlekłą WZW C. Skutkiem jest brak możliwości uzyskania szczegółowych danych na temat nowych przypadków zachorowań na przewlekłe WZW C. Za najbardziej wiarygodne źródło danych określających wielkość populacji pacjentów spełniających warunki kwalifikacji do programu lekowego (rozpoznanie WZW C, oznaczenie HCV RNA, odpowiednie markery progresji zapalenia) uważa się raporty na temat liczby świadczeń realizowanych w ramach tego programu. W pierwszym półroczu 2013 r. do programu kwalifikowano średnio ok. 786 osób w ciągu miesiąca. Liczba pacjentów poddanych terapii w ciągu całego 2013 r. wyniosła 7111. [43, 44] W analogicznym okresie kolejnego roku wartości te wynosiły średnio 830 osób w miesiącu i 7092 w ciągu 12 miesięcy. [46, 47] Z początkiem lipca 2015 r. wszedł w życie nowy program lekowy

zawierający terapie bezinterferonowe. Liczba chorych biorących udział w tym programie w 2015 r. wyniosła 2476 osób. Jednocześnie 5440 pacjentów zostało zakwalifikowanych do programów leczenia terapiami zawierającymi interferony. Łącznie w 2015 r. terapiom przeciw HCV zostało poddanych 7916 osób, z czego 31,28% stanowiły osoby leczone terapiami bezinterferonowymi. [48, 49] W 2016 r. zanotowano nie tylko wzrost ogólnej liczby leczonych osób (10 469), ale przede wszystkim wzrost popularności terapii bezinterferonowej, którą zastosowano u około 83% pacjentów. [50] Należy podkreślić, iż do programu leczenia terapiami bezinterferonowymi kwalifikowano zarówno nowe przypadki zachorowań, jak również pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszych terapii oraz osoby zdiagnozowane w poprzednich latach i spełniające warunki zakwalifikowania do terapii. Dane dotyczące liczby osób leczonych w ramach programów terapeutycznych / lekowych w latach 2011–2016 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
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

TPZ – Terapeutyczny Program Zdrowotny; PL – Program Lekowy

Raporty pochodzące z Narodowego Funduszu Zdrowia nie uwzględniają pacjentów chorych z przewlekłym WZW C, którzy nie zostali poddani leczeniu z uwagi na oczekiwanie na terapię. Według informacji zawartych w Ogólnopolskim Informatorze o Czasie Oczekiwania na Świadczenia Medyczne z dnia 06.07.2017 r., liczba pacjentów oczekujących na leczenie w ramach programów lekowych dotyczących terapii WZW C wynosiła około 9 tys.

2.6.3. Włóknienie wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW C

Dane epidemiologiczne odnoszące się do rozpowszechnienia poszczególnych stopni włóknienia wątroby u osób cierpiących na przewlekłe WZW C w populacji polskiej są dość ograniczone. Na podstawie aktualnych danych pochodzących z retrospektywnego badania (Pierucka 2016) obejmującego 845 nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłym WZW C, można wnioskować, że u większości z nich (81%) stwierdza się brak lub łagodniejsze postacie włóknienia wątroby odpowiadające stopniom 0–2 w skali Scheuera. Z kolei zaawansowane włóknienie lub marskość wątroby, odpowiadające stopniom 3 i 4, zaobserwowano u 19,3% osób, w tym u 6,4% pacjentów stwierdzono marskość wątroby (stopień 4. w skali Scheuera). [51]

Dane pochodzące z przeglądu systematycznego Thein 2008, którego celem było oszacowanie ryzyka progresji zmian histopatologicznych u pacjentów z przewlekłym WZW C potwierdzają wyniki uzyskane w populacji polskiej. Do przeglądu włączono 111 badań uwzględniających łącznie 33 121 pacjentów z przewlekłym WZW C. U 95% pacjentów przeprowadzono biopsję wątroby, a stan wątroby został poddany ocenie za pomocą skali METAVIR. Brak włóknienia (stopień F0) stwierdzono u 17% osób,

z kolei zwłóknienie w poszczególnych stopniach stwierdzono u 35% (F1), 22% (F2), 14% (F3) oraz 12% (F4). [17]

Dane przedstawione w pozostałych badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej dotyczą chorych uprzednio poddanych terapiom przeciw HCV (w tym leczonych nieskutecznie) lub zakwalifikowanych do leczenia. Rozpowszechnienie poszczególnych stopni zwłóknienia w tak zdefiniowanej grupie osób było odmienne od obserwowanego w pracy Pierucka 2016, obejmującej populację z nowo rozpoznany WZW C. W populacji uprzednio leczonej przeciw HCV, bądź zakwalifikowanej do terapii brak włóknienia stwierdzano u niewielkiego odsetka chorych, przy jednocześnie znacznie wyższym udziale stopni F3 i F4 w porównaniu z populacją z nowo rozpoznany WZW C (Tabela 9). [52–54]

Szczegółowe wyniki dotyczące rozpowszechnienia stopni zwłóknienia wątroby w poszczególnych pracach przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Udział poszczególnych stopni zwłóknienia w populacji

Badanie	Metodyka (populacja)	Stopień zwłóknienia				
		F0	F1	F2	F3	F4
Pierucka 2016 ^a [51]	badanie epidemiologiczne (nowo rozpoznani)	21,3%	36,1% ^c	23,3% ^d	11,0% ^e	8,3% ^f
Flisiak 2016 ^b [52]	rejestr (leczeni DAA)	2,0%	10,2%	14,1%	15,6%	58,0%
Kozielewicz 2015 [54]	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 [53]	obserwacyjne (leczeni IFN)	4,0%	29,3%	33,3%	19,2%	14,1%
Thein 2008 ^b [17]	przeгляд systematyczny	17%	35%	22%	14%	12%

a) Skala Schauera.

b) Skala METAVIR.

c) Wynik obejmuje stopień F1 oraz stopień określony w badaniu jako pośredni F0/1.

d) Wynik obejmuje stopień F2 oraz stopień określony w badaniu jako pośredni F1/2.

e) Wynik obejmuje stopień F3 oraz stopień określony w badaniu jako pośredni F2/3.

f) Wynik obejmuje stopień F4 oraz stopień określony w badaniu jako pośredni F3/4.

2.6.4. Rozpowszechnienie genotypów HCV w populacji polskiej

Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych genotypów HCV w Polsce zostały zebrane w ramach badania kwestionariuszowego EpiTer. Analizie poddano wyniki pochodzące z 29 ośrodków diagnostycznych mieszczących się w 15 województwach, obejmujące populację 9800 pacjentów z WZW C zdiagnozowanych w okresie od 2013 do 2016 r. [55] Zgodnie z raportem, czynnikiem odpowiadającym za 85% przypadków zakażeń był HCV o GT1, przy czym dominował podtyp GT1b (81,7%). Obecność GT3 HCV stwierdzono u 11,3%, GT4 u 3,5%, natomiast GT2 u 0,2% pacjentów. Genotypy 5 i 6 raportowano u pojedynczych pacjentów (0,1%). W porównaniu z rokiem 2003,

obserwowano wzrost udziału zakażeń HCV o GT1, przy jednoczesnym spadku częstości występowania GT3 i GT4 (Tabela 10). [56, 57]

Tabela 10.
Zestawienie wyników różnych badań na temat rozpowszechnienia różnych genotypów HCV w Polsce

Badanie	Okres zbierania danych	Rozpowszechnienie genotypu (%)					
		1	2	3	4	5	6
EpiTer [55]	2013–2016	85,6%	0,2%	11,3%	3,5%	0,0%	0,1%
Gowin 2016 [56]	bd	85,3%	0,1%	9,6%	4,2%	0,0%	0,0%
Panasiuk 2012 [57]	2011–2012	84,9%	0,0%	8,4%	4,7%	0,0%	0,1%

2.6.5. Śmiertelność

Analiza przyczyn zgonów zebranych w rocznikach epidemiologicznych publikowanych przez GUS w okresie od 1997 r. do 2015 r., wskazuje na niski wskaźnik śmiertelności (0,01–0,03/100 tys. osób) spowodowanej ostrą formą WZW C. Liczba zgonów z powodu ostrego WZW C w latach 1997–2015 mieściła się w przedziale 2–12 osób w skali roku. W odniesieniu do śmiertelności spowodowanej przewlekłą formą choroby sytuacja wygląda odmiennie. Liczba zgonów osiągała w tym wypadku dużo wyższy poziom, dodatkowo obserwuje się stałą tendencję wzrostową. O skali problemu świadczyć może fakt, że w 1997 r. zanotowano tylko kilkanaście zgonów, w 2003 r. ich liczba przekroczyła 100, w 2008 r. osiągnęła poziom 150, w 2012 r. – 208. W 2015 r. odnotowano najwyższą śmiertelność w całym okresie rejestracji danych – 235 zgonów (Tabela 11).

Tabela 11.
Liczba zgonów spowodowanych zachorowaniem na formę przewlekłą i ostrą HCV Polsce w latach 1997–2015 [58]

Rok	Przewlekłe WZW C		Ostre WZW C	
	Liczba zgonów	Umieralność [100 tys. osób]	Liczba zgonów	Umieralność [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

Rok	Przewlekłe WZW C		Ostre WZW C	
	Liczba zgonów	Umieralność [100 tys. osób]	Liczba zgonów	Umieralność [100 tys. osób]
2008	150	0,39	5	0,01
2009	80	0,21	2	0,01
2010	159	0,42	8	0,02
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

Głównym celem leczenia WZW C jest eliminacja wirusa z organizmu, zahamowanie lub cofnięcie się zmian histopatologicznych, redukcja ryzyka rozwoju HCC oraz przeniesienia infekcji na inną osobę. [15]

Uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej, którą ocenia się poprzez pomiar stężenia HCV RNA we krwi, jest miarą skuteczności terapii. Leczenie uważa się za skuteczne, jeżeli po 12 tyg. (rzadziej po 24 tyg.) od jego zakończenia nie stwierdza się obecności HCV RNA w surowicy krwi – stanowi to tzw. trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR). W praktyce klinicznej ocenia się również pośrednie odpowiedzi mierzone na określonych etapach trwania terapii, które pozwalają określić podatność pacjenta na leczenie, prognozowanie szans uzyskania SVR oraz wprowadzenie ewentualnych modyfikacji terapii. Szczegółowe zestawienie definicji odpowiedzi wirusologicznej w leczeniu WZW C przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Definicje odpowiedzi wirusologicznej w leczeniu WZW C [15, 59]

	Odpowiedź	Definicja
RVR	Szybka odpowiedź wirusologiczna	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 4. tyg. leczenia
EOT	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w momencie zakończenia terapii
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 12. lub 24. tyg. po zakończeniu terapii
	Przełom wirusologiczny	Ponowne pojawienie się wirerii w trakcie terapii

Odpowiedź	Definicja
Nawrót	Pojawienie się wiremii po etapie niewykrywalnego poziomu HCV RNA po zakończeniu leczenia
Brak odpowiedzi	Wykrywalna wiremia HCV RNA w trakcie leczenia

2.7.2. Strategie terapeutyczne

Przez długi czas standardem postępowania terapeutycznego w leczeniu WZW C była nieswoista terapia dwulekowa interferonem pegylowanym alfa w skojarzeniu z rybawiryną (PegIFN α +RBV). IFN odpowiada za odpowiedź przeciwwirusową organizmu, natomiast RBV działa przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA, przy czym efekt działania RBV nie występuje w monoterapii. Z terapią tą związane były liczne ograniczenia wynikające przede wszystkim z niekorzystnego profilu bezpieczeństwa oraz stosunkowo niskiej skuteczności, w szczególności u pacjentów zainfekowanych GT1 HCV z wariantem TT genu dla interleukiny 28B. [60, 61]

W ostatnich latach wprowadzono szereg nowych leków o bezpośredniej aktywności przeciwwirusowej (DAA), których mechanizm działania polega na bezpośredniej ingerencji w proces namnażania się wirusa, co zwiększa efektywność terapii oraz przyczynia się do skrócenia czasu jej trwania. Do najważniejszych grup nowych technologii stosowanych w leczeniu WZW C należą inhibitory proteazy NS3/NS4A, inhibitory RNA-zależnej polimerazy NS5B oraz inhibitory proteazy NS5A. Szczegółowe informacje na temat leków stosowanych obecnie w terapii WZW C przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Leki przeciw HCV

Kategoria leku	Klasa / mechanizm działania	Lek	Rejestracja UE	Refundacja	
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA)	Inhibitory proteazy NS3/4 A Hamują 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.	Boceprewir (BOC)	18.07.2011 r.	NIE	
		Telaprewir (TVR)	19.09.2011 r. ^a	NIE	
		Asunaprewir (ASV)	brak	TAK, PL B.71.	
		Grazoprewir (GZR)	22.07.2016 r.	TAK, PL B.71.	
		Parytaprewir (PTV)	15.01.2015 r.	TAK, PL B.71.	
		Symeprewir (SIM)	14.05.2014 r.	TAK, PL B.2.	
		Glekaprewir (GLE)	26.07.2017 r.	NIE	
		Inhibitory RNA-zależnej polimerazy NS5B Hamują namnażanie wirusa w komórkach wątroby poprzez inhibicję polimerazy mającej podstawowe znaczenie w replikacji wirusa, jednocześnie nie wpływając na działanie aktywności polimeraz gospodarza.	Dazabuwir (DSV)	15.01.2015 r.	TAK, PL B.71.
			Sofosbuwir (SOF)	16.01.2014 r.	TAK, PL B.71.
	Inhibitory proteazy NS5A Mechanizm ich działania nie został do końca poznany; proteaza HCV NS5A ma kluczowe znaczenie podczas replikacji RNA i formowania		Daklataswir (DCV)	22.08.2014 r.	TAK, PL B.71.
			Elbaswir (EBR)	22.07.2016 r.	TAK, PL B.71.
		Ledipaswir (LDV)	17.11.2014 r.	TAK, PL B.71.	

Kategoria leku	Klasa / mechanizm działania	Lek	Rejestracja UE	Refundacja
	wirionów HCV.	Ombitaswir (OBV)	15.01.2015 r.	TAK, PL B.71.
		Welpataswir (VEL)	06.07.2016 r.	NIE
		Pibrentaswir (PIB)	26.07.2017 r.	NIE
Interferony	Peg-IFNα / PegIFNα wytwarzany jest metodami inżynierii genetycznej, poprzez sprzężenie z gl kołem polietylenowym. PegIFNα posiada właściwości przeciwwirusowe charakterystyczne dla ludzkiego IFNα2a, będącego cytokiną produkowaną głównie przez leukocyty, fibroblasty oraz limfocyty T. PegIFNα wykazuje działanie immunomodulujące, przeciwwirusowe i antyproliferacyjne.	Peg-IFNα-2a	20.06.2002 r.	TAK, PL B.2.
		Peg-IFNα-2b	09.03.2000 r.	TAK, PL B.2.
Inne	Rybawiryna / RBV jest syntetycznym analogiem nukleozydowym wykazującym aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Dokładny mechanizm działania RBV nie został poznany. Lek nie hamuje swoistych enzymów wirusa WZW C ani jego repl kacji, natomiast w połączeniu z innymi lekami przeciw HCV (IFN / Peg-IFN) zwiększa ich skuteczność.	Rybawiryna (RBV)	07.05.1999 r.	TAK, PL B.2.

a) Produkt leczniczy bez ważnego dopuszczenia do obrotu na terenie Unii Europejskiej

Wymienione powyżej leki stosowane są w różnych kombinacjach, obejmujących zwykle 2 leki z różnych grup terapeutycznych. Ma to na celu, między innymi, uniknięcie wyselekcjonowania szczepów opornych wirusa. Niektóre schematy terapeutyczne DAA charakteryzuje swoistość genotypowa manifestująca się różną skutecznością przeciwwirusową w zależności od genotypu wirusa. W ostatnim czasie pojawiły się terapie, których wysoka skuteczność została potwierdzona u wszystkich chorych zakażonych HCV, niezależnie od genotypu wirusa. Należą do nich SOF/VEL oraz niedawno zarejestrowany produkt leczniczy zawierający GLE/PIB. Zestawienie schematów zarejestrowanych w terapii dorosłych z WZW C z uwzględnieniem wskazań do stosowania przedstawiono poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Zestawienie leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW C dopuszczonych do obrotu w Polsce

Podstawowy schemat	Schemat	Wskazanie rejestracyjne
SOF/LDV (Harvoni) [62]	SOF/LDV 8 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • GT1 HCV • Pacjenci uprzednio nieleczeni / bez marskości wątroby
	SOF/LDV 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • GT1, 4–6 HCV • Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby
	SOF/LDV+RBV 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • GT1, 4–6 HCV • Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / z marskością wątroby (w tym również niewyrównaną)
	SOF/LDV 24 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • GT1, 4–6 HCV – pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / z marskością wątroby (w tym również niewyrównaną) • GT3 HCV – pacjenci z wyrównaną marskością wątroby i (lub) uprzednio leczeni

Podstawowy schemat	Schemat	Wskazanie rejestracyjne
GZR/EBR (Zepatier) [63]	GZR/EBR 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> GT1 lub 4 HCV pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby
	GZR/EBR 16 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> schemat można rozważyć u pacjentów, u których początkowe miano RNA HCV wynosi >800 000 j.m./mL (u zakażonych GT4 HCV) i (lub) z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A, powodujących co najmniej 5-krotne zmniejszenie aktywności EBR
DCV+SOF (Daklinza) [64]	DCV+SOF 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> GT1, 3 lub 4 HCV Pacjenci bez marskości wątroby
	DCV+SOF+RBV 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> GT1 lub 4 HCV pacjenci z marskością wątroby (CTP A lub B)
	DCV+SOF 24 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> GT1 lub 4 HCV pacjenci z marskością wątroby (CTP A lub B)
	DCV+SOF±RBV 24 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> GT1 lub 4 HCV – pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby (CTP C) GT3 HCV – pacjenci z marskością wątroby
OBV/PTV/r+DSV (Viekirax) [65]	OBV/PTV/r+DSV 8 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> GT1b HCV pacjenci uprzednio nieleczeni z minimalnym do umiarkowanego zwłóknieniem wątroby
	OBV/PTV/r+DSV 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> GT1b HCV pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby
	OBV/PTV/r+DSV+RBV 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> GT1a HCV pacjenci uprzednio leczeni lub nieleczeni / bez marskości wątroby
	OBV/PTV/r+DSV+RBV 24 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> GT1a HCV pacjenci uprzednio leczeni lub nieleczeni / z wyrównaną marskością wątroby
OBV/PTV/r (Viekirax) [65]	OBV/PTV/r 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> GT4 HCV pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby
SOF/VEL (Eplusa) [66]	SOF/VEL 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> GT1, 2, 4–6 HCV pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby (w tym również niewyrównaną)
	SOF/VEL±RBV 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> GT3 HCV pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / z wyrównaną marskością wątroby
GLE/PIB (Maviret) [67]	GLE/PIB 8 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> GT1, 2, 4–6 HCV – pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości GT3 HCV – pacjenci uprzednio nieleczeni / bez marskości
	GLE/PIB 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> GT1, 2, 4–6 HCV – pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / z marskością wątroby GT3 HCV – pacjenci uprzednio nieleczeni / z marskością wątroby
	GLE/PIB 16 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> GT3 HCV Pacjenci uprzednio leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby
SOF+RBV (Sovaldi) [68]	SOF+RBV 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> GT2 HCV pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby

Podstawowy schemat	Schemat	Wskazanie rejestracyjne
	SOF+RBV 24 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • GT1, 3, 4–6 HCV • pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby
SOF+PegIFN+RBV (Sovaldi) [68]	SOF+PegIFN+RBV 12 ^a tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • GT1, 3, 4–6 HCV • pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby

a) Należy rozważyć ewentualne wydłużenie czasu trwania leczenia do 24 tygodni; zwłaszcza w przypadku tych podgrup, w których występuje jeden lub kilka czynników historycznie powiązanych z mniejszymi odsetkami odpowiedzi na terapię oparte na IFN (np. zaawansowane zwłóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL28B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie PegIFN i RBV).

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

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C skuteczność terapii przeciwwirusowej oceniana jest najczęściej poprzez oszacowanie odsetka osób uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR), zdefiniowaną jako niewykrywalny HCV RNA po 12 lub 24 tyg. od momentu zakończenia leczenia. SVR stanowi zastępczy punkt końcowy, opierający się wyłącznie na pomiarach laboratoryjnych wskazujących na trwałą eliminację wirusa z organizmu. Jednocześnie SVR nie odzwierciedla bezpośredniego wpływu terapii na stan zdrowia lub poprawę jakości życia chorego. Niemniej oszacowanie odsetka pacjentów uzyskujących SVR stanowi rekomendowany przez Europejską Agencję Leków (EMA) pierwszorzędowy punkt końcowy w próbach klinicznych dotyczących oceny skuteczności nowych terapii przeciw HCV i w praktyce stosowany jest do oceny krótkoterminowych efektów leczenia przewlekłego WZW C. [15, 59]

Zidentyfikowano 5 opracowań zbiorczych ukierunkowanych na ocenę zależności pomiędzy uzyskaniem SVR a wpływem na poprawę jakości życia, zmniejszeniem ryzyka powikłań wątrobowych oraz redukcją śmiertelności. W trzech pracach (Morgan 2013, Singal 2010, Smith-Palmer 2015) oceniano wpływ SVR na ryzyko powikłań odległych, takich jak: HCC, niewyrównana funkcja wątroby, czy zgon z przyczyn wątrobowych. W pracy Simmons 2015 oceniano wpływ uzyskania SVR na ryzyko zgonu niezależnie od jego przyczyny, z kolei w opracowaniu Bernstein 2002 zależność pomiędzy SVR a jakością życia. [69–73]

W przeglądzie systematycznym Morgan 2013 oceniano zależność pomiędzy uzyskaniem SVR a ryzykiem wystąpienia HCC. Wynik metaanalizy 12 badań obserwacyjnych uwzględniających łącznie ponad 25 tys. pacjentów wskazuje, że uzyskanie SVR w stosunku do braku SVR w sposób istotny statystycznie redukuje ryzyko rozwoju HCC niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby (HR = 0,24 [0,18; 0,31]). Podobną zależność obserwowano u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby (HR = 0,23 [0,16; 0,35]). [69]

Analogiczne wyniki uzyskano w przeglądzie Singal 2010 obejmującym 26 badań kohortowych. Metaanaliza wykazała, że grupa uzyskująca SVR w porównaniu z grupą bez SVR charakteryzuje się istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia powikłań WZW C, w tym HCC (RR = 0,21 [0,16;

0,27]), niewyrównanej funkcji wątroby (RR = 0,16 [0,04; 0,59]) oraz zgonu związanego z chorobą wątroby (RR = 0,23 [0,10; 0,52]). [70] Podobnie 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). [71]

W pracy Simmons 2015 analizowano wpływ uzyskania SVR na 5-letnią śmiertelność ogólną. Do przeglądu włączono 31 badań obejmujących łącznie 33 360 pacjentów, z medianą okresu obserwacji wynoszącą 5,4 roku. Metaanaliza wyników wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka 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]), u chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby (HR = 0,26 [0,18; 0,74]), a także u chorych z jednoczesną infekcją HIV i HCV (HR = 0,21 [0,10; 0,45]). [72]

Zestawienie najważniejszych wyników zidentyfikowanych opracowań zbiorczych przedstawiono poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Zależność pomiędzy wystąpieniem SVR a powikłaniami późnymi WZW C

Powikłanie	Liczba pacjentów	Populacja	SVR vs non-SVR	Badanie
HCC	25 497	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	HR = 0,24 [0,18; 0,31]	Morgan 2013 [69]
	2649	WZW C z zaawansowaną niewydolnością wątroby	HR = 0,23 [0,16; 0,35]	
	8390	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	RR = 0,21 [0,16; 0,27]	Singal 2010 [70]
	2446	WZW C z zaawansowaną niewydolnością wątroby	RR = 0,32 [0,23; 0,44]	
Niewyrównana funkcja wątroby	2430	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	RR = 0,16 [0,04; 0,59]	Singal 2010 [70]
	1571	WZW C z zaawansowaną niewydolnością wątroby	RR = 0,19 [0,10; 0,37]	
Zgon z przyczyn wątrobowych	7006	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	RR = 0,23 [0,10; 0,52]	Singal 2010 [70]
	1571	WZW C z zaawansowaną niewydolnością wątroby	RR = 0,13 [0,06; 0,27]	
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	19 332	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	HR = 0,50 [0,37; 0,67]	Simmons 2015 [72]
	2690	WZW C z zaawansowanym zwłóknieniem lub marskością wątroby	HR = 0,26 [0,18; 0,74]	
	2104	Pacjenci z koinfekcją HIV/HCV	HR = 0,21 [0,10; 0,45]	

W opracowaniu Bernstein 2002 analizowano zależność pomiędzy uzyskaniem SVR a jakością życia ocenianą przy pomocy kwestionariusza SF-36 na podstawie wyników *post hoc* z 3 badań RCT.

Wykazano, że uzyskanie SVR w znamienny statystycznie sposób poprawia wszystkie analizowane komponenty jakości życia w porównaniu z chorymi bez SVR, zarówno w populacji ogólnej, jak również wśród pacjentów z marskością lub zwłóknieniem wątroby (Tabela 16). [73]

Tabela 16.
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 obowiązującej praktyki klinicznej w terapii przewlekłego WZW C przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej oraz strony towarzystw i organizacji zajmujących się opracowywaniem wytycznych, w szczególności zajmujących się tematyką związaną z HCV. Z uwagi na bardzo dynamiczny rozwój nowych terapii HCV oraz dopuszczenie do obrotu w ostatnim czasie szeregu produktów leczniczych, przeszukanie ograniczono czasowo do najbardziej aktualnych opracowań, opublikowanych w ciągu ostatnich 2 lat. W drodze przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 6 dokumentów zawierających aktualne zalecenia dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego. Zestawienie odnalezionych opracowań wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii przewlekłego WZW C

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Rekomendacje polskie			
PGE HCV (Polska Grupa Ekspertów HCV)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2017	[15]
Rekomendacje zagraniczne			
AASLD / IDSA (American Association for the Study of Liver Disease/Infectious Diseases Society of America)	Zalecenia terapeutyczne dotyczące diagnostyki, postępowania i leczenia WZW C	2017	[74]
DVA (Department of Veterans Affairs)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2017	[75]
GESA (Gastroenterological Society of Australia)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2017	[76]
EASL (European Association for the Study of Liver)	Zalecenia postępowania w WZW C	2016	[77]
WHO (World Health Organisation)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2016	[78]

3.1. Cel terapii

Zgodnie z wytycznymi 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, HCC i zgonu), jak również do ograniczenia ryzyka zakażenia innych osób.

3.2. Kwalifikacja do leczenia

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi wszyscy pacjenci z przewlekłym WZW C powinni otrzymać terapię przeciwwirusową.

We wszystkich dokumentach, w tym PGE HCV podkreślono, iż do leczenia kwalifikują się pacjenci bez względu na stopień zwłóknienia wątroby, przy czym zaawansowane zwłóknienie stanowi wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia terapii.

W przypadku ograniczonego dostępu do skutecznej terapii w pierwszej kolejności rekomenduje się leczenie chorych, których stan zdrowia może ulec szybkiemu pogorszeniu z uwagi na ryzyko rozwoju powikłań. Według polskich ekspertów (PGE HCV 2017) do tej grupy chorych należą m.in. pacjenci, u których występuje:

- marskość wątroby (F4),
- szybko postępujące włóknienie wątroby,
- pozawątrobowa manifestacja zakażenia HCV,
- przewlekła choroba nerek,
- wskazanie do transplantacji wątroby lub nawrót choroby po przeszczepieniu organu.

Z kolei rozpoczynanie terapii przeciwwirusowej nie jest zalecane u chorych z krótkim oczekiwanym czasem przeżycia spowodowanym chorobami towarzyszącymi niezwiązanymi z HCV.

3.3. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwwirusowego

3.3.1. Zalecenia PGE HCV 2017

Wytyczne polskich ekspertów w terapii pacjentów zakażonych GT1 HCV uprzednio nieleczonych lub leczonych terapią dwulekową PegIFN α +RBV bądź trójlekową zawierającą BOC lub TVR i PegIFN α +RBV, jako terapię z wyboru, rekomendują schemat OBV/PTV/r+DSV, bądź SOF/LDV, do których w niektórych przypadkach należy dołączyć RBV (Tabela 18). Do innych zalecanych schematów terapeutycznych należą GZR/EBR oraz VEL/SOF. Pacjenci z GT1b HCV uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo bez marskości wątroby mogą również otrzymać terapię DCV+ASV.

U pacjentów zainfekowanych GT2 HCV terapią z wyboru jest schemat VEL/SOF, który można stosować niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby, zarówno u pacjentów uprzednio nieleczonych jak i w przypadku powtórnego leczenia przeciwwirusowego. U chorych z niewyrównaną marskością wątroby zaleca się dodanie do schematu RBV. Terapią drugiego rzutu u pacjentów zakażonych GT2 HCV, wymienianą w dokumencie, jest schemat zawierający SOF i RBV.

Rekomendowanym schematem w leczeniu pacjentów z GT3 HCV jest 12-tygodniowa terapia VEL/SOF, do której w przypadku chorych z marskością wątroby zaleca się dodanie RBV. Jako opcję

alternatywną eksperci wskazują trójlekowe połączenie SOF+PegIFN α +RBV, podkreślając jednocześnie ograniczenia związane z tą terapią (niekorzystny profil bezpieczeństwa, liczne przeciwwskazania do stosowania IFN). W przypadku nietolerancji, bądź przeciwwskazań do stosowania IFN, alternatywną opcją jest schemat SOF+RBV. U chorych po niepowodzeniu uprzedniej terapii SOF+PegIFN α +RBV eksperci zalecają zastosowanie schematu VEL/SOF lub alternatywnie DCV+SOF+RBV.

W przypadku chorych zakażonych GT4 HCV uprzednio nieleczonych lub leczonych terapią zawierającą PegIFN α +RBV, rekomendowaną terapią z wyboru jest OBV/PTV/r+RBV. Do innych zalecanych opcji terapeutycznych należą SOF/LDV \pm RBV, GZR/EBR \pm RBV oraz VEL/SOF \pm RBV.

Nieliczna grupa chorych zakażonych GT5 lub 6 HCV, zgodnie z wytycznymi, powinna otrzymywać terapię SOF/LDV lub VEL/SOF. Jako opcję alternatywną wskazano SOF+PegIFN α +RBV lub SOF+RBV (w przypadku nietolerancji IFN).

Szczegółowe zalecenia PGE HCV dotyczące podstawowych schematów terapeutycznych wraz z czasem terapii przedstawiono poniżej (Tabela 18).

Powyższe zalecenia w większości przypadków odnoszą się do populacji uprzednio nielezionej, bądź lezonej schematami zawierającymi PegIFN+RBV \pm NS3/4A. W przypadku wystąpienia niepowodzenia uprzedniej terapii opartej na DAA drugiej generacji (NS5A), zgodnie z rekomendacjami, u pacjentów bez marskości wątroby należy oczekiwać na bardziej efektywne terapie. Z kolei u chorych z marskością wątroby można rozważyć dodanie SOF do schematów złożonych z DAA, takich jak: GZR/EBR, OBV/PTV/r lub LDV/SOF. W przypadku chorych z GT2–6 HCV leczonych uprzednio schematami zawierającymi SOF (SOF+RBV lub SOF+PegIFN+RBV) polscy eksperci rekomendują terapię schematem VEL/SOF (Tabela 19).

Tabela 18.
Schematy terapeutyczne zalecane przez PGE HCV

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja
GT1 HCV		
OBV/PTV/r+DSV+RBV (GT1a)	12 tyg.	Pacjenci bez marskości wątroby
	24 tyg.	Pacjenci z marskością wątroby
OBV/PTV/r+DSV (GT1b)	8 tyg.	Uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez lub z włóknieniem wątroby \leq F2
	12 tyg.	Uprzednio nieleczeni lub leczeni / z bez marskości
SOF/LDV\pmRBV	8 tyg. (bez RBV)	Do rozważenia u pacjentów z GT1b HCV uprzednio nieleczonych bez marskości wątroby (z włóknieniem wątroby \leq F2)
	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni bez marskości wątroby
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni / z marskością wątroby lub po przeszczepie wątroby (w przypadku przeciwwskazań do RBV terapię można wydłużyć do 24 tyg.)
SOF/VEL\pmRBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci z niewyrównaną funkcją wątroby
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby
	16 tyg. (+RBV)	Pacjenci z GT1a HCV z początkowym mianem RNA HCV >800 000
DCV+ASV (GT1b)	24 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni z GT1b HCV bez marskości wątroby
GT2 HCV		
SOF+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni
	24 tyg.	Do rozważenia u pacjentów po przeszczepie wątroby, z wysokim początkowym mianem RNA HCV lub po niepowodzeniu uprzedniej terapii zawierającej IFN
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby
	12 tyg. (z RBV)	Do rozważenia w przypadku pacjentów z niewyrównaną funkcją wątroby
SOF+DCV+RBV	24 tyg.	Pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii SOF+RBV
GT3 HCV		
SOF/VEL±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości wątroby
	12 tyg. (+RBV)	U pacjentów z marskością wątroby
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Zalecany w szczególności u pacjentów bez marskości wątroby
SOF+RBV	24 tyg.	Zalecany u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania IFN
SOF+DCV+RBV	24 tyg.	Zalecany u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii SOF+PegIFN+RBV
GT4 HCV		
OBV/PTV/r+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby
	24 tyg.	Pacjenci po przeszczepie wątroby
SOF/LDV±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni / bez marskości wątroby
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni / z marskością wątroby lub po przeszczepie wątroby
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby
	12 tyg. (z RBV)	Zalecany u pacjentów z niewyrównaną funkcją wątroby
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby
	16 tyg. (z RBV)	Zalecany u pacjentów po niepowodzeniu uprzedniej terapii IFN+RBV
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Zalecany jako terapia alternatywna
SOF+RBV	24 tyg.	Zalecany jako terapia alternatywna
GT5/6 HCV		
SOF/LDV±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni / bez marskości wątroby
	12 tyg. (z RBV) lub 24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii / z marskością wątroby lub po przeszczepie wątroby
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci z niewyrównaną funkcją wątroby
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Zalecany jako terapia alternatywna
SOF+RBV	24 tyg.	Zalecany jako terapia alternatywna u pacjentów nietolerujących IFN

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

Tabela 19.
Zalecane przez PGE HCV schematy terapeutyczne u pacjentów uprzednio leczonych przeciw HCV

GT HCV	Uprzednie leczenie	Zalecane terapie
1	PegIFN+RBV BOC+PegIFN+RBV TVR+PegIFN+RBV SIM+PegIFN+RBV	GZR/EBR±RBV SOF/LDV±RBV OBV/PTV/r+DSV±RBV VEL/SOF
	ASV+DCV GZR/EBR±RBV SOF/LDV±RBV OBV/PTV/r+DSV±RBV VEL/SOF	<u>Brak marskości (F0–3)</u> oczekiwanie na bardziej efektywne terapię <u>Marskość (F4):</u> SOF+GZR/EBR+RBV SOF+OBV/PTV/r+DSV±RBV SOF+SIM+DSV+RBV
2	PegIFN+RBV	SOF+RBV
	SOF+RBV	VEL/SOF
3	PegIFN+RBV	SOF+PegIFN+RBV SOF+RBV
	SOF+PegIFN+RBV SOF+RBV	VEL/SOF
	SOF+DCV+RBV	<u>Brak marskości (F0–3)</u> oczekiwanie na bardziej efektywne terapię <u>Marskość (F4):</u> VEL/SOF
4	PegIFN+RBV SOF+PegIFN+RBV SOF+RBV	GZR/EBR±RBV SOF/LDV±RBV OBV/PTV/r+RBV VEL/SOF
	GZR/EBR±RBV SOF/LDV±RBV OBV/PTV/r+RBV VEL/SOF	<u>Brak marskości (F0–3)</u> oczekiwanie na bardziej efektywne terapię <u>Marskość (F4):</u> SOF+GZR/EBR+RBV SOF+OBV/PTV/r+DSV±RBV SOF+SIM+DCV+RBV
5/6	PegIFN+RBV SOF+PegIFN+RBV SOF+RBV	VEL/SOF

3.3.2. Zalecenia AASLD / IDSA 2017

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi przez amerykańskie towarzystwa naukowe (AASLD i IDSA) zajmujące się problematyką HCV, w terapii pacjentów zakażonych GT1 HCV rekomendowanych jest 6 wysoce skutecznych schematów terapeutycznych, do których należą: OBV/PTV/r+DSV+RBV (GT1a) / OBV/PTV/r+DSV (GT1b), SOF/LDV±RBV, SOF/VEL±RBV, GZR/EBR±RBV, DCV+SOF±RBV, SIM+SOF. U pacjentów zakażonych GT2 HCV zalecaną terapię z wyboru stanowi schemat oparty na SOF/VEL, jako opcja alternatywna wymieniana jest terapia DCV+SOF. W terapii chorych z GT3 HCV do podstawowych rekomendowanych schematów należą SOF/VEL±RBV,

GZR/EBR+SOF oraz DCV+SOF±RBV. Z kolei pacjenci zakażeni GT4 HCV, zgodnie z zaleceniami, powinni otrzymywać jeden z 4 schematów terapeutycznych opartych na DAA, tj.: OBV/PTV/r+RBV, SOF/LDV±RBV, SOF/VEL±RBV lub GZR/EBR±RBV. W przypadku chorych zainfekowanych GT5 lub 6 HCV rekomendowanymi schematami terapeutycznymi są SOF/VEL oraz SOF/LDV.

Szczegóły dotyczące zalecanych przez AASL/IDSA schematów terapeutycznych przedstawiono w poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Schematy terapeutyczne zalecane przez AASLD / IDSA

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Wyrównana marskość wątroby
GT1 HCV			
OBV/PTV/r+DSV+RBV (GT1a)	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV	x
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV
OBV/PTV/r+DSV (GT1b)	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV	
SOF/LDV±RBV	8 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni, rasy innej niż czarna, bez koinfekcji HIV, z RNA HCV <6 mln IU/mL	x
	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV±NS3/4A	Pacjenci uprzednio nieleczeni
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni SOF+RBV±PegIFN	Pacjenci uprzednio leczeni IFN/RBV±NS3/4A
	24 tyg. (bez RBV)	x	Pacjenci uprzednio leczeni IFN/RBV±NS3/4A
	24 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio leczeni SOF+RBV±PegIFN
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV±NS3/4A	
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (w przypadku GT1a bez obecności polimorfizmów NS5A dla EBR)	
	16 tyg. (+RBV)	Pacjenci z GT1a HCV uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV±NS3/4A z obecnością polimorfizmów NS5A dla EBR	
DCV+SOF	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV±NS3/4A	x
	24 tyg. (±RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV±NS3/4A
SIM+SOF	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV	x
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV
GT2 HCV			
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni SOF+RBV	
SOF+DCV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV	x

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Wyrównana marskość wątroby
	16–24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV
	24 tyg. (±RBV)		Pacjenci uprzednio leczeni SOF+RBV
GT3 HCV			
SOF/VEL±RBV	12 tyg.		Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV
	12 tyg. (+RBV)		Pacjenci uprzednio leczeni schematami zawierającymi SOF
GZR/EBR+SOF	12 tyg.	x	Pacjenci uprzednio leczeni IFN/RBV
	12–16 tyg. (±RBV)		Pacjenci uprzednio leczeni schematami zawierającymi SOF
SOF+DCV±RBV	12 tyg. (bez RBV)		Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV
	24 tyg. (±RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni
	24 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio leczeni IFN/RBV
			Pacjenci uprzednio leczeni schematami zawierającymi SOF
GT4 HCV			
OBV/PTV/r+RBV	12 tyg.		Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV
SOF/LDV±RBV	12 tyg. (bez RBV)		Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio leczeni IFN/RBV
	24 tyg. (bez RBV)	x	Pacjenci uprzednio leczeni IFN/RBV
	12 tyg. (bez RBV)		Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio leczeni IFN/RBV
	12 tyg. (bez RBV)		Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)		Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV
	16 tyg. (z RBV)		Pacjenci uprzednio leczeni IFN/RBV z niepowodzeniem w trakcie terapii
GT5/6 HCV			
SOF/LDV	12 tyg.		Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV
SOF/VEL	12 tyg.		Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

3.3.3. Zalecenia DVA 2017

W terapii chorych zakażonych GT1 lub GT4 HCV wytyczne DVA 2017 rekomendują zastosowanie jednego z trzech podstawowych schematów terapeutycznych, do których należą: OBV/PTV/r+DSV±RBV (GT1 HCV) lub OBV/PTV/r+RBV (GT4 HCV), SOF/LDV±RBV oraz GZR/EBR±RBV. Terapie te mogą być stosowane zarówno u chorych bez marskości, jak i z wyrównaną marskością wątroby, wcześniej nieleczonych, a także uprzednio leczonych schematami

opartymi na PegIFN/RBV, a w przypadku schematów SOF/LDV i GZR/EBR również po niepowodzeniu terapii, w której skład wchodziły inhibitory NS3/4A oraz PegIFN/RBV, czy SOF+RBV±PegIFN. Ponadto jako terapia alternatywna zalecany jest schemat SOF/VEL, którego zastosowanie można rozważyć u uprzednio leczonych chorych z wyrównaną marskością wątroby, bądź u pacjentów z niewyrównaną funkcją wątroby niezależnie od historii wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego.

U pacjentów zakażonych GT2 lub 3 HCV zalecany schemat terapeutyczny to SOF/VEL±RBV, zarówno u chorych uprzednio nieleczonych, jak i u osób leczonych przeciwwirusowo, niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby. Jako terapię alternatywną wskazywany jest schemat oparty na DCV+SOF±RBV.

Wytyczne DVA 2017 nie odnoszą się do terapii pacjentów zakażonych GT5 lub 6 HCV.

Szczegółowe zalecenia DVA 2017 dotyczące rekomendowanych schematów terapeutycznych z uwzględnieniem czasu trwania terapii przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Schematy terapeutyczne zalecane przez DVA 2017

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości wątroby	Wyrównana marskość wątroby
GT1 HCV			
OBV/PTV/r+DSV+RBV (GT1a)	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV	x
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV
OBV/PTV/r+DSV (GT1b)	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV	
SOF/LDV±RBV	8 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni, rasy innej niż czarna, bez koinfekcji HIV, z RNA HCV <6 mln IU/mL	x
	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV	Pacjenci uprzednio nieleczeni
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni NS3/4A+RBV+PegIFN lub SOF+RBV±PegIFN	
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	x	Pacjenci uprzednio leczeni IFN/RBV±NS3/4A lub SOF+RBV±PegIFN
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (w przypadku GT1a bez obecności polimorfizmów NS5A dla EBR)	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni NS3/4A+IFN+RBV (w przypadku GT1a bez obecności polimorfizmów NS5A dla EBR)	
	16 tyg. (+RBV)	Pacjenci z GT1a HCV uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV z obecnością polimorfizmów NS5A dla EBR	
GT2 HCV			
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni SOF+RBV±PegIFN	
SOF+DCV±RBV	12 tyg. (±RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV, w przypadku	x

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości wątroby	Wyrównana marskość wątroby
		uprzedniej terapii zawierającej SOF zalecane dodanie RBV	
	12–16 tyg. (±RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV w przypadku uprzedniej terapii zawierającej SOF zalecane dodanie RBV
GT3 HCV			
SOF/VEL±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (przy braku polimorfizmu Y93H)	
	12 tyg. (+RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni schematami zawierającymi SOF lub w przypadku obecności polimorfizmu Y93H	
SOF+DCV±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV	x
	12–16 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni schematami zawierającymi SOF	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
	12–24 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio leczeni schematami zawierającymi SOF
GT4 HCV			
OBV/PTV/r+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
SOF/LDV±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV	
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
	16 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV	

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

3.3.4. Zalecenia GESA 2017

Zgodnie z zaleceniami australijskimi, pacjenci zakażeni GT1 HCV mogą być leczeni jedną z czterech dostępnych terapii zawierających DAA, tj. SOF/LDV, SOF+DCV±RBV, OBV/PTV/r+DSV±RBV lub GZR/EBR±RBV. Terapie te są rekomendowane zarówno u osób bez, jak i z marskością wątroby, nieleczonych wcześniej przeciwwirusowo, bądź po niepowodzeniu uprzedniej terapii zawierającej PegIFN+RBV. Z kolei u chorych zakażonych GT2 HCV jedyną rekomendowaną terapią jest 12-tygodniowy schemat SOF+RBV. Zgodnie z zaleceniami, pacjenci zakażeni GT3 HCV mogą być leczeni za pomocą jednego z trzech schematów: SOF+RBV, SOF+DCV (u pacjentów z marskością wątroby w połączeniu z RBV) lub SOF+PegIFN+RBV. W momencie opracowywania rekomendacji GESA dla pacjentów zakażonych GT4 HCV jedyną dostępną w Australii terapią niezawierającą IFN był schemat oparty na GZR/EBR, który stanowi podstawowy zalecany schemat w tej grupie chorych. Ponadto chorzy z GT4 HCV mogą być leczeni za pomocą trójlekowej terapii SOF+PegIFN+RBV. Terapia ta stanowi również jedyny zalecany schemat terapeutyczny u pacjentów z zakażeniem GT5 lub 6 HCV.

Szczegółowe zalecenia GESA 2017 dotyczące schematów terapeutycznych przedstawiono poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Schematy terapeutyczne zalecane przez wytyczne GESA 2017

Zalecany schemat	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Marskość wątroby
GT1 HCV			
OBV/PTV/r+DSV+RBV (GT1a)	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
	24 tyg.	x	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie PegIFN/RBV
OBV/PTV/r+DSV (GT1b)	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
SOF/LDV	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni, z RNA HCV <6 mln IU/mL, bez koinfekcji HIV	x
	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A	Pacjenci uprzednio nieleczeni
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A (w przypadku GT1a z nawrotem)	
	16 tyg. (+RBV)	Pacjenci z GT1a HCV z brakiem odpowiedzi w trakcie terapii PegIFN/RBV±NS3/4A	
DCV+SOF±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV±NS3/4A
	24 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV+NS3/4A	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV±NS3/4A
GT2 HCV			
SOF+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GT3 HCV			
SOF+RBV	24 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
DCV+SOF±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg. (bez RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
GT4 HCV			
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A (z nawrotem)	
	16 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A (z niepowodzeniem w trakcie terapii)	
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	

Zalecany schemat	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Marskość wątroby
GT5/6 HCV			
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

3.3.5. Zalecenia EASL 2016

W terapii pacjentów zakażonych GT1 HCV wytyczne EASL 2016 rekomendują stosowanie jednego z pięciu schematów terapeutycznych, do których należą: SOF/LDV±RBV, SOF+DCV±RBV, OBV/PTV/r+DSV±RBV, GZR/EBR±RBV oraz SOF/VEL. Schematy te mogą być stosowane zarówno u chorych bez marskości, jak i z wyrównaną marskością wątroby, uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub leczonych schematami zawierającymi PegIFN/RBV. W terapii chorych zainfekowanych GT2 lub 3 HCV zalecanymi schematami są SOF/VEL±RBV oraz SOF+DCV±RBV. Największy wybór możliwości leczenia mają pacjenci zakażeni GT4 HCV, którzy zgodnie z wytycznymi EASL, mogą być leczeni jednym z sześciu schematów terapeutycznych, tj.: SOF/LDV±RBV, SOF+DCV±RBV, OBV/PTV/r+RBV, GZR/EBR±RBV, SOF/VEL, czy SIM+SOF±RBV. U pacjentów zainfekowanych GT5 lub 6 HCV rekomendowane są terapie złożone: SOF/LDV±RBV, SOF+DCV±RBV oraz SOF/VEL.

Szczegółowe zalecenia EASL 2016 dotyczące rekomendowanych schematów terapeutycznych przedstawiono poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Schematy terapeutyczne zalecane przez EASL

Zalecany schemat	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Marskość wątroby
GT1 HCV			
OBV/PTV/r+DSV+RBV (GT1a)	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
OBV/PTV/r+DSV (GT1b)	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni	x
	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
SOF/LDV±RBV	8 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni, z RNA HCV <6 mln IU/mL	x
	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci z GT1a uprzednio leczeni PegIFN/RBV z obecnością polimorfizmów NS5A	
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci z GT1a uprzednio leczeni PegIFN/RBV z obecnością polimorfizmów NS5A z przeciwwskazaniami do stosowanie RBV	
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	

Zalecany schemat	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Marskość wątroby
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV (w przypadku pacjentów z GT1a z RNA HCV ≤800 000 IU/mL, lub z RNA HCV >800 000 IU/mL, ale bez obecności polimorfizmów NS5A dla EBR)	
	16 tyg. (z RBV)	Pacjenci z GT1a HCV uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV z obecnością polimorfizmów NS5A dla EBR / lub u których nie przeprowadzono testów na NS5A RAS z RNA HCV >800 000 IU/mL	
DCV+SOF±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni z GT1a/b HCV, pacjenci z GT1b HCV uprzednio leczeni PegIFN/RBV lub z GT1a HCV bez polimorfizmów NS5A	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci z GT1a HCV uprzednio leczeni PegIFN/RBV lub z obecnością polimorfizmów NS5S	
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci z GT1a HCV uprzednio leczeni PegIFN/RBV z przeciwwskazaniami do stosowania RBV	
GT2 HCV			
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
DCV+SOF	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GT3 HCV			
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV, u których nie stwierdzono obecności polimorfizmów NS5A	
	12 tyg. (+RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN, u których nie wykonano testów na obecność polimorfizmów NS5A lub u których stwierdzono obecność polimorfizmów NS5A	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN, u których nie wykonano testów na obecność polimorfizmów NS5A lub u których stwierdzono obecność polimorfizmów NS5A
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania RBV	
DCV+SOF±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV, u których nie stwierdzono obecności polimorfizmów NS5A	x
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN, u których nie wykonano testów na obecność polimorfizmów NS5A lub u których stwierdzono obecność polimorfizmów NS5A	x
	24 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
GT4 HCV			
OBV/PTV/r+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
SOF/LDV±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV	
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV z przeciwwskazaniami lub nietolerujący RBV	
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV z RNA HCV ≤800 000 IU/mL	
	16 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV z RNA HCV >800 000 IU/mL	
DCV+SOF±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	

Zalecany schemat	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Marskość wątroby
SIM+SOF±RBV	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV	
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV nietolerujący lub z przeciwwskazaniami do stosowania RBV	
	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV	
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV nietolerujący lub z przeciwwskazaniami do stosowania RBV	
	GT5/6 HCV		
SOF/LDV±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV	
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV nietolerujący lub z przeciwwskazaniami do stosowania RBV	
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
DCV+SOF±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV	
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV nietolerujący lub z przeciwwskazaniami do stosowania RBV	

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

3.3.6. Zalecenia WHO 2016

Do zalecanych przez WHO terapii u pacjentów zakażonych GT1 lub 4 HCV (bez lub z obecnością marskości wątroby) należą SOF/LDV±RBV lub DCV+SOF±RBV. Jako opcje alternatywne wskazano SIM+SOF±RBV oraz OBV/PTV/r+DSV±RBV (GT1 HCV) lub OBV/PTV/r±RBV (GT4 HCV). Pacjenci zainfekowani GT2 HCV zgodnie z zaleceniami mogą być poddani terapii SOF+RBV, a jako terapię alternatywną wskazano schemat zawierający DCV+SOF. Rekomendowaną terapią w leczeniu chorych z GT3 HCV bez obecności marskości wątroby jest DCV+SOF lub SOF+RBV. Z kolei chorzy zainfekowani GT3 HCV z jednoczesną obecnością marskości wątroby powinni być leczeni terapią SOF+DCV+RBV lub alternatywnie SOF+PegIFN+RBV. W terapii pacjentów z GT5 lub 6 HCV WHO rekomenduje zastosowanie schematu LDV/SOF, w drugiej kolejności wskazuje SOF+PegIFN+RBV.

Schematy zawierające SOF/LDV oraz SOF+DCV, zgodnie z zaleceniami WHO, mogą być stosowane niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby, w tym również u chorych z niewyrównaną funkcją wątroby. Z kolei schematy oparte na PTV, SIM oraz PegIFN rekomendowane są wyłącznie u chorych z wyrównaną funkcją wątroby.

Szczegółowe zalecenia WHO 2016 dotyczące rekomendowanych schematów terapeutycznych przedstawiono poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Schematy terapeutyczne zalecane przez WHO

Zalecany schemat	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Marskość wątroby
GT1 HCV			
OBV/PTV/r+DSV+RBV (GT1a)	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV [*]	x
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV [*]
OBV/PTV/r+DSV (GT1b)	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
SOF/LDV±RBV	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni, z RNA HCV <6 mln IU/mL	x
	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A
DCV+SOF±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A
SIM+SOF±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
GT2 HCV			
SOF+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	16 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
DCV+SOF	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GT3 HCV			
SOF+RBV	24 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
DCV+SOF±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	24 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
GT4 HCV			

Zalecany schemat	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Marskość wątroby
DCV+SOF±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
SOF/LDV±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
OBV/PTV/r+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
SIM+SOF	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A	
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
GT5/6 HCV			
SOF/LDV±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

3.4. Podsumowanie wytycznych

W terapii pacjentów zakażonych **GT1 HCV** większość wytycznych rekomenduje zastosowanie jednego z pięciu schematów terapeutycznych:

- SOF/LDV±RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, DVA 2017, GESA 2017, EASL 2016, WHO 2016),
- OBV/PTV/r+DSV±RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, DVA 2017, GESA 2017, EASL 2016),
- GZR/EBR±RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, DVA 2017, GESA 2017, EASL 2016),
- SOF+DCV±RBV (AASLD / IDSA 2017, GESA 2017, EASL 2016, WHO 2016),
- SOF/VEL±RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, EASL 2016).

Ponadto wytyczne amerykańskie AASLD / IDSA 2017, rekomendują terapię złożoną z SIM+SOF±RBV, która również wskazywana jest przez WHO jako opcja alternatywna. Z kolei wytyczne polskiej grupy ekspertów, u chorych zakażonych GT1b HCV zalecają rozważenie również schematu zawierającego DCV+ASV (terapia alternatywna).

W terapii pacjentów zakażonych **GT2 HCV** zalecane są trzy schematy terapeutyczne:

- SOF/VEL±RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, DVA 2017, EASL 2016),
- SOF+RBV (PGE HCV 2017, GESA 2017, WHO 2016),
- SOF+DCV±RBV (EASL 2016).

Chorzy zainfekowani **GT3 HCV**, zgodnie z zaleceniami, mogą być leczeni jedną z czterech rekomendowanych opcji terapeutycznych, tj.:

- SOF/VEL±RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, DVA 2017, EASL 2016),
- SOF+DCV±RBV (AASLD / IDSA 2017, GESA 2017, EASL 2016, WHO 2016),
- SOF+PegIFN+RBV (PGE HCV 2017, GESA 2017),
- SOF+RBV (GESA 2017, WHO 2016).

Ponadto wytyczne amerykańskie AASLD / IDSA 2017 w populacji chorych uprzednio leczonych przeciwwirusowo, zakażonych GT3 HCV zalecają terapię GZR/EBR±RBV.

Pacjenci zainfekowani **GT4 HCV**, zgodnie z aktualnymi wytycznymi, mogą być leczeni jedną z siedmiu opcji terapeutycznych:

- SOF/LDV±RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, DVA 2017, EASL 2016, WHO 2016),
- OBV/PTV/r+RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, DVA 2017, EASL 2016),
- GZR/EBR±RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, DVA 2017, GESA 2017, EASL 2016),
- SOF/VEL±RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, EASL 2016),
- SOF+DCV±RBV (EASL 2016, WHO 2016),
- SOF+PegIFN+RBV (GESA 2017),
- SIM+SOF±RBV (EASL 2016).

U chorych z **GT5 lub 6 HCV** zalecanymi przez większość wytycznych schematami terapeutycznymi są:

- SOF/LDV±RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, EASL 2016, WHO 2016) oraz
- SOF/VEL±RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, EASL 2016).

Ponadto wytyczne GESA 2017, jako leczenie z wyboru rekomendują terapię SOF+PegIFN+RBV, która wskazywana jest jako opcja alternatywna przez PGE HCV oraz WHO. Dodatkowo w zaleceniach europejskich, w tej grupie chorych, rekomendowana jest terapia DCV+SOF±RBV, a w zaleceniach polskiej grupy ekspertów SOF+RBV (terapia alternatywna).

Zestawienie schematów terapeutycznych rekomendowanych przez poszczególne towarzystwa / organizacje zajmujące się tematyką HCV przedstawiono poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Schematy terapeutyczne zalecane przez poszczególne wytyczne praktyki klinicznej w terapii chorych z WZW C

Schemat	PGE HCV 2017	AASLD / IDSA 2017	DVA 2017	GESA 2017	EASL 2016	WHO 2016
GT1 HCV						
OBV/PTV/r+DSV+RBV (GT1a)	++	++	++	++	++	+
OBV/PTV/r+DSV (GT1b)	++	++	++	++	++	+
SOF/LDV±RBV	++	++	++	++	++	++
SOF/VEL±RBV	++	++	+	-	++	-
GZR/EBR±RBV	++	++	++	++	++	-
DCV+ASV (GT1b)	+	-	-	-	-	-
DCV+SOF±RBV	-	++	-	++	++	++
SIM+SOF±RBV	-	++	-	-	-	+
GT2 HCV						
SOF/VEL±RBV	++	++	++	-	++	-
DCV+SOF±RBV	+	+	+	-	++	+
SOF+RBV	++	-	-	++	-	++
GT3 HCV						
SOF/VEL±RBV	++	++	++	-	++	-
SOF+DCV±RBV	+	++	+	++	++	++
GZR/EBR+SOF		++	-	-	-	-
SOF+PegIFN+RBV	++	-	-	++	-	+
SOF+RBV	+	-	-	++	-	++
GT4 HCV						
OBV/PTV/r+RBV	++	++	++	-	++	+

Schemat	PGE HCV 2017	AASLD / IDSA 2017	DVA 2017	GESA 2017	EASL 2016	WHO 2016
SOF/LDV±RBV	++	++	++	-	++	++
SOF/VEL±RBV	++	++	+	-	++	-
GZR/EBR±RBV	++	++	++	++	++	-
SOF+PegIFN+RBV	+	-	-	++	-	-
SOF+RBV	+	-	-	-	-	-
DCV+SOF±RBV	-	-	-	-	++	++
SIM+SOF±RBV	-	-	-	-	++	+
GT5/6 HCV						
SOF/LDV±RBV	++	++	-	-	++	++
SOF/VEL±RBV	++	++	-	-	++	-
DCV+SOF±RBV	-	-	-	-	++	-
SOF+PegIFN+RBV	+	-	-	++	-	+
SOF+RBV	+	-	-	-	-	-

++ Terapia z wyboru; + Terapia alternatywna; - Brak rekomendacji

4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

4.1. GLE/PIB (Maviret)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: jeszcze nieprzydzielony. [67]

Mechanizm działania: Maviret jest lekiem złożonym zawierającym GLE (inhibitor proteazy NS3/4A) oraz PIB (inhibitor NS5A) bezpośrednio działające na wirusa HCV na wielu etapach jego cyklu replikacyjnego.

GLE jest pangenotypowym inhibitorem proteazy NS3/4A HCV, niezbędnej do proteolitycznego rozszczepienia do dojrzałych postaci białek (NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) kodowanej przez HCV poliproteiny. Białka te mają podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa.

PIB jest pangenotypowym inhibitorem innego białka (NS5A HCV) również mającego podstawowe znaczenie dla replikacji RNA wirusa i tworzenia się wirionów. Mechanizm działania PIB scharakteryzowany został na podstawie przeciwwirusowej aktywności w hodowli komórkowej i badań mapowania oporności na leki. [67]

Wskazania do stosowania: leczenie przewlekłego WZW C u dorosłych. [67]

Dawkowanie i długość trwania terapii: zalecana dawka produktu Maviret to 300 mg/120 mg (trzy tabletki 100 mg/40 mg), przyjmowana doustnie raz na dobę z jedzeniem. [67]

Zalecany czas trwania leczenia preparatem Maviret przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.

Zalecany czas trwania leczenia preparatem Maviret w poszczególnych grupach pacjentów

Genotyp HCV	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
Pacjenci uprzednio nieleczeni		
GT1-6	8 tygodni	12 tygodni
Pacjenci, u których uprzednie leczenie PegINF + RBV ± SOF lub SOF+RBV było nieskuteczne		
GT 1, 2, 4-6	8 tygodni	12 tygodni
GT 3	16 tygodni	16 tygodni
Pacjenci po przeszczepieniu wątroby		
GT1-6	≥12 tyg. (należy rozważyć terapię 16 tyg. u pacjentów z GT3 HCV uprzednio leczonych PegINF + RBV ± SOF lub SOF+RBV)	

Działania niepożądane: do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 10\%$) obserwowanych w badaniach klinicznych podczas stosowania preparatu Maviret należały: ból głowy i uczucie zmęczenia. Do działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 1\%$ należały: biegunka, nudności i astenia. Ciężkie działania niepożądane (prześciowy atak niedokrwienny) wystąpiły u $< 0,1\%$ uczestników. Wśród uczestników z marskością wątroby, leczonych preparatem Maviret, typ i nasilenie działań niepożądanych były porównywalne do obserwowanych u pacjentów bez marskości wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami funkcjonowania nerek najczęstszymi działaniami niepożądanymi były świąd (17%) i uczucie zmęczenia (12%). [67]

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha);
- jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi atazanawir, atorwastatynę, symwastatynę, eteksylan dabigatranu, produktami leczniczymi zawierającymi etynyloestradiol, silnymi induktorami P-gp i CYP3A (np. ryfampicyna, karbamazepina, dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoina i prymidon). [67]

Status rejestracyjny: Dnia 26 lipca 2017 r. Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację preparatu Maviret na terenie Unii Europejskiej. [67]

Status refundacyjny: obecnie preparat Maviret nie jest objęty refundacją ze środków publicznych. [67]

Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Ltd

4.2. LDV/SOF (Harvoni)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05A. [62]

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. [62]

Wskazania do stosowania: Preparat wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. [62]

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 32). [62]

Tabela 27.
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 tyg. <ul style="list-style-type: none"> ○ 8 tygodni można rozważyć w przypadku uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych GT1 HCV
Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tyg. w skojarzeniu z RBV • 24 tyg. bez RBV <ul style="list-style-type: none"> ○ 12 tyg. (bez RBV) można rozważyć w przypadku pacjentów, dla których uznano, że istnieje niewie kie 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 tyg. w skojarzeniu z RBV <ul style="list-style-type: none"> ○ bez RBV przez 12 tyg. u pacjentów bez marskości wątroby lub 24 tyg. 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 tyg. w skojarzeniu z RBV <ul style="list-style-type: none"> ○ bez RBV przez 24 tyg. 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 tyg. 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 (częstość występowania $\geq 10\%$), często obserwowano również wysypkę (częstość występowania $\geq 1-10\%$). [62]

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- równoczesne stosowanie z rozuwastatyną. [62]

Status rejestracyjny: Dnia 17 listopada 2014 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację LDV w skojarzeniu z SOF w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Harvoni na terenie całej Unii Europejskiej. [62]

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. [79]

Podmiot odpowiedzialny: Gilead Sciences International Ltd.

4.3. OBV/PTV/r (Viekirax)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05A [65]

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. [65]

Wskazania do stosowania: Preparat Viekirax w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym WZW C. [65]

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 28). [65]

Tabela 28.
Schemat dawkowania preparatu Viekirax

Populacja pacjentów	Leczenie*	Czas trwania leczenia
GT1b, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + DSV	12 tygodni lub 8 tygodni ^a
GT1a, bez marskości wątroby	Viekirax + DSV + RBV ^b	12 tygodni
GT1a, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + DSV + 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 GT1b HCV z minimalnym do umiarkowanego zwłóknieniem wątroby.

b) W przypadku zakażeń o nieznanym podtypie GT1 lub z zakażeniem mieszanym GT1 należy 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 DSV i RBV należą: niedokrwistość, bezsenność, nudności, świąd, astenia i uczucie zmęczenia. W terapii skojarzonej bez RBV częstym działaniem niepożądanym był świąd. [65]

Przeciwwskazania:

- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha),
- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych,

- stosowanie leków wpływających na aktywność CYP3A4 lub, których klirens związany jest z aktywnością CYP3A4,
- stosowanie produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol, takich jak większość złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub antykoncepcyjnych systemów terapeutycznych dopochwowych
- stosowanie preparatu Viekirax w skojarzeniu z DSV wraz z jednoczesnym podawaniem produktów leczniczych, które są silnymi lub umiarkowanymi induktorami enzymów (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, efawirenz, newirapina, etrawiryna, enzalutamid, mitotan, ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny). [65]

Status rejestracyjny: Dnia 15 stycznia 2015 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację terapii skojarzonej z wykorzystaniem OBV/PTV/r w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Viekirax na terenie całej Unii Europejskiej. [65]

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 DSV i ewentualnie RBV;
- zakażonych GT4 HCV – w skojarzeniu z RBV. [79]

Lek jest wydawany pacjentom nieodpłatnie.

Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Ltd.

4.4. DSV (Exviera)

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

Mechanizm działania: DSV stanowi nienukleozydowy inhibitor RNA-zależnej polimerazy RNA HCV, kodowanej przez gen NS5B wirusa, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji genomu wirusa. [80]

Wskazania do stosowania: Leczenie przewlekłego WZW-C u dorosłych z zakażeniem GT1 HCV, w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. [80]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Zalecana dawka to 250 mg (jedna tabletką) dwa razy na dobę (rano i wieczorem). [80]

W zależności od podtypu wirusa oraz marskości wątroby Exviera może być podawany w skojarzeniu z produktem Viekirax lub Viekirax i RBV przez okres od 8 do 24 tyg. Szczegółowe informacje odnośnie do długości terapii podano w poniższej tabeli (Tabela 29). [80]

Tabela 29.
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 lub 8 tygodni ^a
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

a) Schemat 8-tygodniowy można rozważyć u pacjentów uprzednio nieleczonych zakażonych GT1b HCV z minimalnym do umiarkowanego zwłóknieniem wątroby.

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, etawiryna, enzalutamid, mitotan, ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny a także z silnymi inhibitorami CYP2C8 tj. gemfibrozyl. [80]

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. [80]

Status rejestracyjny: Dnia 15 stycznia 2015 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację terapii skojarzonej z wykorzystaniem DSV w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Exviera na terenie całej Unii Europejskiej. [80]

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. [79]

Lek jest wydawany pacjentom nieodpłatnie.

Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Ltd.

4.5. DCV (Daklinza)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AX14. [64]

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. [64]

Wskazania do stosowania: Preparat Daklinza w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zakażeniem wirusem HCV. [64]

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 30). [64]

Tabela 30.
Schemat dawkowania preparatu Daklinza

Populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania leczenia
GT1 lub 4, pacjenci bez marskości wątroby	Daklinza + SOF	12 tygodni
GT 1 lub GT 4, pacjenci z 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 (schemat alternatywny)	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. [64]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, stosowanie leków wpływających na aktywność CYP3A4. [64]

Status rejestracyjny: Dnia 22 sierpnia 2014 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację DCV w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Daklinza na terenie całej Unii Europejskiej. [64]

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. Lek jest wydawany pacjentom nieodpłatnie. [79]

Podmiot odpowiedzialny: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

4.6. GZR/EBR (Zepatier)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim, kod ATC: J05AX68. [63]

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. [63]

Wskazania do stosowania: Preparat Zepatier wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym WZW C. [63]

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 30). [63]

Tabela 31.
Schemat dawkowania preparatu Zepatier

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. [63]

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- zaburzenia czynności wątroby stopnia CTP B lub CTP C,
- jednoczesne podawanie preparatu z inhibitorami aktywności polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B oraz z induktorami cytochromu P450 3A (CYP3A) lub glikoproteiny P. [63]

Status rejestracyjny: Dnia 22 lipca 2016 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację terapii GZR/EBR w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Zepatier na terenie całej Unii Europejskiej. [63]

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”. Finansowanie dotyczy terapii pacjentów zakażonych GT1 lub GT4 HCV. Lek jest wydawany pacjentom nieodpłatnie. [79]

Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp& Dohme Ltd.

4.7. SOF (Sovaldi)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05A [68]

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. [68]

Wskazania do stosowania: Preparat wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym WZW C w skojarzeniu z innymi produktami medycznymi. [68]

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 32). [68]

Tabela 32.
Schemat dawkowania sofosbuwiru

Populacja ^a	Schemat leczenia	Czas trwania terapii [tyg.]
GT1,4–6 HCV	SOF + RBV + PegIFN α ^b	12 ^d
	SOF + RBV ^c	24
GT2 HCV	SOF + RBV	12 ^d
GT3 HCV	SOF + RBV + PegIFN α	12 ^d
	SOF + RBV	24
Pacjenci z 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. [68]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [68]

Status rejestracyjny: Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację SOF w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Sovaldi (w dniu 16 stycznia 2014 roku) na terenie całej Unii Europejskiej. [68]

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. [79]

Podmiot odpowiedzialny: Gilead Sciences International Ltd.

4.8. PegIFN

4.8.1. PegIFN α 2a (Pegasys)

Grupa farmakoterapeutyczna: Immunostymulanty, interferony, Kod ATC: L03AB11. [60]

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). [81] Pegasys poprzez aktywację kinazy białkowej C wykazuje działanie immunomodulujące, przeciwwirusowe i antyproliferacyjne. [60]

Wskazania do stosowania: Preparat jest wskazany w połączeniu z innymi produktami leczniczymi (patrz Rozdz. 4.7) w leczeniu przewlekłego WZW C u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby. [60]

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. [60]

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. [60] Czas trwania terapii skojarzonej został przedstawiony w Rozdz. 4.7.

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. [60]

Najczęściej obserwowane działania niepożądane podczas terapii schematem SOF+PegIFN α +RBV przedstawiono w Rozdz. 4.7.

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,
- stwierdzone w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne u dzieci i młodzieży. [60]

Status rejestracyjny: Dnia 20 czerwca 2002 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację pegylowanej formy IFN α 2a w WZW C pod nazwą handlową Pegasys na terenie całej Unii Europejskiej. Pozwolenie odnowiono 20 czerwca 2007 roku. [60]

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”. [79] Lek jest wydawany pacjentom nieodpłatnie. [60]

Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited. [60]

4.8.2. PegIFN α 2b (PegIntron, ViraferonPeg)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB10. [82, 83]

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. 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. [82, 83]

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. [82, 83]

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 33). 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. [82, 83]

Tabela 33.
Schemat dawkowania PegIFN α 2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii

Leczenie skojarzone PegIFN α 2b + RBV			Monoterapia PegIFN α 2b		
Masa ciała (kg)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b (μg)	Dawka dobową RBV (mg)	Masa ciała (kg)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b (μg) (dla 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b (μg) (dla 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$)
<40	50		30-35	15	32
40-50	64	800	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 stwierdzane 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, jądłowstręt, hiperurykemia, hipokalcemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, depresja, lęk, labilność emocjonalna, zaburzenia koncentracji, bezsenność, agresja, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, osłabienie popędu płciowego, niezwykle sny, płaczliwość, ból głowy, zawroty głowy, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, splątanie, nerwoból, osłabienie wrażliwości na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenia uwagi, drżenia, parestezje, zaburzenie smaku, zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, suche oko, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie lub utrata słuchu, szum w uszach, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie i nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, duszność, kaszel, dysfonia, krwawienia z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, suche usta, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej języka i warg, krwawienia z dziąseł, zaparcia, wzdęcia, guzy krwawnicowe, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, zaburzenia dotyczące zębów, hiperbilirubinemia, powiększenie wątroby, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, łuszczyca, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowato-plamkowa, zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, wyprysk, poty nocne, nadmierne pocenie, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy, zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, zaburzenia czynności seksualnych, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość, 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. [82, 83]

Najczęściej obserwowane działania niepożądane podczas terapii schematem SOF+PegIFN α +RBV przedstawiono w Rozdz. 4.7.

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. [82, 83]

Status rejestracyjny: Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację pegylowanej formy IFN α 2b w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową PegIntron (w dniu 25 maja 2000 roku) oraz pod nazwą ViraferonPeg (w dniu 29 maja 2000 roku) na terenie całej Unii Europejskiej. Oba pozwolenia odnowiono w 2010 roku. [82, 83]

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”. Leki są wydawane pacjentom nieodpłatnie. [79]

Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme Limited. [82, 83]

4.9. RBV

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: J05A B04, leki działające bezpośrednio na wirusy: nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy). [84–90]

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. [84–90]

Wskazania do stosowania: Preparaty Rebetol, Copegus oraz Moderiba są zalecane w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego WZW C. 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. Natomiast preparaty Ribavirin Aurobindo wskazany dopuszczony został do obrotu u chorych na WZW C w skojarzeniu z PegIFN α 2a lub IFN α 2a. [84–90]

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. [84–90]

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. [84–90] 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. 4.7 w połączeniu z preparatem Viekirax – Rozdz. 4.3, w połączeniu z Daklinza – Rozdz. 4.4).

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. [84–90]

Status rejestracyjny: dnia 7 maja 1999 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację 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 (procedura wzajemnego uznania). Ponadto dopuszczenie do obrotu na terenie Polski uzyskały również preparaty Moderiba (procedura zdecentralizowana) oraz Ribavirin Aurobindo (procedura narodowa). [84–90]

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”. [79] 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). [84–90]

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.

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:

- 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.

Dodatkowo, niezależnie od powyższych kryteriów, do programu kwalifikowani są pacjenci powyżej 3. roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby. [79]

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,
- obecnością przeciwciał anti-HCV przy jednoczesnym nie stwierdzeniu obecności HCV RNA,
- niewyrównaną marskością wątroby.
- innymi chorobami współistniejącymi, np. ciężką chorobą serca, niewyrównaną cukrzycą insulinozależną, chorobą autoimmunologiczną, tarczycy, retinopatią, padaczką, nowotworem czynnym lub z dużym ryzykiem wznowy. [79]

Terapie dostępne w ramach programu lekowego

W ramach programu lekowego dostępne są następujące interwencje:

- **SIM** (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 PegIFN i RBV,
 - u osób z nawrotem zakażenia po zakończeniu skutecznej terapii PegIFN i RBV, z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię PegIFN i RBV;
- **PegIFN α -2a:**
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV, w dawce 180 μ g (135 μ g u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek; 90 μ g u pacjentów wymagających częściowej redukcji dawki zgodnie z wytycznymi zawartymi w ChPL);
- **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 / tydzień (dzieci 3–18 lat)
 - w monoterapii, w dawce 0,5 lub 1,0 μ g/kg masy ciała / tydzień (szczegóły dawkowania zostały określone w ChPL);
- **rekombinowane IFN α :**
 - w monoterapii / w skojarzeniu z RBV wskazane tylko w przypadku braku możliwości zastosowania PegIFN α (przeciwwskazania lub nietolerancja terapii PegIFN);
- **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/ dobę 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”. [79]

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, PegIFN α -2b lub rekombinowanego IFN α -2b. [79]

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. [79]

Dodatkowo, leczenie PegIFN α 2a/b należy przerwać u pacjentów z włóknieniem wątroby do 2. stopnia włącznie 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. [79]

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. [79]

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. [79]

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

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). [79]

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 z przewlekłym WZW C, 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. [79]

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. [79]

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. [79]

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 [79]

Genotyp wirusa	Dostępny schemat terapeutyczny	Dawkowanie
GT1 HCV	OBV/PTV/r + DSV (\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,
- u których nie stwierdzono HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anti-HCV,
- u których wystąpiła konieczność przyjmowania innych leków, mogących obniżyć aktywność osoczną SOF lub SOF i LDV,
- z czynnym uzależnieniem od alkoholu lub środków odurzających,
- kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

- z innymi przeciwwskazaniami do stosowania określonymi w odpowiednich ChPL dla produktów leczniczych dostępnych w ramach PL. [79]

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.

5.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA, 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).

GLE/PIB

Dotychczas żadna z agencji nie wydała stanowiska odnośnie do finansowania terapii GLE/PIB, co jednak ma swoje uzasadnienie w tym, że lek został niedawno dopuszczony do obrotu.

Niemniej dwie agencje są w trakcie przygotowania rekomendacji – CADTH oraz NHS Scotland.

OBV/PTV/r

Agencja CADTH zaleca finansowanie schematu OBV/PTV/r w terapii skojarzonej z DSV u pacjentów z GT1 HCV ze stopniem zwłóknienia wątroby co najmniej F2 (w skali METAVIR), w tym u chorych z wyrównaną marskością wątroby [91] oraz w skojarzeniu z RBV u pacjentów z GT4 HCV bez marskości wątroby, uprzednio nieleczonych lub po wcześniej terapii PegIFN + RBV. [92] HAS również rekomenduje finansowanie leczenia u pacjentów z GT1 i GT4 HCV, podkreślając, że w pierwszej kolejności na terapię powinni być kierowani pacjenci z włóknieniem w stopniu $\geq F2$. [93] Jednocześnie agencja nie rekomenduje finansowania skróconej 8-tygodniowej terapii OBV/PTV/r+DSV u pacjentów zakażonych GT1b HCV nieleczonych uprzednio przeciwwirusowo, z łagodnym do umiarkowanego stopniem zwłóknienia wątroby. [91]

Agencje NHS Scotland i NICE w sposób pozytywny odnoszą się do finansowania leczenia OBV/PTV/r w skojarzeniu z DSV±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. [94, 95]

Polska agencja AOTMiT nie rekomenduje finansowania leku [96], a agencja PBAC rekomenduje lek tylko u pacjentów z GT1 HCV. [97]

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 PegIFN α 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). [98]

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 PegIFN α i RBV). [99]

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

- GT3 HCV bez marskości wątroby, którzy byli wcześniej leczeni PegIFN α +RBV – CADTH [100],
- GT1 lub GT3 HCV – PBAC [101],
- GT1, GT3 lub GT4 HCV, przy czym w pierwszej kolejności leczeni powinni być pacjenci z włóknieniem wątroby w stopniu \geq F2 – HAS. [102]

W 2015 roku AOTMiT wydała negatywną rekomendację odnoszącą się do finansowania DCV w terapii pacjentów zakażonych GT1b HCV w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym. [103]

Z kolei w czerwcu 2017 roku AOTMiT pozytywnie zaopiniowała finansowanie DCV w terapii skojarzonej z SOF u pacjentów z GT3 HCV bez marskości wątroby. [104]

SOF

CADTH zaleca finansowanie SOF:

- w skojarzeniu z RBV – u pacjentów zakażonych GT2 lub GT3 HCV z wyrównaną chorobą wątroby,
- w skojarzeniu z PegIFN i RBV – u pacjentów zakażonych GT4 HCV, bez marskości wątroby, uprzednio nieleczonych. [105]

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

- u pacjentów z GT2 tylko u pacjentów wcześniej nieleczonych z nietolerancją PegIFN α ,
- u pacjentów z GT3 tylko u pacjentów z nietolerancją PegIFN α . [106]

NICE rekomenduje finansowanie SOF:

- w kombinacji z PegIFN α + RBV u pacjentów zakażonych:
 - GT1 HCV,
 - GT3 HCV wcześniej leczonych, bądź nieleczonych z marskością wątroby,
 - GT4, GT5, GT6 HCV z marskością wątroby,
- w skojarzeniu z RBV u pacjentów zakażonych
 - GT2 HCV wcześniej leczonych lub nieleczonych z nietolerancją na interferon
 - GT3 HCV z marskością wątroby i nietolerancją interferonu. [107]

HAS rekomenduje finansowanie SOF w leczeniu pacjentów ze stadiem zwłóknienia F2, F3, F4 (w skali METAVIR), natomiast PBAC u pacjentów wcześniej nieleczonych z GT 1–6 oraz u wcześniej leczonych z GT2 i GT3. [108, 109]

AOTMiT wydał negatywną rekomendację odnośnie finansowania SOF. [110]

SOF/LDV

Agencje HAS, NHS Scotland, PBAC, CADTH oraz NICE rekomendują finansowanie schematu SOF/LDV w terapii pacjentów z GT1 HCV, przy czym CADTH podkreśla, że terapię należy ograniczyć do chorych ze zwłóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 . Pozytywne rekomendacje wydane przez NICE i NHS obejmują również pacjentów z GT4 HCV. Dodatkowo NHS Scotland zaleca finansowanie terapii u pacjentów z GT3 HCV, nietolerujących terapii PegIFN α + RBV. [109, 111–114]

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. [109, 111, 115]

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 pod warunkiem obniżenia ceny terapii. [116] PBAC rekomenduje finansowanie GZR/EBR u chorych zakażonych GT1, GT4 i GT6 HCV uprzednio leczonych lub nieleczonych. [117] Z kolei NHS Scotland, NICE i HAS rekomendują finansowanie GZR/EBR u dorosłych z GT1 i 4. [118, 119] Agencja NICE warunkuje swoją opinię utrzymaniem ceny leku na uzgodnionym poziomie, natomiast NHS Scotland uzależnia finansowanie leku od ceny produktu, która nie powinna być wyższa od ustalonej w ramach Programu Dostępu Pacjenta (ang. Patient Access Scheme). [118, 119] 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. [120]

Polska agencja AOTMiT nie rekomenduje finansowania leku. [121]

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). 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. NHS Scotland rekomenduje finansowanie VEL/SOF wyłącznie w populacji zakażonej GT3 HCV. Część rekomendacji warunkuje pozytywną opinię obniżeniem ceny leku (NICE, CADTH i PBAC).

ASV

Agencja CADTH rekomenduje finansowanie ASV w następujących przypadkach:

- u dorosłych pacjentów zakażonych GT1b HCV w skojarzeniu z DCV,
- u dorosłych pacjentów zakażonych GT 1 i 4 HCV w skojarzeniu z DCV + PegINF + RBV. [122]

Z kolei agencja australijska (PBAC) nie rekomenduje finansowania ASV w skojarzeniu z DCV u pacjentów z GT1b. [123]

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
GLE/PIB	BR	W przygotowaniu	BR	W przygotowaniu	BR	BR
OBV/PTV/r	N [96]	P [91, 92]	P [93] N [124]	P [94]	P [95]	P [97]
DCV	N [103] P [104]	P [100]	P [102]	P [99]	P [98]	P [101]
SOF	N [110]	P [105]	P [108]	P [106]	P [107]	P [109]

Lek	AOTMiT	CADTH	HAS	NHS Scotland	NICE	PBAC
SOF/LDV	N [115]	P [113]	P [111]	P [112]	P [114]	P [109]
GZR/EBR	N [121]	W [116]	P [120]	P [118]	W [119]	P [117]
VEL/SOF	BR	W [125]	P [126]	P [127]	W [128]	W [129]
ASV	BR	P [122]	BR	BR	BR	N [123]

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

6. ANALIZA DOSTĘPNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH DLA GLE/PIB

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy, której celem jest wstępne określenie ilości i jakości dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej terapii GLE/PIB, co umożliwi określenie zakresu dalszych analiz.

W sposób uproszczony przeszukano bazę PubMed, jak również rejestr badań klinicznych prowadzonych w populacji pacjentów z HCV (<http://www.hcv-trials.com/>) w celu identyfikacji badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii GLE/PIB.

Odnaleziono łącznie 11 prób klinicznych dla ocenianej terapii, przy czym schematy terapeutyczne zgodne z zaleceniami uwzględnionymi w ChPL stosowano w 9 próbach (CERTAIN-1, -2; ENDURANCE-1, EXPEDITION-1, -2, -4, SURVEYOR-1, -2, MAGELLAN-2), dlatego tylko te poddano dalszej szczegółowej analizie.

Odnalezione prace stanowiły zarówno badania RCT, jak i jednoramienne próby kliniczne. Większość było badaniami III fazy, jedynie dwie prace (SURVEYOR-1 / SURVEYOR-2) stanowiły próby kliniczne II fazy oceniające skuteczność, bezpieczeństwo oraz farmakokinetykę różnych dawek i schematów zawierających GLE/PIB. Populację stanowili pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni GT1–6 HCV, zarówno nieleczeni, jak i po nieskutecznej wcześniejszej terapii z zastosowaniem schematów PegIFN+RBV±SOF lub SOF+RBV, bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby. Żadna z prac nie odnosiła się do populacji pacjentów z niewyrównaną funkcją wątroby. Dwa badania uwzględniały szczególne populacje chorych, tj. pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek w tym poddawanych dializoterapii (EXPEDITION-4) oraz pacjentów z WZW C będących po przeszczepie wątroby lub nerki (MAGELLAN-2). W jednej z prac (CERTAIN-2) przeprowadzono bezpośrednie porównanie skuteczności 8-tygodniowej terapii GLE/PIB względem SOF+RBV w populacji pacjentów zakażonych GT2 HCV. Przy czym badanie to obejmowało wyłącznie populację azjatycką bez marskości wątroby, a dawkowanie RBV w grupie kontrolnej było odmienne od zalecanego w ChPL. Z tego względu wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie GLE/PIB 8 tyg. i SOF+RBV 12 tyg. w oparciu o porównanie bezpośrednie w populacji z opisywanego badania jest obarczone sporą niepewnością. Dla pozostałych subpopulacji nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami. Zatem w ramach analizy klinicznej należy rozważyć przeprowadzenie porównania pośredniego.

Zestawienie odnalezionych badań dla GLE/PIB potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej wraz ze skrótową charakterystyką przedstawiono poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Badania kliniczne dla GLE/PIB potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej

Akronim badania	Oceniane schematy	GT HCV	Metodyka	Populacja
CERTAIN-1	GLE/PIB 8 tyg.	1	RCT/ nRCT / III fazy	TN/TE; NC
	GLE/PIB 12 tyg.	1		TN/TE; CC
	GLE/PIB 12 tyg.	2		TN/TE; CC
CERTAIN-2	GLE/PIB 8 tyg.	2	RCT / III fazy	TN/TE; NC
	SOF+RBV 12 tyg.	2		TN/TE; NC
ENDURANCE-1	GLE/PIB 8 tyg.	1	RCT / III fazy	TN/TE; NC
EXPEDITION-1	GLE/PIB 12 tyg.	1, 2, 4–6	nRCT / III fazy	TN/TE; CC
EXPEDITION-2	GLE/PIB 8 tyg.	1, 2–4, 6	nRCT / III fazy	TN/TE; NC; HIV
	GLE/PIB 12 tyg.	1, 2–4		TN/TE; CC; HIV
SURVEYOR-1	GLE/PIB 8 tyg.	1	nRCT / II fazy	TN/TE; NC
SURVEYOR-2	GLE/PIB 8 tyg.	2	RCT/ nRCT / II fazy	TN/TE; NC
	GLE/PIB 8 tyg.	3		TN; NC
	GLE/PIB 12/16 tyg.	3		TN/TE; CC
	GLE/PIB 16 tyg.	3		TE; NC
	GLE/PIB 12 tyg.	3		TN; CC
	GLE/PIB 16 tyg.	3		TE; CC
	GLE/PIB 8 tyg.	2, 4–6		TN/TE; NC
EXPEDITION-4	GLE/PIB 8 tyg.	1–6	nRCT / III fazy	TN/TE; NC/CC; CKD (stadium 4/5)
MAGELLAN-2	GLE/PIB 12 tyg.	1–4, 6	nRCT / III fazy	TN/TE; NC; LT/KT

TN – pacjenci uprzednio nieleczeni przeciw HCV; **TE** – pacjenci uprzednio leczeni przeciw HCV; **CC** – wyrównana marskość wątroby; **NC** – brak marskości wątroby; **CKD** – przewlekła choroba nerek; **LT** – przeszczep wątroby; **KT** – przeszczep nerki.

7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez GLE/PIB. 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 aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej zalecanymi schematami terapeutycznymi u pacjentów zakażonych GT1–6 HCV są terapie oparte na DAA, przy czym w zależności od rodzaju genotypu wirusa poszczególne rekomendacje różnią się co do rodzaju i czasu trwania zalecanych interwencji. Z tego powodu w ramach analizy klinicznej konieczne jest uwzględnienie różnych komparatorów w zależności od genotypu wirusa jakim jest zakażony pacjent.

W terapii chorych zakażonych GT1 HCV najczęściej wymienianymi przez wytyczne praktyki klinicznej schematami terapeutycznymi są: SOF/LDV±RBV, SOF+DCV±RBV, GZR/EBR±RBV, OBV/PTV/r+DSV±RBV oraz SOF/VEL±RBV. Spośród nich obecnie dostępne w Polsce w ramach programu lekowego są wyłącznie SOF/LDV±RBV, GZR/EBR±RBV oraz OBV/PTV/r+DSV±RBV. Ponadto zgodnie z zapisami programu lekowego, chorzy zakażeni GT1b HCV mogą otrzymywać również terapię DCV+ASV. Zatem GLE/PIB w aktualnej praktyce klinicznej w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV będzie zastępował wyłącznie te terapie, które są obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych, tj. SOF/LDV±RBV, GZR/EBR±RBV, OBV/PTV/r+DSV±RBV oraz DCV+ASV.

U chorych z GT2 HCV zalecanymi przez większość wytycznych schematami terapeutycznymi są: SOF i RBV oraz SOF/VEL±RBV. W niektórych dokumentach wymieniana jest ponadto terapia SOF+DCV±RBV. Jedynie schemat SOF+RBV jest obecnie finansowany w Polsce w ramach programu lekowego, zatem będzie to jedyny komparator w analizie klinicznej w rozważanej subpopulacji pacjentów.

W populacji zakażonej GT3 HCV większość wytycznych praktyki klinicznej zaleca stosowanie terapii SOF/VEL±RBV, SOF+DCV±RBV lub SOF+PegIFNα+RBV. W części dokumentów wskazywana jest ponadto 24-tygodniowa terapia z zastosowaniem SOF i RBV. Obecnie w Polsce u chorych z GT3 HCV, spośród wymienionych, finansowane są jedynie schematy terapeutyczne SOF+RBV oraz SOF+PegIFNα+RBV. Dodatkowo schemat zawierający SOF+DCV w ostatnim czasie uzyskał pozytywną opinię AOTMiT dotyczącą jego finansowania ze środków publicznych w populacji zakażonej GT3 HCV bez marskości wątroby, więc można się spodziewać, iż SOF+DCV zostanie wkrótce uwzględniony w programie lekowym. Zatem w ramach analizy klinicznej komparatorami dla GLE/PIB u chorych zakażonych GT3 HCV będą schematy SOF+RBV, SOF+PegIFNα+RBV oraz SOF+DCV (wyłącznie u pacjentów bez marskości wątroby).

W populacji zakażonej GT4 HCV jako terapię z wyboru wytyczne najczęściej wskazują schematy SOF/LDV±RBV, OBV/PTV/r+RBV, GZR/EBR±RBV, SOF/VEL±RBV. Ponadto w niektórych dokumentach, jako opcje preferowane obok w/w, wskazywane są również schematy SOF+DCV, czy SOF+PegIFN+RBV. Obecnie w Polsce u pacjentów z GT4 HCV, spośród wymienionych, finansowane są wyłącznie schematy zawierające OBV/PTV/r+RBV, GZR/EBR±RBV oraz SOF+PegIFN+RBV, które zostaną uwzględnione jako komparator dla GLE/PIB w analizach HTA, gdyż odpowiadają praktyce klinicznej w Polsce. Ponadto w tej subpopulacji chorych do refundowanych schematów terapeutycznych w Polsce należy również schemat SOF w połączeniu z RBV, dlatego również on zostanie uwzględniony 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 schematów SOF/LDV±RBV oraz SOF/VEL±RBV, które nie są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w tym wskazaniu. Ponadto w części dokumentów jako terapia alternatywna wskazywany jest schemat trójlekowy SOF+PegIFNα+RBV, a w rekomendacji polskich ekspertów również SOF+RBV (u chorych z przeciwwskazaniami do PegIFN). W Polsce terapię SOF+PegIFNα+RBV oraz SOF+RBV są refundowane ze środków publicznych, przez co zostaną uwzględnione w porównaniu z GLE/PIB w ramach analizy klinicznej.

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi GLE/PIB może być stosowany w przypadku pacjentów nieleczonych uprzednio przeciw HCV, jak również po niepowodzeniu uprzedniej terapii zawierającej PegIFN+RBV±SOF lub SOF+RBV. W Polsce terapia PegIFN+RBV zgodnie z zapisami programu lekowego może być stosowana u pacjentów niezależnie od genotypu wirusa, którym są zakażeni, a w przypadku nieskuteczności tej terapii chorzy mogą być powtórnie leczeni z zastosowaniem wszystkich wymienionych w tabeli powyżej schematów zgodnie z zaleceniami uwzględnionymi w ChPL (Tabela 37). Z kolei terapia z zastosowaniem SOF+RBV jest dostępna wyłącznie u chorych zakażonych GT2–6 HCV, a SOF+PegIFN+RBV u chorych z GT3–6 HCV. W przypadku nieskuteczności tych terapii, pacjenci z GT3 HCV mogą być powtórnie leczeni schematem zawierającym DCV+SOF, z kolei chorzy z GT4 HCV z zastosowaniem schematów zawierających GZR/EBR, OBV/PTV/r lub SOF/LDV, przy czym w ramach programu lekowego dostępne są wyłącznie GZR/EBR oraz OBV/PTV/r.

Zestawienie komparatorów dla GLE/PIB w populacji pacjentów zakażonych GT1–6 HCV z uwzględnieniem czasu trwania poszczególnych terapii zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich ChPL przedstawiono poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.
Komparatory dla GLE/PIB

Genotyp HCV		Wcześniejsze leczeni przeciw HCV	
		Brak	PegIFN + RBV ± SOF lub SOF+RBV
GT1	1a	<ul style="list-style-type: none"> • LDV/SOF (8 / 12 / 24 tyg.) • LDV/SOF + RBV (12 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • LDV/SOF (12 / 24 tyg.) • LDV/SOF + RBV (12 tyg.)

Genotyp HCV	Wcześniejsze leczeni przeciw HCV	
	Brak	PegINF + RBV ± SOF lub SOF+RBV
1b	<ul style="list-style-type: none"> • GZR/EBR (12 tyg.) • GZR/EBR + RBV (16 tyg.)^a • OBV/PTV/r + DSV + RBV (12 / 24 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • GZR/EBR (12 tyg.) • GZR/EBR + RBV (16 tyg.)^a • OBV/PTV/r + DSV + RBV (12 / 24 tyg.)
	<ul style="list-style-type: none"> • LDV/SOF (8 / 12 / 24 tyg.) • LDV/SOF + RBV (12 tyg.) • GZR/EBR (12 tyg.) • OBV/PTV/r + DSV (8 / 12 tyg.) • DCV + ASV (do 24 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • LDV/SOF (12 / 24 tyg.) • LDV/SOF + RBV (12 tyg.) • GZR/EBR (12 tyg.) • OBV/PTV/r + DSV (12 tyg.) • DCV + ASV (do 24 tyg.)
GT2	SOF + RBV (12–24 tyg.)	SOF + RBV (12–24 tyg.)
GT3	<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.) • DCV + SOF^b (12 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.) • DCV + SOF^b (12 tyg.)
GT4	<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.) • GZR/EBR (12 tyg.) • GZR/EBR + RBV (16 tyg.)^a • OBV/PTV/r + RBV (12 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.) • GZR/EBR (12 tyg.) • GZR/EBR + RBV (16 tyg.)^a • OBV/PTV/r + RBV (12 tyg.)
GT5/6	<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.)

a) U pacjentów, u których początkowe miano RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml i (lub) z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A, powodujących co najmniej 5-krotne zmniejszenie aktywności EBR.

b) Wyłącznie w populacji pacjentów bez marskości wątroby.

8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

8.1. Populacja docelowa

Populacja docelowa w ramach analizy klinicznej będzie zgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w ChPL i będzie obejmować dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C; ICD-10 B 18.2), zakażonych wirusem o genotypach 1–6 (GT1-6 HCV), z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN α +RBV \pm SOF lub SOF+RBV.

Preparat Maviret został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych GT1–6 HCV. Zgodnie z zapisami w ChPL może być stosowany zarówno u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni przeciwwirusowo, jak i po nieskutecznej terapii przeciw HCV opartej na PegIFN+RBV \pm SOF lub SOF+RBV. Ponadto oceniany produkt leczniczy może być stosowany u chorych z zaawansowaną chorobą nerek (w tym dializowanych) oraz po przeszczepieniu wątroby. Produkt nie jest natomiast zalecany w przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) oraz jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha). Zatem populacja chorych z niewyrównaną marskością wątroby nie będzie rozważana w ramach analizy klinicznej.

8.2. Interwencja

Produkt złożony z glekaprewiru (GLE) / pibrentaswiru (PIB) w dawce 300 / 120 mg (3 tabletki 100 / 40 mg) raz na dobę w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (Tabela 38).

Tabela 38.
Zarejestrowane podstawowe schematy terapeutyczne GLE/PIB

Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
Pacjenci uprzednio nieleczeni		
Wszystkie genotypy HCV	8 tygodni	12 tygodni
Pacjenci, u których uprzednie leczenie PegIFN + RBV \pm SOF lub SOF+RBV było nieskuteczne		
GT 1, 2, 4–6	8 tygodni	12 tygodni
GT 3	16 tygodni	16 tygodni
Pacjenci po przeszczepie wątroby^a		

Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
<u>GLE/PIB przez co najmniej 12 tygodni</u> (leczenie przez 16 tygodni może być stosowane u pacjentów zakażonych GT3 HCV uprzednio leczonych PegIFN + RBV ± SOF lub SOF+RBV)		
Pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek / hemodializowani		
Nie jest konieczne dostosowanie dawki GLE/PIB		

a) ChPL nie wskazuje schematu zalecanego w populacji pacjentów po przeszczepie nerki.

8.3. Komparatory

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznej dla schematów zawierających GLE/PIB w populacji pacjentów zakażonych GT1–6 HCV będą terapie stosowane aktualnie w ramach praktyki klinicznej w Polsce (Tabela 39):

- **LDV/SOF** w dawce 90 / 400 mg raz na dobę w przypadku pacjentów z zakażeniem GT1 HCV:
 - przyjmowany przez okres 8 tygodni – u pacjentów uprzednio nieleczonych, bez marskości wątroby,
 - przyjmowany przez okres 12 tygodni u pacjentów uprzednio nieleczonych lub leczonych, bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby,
 - przyjmowany przez okres 24 tygodni u chorych z marskością wątroby (w tym również niewyrównaną),
 - w skojarzeniu z RBV przez okres 12 tygodni z marskością wątroby (w tym również niewyrównaną),
- **OBV/PTV/r** w dobowej dawce 25 mg/150 mg/100 mg (dwie tabletki 12,5 mg/ 75 mg/ 50 mg raz na dobę) w połączeniu z:
 - DSV przyjmowane przez okres:
 - 8 tygodni u uprzednio nieleczonych pacjentów z minimalnym do umiarkowanego włóknieniem wątroby,
 - 12 tygodni u pacjentów z GT1b HVC z wyrównaną funkcją wątroby,
 - DSV i RBV przyjmowane przez 12 tygodni u pacjentów z GT1a HCV bez marskości, bądź przez okres 24 tygodni u chorych z wyrównaną marskością wątroby,
 - RBV przez 12 tygodni u chorych z zakażeniem GT4 HCV i wyrównaną funkcją wątroby,
- **GZR/EBR** w dawce 100 / 50 mg raz na dobę przyjmowany przez:
 - 12 tygodni u chorych zakażonych GT 1 lub 4 HCV z wyrównaną funkcją wątroby
 - 16 tygodni w połączeniu z RBV u chorych zakażonych GT1a lub 4, u których początkowo miano RNA HCV wynosi >800 000 j.m./ml i (lub) z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A, powodujących co najmniej 5-krotne zmniejszenie aktywności EBR;
- **DCV** w dawce 60 mg 1x dziennie w połączeniu z **ASV** w dawce 100 mg 2x dziennie u pacjentów zakażonych GT1b HCV;
- **DCV** w dawce 60 mg w połączeniu z **SOF** w dawce 400 mg u pacjentów zakażonych GT 3 HCV bez marskości wątroby;

- **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.

Tabela 39.
Komparatory dla GLE/PIB

Genotyp HCV	Wcześniejsze leczeni przeciw HCV		
	Brak	PegIFN α + RBV \pm SOF lub SOF+RBV	
GT1	1a	<ul style="list-style-type: none"> • LDV/SOF (8 / 12 / 24 tyg.) • LDV/SOF + RBV (12 tyg.) • GZR/EBR (12 tyg.) • GZR/EBR + RBV (16 tyg.)^a • OBV/PTV/r + DSV + RBV (12 / 24 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • LDV/SOF (12 / 24 tyg.) • LDV/SOF + RBV (12 tyg.) • GZR/EBR (12 tyg.) • GZR/EBR + RBV (16 tyg.)^a • OBV/PTV/r + DSV + RBV (12 / 24 tyg.)
	1b	<ul style="list-style-type: none"> • LDV/SOF (8 / 12 / 24 tyg.) • LDV/SOF + RBV (12 tyg.) • GZR/EBR (12 tyg.) • OBV/PTV/r + DSV (8 / 12 tyg.) • DCV + ASV (do 24 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • LDV/SOF (12 / 24 tyg.) • LDV/SOF + RBV (12 tyg.) • GZR/EBR (12 tyg.) • OBV/PTV/r + DSV (12 tyg.) • DCV + ASV (do 24 tyg.)
GT2	SOF + RBV (12–24 tyg.)	SOF + RBV (12–24 tyg.)	
GT3	<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.) • DCV + SOF^b (12 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.) • DCV + SOF^b (12 tyg.) 	
GT4	<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.) • GZR/EBR (12 tyg.) • GZR/EBR + RBV (16 tyg.)^a • OBV/PTV/r + RBV (12 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.) • GZR/EBR (12 tyg.) • GZR/EBR + RBV (16 tyg.)^a • OBV/PTV/r + RBV (12 tyg.) 	
GT5/6	<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.) 	

a) U pacjentów, u których początkowe miano RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml i (lub) z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A, powodujących co najmniej 5-krotne zmniejszenie aktywności EBR.

b) Wyłącznie w populacji pacjentów bez marskości wątroby.

8.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej jako główny punkt końcowy zostanie uwzględniona SVR. Uzyskanie SVR odzwierciedla trwałą eliminację wirusa HCV z organizmu i stanowi wyznacznik sukcesu terapeutycznego, a jego uzyskanie stanowi korzystny czynnik rokowniczy w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych takich jak wystąpienie niewyrównanej marskości wątroby, HCC, jak również zgonu z przyczyn wątrobowych, czy poprawy jakości życia pacjentów w porównaniu z osobami nieuzyskującymi SVR (Rozdz. 2.8). Pomimo, iż głównym celem leczenia pacjentów z WZW C jest redukcja ryzyka długoterminowych powikłań choroby, uzyskanie SVR stanowi główny punkt końcowy zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce i na świecie. Uzasadnia to wykorzystanie SVR jako głównego punktu końcowego dla oceny skuteczności w ramach analizy klinicznej.

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 których należą wydłużenie przeżycia całkowitego oraz poprawa jakości życia. Zatem przeżycie całkowite oraz ocena jakości życia u chorych stosujących GLE/PIB również będą stanowić parametry poszukiwane w ramach oceny skuteczności analizowanej interwencji.

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,
- parametry laboratoryjne.

Metodyka badań klinicznych

- przeglądy systematyczne,
- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- prospektywne eksperymentalne badania nierandomizowane, w tym również prace bez grup kontrolnych oceniające skuteczność kliniczną i/lub bezpieczeństwo,
- badania obserwacyjne oceniające efektywność GLE/PIB w rzeczywistej praktyce klinicznej.

9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

9.1. Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii produktem złożonym Maviret, stanowiącym jednotabletkowe połączenie GLE/PIB względem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C (ICD-10 B 18.2), zakażonych wirusem o genotypach 1–6 (GT1-6 HCV), z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN α +RBV \pm SOF lub SOF+RBV.

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 w poniższa tabela (Tabela 40).

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena opłacalności preparatu Maviret, podawanego zgodnie z zarejestrowanymi schematami leczenia w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C. 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. W przypadku wykazania istotnych różnic efektywności klinicznej preparatu Maviret względem komparatorów, analiza ekonomiczna będzie przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA), wynikiem analizy będzie wyznaczenie kosztu uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) oraz inkrementalne wyniki kosztu-użyteczności (CUR, ICUR). 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 analizie zostanie przyjęty dożywotni horyzont czasowy, za czym przemawia przewlekły charakter jednostki chorobowej 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 w/w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA.

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na budżet będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Maviret w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C; ICD-10 B 18.2) zakażonych wirusem o genotypach 1–6 (GT1-6 HCV), z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN α +RBV \pm SOF lub SOF+RBV w ramach programu lekowego B.71.

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

Zgodnie z wymogami wytycznych AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. W związku z powyższym analiza wpływu budżet opracowana zostanie w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że GLE/PIB będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2018 roku.

W ramach analizy wpływu na budżet określona zostanie liczebność populacji docelowej oraz przewidywane zastępowanie dostępnych obecnie opcji terapeutycznych przez interwencję ocenianą.

W analizie, ze względu na wybór perspektywy, uwzględnione zostaną bezpośrednio koszty medyczne: koszty leków przeciwwirusowych, koszty diagnostyki i monitorowania terapii, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty stanów zdrowia. Koszty w analizie BIA będą przyjęte zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej.

W ramach analizy BIA wyznaczone zostaną wydatki płatnika publicznego (NFZ), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego, tj. braku finansowania preparatu Maviret w leczeniu pWZW C oraz wydatki, które będą ponoszone w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tego preparatu. W scenariuszu nowym założone zostanie, że preparat Maviret dostępny będzie w ramach programu lekowego B.71.

9.4. Podsumowanie

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 40).

Tabela 40.
Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych

Obszar analizy		Szczegóły
	Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni GT1–6 HCV, z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN α +RBV \pm SOF lub SOF+RBV
	Interwencja	Produkt złożony z glekaprewiru (GLE) / pibrentaswiru (PIB) w dawce 300 / 120 mg (3 tabletki 100 / 40 mg) raz na dobę w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego
	Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • LDV/SOF\pmRBV w dawce 90 / 400 mg raz na dobę (GT1 HCV) w schematach zgodnych z ChPL, • OBV/PTV/r w dobowej dawce 25 mg/150 mg/100 mg (dwie tabletki 12,5 mg/ 75 mg/ 50 mg raz na dobę) w połączeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ○ DSV (GT1b HVC) ○ DSV i RBV (GT1a HCV) ○ RBV (GT4 HCV) • GZR/EBR w dawce 100 / 50 mg raz na dobę w schematach zgodnych z ChPL • DCV w dawce 60 mg 1x dziennie w połączeniu z ASV w dawce 100 mg 2x dziennie (GT1b HCV); • DCV w dawce 60 mg w połączeniu z SOF w dawce 400 mg (GT 3 HCV bez marskości wątroby); • SOF w dawce 400 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ○ RBV (GT2–6 HCV) w schematach zgodnych z ChPL, ○ PegIFNα i RBV (GT3–6 HCV) w schematach zgodnych z ChPL.
Punkty końcowe	Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność kliniczna GLE/PIB: <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; ○ przeżycie całkowite; • Skuteczność kliniczna dla komparatorów (porównanie pośrednie): <ul style="list-style-type: none"> ○ trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12).

Obszar analizy	Szczegóły
<p>Analiza bezpieczeństwa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo GLE/PIB: <ul style="list-style-type: none"> ○ działania niepożądane ogółem (AE), ○ ciężkie działania niepożądane ogółem (SAE), ○ działania niepożądane w stopniu 3 i 4 ogółem, ○ działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii, ○ działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia, ○ ocena wybranych parametrów laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ stężenie hemoglobiny <10 g/dl, ▪ podwyższone stężenie bilirubiny. • Bezpieczeństwo dla komparatorów (porównanie pośrednie): <ul style="list-style-type: none"> ○ działania niepożądane ogółem, ○ ciężkie działania niepożądane ogółem, ○ działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii, ○ wybrane działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ ból głowy, zmęczenie, nudności, anemia, depresja, neutropenia, trombocytopenia, wysypka, ○ zgon, ○ ocena parametrów laboratoryjnych – stężenie hemoglobiny <10 g/dL.
<p>Analiza ekonomiczna</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Różnice efektywności klinicznej Maviret vs komparatory: <ul style="list-style-type: none"> ○ kosztu uzyskania jednostkowego efektu zdrowotnego – dodatkowego roku życia skorygowanego jakością (QALY), ○ inkrementalne wyniki kosztu-użyteczności (CUR, ICUR). • Brak różnic efektywności klinicznej Maviret vs komparatory: <ul style="list-style-type: none"> ○ Różnica kosztów poszczególnych terapii
<p>Analiza kliniczna</p>	<p>Zgodny z badaniami klinicznymi</p>
<p>Analiza ekonomiczna</p>	<p>Dożywotni</p>
<p>Analiza wpływu na budżet</p>	<p>2-letni</p>

10. BIBLIOGRAFIA

1. Gajewski P. *Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2016.
2. Gupta G, Qin H, Song J. (2012) Intrinsically unstructured domain 3 of hepatitis C Virus NS5A forms a „fuzzy complex” with VAPB-MSP domain which carries ALS-causing mutations. *PLoS ONE* 7(6):e39261.
3. Op De Beeck A, Dubuisson J. (2003) Topology of hepatitis C virus envelope glycoproteins. *Rev. Med. Virol.* 13(4):233–241.
4. Moradpour D, Penin F, Rice CM. (2007) Replication of hepatitis C virus. *Nat. Rev. Microbiol.* 5(6):453–463.
5. Zeisel MB, Barth H, Schuster C, Baumert TF. (2009) Hepatitis C virus entry: molecular mechanisms and targets for antiviral therapy. *Front Biosci (Landmark Ed)* 14:3274–3285.
6. Chen SL, Morgan TR. (2006) The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 3(2):47–52.
7. Nakano T, Lau GMG, Lau GML, Sugiyama M, Mizokami M. (2012) An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver Int.* 32(2):339–345.
8. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. (2014) Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 59(1):318–327.
9. Nitkiewicz J. (2004) Epidemiologia molekularna wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV). *Przegląd Epidemiologiczny* 58:413–421.
10. Hnatyszyn HJ. (2005) Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antiviral Therapy (Lond.)* 10(1):1–11.
11. Ampuero J, Romero-Gómez M, Reddy KR. (2014) Review article: HCV genotype 3 – the new treatment challenge. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 39(7):686–698.
12. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, Colombo M, Delarocque-Astagneau E, Dusheiko G, Esmat G, Esteban R, Goldberg D, Gore C, Lok ASF, Manns M, i in. (2011) The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. *J. Viral Hepat.* 18 Suppl 1:1–16.
13. *Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection*. Geneva 2014.
14. Bogucki M, Flisiak R, Halota W, in. Diagnostyka i terapia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (wirusem HCV) w Polsce. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia, rekomendacje 2013-2014. Dostęp: http://www.gwiazdanadziei.pl/download/raport_komisji_zdrowia.pdf.
15. Halota W, Flisiak R, Juszczak J, Małkowski P. (2017) Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. *Clin Exp Hepatol* 3(2):47–55.
16. Pawłowska J, Teisseye M, Jankowska I, i in. (2006) Wstępne wyniki i ocena powikłań leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u pacjentów po transplantacji wątroby. *Przegląd Epidemiologiczny* 60(4):677–683.
17. 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.
18. 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.
19. El-Serag HB, Kramer JR, Chen GJ, Duan Z, Richardson PA, Davila JA. (2011) Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. *Gut* 60(7):992–997.
20. Madaliński K, Flisiak R, Halota W, i in. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Roboczej 2012/2013. *Diagnostyka Laboratoryjna* 49(1):65–70.
21. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, in. (2012) Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV-2011. *Przegląd Epidemiologiczny* 66(1):83–88.
22. Desmet VJ. (2003) Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis [Hepatology 1981;1:431-435]. *J. Hepatol.* 38(4):382–386.
23. Brunt EM. (2000) Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 31(1):241–246.
24. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN. (1995) Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J. Hepatol.* 22(6):696–699.
25. Scheuer PJ. (1991) Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J. Hepatol.* 13(3):372–374.

26. Theise ND. (2007) Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Mod. Pathol.* 20 Suppl 1:S3-14.
27. Park K. Textbook of preventive and social medicine. 20th ed. *Jabalpur, India: Bhanot* 2009.
28. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. (2005) Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 5(9):558–567.
29. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. (2014) Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 61(1 Suppl):S45-57.
30. WHO. (2016) Global report on access to hepatitis C treatment. Focus on overcoming barriers.
31. Wysocki J, Zieliński A, Gierczyński R. 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/>.
32. NIZP PZH. (2014) Meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce. Dostęp: http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html.
33. Parda N, Henszel Ł, Stępień M. (2014) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2012 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 68:369–372.
34. Komisja Wspólnot Europejskich. (2002) Decyzja Komisji z dnia 19 marca 2002 r. ustanawiająca definicję przypadku w celu zgłaszania chorób zakaźnych do sieci wspólnotowej na podstawie decyzji 2119/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady. Dostęp: http://publications.europa.eu/resource/cellar/b0401c50-a68f-4023-853f-95095bc5068b.0001.01/DOC_38.
35. Komisja Wspólnot Europejskich. 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. Dostęp: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/docs/1589_2008_pl.pdf.
36. Zakład epidemiologii NIZP PZH. (2014) Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadsozu epidemiologicznego - wersja robocza, styczeń 2014. Dostęp: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_3.pdf.
37. Komisja Wspólnot Europejskich. (2012) Decyzja Komisji z dnia 8 sierpnia 2012 zmieniająca decyzję 2002/253/WE w sprawie ustanowienia definicji przypadku w celu zgłaszania chorób zakaźnych do sieci wspólnotowej realizująca Decyzję 2119/98/EC Parlamentu Europejskiego i Rady (2012/506/EU).
38. Rosińska M, Parda N, Stępień M. (2016) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2014 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 70(3):386–394.
39. Rosińska M, Czarkowski MP. (2007) [Hepatitis C in Poland in 2005]. *Przegl Epidemiol* 61(2):281–286.
40. Bobel D, Rosińska M. (2008) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2006 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 62(2):325–331.
41. Laskus I, Rosińska M. (2009) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2007 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 63(2):251–254.
42. Stępień M, Rosińska M. (2010) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2008 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 64(2):245–250.
43. (2014) 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>.
44. (2013) 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>.
45. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. (2017) Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 marca 2017 r. oraz w porównywalnym okresie 2016 r. Dostęp: http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/INF_17_03B.pdf.
46. (2014) 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>.
47. (2015) 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>.
48. (2015) 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,6383.html>.

49. (2016) 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>.
50. 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>.
51. 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.
52. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarebska-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. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 44(9):946–956.
53. Kaczor MP, Pawlik D, Wójcik R, Rolka M. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data.
54. Koziółewicz 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.
55. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, Horban A. (2016) Prevalence of HCV genotypes in Poland – the EpiTer study. *Clinical and Experimental Hepatology* 2(4):144–148.
56. 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. *Int. J. Infect. Dis.* 43:13–16.
57. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I. (2012) Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegląd Epidemiologiczny* 66(1):11–16.
58. Główny Urząd Statystyczny. Baza Demografia. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>.
59. (2016) Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209917.pdf.
60. ChPL Pegasys (peginterferon alfa-2a). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
61. 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 Med* 11:6.
62. ChPL Harvoni (sofosbuvir / ledipasvir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf.
63. ChPL Zepatier (grazoprevir / elbasvir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf.
64. ChPL Daklinza (daklatasvir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.
65. ChPL Viekirax (ombitasvir / parytaprewir / rytonawir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf.
66. ChPL Epclusa (sofosbuvir / welpatasvir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf.
67. ChPL Maviret (glekaprewir / pibrentasvir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004430/WC500233677.pdf.
68. ChPL Sovaldi (sofosbuvir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.
69. 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.

70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. (2017) HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America Present Dostęp: http://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_April_12_2017_b.pdf.
75. (2017) Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations. Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center Program and the HIV, Hepatitis, and Related Conditions Program in the Office of Specialty Care Services Dostęp: <https://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2017-03-08.pdf>.
76. (2017) Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement (January 2017). Gastroenterological Society of Australia Dostęp: <http://www.gesa.org.au/public/13/files/Hepatitis%20C/Hepatitis%20C%20virus%20infection%20a%20consensus%20statement%202017.pdf>.
77. (2017) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology* 66(1):153–194.
78. (2016) Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. World Health Organization Dostęp: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1.
79. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71). Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2017-08-28 (poz. 71). Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2017/08/zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf>.
80. ChPL Exviera (dazabuwir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf.
81. 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 8(3):280–288.e1.
82. ChPL PegIntron (peginterferon alfa-2b). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf.
83. ChPL ViraferonPeg (peginterferon alfa-2b). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000329/WC500051384.pdf.
84. ChPL Copegus (rybawiryna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=15789>.
85. ChPL Moderiba (rybawiryna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23430>.
86. ChPL Rebetol (rybawiryna). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf.
87. ChPL Ribavirin Aurobindo (rybawiryna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30278>.
88. ChPL Ribavirin Mylan (rybawiryna). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001185/WC500094137.pdf.
89. ChPL Ribavirin Teva Pharma B.V. (rybawiryna). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001064/WC500056845.pdf.
90. ChPL Ribavirin Teva (rybawiryna). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001018/WC500056547.pdf.
91. 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).
92. 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.

93. 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).
94. 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).
95. 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).
96. Prezes AOTM. (2015) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Viekirax (ombitasvir, paritaprevir, ritonavir). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/035/REK/RP_35_2015_Viekirax.pdf (13.5.2016).
97. 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).
98. 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).
99. 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).
100. 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).
101. 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).
102. 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).
103. Prezes AOTM. (2015) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Daklinza (daclatasvir). Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/067/REK/RP_56_2015_Daklinza.pdf (13.5.2016).
104. Prezes AOTMiT. (2017) Rekomendacja AOTMiT w sprawie finansowania preparatu Daklinza (daclatasvirum). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/067/REK/RP_56_2015_Daklinza.pdf (5.7.2017).
105. 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).
106. NHS Scotland. (2014) Rekomendacja NHS w sprawie finansowania preparatu Sovaldi (sofosbuvir). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/964_14_sofosbuvir_Sovaldi/sofosbuvir_Sovaldi (13.5.2016).
107. National Institute for Health and Care Excellence. (2015) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Sovaldi (sofosbuvir). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta330> (13.5.2016).
108. Haute Autorité de Santé W. (2014) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Sovaldi (sofosbuvir). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/sovaldi_en_ct13392_prlabo.pdf (13.5.2016).
109. 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).
110. Prezes AOTM. (2015) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Sovaldi (sofosbuvir). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/064/REK/RP_57_2015_Sovaldi.pdf (13.5.2016).
111. Haute Autorité de Santé. (2015) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Harvoni (sofosbuvir/ledipasvir). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/harvoni_summary_ct_13953.pdf (13.5.2016).
112. NHS Scotland. (2015) Rekomendacja NHS w sprawie finansowania preparatu Harvoni (ledipasvir, sofosbuvir). Dostęp:

- http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1084_15_ledipasvir_sofosbuvir_Harvoni/ledipasvir_sofosbuvir_Harvoni (13.5.2016).
113. The Canadian Drug Expert Committee. (2015) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0395_Harvoni_Mar_20-15.pdf (13.5.2016).
114. National Institute for Health and Care Excellence. (2015) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Harvoni (ledipasvir, sofosbuvir). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta363> (13.5.2016).
115. Prezes AOTM. (2015) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Harvoni (ledipasvir, sofosbuvir). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/065/REK/RP_58_2015_Harvoni.pdf (13.5.2016).
116. The Canadian Drug Expert Committee. (2016) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Zepatier (grazoprevir/elbasvir). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0454_complete_Zepatier_May_25-16.pdf.
117. 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>.
118. (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.
119. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL Elbasvir-grazoprevir for treating chronic hepatitis C [ID842]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA413/documents/committee-papers>.
120. 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.
121. 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.
122. (2016) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Sunvepra (asunaprevir). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0418_complete_Sunvepra_Jul-20_16.pdf (5.7.2017).
123. (2015) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Asunaprevir. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-03> (5.7.2017).
124. (2017) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Viekirax, Exviera (ombitasvir, paritaprevir, ritonavir +/- dasabuvir). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16153_VIEKIRAX_EXVIERA_PIS_RCP_Avis1_CT16153.pdf (5.7.2017).
125. (2016) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Epclusa (sofosbuvir, welpatasvir). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0486_complete_Epclusa-Oct-28-16.pdf.
126. HAS. (2016) Rekomendacja HAS w sprawie preparatu Epclusa (sofosbuvir, welpatasvir). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2724396/fr/epclusa.
127. NHS Scotland. (2016) Rekomendacja NHS w sprawie finansowania preparatu Epclusa (sofosbuvir, welpatasvir). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1195_16_sofosbuvir_welpatasvir_Epclusa/sofosbuvir_welpatasvir_Epclusa.
128. NICE. (2017) Rekomendacje NICE w sprawie preparatu Epclusa (sofosbuvir, welpatasvir). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA430/chapter/1-Recommendations>.
129. PBAC. (2016) Rekomendacje PBAC w sprawie preparatu Epclusa (sofosbuvir, welpatasvir). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-11/positive-recommendations-2016-11.pdf>.

11. SPIS ELEMENTÓW

Tabela 1.	Rozpowszechnienie wirusa HCV na świecie według genotypów [12]	13
Tabela 2.	Interpretacja testów wykonywanych podczas diagnostyki WZW C	19
Tabela 3.	Skala oceny zmian w obrazie histologicznym wg Knodella [23]	20
Tabela 4.	Skala oceny zmian w obrazie histologicznym wg Ishaka [24]	21
Tabela 5.	Skala oceny zmian w obrazie histologicznym wg Scheuera [25]	22
Tabela 6.	Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg skali METAVIR [26]	22
Tabela 7.	Skale oceny zwłóknienia wątroby [24, 25]	23
Tabela 8.	Liczba osób z WZW C leczonych w ramach programu terapeutycznego/lekowego w latach 2011–2016	27
Tabela 9.	Udział poszczególnych stopni zwłóknienia w populacji	28
Tabela 10.	Zestawienie wyników różnych badań na temat rozpowszechnienia różnych genotypów HCV w Polsce	29
Tabela 11.	Liczba zgonów spowodowanych zachorowaniem na formę przewlekłą i ostrą HCV Polsce w latach 1997–2015 [58]	29
Tabela 12.	Definicje odpowiedzi wirusologicznej w leczeniu WZW C [15, 59]	30
Tabela 13.	Leki przeciw HCV	31
Tabela 14.	Zestawienie leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW C dopuszczonych do obrotu w Polsce	32
Tabela 15.	Zależność pomiędzy wystąpieniem SVR a powikłaniami późnymi WZW C	35
Tabela 16.	Średnia różnica w ocenie jakości życia w skali SF-36 pomiędzy grupą pacjentów uzyskujących SVR a grupą bez SVR w badaniu Bernstein 2002	36
Tabela 17.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii przewlekłego WZW C	37
Tabela 18.	Schematy terapeutyczne zalecane przez PGE HCV	39
Tabela 19.	Zalecane przez PGE HCV schematy terapeutyczne u pacjentów uprzednio leczonych przeciw HCV	41
Tabela 20.	Schematy terapeutyczne zalecane przez AASLD / IDSA	42
Tabela 21.	Schematy terapeutyczne zalecane przez DVA 2017	44
Tabela 22.	Schematy terapeutyczne zalecane przez wytyczne GESA 2017	46
Tabela 23.	Schematy terapeutyczne zalecane przez EASL	47
Tabela 24.	Schematy terapeutyczne zalecane przez WHO	50
Tabela 25.	Schematy terapeutyczne zalecane przez poszczególne wytyczne praktyki klinicznej w terapii chorych z WZW C	54
Tabela 26.	Zalecany czas trwania leczenia preparatem Maviret w poszczególnych grupach pacjentów	56
Tabela 27.	Czas trwania terapii SOF/LDV	58
Tabela 28.	Schemat dawkowania preparatu Viekirax	59
Tabela 29.	Schematy podawania produktu leczniczego Exviera	61
Tabela 30.	Schemat dawkowania preparatu Daklinza	62
Tabela 31.	Schemat dawkowania preparatu Zepatier	63
Tabela 32.	Schemat dawkowania sofosbuwiru	65
Tabela 33.	Schemat dawkowania PegIFN α 2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii	68
Tabela 34.	Terapie dostępne w ramach PL leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową [79]	75
Tabela 35.	Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania terapii WZW C	79
Tabela 36.	Badania kliniczne dla GLE/PIB potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej	82
Tabela 37.	Komparatory dla GLE/PIB	84
Tabela 38.	Zarejestrowane podstawowe schematy terapeutyczne GLE/PIB	86
Tabela 39.	Komparatory dla GLE/PIB	88
Tabela 40.	Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych	92

