



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia
zmian w zapisach programu lekowego:
B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia
wątroby typu C terapią bezinterferonową
(ICD-10 B18.2)”**

Opracowanie nr: OT.4320.34.2019

Data ukończenia: 6 luty 2020 r.

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b.d.	brak danych
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
DAA	lek przeciwwirusowy o bezpośrednim działaniu; ang. direct acting antiviral agent
EMA	Europejska Agencja Leków
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdania oceniające (ang. European Public Assessment Reports)
GLE	glekaprewir
GT	genotyp
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
PegINFα	pegylowany interferon α
PIB	pibrentaswir
RBV	rybawiryna
SOF	sofosbuwir
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
VEL	welpataswir
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	5
3. Problem zdrowotny	6
3.1. Problem zdrowotny.....	6
4. Ocena proponowanych zmian	9
4.1. Rekomendacje kliniczne	9
4.2. Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	14
5. Opinie ekspertów.....	17
6. Wpływ na wielkość populacji docelowej.....	19
7. Podsumowanie	20
8. Źródła.....	26

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

16.12.2019 r., PLR.4604.930.2019.MN

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zmian w programie lekowym:

- B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”,

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem znak PLR.4604.930.2019.MN (data wpłynięcia do AOTMiT 16.12.2019 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmian w programie lekowym:

- B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”.

W załączeniu przekazane zostały proponowane, nowe zapisy ww. programu lekowego B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”, uwzględniającego proponowane zmiany.

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Zgodnie z treścią zlecenia MZ oraz załączonym do niego programem lekowym, część z proponowanych zmian ma charakter porządkowy, zaś dwie zmiany mogą mieć wpływ na populację pacjentów leczonych w programie lekowym:

- 1) **Usunięcie jednego z kryteriów kwalifikacji:** „Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby”
- 2) **Dodanie kryterium kwalifikacji:** „W przypadku niemożności oznaczenia genotypu z powodu niskiej wirerii należy zastosować lek pangenotypowy (glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/walpataswir)”.

W zakresie dwóch w/w zmian przeprowadzono ocenę klinicznej zasadności ich wprowadzenia oraz ocenę wpływu na populację pacjentów.

Zakres zlecenia ograniczono do analizy światowych i polskich wytycznych praktyki klinicznej, przegląd charakterystyk badań rejestracyjnych oraz opinii ekspertów klinicznych (rozdz. 4 i 5.).

Przeprowadzono również oszacowanie wpływu proponowanych zmian na wielkość populacji leczonych w programie lekowym (rozdz. 6.).

Ponadto jedna z zaproponowanych zmian dotyczy wykreślenia z kryteriów kwalifikacji populacji z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub z nietolerancją wcześniejszego leczenia interferonem.

Pozostałe zmiany w programie polegają na ujednoczeniu kryteriów kwalifikacji oraz monitorowania.

Podsumowanie, w którym zestawiono obecne zapisy programu lekowego B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)” z proponowanymi zmianami wraz z komentarzem, przedstawiono w tabeli w rozdz. 7.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (kod ICD-10: B 18.2) jest wywołane przetrwałym zakażeniem HCV (ang. hepatitis C virus). Jest to długotrwała (obecność RNA HCV w surowicy krwi, tkance wątrobowej lub mononuklearach krwi obwodowej ponad 6 miesięcy u osoby z wykładnikami choroby wątroby lub pozawątrobową manifestacją tego zakażenia) choroba charakteryzująca się obecnością zmian martwiczo-zapalnych wątroby.

[AWA nr OT.4351.16.2017]

Klasyfikacja

Ocena zaawansowania zmian martwiczo-zapalnych w obrębie wątroby oraz stopnia nasilenia zapalenia wątroby, jest istotna zarówno na etapie rozpoznania jak i leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Opracowano kilka skal służących do oceny morfologicznej tkanki wątrobowej, m.in. skalę Metavir, Scheuer'a oraz Knodell'a. W poniższych tabelach przedstawiono opis skal Metavir oraz Scheuer'a.

Tabela 1. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuer'a

	Aktywność zapalenia wrotnego	Aktywność zapalenia zrazikowego	Zwłóknienie
0	brak/minimalna	brak	brak
1	umiarkowana	stan zapalny bez ognisk martwicy	poszerzone, włókniste przestrzenie wrotne
2	łagodne zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	ogniskowa martwica lub obecność ciałek apoptotycznych	włóknienie okołowrotne lub przegrody wrotno-wrotne bez zaburzenia architektury wątroby
3	umiarkowane zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	ciężkie ogniskowe uszkodzenie komórek	zwłóknienie powodujące zaburzenie architektury wątroby
4	ciężkie zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	martwica przeszłowa	marskość

Źródło: [AWA nr OT.4351.16.2017]

Tabela 2. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Metavir

Stopień zwłóknienia	Punkty
Brak oznak zwłóknienia	F0
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, brak przegród	F1
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, rzadkie przegrody	F2
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, liczne przegrody	F3
Marskość wątroby	F4
Aktywność martwiczo-zapalna	Punkty
Brak aktywności	A0
Łagodna aktywność	A1
Umiarkowana aktywność	A2
Ciężka aktywność	A3
Bardzo ciężka aktywność	A4

Źródło: [AWA nr OT.4351.16.2017]

Etiologia i patogenezę

Czynniki ryzyka rozwoju przewlekłego WZW typu C:

1. Zakażenie związane z przetoczeniem krwi

2. Duża ilość przetoczona krwi
3. Bezobjawowy przebieg ostrej fazy zakażenia HCV
4. Wielofazowy przebieg aktywności ALT
5. Płeć męska
6. Starszy wiek (>40 lat w chwili zakażenia)
7. Immunosupresja

Nie stwierdzono związku pomiędzy genotypem HCV a nasileniem zmian chorobowych w wątrobie. HCV jest wirusem onkogennym, ale patogeneza rozwoju raka wątrobowokomórkowego u pacjentów przewlekle zakażonych HCV nie jest dokładnie poznana. Ma prawdopodobnie związek z procesem zapalnym, martwicą i regeneracją hepatocytów.

Przewlekłe zakażenie HCV poprzez różne mechanizmy, w tym immunologiczne, może powodować liczne objawy pozawątrobowe ze strony skóry, nerek, ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, układu mięśniowo-szkieletowego oraz gruczołów dokrewnych.

[AWA nr OT.4351.16.2017]

Epidemiologia

Zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych w ostatnich latach w Polsce przeciwciała anty-HCV występują u 0,9-1,9% mieszkańców Polski w zależności od badanej populacji i stosowanej metody badawczej. Badania te potwierdziły obecność RNA HCV we krwi wskazującą na aktywne zakażenie na poziomie 0,6%, co oznacza około 200 tys. dorosłych mieszkańców Polski wymagających pilnego zdiagnozowania i leczenia.

Przyjmuje się, że około 20-40% ostrych zakażeń ustępuje spontanicznie. Zakażenie HCV ujawnia się po wielu latach. U co piątej osoby spośród zakażonych przewlekle, jest rozpoznawane na etapie zaawansowanych zmian chorobowych w wątrobie – marskości, lub rzadziej raka wątrobowokomórkowego.

[AWA nr OT.4351.16.2017]

Porównując sekwencję nukleotydów genomu HCV wykazano znaczące różnice pomiędzy poszczególnymi genotypami sięgające 30-35%. Zgodnie z wynikami badań z lat 2011-2012 dominującym czynnikiem etiologicznym WZW-C w Polsce jest wirus HCV o genotypie 1- występuje on u 85,6% zakażonych. Wirus HCV o genotypie 3 występuje u 8,4% zakażonych, o genotypie 4 u 4,7% zakażonych, a o genotypie 6 u 0,1% zakażonych. W badanym okresie nie zidentyfikowano ani jednej osoby zakażonej HCV o genotypie 2 i 5.

[AWA nr OT.4351.16.2017]

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia jest eradykacja HCV, która znamienne zmniejsza ryzyko rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Istotne jest zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych, a zwłaszcza włóknienia wątroby.

[AWA nr OT.4351.16.2017]

Ważne jest wdrożenie leczenia na wczesnych etapach choroby gdyż zwiększa to efektywność terapii. Jednak w przypadku trudności w dostępie do leków, w pierwszej kolejności powinno się leczyć chorych:

- z włóknieniem wątroby ($F \geq 3$),
- oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu,
- hemodializowanych, zwłaszcza oczekujących na przeszczepienie nerki,
- z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV (błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, krioglobulinemia, liszaj płaski, porfirie skórna, chłoniaki B-NHL i inne),
- z rakiem wątrobowokomórkowym o etiologii HCV,
- współzakażonych HBV.

[AWA nr OT.4351.16.2017]

Postępowania ogólne polega na zakazie spożywania alkoholu, który nasila uszkodzenie wątroby i przyspiesza progresję do marskości. Chorych na przewlekłe WZW typu C podatnych na WZW typu A lub B należy zaszczepić przeciwko HAV i HBV. U chorych otyłych ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) należy wdrożyć program redukcji masy ciała.

[AWA nr OT.4351.16.2017]

W praktyce klinicznej przewiduje się następujące schematy terapii:

- PegIFN α (pegylowany interferon α) + RBV (rybawiryna)
- PegIFN α + RBV + DAA (lek przeciwwirusowy o bezpośrednim działaniu; ang. direct acting antiviral agent)

- DAA + RBV
- DAA + DAA +/-DAA +/- RBV

Tabela 3. Podział leków stosowanych w leczeniu WZW-C

Grupy leków	Klasy	Leki
DAA	Inhibitory NS3 (proteazy)	Asunaprewir Boceprewir Parytaprewir Symeprewir Telaprewir Grazoprewir *
	Inhibitory NS5B (polimerazy)	Dazabuwir Sofosbuwir
	Inhibitory NS5A	Daklataswir Ledipaswir Ombitaswir Elbaswir *
Interferony	umiarkowane zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	PegIFN α 2a PegIFN α 2b
Inne	ciężkie zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	Rybawiryna

Źródło: [AWA nr OT.4351.16.2017]

Podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne w WZW-C jest genotyp HCV oraz zaawansowanie włóknienia wątrobowego.

[AWA nr OT.4351.16.2017]

Kryterium skuteczności leczenia jest nieobecność RNA HCV w surowicy po 12 i 24 tyg. od zakończenia leczenia (oceniana czułym testem z progiem wykrywalności <15IU/ml). Ostatnio za pewniejsze uważa się badanie SVR po 24 tyg. również dla leków z grupy DAA.

[AWA nr OT.4351.16.2017]

Przebieg naturalny i rokowanie

W przypadku ostrego zakażenia HCV do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi w 15-50% przypadków w zależności od genotypu. U pozostałych zapalenie przechodzi w postać przewlekłą. U przewlekle zakażonych do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi rzadko – u około 0,02% rocznie. Z tych pacjentów u 5-20% w ciągu 20-25 lat rozwinię się marskość wątroby. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji mięszu oraz włóknienia. Rokowanie zależy od rozwoju powikłań takich jak marskość wątroby, rak wątrobowo-komórkowy, zapalenie tarczycy, błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek. U chorych z wyrównaną marskością wątroby 10-letnia śmiertelność wynosi 20%. Po wystąpieniu jawnej niewydolności wątroby w ciągu kolejnych 5 lat umiera 50% pacjentów. Na rokowanie co do wystąpienia SVR (ang. sustained virological response; trwała odpowiedź wirusologiczna) ma wpływ zdolność organizmu pacjenta do aktywacji mechanizmów immunologicznych mających na celu zwalczyć zakażenie. Jedną z kluczowych substancji w tym procesie jest IL 28B. Okazało się, że od polimorfizmu genu dla IL 28B w miejscu rs12979860 zależy odsetek pacjentów, u których wystąpi szybka odpowiedź wirusologiczna oraz trwała odpowiedź wirusologiczna przy leczeniu pegylovanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną. Genotyp IL 28B rs12979860 C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV. W przewlekłym zakażeniu HCV SVR zależy również od genotypu wirusa i wyjściowego poziomu wirerii. Genotyp 1b, najczęściej występujący w Polsce, wiąże się z najgorszym rokowaniem. Pacjenci zakażeni tym genotypem najrzadziej osiągają SVR. Zazwyczaj mimo leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną zakażenie pozostaje u nich aktywne i można ich zakwalifikować albo do grupy z zakażeniem nawrotowym (ang. relapse) lub do grupy niereagującej na leczenie (ang. no response).

[AWA nr OT.4351.16.2017]

4. Ocena proponowanych zmian

4.1. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 21.01.2020 r. Do przeglądu włączono tylko publikacje w języku angielskim i polskim. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono dokumenty opublikowane przez polskie i zagraniczne organizacje, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu i diagnostyce leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Wśród odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, 5 publikacji (PGE HCV 2019, AASLD/IDSA 2019, GESA 2018, EASL 2018, WHO 2018) odnosi się do leczenia HCV za pomocą nowych schematów pangenotypowych bez znajomości genotypu.

Rekomendacje polskie PGE HCV 2019 wskazują, że pojawienie się leków pangenotypowych powoduje, iż ocena genotypu wirusa traci na znaczeniu, aczkolwiek nadal obowiązuje w praktyce klinicznej. Rekomendacja wskazuje, że niezależnie od genotypu zakażającego u pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych/ leczonych czas terapii GLE/PIB wynosi 8 tygodni. Czas leczenia ulega wydłużeniu do 12/16 tygodni w populacji z marskością wątroby niezależnie od genotypu i u pacjentów w genotypem 3 w populacji uprzednio leczonej. Terapia SOF/VEL zalecana jest do stosowania przez 12 tygodni niezależnie od genotypu i zaawansowania choroby wątroby. W przypadku pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, niezależnie od genotypu HCV konieczne jest dołączenie RBV.

Według wytycznych AASLD/IDSA 2019 ustalenie genotypu przed leczeniem nie jest wymagane u dotychczas nieleczonych pacjentów bez marskości wątroby. W populacji tej AASLD/ IDSA rekomenduje zastosowanie uproszczonego schematu: glekaprewir/pibrentaswir przez 8 tygodni lub sofosbuwir/welpataswir przez 12 tygodni.

Wytyczne GESA 2018 i WHO 2018 wskazują, że leki panegenotypowe sofosbuwir + welpataswir oraz glekaprewir + pibrentaswir są zalecane do stosowania w leczeniu genotypów 1–6 HCV. Wytyczne EASL 2018 rekomendują leczenie za pomocą nowych schematów pangenotypowych bez znajomości genotypu i podtypu w sytuacjach, w których określenie genotypu jest niemożliwe. Według europejskich wytycznych (EASL 2018) pacjenci nieleczeni lub uprzednio leczeni bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością wątroby (Child-Pugh A) mogą być leczeni schematem sofosbuwir/welpataswir przez 12 tygodni lub glekaprewir/pibrentaswir przez 12 tygodni bez genotypowania.

Wśród odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, 5 publikacji (PGE HCV 2019, AASLD/ IDSA 2019, DVA 2018, EASL 2018, WHO 2018) odnosi się do pozawatrobowych manifestacji zakażenia HCV. W wytycznych AASLD/IDSA 2019 wskazano, że obecność pozawatrobowych manifestacji zakażenia HCV, takich jak krioglobulinemia, wysypka i kłębuszkowe zapalenie nerek, a także zaawansowane zwłóknienie, powinny prowadzić do wczesnej terapii przeciwwirusowej. Również wytyczne DVA 2018 i EASL 2018 wskazują, że pacjenci z pozawatrobowymi manifestacjami HCV, powinni otrzymać jak najszybciej leczenie. W wytycznych nie wskazano schematów leczenia chorych z pozawatrobowymi manifestacjami HCV.

Tabela 4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Organizacja	Dodanie kryterium kwalifikacji: „W przypadku niemożności oznaczenia genotypu z powodu niskiej wiremii należy zastosować lek pangenotypowy (glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/walpataswir)”.	Usunięcie z programu lekowego jednego z kryteriów kwalifikacji: „Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby”																																
<p>PGE HCV 2019 (Polska)</p>	<p>Podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne było dotychczas badanie genotypu HCV, ocena zaawansowania choroby wątroby oraz ewentualne wcześniejsze niepowodzenie terapeutyczne. Pojawienie się leków pangenotypowych powoduje, iż ocena genotypu wirusa traci na znaczeniu, aczkolwiek nadal obowiązuje w praktyce klinicznej. Decyduje o tym szeroki dostęp do terapii genotypowo swoistych. W tabeli przedstawiono dostępne opcje terapeutyczne dla osób dorosłych wcześniej nieleczonych lub leczonych nieskutecznie.</p> <p>Zalecane terapie pangenotypowe i czas ich trwania.</p> <table border="1" data-bbox="363 723 1070 969"> <thead> <tr> <th></th> <th>GT1a</th> <th>GT1b</th> <th>GT2</th> <th>GT3</th> <th>GT4</th> <th>GT5</th> <th>GT6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GLE/PIB*</td> <td>8–12 tyg.</td> <td>8–12 tyg.</td> <td>8–12 tyg.</td> <td>8–16 tyg.</td> <td>8–12 tyg.</td> <td>8–12 tyg.</td> <td>8–12 tyg.</td> </tr> <tr> <td>SOF/VEL/VOX</td> <td>8–12 tyg.</td> <td>8–12 tyg.</td> <td>8–12 tyg.</td> <td>8–12 tyg.</td> <td>8–12 tyg.</td> <td>8–12 tyg.</td> <td>8–12 tyg.</td> </tr> <tr> <td>SOF/VEL±RBV</td> <td>12–24 tyg.</td> <td>12–24 tyg.</td> <td>12–24 tyg.</td> <td>12–24 tyg.</td> <td>12–24 tyg.</td> <td>12–24 tyg.</td> <td>12–24 tyg.</td> </tr> </tbody> </table> <p>/ wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako jeden preparat łączony; ± dołączenie RBV zależne od zaleceń; * zalecane również u dzieci powyżej 12 roku życia</p> <p>GLE/PIB - Czas terapii wynosi 8 tygodni w przypadku pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych lub leczonych nieskutecznie PegIFNa + RBV ± SOF lub SOF + RBV. Chorzy z wyrównaną marskością wątroby i po zabiegu przeszczepienia wątroby powinni otrzymywać GLE/PIB przez 12 tygodni, a zakażeni genotypem 3 HCV po nieskutecznej wcześniejszej terapii – przez 16 tygodni.</p> <p>SOF/VEL – Czas terapii wynosi 12 tygodni, niezależnie od zaawansowania choroby wątroby. U zakażonych genotypem 3 z wyrównaną marskością wątroby należy rozważyć dołączenie RBV. W przypadku pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, niezależnie od genotypu HCV konieczne jest dołączenie RBV. U chorych z wcześniejszym niepowodzeniem terapii zawierającej inh bitory NS5A leczenie skojarzone z rybawiryną powinno zostać wydłużone do 24 tygodni.</p>		GT1a	GT1b	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6	GLE/PIB*	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–16 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	SOF/VEL/VOX	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	SOF/VEL±RBV	12–24 tyg.	12–24 tyg.	12–24 tyg.	12–24 tyg.	12–24 tyg.	12–24 tyg.	12–24 tyg.	<p>Zakażenie HCV wywołuje liczne manifestacje pozawątrobowe, w tym najczęściej krioglobulinemię (często przebiegającą bezobjawowo) oraz chłoniaki nieziarnicze z limfocytów B (B-NHL). Do objawów klinicznych przewlekłych zakażeń HCV należą: przewlekłe zapalenie wątroby, marskość oraz rak wątrobowokomórkowy, jak też wspomniane wcześniej manifestacje pozawątrobowe zakażenia HCV. Oznaczenie genotypu wirusa u zakażonych genotypem 1 HCV, a także subgenotypów, może być niezbędne, jeśli od tego zależy czas zastosowania terapii.</p>
	GT1a	GT1b	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6																											
GLE/PIB*	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–16 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.																											
SOF/VEL/VOX	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.	8–12 tyg.																											
SOF/VEL±RBV	12–24 tyg.	12–24 tyg.	12–24 tyg.	12–24 tyg.	12–24 tyg.	12–24 tyg.	12–24 tyg.																											
<p>AASLD/IDSA 2019 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wraz z nadejściem pangenotypowych schematów DAA genotypowanie HCV nie jest już powszechnie wymagane przed rozpoczęciem leczenia. Genotypowanie przed leczeniem jest zalecane dla osób, u których wcześniej nie powiodło się leczenie HCV, ponieważ wybór i czas trwania schematu DAA mogą różnić się w zależności od genotypu.</p> <p>Genotypowanie przed leczeniem nie jest wymagane u dotychczas nieleczonych pacjentów bez marskości wątroby, jeśli stosuje się schemat pangenotypowy.</p> <p>Wśród dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby niezależnie od genotypu rekomenduje się zastosowanie uproszczonego schematu: glekaprewir/pibrentaswir przez 8 tygodni lub sofosbuwir/welpataswir przez 12 tygodni.</p> <p>W wielu badaniach klinicznych wykazano bezpieczeństwo i wysoką skuteczność schematów glekaprewir / pibrentaswir i sofosbuwir / welpataswir niezależnie od genotypu HCV, wśród dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych z wyrównaną marskością wątroby. Zaleca się schemat leczenia glekaprewir/pibrentaswir przez 8 tygodni u pacjentów z genotypem 1-6 lub schemat leczenia sofosbuwiru/ welpataswiru przez 12 tygodni u pacjentów z genotypem 1, 2, 4, 5 lub 6. Pacjentów z genotypem 3 należy leczyć za pomocą glekaprewiru / pibrentaswiru lub w innym schemacie leczenia.</p> <p>Leczenie schematem glekaprewirem (300 mg) / pibrentaswirem (120 mg) jest zalecane przez 8 tygodni u pacjentów o dowolnym genotypie HCV, w wieku ≥12 lat lub o masie ciała ≥45 kg, wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby (I, B)</p>	<p>Obecność pozawątrobowych manifestacji zakażenia HCV, takich jak krioglobulinemia, wysypka i kłębuszkowe zapalenie nerek, a także zaawansowane zwłóknienie powinny prowadzić do wczesnej terapii przeciwwirusowej (I, C).</p> <p><i>Klasa I: istnieją dowody i / lub ogólna zgoda, że dana procedura lub leczenie jest użyteczne i skuteczne. Poziom dowodów C - Konsensus opinii ekspertów, serii przypadków lub podstawowej opieki</i></p>																																

<p>Organizacja</p>	<p>Dodanie kryterium kwalifikacji: „W przypadku niemożności oznaczenia genotypu z powodu niskiej wirerii należy zastosować lek pangenotypowy (glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/walpataswir)”.</p>	<p>Usunięcie z programu lekowego jednego z kryteriów kwalifikacji: „Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby”</p>												
	<p><i>Klasa I: istnieją dowody i / lub ogólna zgoda, że dana procedura lub leczenie jest użyteczne i skuteczne. Poziom dowodów B - dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania lub badań nierandomizowanych.</i></p>													
<p>DVA 2018 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytuczne przedstawiają podejście w podejmowaniu decyzji klinicznych dotyczących leczenia HCV w oparciu o specyficzne cechy pacjenta, w tym genotyp, historię leczenia oraz marskości wątroby lub brak marskości wątroby.</p> <p>Wytuczne zalecają u pacjentów z HCV przed rozpoczęciem leczenia DAA uzyskać informacje m.in. odnośnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • genotypu HCV (w tym podtyp, np. 1a lub 1b) • RNA HCV (ilościowe miano wirusa), najlepiej w ciągu ostatnich 6 miesięcy <p>Wybór odpowiedniego schematu leczenia i czasu trwania leczenia zależy od podtypu, stadium choroby wątroby, wyjściowego poziomu wirerii HCV, wcześniejszej historii leczenia i jednocześnie stosowanych leków.</p> <p>Do monitorowania poziomu RNA HCV podczas leczenia środkami DAA, FDA zaleca stosowanie czułego, ilościowego w czasie rzeczywistym testu łańcuchowej reakcji polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR ang. everse-transcription polymerase chain reaction). Dostępnych jest kilka testów zatwierdzonych przez FDA do oznaczania ilościowego RNA HCV, z różnymi dolnymi granicami oznaczalności (LLOQ) i zakresami wykrywania. Aby ocenić odpowiedź na leczenie, zalecane są komercyjne testy, w których dolna granica oznaczania RNA HCV wynosi ≤ 25 IU / ml. Niektóre laboratoria, które stosują testy RNA HCV z LLOQ ≤ 25 IU / ml mogą nadal oznaczać wartości poniżej 25 IU / ml lub mogą wskazywać, że wirus był „wykryty” lub „nie wykryty” poniżej wartości LLOQ wynoszącej ≤ 25 IU / ml.</p> <p>Zalecenia dotyczące przerwania leczenia na podstawie poziomów RNA HCV nie zostały ustalone. Jeśli RNA HCV można określić ilościowo po 4 lub więcej tygodniach terapii opartej na DAA, RNA HCV należy ponownie ocenić po 2-4 tygodniach. Jeśli poziom RNA HCV wzrósł (tj. $> 1 \log_{10}$ IU / ml od nadiru), zdecydowanie należy rozważyć przerwanie całej terapii.</p>	<p>Pacjenci z pozawątrobowymi manifestacjami HCV, tj.: z leukocytoklastycznym zapaleniem naczyń (ang. leukocytoclastic vasculitis), krieglobulinemią, kłębuszkowym zapaleniem nerek powinni otrzymać jak najszybciej leczenie (siła rekomendacji A, poziom dowodów III).</p> <p><i>Siła rekomendacji A – silna rekomendacja, poziom dowodów III – opinia ekspertów</i></p>												
<p>GESA 2018 (Australia)</p>	<p>Ocenę genotypu HCV należy rozważyć przed podjęciem decyzji dotyczących terapii HCV. (poziom dowodów A1)</p> <p>Wytuczne wskazują, że należy ustalić genotyp HCV przed zaleceniem któregośkolwiek ze schematów leczenia. Można przyjąć, że na leczenie nie ma wpływu genotyp HCV w przypadku zastosowania sofosbuwiru i welpataswir lub glekaprewir i pibrentaswir u pacjentów uprzednio nieleczonych bez marskości wątroby. Jednakże genotyp HCV może dostarczyć istotnych klinicznie informacji w przypadku tych schematów.</p> <p>W pierwszej linii leczenia rekomendowane są leki panegenotypowe: sofosbuwir + welpataswir (przez 12 tygodni) oraz glekaprewir + pibrentaswir (przez 8 lub 12 tygodni), (poziom dowodów A1)</p> <p>Leki panegenotypowe sofosbuwir + welpataswir oraz glekaprewir + pibrentaswir są zalecane do stosowane w leczeniu genotypów 1–6 HCV.</p> <p>Zalecane protokoły leczenia dla osób z HCV typu C wcześniej nieleczonych:</p> <table border="1" data-bbox="363 1749 1070 1944"> <thead> <tr> <th>Zalecane terapie</th> <th>genotyp HCV</th> <th>Brak marskości wątroby</th> <th>Wyrównana marskość wątroby</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SOF/VEL</td> <td>1, 2, 3, 4, 5, 6</td> <td>12 tyg.</td> <td>12 tyg.*</td> </tr> <tr> <td>GLE/PIB</td> <td>1, 2, 3, 4, 5, 6</td> <td>8 tyg.</td> <td>12 tyg.</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Można rozważyć dodanie rybawiryny u pacjentów z genotypem 3 i wyrównaną marskością wątroby.</p> <p><i>Poziom dowodów A1 – jakość dowodów wysoka, silna rekomendacja</i></p>	Zalecane terapie	genotyp HCV	Brak marskości wątroby	Wyrównana marskość wątroby	SOF/VEL	1, 2, 3, 4, 5, 6	12 tyg.	12 tyg.*	GLE/PIB	1, 2, 3, 4, 5, 6	8 tyg.	12 tyg.	<p>Brak danych</p>
Zalecane terapie	genotyp HCV	Brak marskości wątroby	Wyrównana marskość wątroby											
SOF/VEL	1, 2, 3, 4, 5, 6	12 tyg.	12 tyg.*											
GLE/PIB	1, 2, 3, 4, 5, 6	8 tyg.	12 tyg.											

<p>Organizacja</p>	<p>Dodanie kryterium kwalifikacji: „W przypadku niemożności oznaczenia genotypu z powodu niskiej wiremii należy zastosować lek pangenotypowy (glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/walpataswir)”.</p>	<p>Usunięcie z programu lekowego jednego z kryteriów kwalifikacji: „Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby”</p>
<p>EASL 2018 (Europa)</p>	<p>Wytyczne rekomendują leczenie za pomocą nowych schematów pangenotypowych bez znajomości genotypu i podtypu w sytuacjach, w których określenie genotypu jest niemożliwe (B1)</p> <p>W przypadku schematów panegenotypowych możliwe jest leczenie bez identyfikacji genotypu i podtypu HCV. Może to być szczególnie przydatne w regionach, w których testy wirusologiczne nie są dostępne lub ich koszt przewyższa koszt leczenia przeciwwirusowego lub w celu uproszczenia terapii lub poprawy dostępu do leczenia.</p> <p><u>Schematy pangenotypowe dla chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby (Child-Pugh A)</u> Ocena stanu pacjenta przed leczeniem może być ograniczona do wykazania obecności HCV RNA lub antygenu rdzeniowego HCV w surowicy lub osoczu oraz oceny występowania marskości wątroby poprzez nieinwazyjne oznaczenie markeru (FIB-4 lub APRI), co determinuje potrzebę obserwacji pacjenta po leczeniu (B1). Pacjenci nieleczeni lub uprzednio leczeni bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością wątroby (Child-Pugh A) mogą być leczeni schematem sofosbuwir/welpataswir przez 12 tygodni lub glekaprewir/pibrentaswir przez 12 tygodni bez genotypowania (B1).</p> <p>Jeśli marskość wątroby można skutecznie wykluczyć za pomocą nieinwazyjnego markera u wcześniej nieleczonych pacjentów, połączenie glekaprewiru i pibrentaswiru można podawać tylko przez 8 tygodni (A1).</p> <p><i>Poziom dowodów B1 - jakość dowodów umiarkowana, silna rekomendacja; Poziom dowodów C2 - jakość dowodów niska, słaba rekomendacja</i></p>	<p>Należy niezwłocznie rozważyć leczenie u pacjentów z pozawątrobowymi manifestacjami HCV, ze znacznym zwłóknieniem lub marskością wątroby (punktacja METAVIR F2, F3 lub F4) i niewyróbną marskością. (A1)</p> <p><i>Poziom dowodów A1 – jakość dowodów wysoka, silna rekomendacja</i></p>
<p>WHO 2018 (Międzynarodowe)</p>	<p>Kilka nowych pangenotypowych leków zostało zatwierdzonych, co ogranicza potrzebę genotypowania przy podejmowaniu decyzji dotyczącej leczenia. Pangenotypowe schematy skojarzone DAA zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Europejskie Leków Agencja (EMA) obejmują sofosbuwir / welpataswir, sofosbuwir / welpataswir / woksylaprewir i glekaprewir / pibrentaswir. Schematy te osiągają wysoką skuteczność leczenia we wszystkich sześciu głównych genotypach HCV.</p> <p>Zastosowanie schematów pangenotypowych eliminuje potrzebę wcześniejszego genotypowania przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>W przypadku dorosłych pacjentów (18 lat wiek lub starszych) bez marskości wątroby można zastosować następujące schematy pangenotypowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuwir / welpataswir 12 tygodni; • Sofosbuwir / daklataswir 12 tygodni; • Glekaprewir / pibrentaswir 8 tygodni (16 tygodni u pacjentów z genotypem 3 HCV, którzy otrzymywali interferon i / lub rybawiryne); <p>W przypadku dorosłych pacjentów (18 lat wiek lub starszych) z wyróbną marskością wątroby można zastosować następujące schematy pangenotypowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuwir / welpataswir 12 tygodni; • Glekaprewir / pibrentaswir 12 tygodni (16 tygodni u pacjentów z genotypem 3 HCV, którzy otrzymywali interferon i / lub rybawiryne); • Sofosbuwir / daklataswir 24 tygodnie; • Sofosbuwir / daklataswir 12 tygodni (można rozważyć w krajach, w których znany jest rozkład genotypów i rozpowszechnienie genotypu 3 wynosi <5%*). <p>Rekomendacja nie dotyczy pacjentów z niewyróbną marskością wątroby.</p>	<p>Wśród zakażonych HCV do najczęstszych chorób współistniejących należy depresja (24%), cukrzyca mellitus (15%) i przewlekła choroba nerek (10%). Część tych chorób jest bezpośrednio związana z HCV i dlatego są określane jako manifestacje pozawątrobowe. Rozpowszechnienie manifestacji pozawątrobowych jest zwykle niezależne od stopnia zwłóknienia wątroby.</p> <p>Pozawątrobowe manifestacje HCV obejmują krieglobulinemię, kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenie tarczycy i zespół Sjögrena, oporność na insulinę, cukrzycę typu 2 oraz zaburzenia skórne, takie jak porfirię skórną i liszaj płaski.</p> <p>Trwała odpowiedź wirusologiczna SVR (ang. sustained virological response) wiąże się z poprawą pozawątrobowych manifestacji niezależnych od stadium choroby wątroby.</p> <p>Manifestacje pozawątrobowe są częste, a ich występowanie jest zwykle niezależne od zwłóknienia wątroby. W wyniku przeglądu systematycznego i metaanalizy stwierdzono, że SVR zmniejsza śmiertelność (OR: 0,44, 95% przedział ufności [CI]: 0,3–0,7). SVR wiązał się z lepszymi wynikami</p>

Organizacja	Dodanie kryterium kwalifikacji: „W przypadku niemożności oznaczenia genotypu z powodu niskiej wiremii należy zastosować lek pangenotypowy (glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/walpataswir)”.	Usunięcie z programu lekowego jednego z kryteriów kwalifikacji: „Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby”
	<p>Według WHO terapie pangenotypowe muszą charakteryzować się wskaźnikiem SVR> 85% we wszystkich sześciu głównych genotypach HCV.</p> <p>Zastosowanie schematów pangenotypowych eliminuje potrzebę genotypowania. Upraszcza to zaopatrzenie i może zmniejszyć koszty. Potencjalne szkody obejmują rozwój rzadkich długoterminowych skutków ubocznych ostatnio zatwierdzonych leków, które mogły nie zostać zidentyfikowane podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, a także potencjalne nadmierne leczenie osób leczonych sofosbuwirem / daklataswirem, jeśli osoby są leczone przez 24 tygodnie w sytuacji braku genotypowania.</p> <p>*W populacji osób z marskością wątroby, zakażonych genotypem 3 HCV byłoby do 5% osób, SVR wynosiłby 80% u 5% zakażonych genotypem 3 a u 95% zakażonych innymi genotypami SVR wynosiłby 93%, co daje ogólny wskaźnik SVR $(0,05 \times 0,80) + (0,93 \times 0,95) = 92\%$.</p>	<p>związanymi z krioglobulinemią (OR: 21, 95% CI: 6,7–64,1) i chorobą limfoproliferacyjną (OR: 6,5, 95% CI: 2–20,9). Zaobserwowano zmniejszone ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego (OR: 0,37, 95% CI: 0,2–0,6).</p>

AASLD - American Association for the Study of Liver Diseases, **DVA** - Department of Veterans Affairs; **EASL** - European Association for the Study of the Liver; **GESA** - Gastroenterological Society of Australia **IDS**A Infectious Diseases Society of America **PGE HCV** - Polska Grupa Ekspertów HCV; **GLE** - glekaprewir; **PIB** - pibrentaswir; **SOF** - sofosbuwir; **VEL** – walpataswir.

Wytyczne europejskie (EASL 2018) w populacji pacjentów nieleczonych lub uprzednio leczonych bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością wątroby (Child-Pugh A) rekomendują uproszczony schemat pangenotypowy GLE/ PIB przez 12 tygodni. W takiej sytuacji należy podkreślić, ryzyko przeleczenia (overtreatment), zgodnie z ChPL Maviret (gle/ pib) np. w populacji GT 1, 2 ,4, 5, 6 (uprzednio leczonej i nieleczone bez marskości wątroby), należy zastosować schemat GLE/PIB przez 8 tygodni. Natomiast w populacji pacjentów z genotypem 3, ChPL Maviret przewiduje schemat GLE/ PIB stosowany przez 16 tygodni (potencjalne ryzyko „nie doleczenia” chorych z genotypem 3).

4.2. Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Projekt programu lekowego B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” obejmuje finansowaniem dwie terapie sofosbuwir w skojarzeniu z welpataswirem i glekaprewir w skojarzeniu z pibrentaswirem w populacji pacjentów, u których nie można oznaczyć genotypu z powodu niskiej wirēmii. W tabeli poniżej przedstawiono zapisy ChPL odnoszące się do wnioskowanej populacji.

Tabela 5. Informacje na podstawie ChPL w świetle proponowanych zmian

Schemat (lek)	ChPL	Wskazania objęte proponowanym obowiązującym Programem Lekowym B.71	Komentarz																							
Maviret (glekaprewir/pibrentaswir)	<p>Produkt Maviret jest wskazany w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 do <18 lat.</p> <p>ChPL rozróżnia czas stosowania dawkowania ze względu na genotyp oraz obecność marskości wątroby:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Genotyp</th> <th colspan="2">Zalecany czas trwania leczenia</th> </tr> <tr> <th>Bez marskości wątroby</th> <th>Marskość wątroby</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Upřednio nieleczeni</td> </tr> <tr> <td>GT 1,2,4,5,6</td> <td>8 tygodni</td> <td>8 tygodni</td> </tr> <tr> <td>GT 3</td> <td>8 tygodni</td> <td>12 tygodni</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Po nieskuteczności peglNF+rybawiryna±SOF lub SOF+rybawiryna</td> </tr> <tr> <td>GT 1,2,4,5,6</td> <td>8 tygodni</td> <td>12 tygodni</td> </tr> <tr> <td>GT 3</td> <td>16 tygodni</td> <td>16 tygodni</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pacjenci po przeszczepieniu wątroby lub nerki: Leczenie przez 12 tygodni było oceniane i jest zalecane u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub nerką, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby. Leczenie przez 16 tygodni należy rozważyć u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 3 upřednio leczonych peg-IFN +rybawiryna +/- sofosbuwir lub sofosbuwir + rybawiryna.</p>	Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia		Bez marskości wątroby	Marskość wątroby	Upřednio nieleczeni			GT 1,2,4,5,6	8 tygodni	8 tygodni	GT 3	8 tygodni	12 tygodni	Po nieskuteczności peglNF+rybawiryna±SOF lub SOF+rybawiryna			GT 1,2,4,5,6	8 tygodni	12 tygodni	GT 3	16 tygodni	16 tygodni	<p>d) potwierdzona obecność zakażenia genotypem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem (i ewentualnie rybawiryną), albo - 1 lub 4 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii grazoprewirem+elbaswirem (i ewentualnie rybawiryną), a bo - 1,2,3,4,5,6 HCV- w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z welpataswirem (i ewentualnie rybawiryną lub glekaprewirem w skojarzeniu z pibrentaswirem). <p>e) W przypadku niemożności oznaczenia genotypu z powodu niskiej wirēmii należy zastosować lek pangentypowy (glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/walpataswir).</p> <p>Gazoprewir+pibrentaswir w ramach programu dawkuje się zgodnie z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>Zgodnie z ChPL Maviret czas leczenia różni się między genotypem 3 a pozostałymi genotypami. Może to być problematyczne w przypadku rozważanego zapisu, ze względu na brak informacji o występującym u chorego genotypie przy podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia. *Patrz Komentarz Agencji</p>
Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia																									
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby																								
Upřednio nieleczeni																										
GT 1,2,4,5,6	8 tygodni	8 tygodni																								
GT 3	8 tygodni	12 tygodni																								
Po nieskuteczności peglNF+rybawiryna±SOF lub SOF+rybawiryna																										
GT 1,2,4,5,6	8 tygodni	12 tygodni																								
GT 3	16 tygodni	16 tygodni																								
Epclusa (sofosbuwir/welpataswir)	<p>Produkt Epclusa jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych.</p> <p>Zalecane leczenie i czas trwania w przypadku wszystkich genotypów wirusa zapalenia wątroby typu C</p>	<p>d) potwierdzona obecność zakażenia genotypem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem (i ewentualnie rybawiryną), albo 	<p>Zgodnie z ChPL Epclusa schemat leczenia różni się w zależności od zaawansowania marskości wątroby. U pacjentów z zdekompenowaną marskością wątroby Epclusę należy podawać w skojarzeniu z rybawiryną bez względu na genotyp HCV.</p>																							

Populacja pacjentów	Leczenie i czas trwania		
Pacjenci bez marskości wątroby i pacjenci ze skompensowaną marskością wątroby	Epclusa przez 12 tygodni Dodanie rybawiryny należy rozważyć w przypadku pacjentów z zakażeniem genotypu 3 ze skompensowaną marskością wątroby	- 1 lub 4 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii grazoprawirem+elbaswirem (i ewentualnie rybawiryną), a bo - 1,2,3,4,5,6 HCV- w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z welpataswirem (i ewentualnie rybawiryną lub glekaprawirem w skojarzeniu z pibrentaswirem).	Natomiast u pacjentów bez marskości wątroby i ze skompensowaną marskością wątroby stosuje się Epclusę przez 12 tygodni, przy czym dodatkowo u chorych z genotypem 3 i skompensowaną marskością do leczenia należy rozważyć dodanie rybawiryny.
Pacjenci ze zdekomensowaną marskością wątroby	Epclusa + rybawiryna przez 12 tygodni	e) W przypadku niemożności oznaczenia genotypu z powodu niskiej wirēmii należy zastosować lek pangenotypowy (glekaprawir/pibrentaswir lub sofosbuwir/walpataswir).	Zgodnie z wynikami badania ASTRAL-4 wykazano, że dodanie rybawiryny u pacjentów z HCV z dekomensowaną marskością wątroby bez względu na genotyp przynosi korzyść kliniczną. W związku z tym na etapie rejestracji rozważano, że dodanie rybawiryny u chorych z genotypem 3 ze skompensowaną marskością wątroby (jako populacji najgorzej rokującej) także może zwiększyć prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie ¹ .
		Sofosbuwir+welpataswir w ramach programu dawkuje się zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych.	

***Komentarz Agencji**

Analitycy zwrócili się z dodatkowym pytaniem odnośnie różnic w schematach leczenia pomiędzy genotypem 3 a pozostałymi genotypami, do prof. Flisiaka. W odpowiedzi otrzymanej dnia 04.02.2020 r. prof. Flisiak pisze: „Wkrótce zmieni się ChPL w Mavirecie – a w tym GT3 będą mogli otrzymać leczenie 8 tygodniowe, nawet jeżeli są z marskością. W mojej opinii idealny byłby zapis: Pacjenci z niemożliwym do ustalenia genotypem jeżeli nie byli dotychczas leczeni powinni otrzymać Maviret przez 8 tygodni, lub Epclusa przez 12 tygodni. Jeżeli jest to kolejna terapia po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym należy rozważyć przedłużenie leczenia do odpowiednio 16 tygodni (Maviret) i 24 tygodni (Epclusa), w tym ostatnim przypadku z możliwością dodania rybawiryny.” Zmiana w ChPL Maviret prawdopodobnie będzie związana z najnowszymi wynikami badania EXPEDITION-8, w którym analizowano skuteczność glekaprawiru/pibrentaswiru stosowanego przez 8 tygodni wśród chorych z genotypem 1-6 wcześniej nieleczonych ze skompensowaną marskością wątroby².

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report_en.pdf (rozdz. 3. Benefit-Risk Balance) (dostęp 05.02.2020)

² <https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvies-maviret-glecaprevirpibrentasvir-approved-by-european-commission-to-shorten-treatment-duration-to-eight-weeks-for-treatment-naive-patients-with-chronic-hepatitis-c-and-compensated-cirrhosis.htm> (dostęp 04-05.02.2020); Brown RS Jr et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. J Hepatol. 2019 Nov 2. pii: S0168-8278(19)30647-6.

ChPL dla produktu Maviret i Epclusa nie odnosi się bezpośrednio do populacji pacjentów, u których nie można oznaczyć genotypu z powodu niskiej wirerii oraz populacji pacjentów z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV.

W żadnej z publikacji badań rejestracyjnych dla leków pangenotypowych: Maviret (glekaprewir/pibrentaswir) i Epclusa (sofosbuwir/welpataswir) nie zawarto informacji na temat chorych bez oznaczonego genotypu. Jedynie w protokołach do dwóch badań dla produktu Epclusa, ASTRAL-1 oraz ASTRAL-4 podano, że randomizacji podlegali pacjenci z genotypem 1,2,3,4,5,6 oraz nieokreślonym. Dodatkowo w protokole do badania ASTRAL-1 podano, że w przypadku osób z nieoznaczonym lub mieszanym genotypem oraz nieokreślonym podtypem 1 genotypu przez test LIPA lub TRUGENE na etapie rekrutacji lub randomizacji, zostanie przeprowadzone dalsze sekwencjonowanie w celu ustalenia ich genotypu i podtypu HCV. Pomimo możliwości włączenia pacjentów bez oznaczonego genotypu do badania ASTRAL-1 oraz ASTRAL-4, z opisu charakterystyk wejściowych pacjentów na podstawie pełnotekstowych publikacji wynika, że oznaczono genotyp wszystkim pacjentom włączonym do badań. Natomiast w odniesieniu do pacjentów z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, żadne z badań rejestracyjnych nie wykluczało takiej populacji.

Potencjalny problem przy implementowaniu zaproponowanych zmian w populacji pacjentów, u których nie można oznaczyć genotypu z powodu niskiej wirerii, może dotyczyć ustalania długości leczenia w przypadku Maviretu (glekaprewir/pibrentaswir) lub dodania rybawiryny do Epclusy (sofosbuwir/ welpataswiru). Powyższy problem wynika z konieczności różnicowania schematu leczenia (długość leczenia i skojarzenie z rybawiryną) dla genotypu 3 względem pozostałych genotypów. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z ChPL Epclusa dodanie rybawiryny w populacji ze skompensowaną marskością wątroby z genotypem 3 nie jest obligatoryjne.

5. Opinie ekspertów

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 6. Ocena proponowanych zmian w programie lekowym B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)” wg ekspertów klinicznych

Pytanie z formularza		Prof. dr hab. Robert Flisiak Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego
Usunięcie jednego z kryteriów kwalifikacji: „Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby”	Zmiana zasadna: TAK/NIE	TAK	NIE
	Uzasadnienie	Upraszcza program nie zmieniając dostępności terapii <u>W uzupełnieniu do opinii:</u> Zapis był utrzymywany z czasów gdy stosowano biopsję wątroby, która u chorych z pozawątrobowymi manifestacjami nie zawsze mogła być wykonana (brak wskazań albo przeciwwskazania). W przypadku metod nieinwazyjnych problem ten nie istnieje. Teoretycznie, usunięcie tego zdania może spowodować wykluczenie niewielkiej grupy chorych u których elastografia nie wykaże żadnych cech sugerujących włóknienie, ale w praktyce metoda ta nie pozwala na rozgraniczenie między włóknieniem 0 a 1. Tak w ogóle to można pozostawić to jedno zdanie dla większego komfortu lekarzy kwalifikujących którzy nie będą mieli dylematów czy prawidłowo interpretują wynik elastografii, zwłaszcza że w praktyce nie będzie to miało istotnego wpływu na liczbę chorych.	Pozostawienie kryterium ułatwia i przyspiesza diagnostykę i leczenie.
Dodanie kryterium kwalifikacji: „W przypadku niemożności oznaczenia genotypu z powodu niskiej wirēmii należy zastosować lek pangenotypowy (glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/walpataswir)”.	Zmiana zasadna: TAK/NIE	TAK	TAK
	Uzasadnienie	Upraszcza program nie zmieniając dostępności terapii	Zapewnia dostępność leczenia
Pozostałe zmiany		Nie uwzględniono obniżenia wieku terapii które zgodnie z CHPL dla leków glekaprewir/pibrentaswir oraz ledipaswir/sofosbuwir powinno być udostępnione dzieciom od lat 12. Zmiany nie są wystarczające. Nieuwzględnienie przedstawionej propozycji PODNOSI koszty opieki zdrowotnej w zakresie chorób wątroby wywołanych przez HCV. Zmiana ta NIE spowodowałaby istotnego zwiększenia liczebności populacji docelowej bo chorzy Ci (nie więcej niż 20 osób rocznie =ok. 0,2% aktualnie leczonych) i tak w ciągu maksymalnie 6 lat musieliby otrzymać leczenie. Jednak opóźnienie terapii zakażenia HCV w tym wieku może skutkować szybkim rozwojem marskości lub raka wątroby. Oznacza to, że brak tej zmiany w programie podnosi całkowite koszty opieki nad	W przesłanej wersji programu <u>nie uwzględniono terapii zakażeń HCV dla nastolatków od 12 roku życia</u> , które zgodnie z ChPL dla leków glekaprewir/pibrentaswir oraz ledipaswir/sofosbuwir jak też rekomendacjami leczenia zakażeń HCV powinny być udostępnione pacjentom w tej grupie wiekowej. Zmiana ta NIE spowoduje istotnego zwiększenia liczebności populacji docelowej (nie więcej niż 20 chorych rocznie ok. 0,2% aktualnie leczonych). Zmiany są niewystarczające. Nieuwzględnienie przedstawionej propozycji zwiększa koszty opieki zdrowotnej w zakresie chorób wątroby wywołanych przez HCV. Opóźnienie terapii zakażenia HCV u nastolatków może skutkować szybkim rozwojem marskości lub raka wątroby. Brak tej zmiany w programie zwiększa

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Robert Flisiak Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego
	chorymi ze względu na następstwa nie leczonego zakażenia HCV. Do tego dochodzą względy moralne i etyczne wynikające z akceptacji przez płatnika rozwoju choroby u osób młodych, któremu można zapobiec bez dodatkowych nakładów finansowych.	koszty ze względu na następstwa nie leczonego zakażenia HCV. Jest to również niezgodne ze strategią WHO eliminacji zakażeń HCV na świecie do roku 2030. Nie bez znaczenia są względy moralne i etyczne wynikające z akceptacji przez płatnika rozwoju choroby u osób młodych, któremu można zapobiec bez dodatkowych nakładów finansowych.

W uzupełnieniu opinii, przesłanym dnia 10.01.2020 r. prof. Flisiak odniósł się także do **usunięcia zapisu dotyczącego kwalifikacji pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem** (patrz. rozdz. 2.2.):
„Przede wszystkim w praktyce nie jest już stosowany program terapii HCV z interferonem. Poza tym w przedstawionym programie bezinterferonowym nie ma zapisów mówiących o tym, że tych pacjentów nie można kwalifikować (...)”

6. Wpływ na wielkość populacji docelowej

Tabela 7. Oszacowanie wpływu proponowanych zmian w programie lekowym B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)” na wielkość populacji docelowej wg ekspertów klinicznych

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Robert Flisiak Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego
Usunięcie jednego z kryteriów kwalifikacji: „Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby”	Brak wpływu, gdyż po innych zmianach, ta populacja nadal jest objęta programem jak dotychczas.	Brak wpływu.
Dodanie kryterium kwalifikacji: „W przypadku niemożności oznaczenia genotypu z powodu niskiej wiremii należy zastosować lek pangenotypowy (glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/walpataswir)”.	Brak istotnego wpływu, gdyż liczba chorych, u których nie jest możliwe oznaczenie genotypów jest znikoma.	Brak wpływu.

W publikacji Panasiuk A. 2013 i Flisiak R. 2016 dokonano analizy występowania genotypów odpowiednio wśród 14 651 i 9800 osób z HCV pochodzących z ośrodków diagnozujących i leczących chorych z przewlekłym HCV w Polsce. W żadnej z powyższych publikacji nie wskazano na pacjentów, u których nie można było oznaczyć genotypu z powodu niskiej wiremii.

7. Podsumowanie

Tabela 8. Zmiany wprowadzone do programu B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”

Obowiązująca treść	Proponowana treść	Komentarz
	ŚWIADCZENIOBIORCY	
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) Do programu kwalifikowani są dorośli świadczeniobiorcy (ukończony 18 r. ż.), chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający łącznie poniższe kryteria:</p> <p>d) potwierdzona obecność zakażenia genotypem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem, lub welpataswirem (i ewentualnie rybawiryną), albo - 2,3,4,5,6 HCV- w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z rybawiryną albo sofosbuwirem w skojarzeniu z interferonem pegylowanym i rybawiryną, albo - 1 lub 4 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii grazoprewirem+elbaswirem (i ewentualnie rybawiryną, albo - 2,3,4,5,6 HCV- w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z welpataswirem (i ewentualnie rybawiryną); <p>albo</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1,2,3,4,5,6 HCV – w przypadku kwalifikacji do terapii glekaprewirem w skojarzeniu z pibrentaswirem. 	<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) Do programu kwalifikowani są dorośli świadczeniobiorcy (ukończony 18 r. ż.), chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający łącznie poniższe kryteria:</p> <p>e) potwierdzona obecność zakażenia genotypem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem (i ewentualnie rybawiryną), albo - 1 lub 4 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii grazoprewirem+elbaswirem (i ewentualnie rybawiryną), albo - 1,2,3,4,5,6 HCV- w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z welpataswirem (i ewentualnie rybawiryną lub glekaprewirem w skojarzeniu z pibrentaswirem). 	<p>Zmiana polega na uporządkowaniu zapisu; nie wpływa na wielkość populacji docelowej.</p>
-	<p>f) W przypadku niemożności oznaczenia genotypu z powodu niskiej wirēmii należy zastosować lek pangenotypowy (glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/walpataswir).</p>	<p>Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie leków pangenotypowych bez konieczności oznaczenia genotypu HCV, przy czym rekomendacje te niekiedy ograniczają się do braku wcześniejszego leczenia bądź stanu wątroby (szczegółowo w rozdz. 4.1). Proponowana zmiana jest w opinii ekspertów zasadna i prowadzi do uproszczenia leczenia bez wpływu na</p>

		wielkość populacji docelowej (rozdz. 5 i 6).
<p>2) Do programu kwalifikowani są również świadczeniobiorcy, u których stwierdzono przeciwwskazania do leczenia interferonem lub nietolerancję wcześniejszej terapii interferonem, spełniający łącznie kryteria opisane w pkt. 1a, 1b, 1d. Przeciwwskazania do stosowania interferonu definiowane są jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na interferony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - niewyrównana marskość wątroby; - zapalenie wątroby lub inna choroba o etiologii autoimmunologicznej; - stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu; - pacjenci zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby; - ciężka, zwłaszcza niestabilna choroba serca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją kardiologiczną; - zespół metaboliczny, a zwłaszcza trudna do opanowania cukrzyca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją endokrynologiczną; - depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze udokumentowane badaniem psychiatrycznym; - choroby tarczycy przebiegające z nieprawidłowymi wartościami TSH; - niedokrwistość; - małopłytkowość < 90 000 / μL; - bezwzględna liczba neutrofilów <1500 / μL. <p>Nietolerancja interferonu definiowana jest jako wystąpienie w trakcie wcześniejszego leczenia przynajmniej jednego z poniższych stanów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - schorzenie autoimmunologiczne; - zaostrzenie istniejącej uprzednio choroby towarzyszącej; - obniżenie wyjściowej masy ciała o więcej niż 20%; - depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze; - nieprawidłowe wartości TSH; - stężenie hemoglobiny <8.5 mg%; - małopłytkowość <50 000 / μL; - bezwzględna liczba neutrofilów <500/μL. 	-	<p>Według odnalezionych wytycznych klinicznych terapia interferonowa nie jest aktualnie zalecana w leczeniu HCV. Ponadto, zgodnie z informacjami otrzymanymi w uzupełnieniu do opinii eksperckiej prof. Flisiaka program terapii HCV z interferonem nie jest już w praktyce klinicznej stosowany. Potwierdzają to dane NFZ za 2018 r., (gdzie liczba pacjentów stosujących PEGINTERFERONUM ALFA-2B spadła z 121 pacjentów leczonych w styczniu do 1 pacjenta w grudniu).</p> <p>Z drugiej strony zdaniem prof. Flisiaka, usunięcie tego zapisu przy braku zmian w kryteriach uniemożliwiających włączenie do programu oraz w kryteriach wyłączenia z programu, nie będzie oznaczać, że takich pacjentów nie będzie można kwalifikować (rozdz. 5).</p>
<p>3) Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby.</p>	-	Wytyczne kliniczne rekomendują jak najszybsze wdrożenie leczenia przeciwwirusowego u chorych z manifestacjami pozawątrobowymi, nie

		wskazując na stan wątroby. Zgodnie z opiniami ekspertów, pozostawienie zapisu ułatwi lekarzom decyzję o podjęciu leczenia. Zapis istnieje także w programie B.2 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2) od wejścia Obwieszczenia z dnia 25 kwietnia 2012 r.
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	
<p>1. Sofosbuwir, sofosbuwir+ledipaswir i sofosbuwir +welpataswir w ramach programu dawkuje się zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych;</p> <p>Rybawiryne niezbędna do terapii skojarzonej z sofosbuwirem , sofosbuwirem i ledipaswirem lub sofosbuwirem i welpataswirem, należy stosować zgodnie ze schematem dawkowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego sofosbuwir , sofosbuwir+ ledipaswir lub sofosbuwir +welpataswir.</p> <p>Rybawiryne w ilości niezbędnej do prowadzenia terapii z użyciem tych leków jest finansowana w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” - załącznik B.2 do obwieszczenia Ministra Zdrowia</p>	<p>1. sofosbuwir+ledipaswir i sofosbuwir +welpataswir w ramach programu dawkuje się zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych;</p> <p>Rybawiryne niezbędna do terapii skojarzonej z sofosbuwirem i ledipaswirem lub sofosbuwirem i welpataswirem, należy stosować zgodnie ze schematem dawkowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego sofosbuwir+ ledipaswir lub sofosbuwir +welpataswir.</p> <p>Rybawiryne w ilości niezbędnej do prowadzenia terapii z użyciem tych leków jest finansowana w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” - załącznik B.2 do obwieszczenia Ministra Zdrowia</p>	Usunięto zapis dotyczący samego sofosbuwiru. Produkt leczniczy Sovaldi (sofosbuwir) nie jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego B.71 (od 1 listopada 2019 r.)
<p>Interferon pegylowany i rybawiryne niezbędne do terapii skojarzonej z sofosbuwirem, należy stosować zgodnie ze schematem dawkowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego sofosbuwir. W przypadku, gdy w trakcie prowadzonej terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z interferonem pegylovanym i rybawiryne wystąpi nietolerancja interferonu dopuszczalne jest zaprzestanie podawania interferonu pegylowanego i kontynuacja terapii sofosbuwirem z rybawiryne do czasu określonego dla takiej terapii w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego sofosbuwir. Interferon pegylowany i rybawiryne w ilości niezbędnej do prowadzenia terapii z użyciem sofosbuwiru są finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”</p> <p>- załącznik B.2 do obwieszczenia Ministra Zdrowia.</p>	-	Jw.
	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU	
<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:</p> <p>1) oznaczenie HCV RNA metodą ilościową;</p> <p>2) morfologia krwi;</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:</p> <p>1) oznaczenie HCV RNA metodą ilościową;</p> <p>2) morfologia krwi;</p>	Jw.

<p>3) oznaczenie aktywności AIAT; 4) oznaczenie stężenia albumin; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) czas lub wskaźnik protrombinowy; 7) oznaczenie poziomu kreatyniny; 8) oznaczenie przeciwciał anty-HIV; 9) oznaczenie antygenu HBs; 10) USG jamy brzusznej (jeśli nie było wykonywane w okresie ostatnich 6 miesięcy); 11) badanie określające zaawansowanie włóknienia wątroby - elastografia wątroby wykonana techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsja wątroby (jeśli nie było wykonywane wcześniej); 12) oznaczenie genotypu HCV (z podtypem w przypadku genotypu 1) - jeśli nie było wykonywane wcześniej.</p> <p>W przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z interferonem pegylowanym i rybawiryną wykonuje się wyłącznie „Badania przy kwalifikacji do leczenia interferonami” określone i finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” - załącznik B.2 do obwieszczenia Ministra Zdrowia.</p>	<p>3) oznaczenie aktywności AIAT; 4) oznaczenie stężenia albumin; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) czas lub wskaźnik protrombinowy; 7) oznaczenie poziomu kreatyniny; 8) oznaczenie przeciwciał anty-HIV; 9) oznaczenie antygenu HBs; 10) USG jamy brzusznej (jeśli nie było wykonywane w okresie ostatnich 6 miesięcy); 11) badanie określające zaawansowanie włóknienia wątroby - elastografia wątroby wykonana techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsja wątroby (jeśli nie było wykonywane wcześniej); 12) oznaczenie genotypu HCV (z podtypem w przypadku genotypu 1) - jeśli nie było wykonywane wcześniej.</p>	
<p>2. Monitorowanie leczenia: 2.1. Monitorowanie terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z rybawiryną: 1) w 1 dniu, przed podaniem leków: a) morfologia krwi; b) oznaczenie aktywności AIAT; c) oznaczenie stężenia bilirubiny; d) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; 2) w 4, 8 tygodniu oraz (jeżeli dotyczy) w 12, 16 i 24 tygodniu: a) morfologia krwi; b) oznaczenie aktywności AIAT; c) oznaczenie stężenia bilirubiny (w 4 tygodniu terapii) – w przypadku występowania zwiększonego stężenia w 4 tygodniu terapii, wskazane jest powtórzyć oznaczenia odpowiednio w 8 tygodniu oraz (jeżeli dotyczy) w 12, 16 i 24 tygodniu; 3) w ostatnim dniu leczenia (w 8, 12 a bo 24 tygodniu terapii): a) oznaczenie HCV RNA metodą jakościową lub ilościową; b) USG jamy brzusznej; 4) po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (w 20, 24 albo 36 tygodniu terapii): a) oznaczenie HCV RNA metodą jakościową.</p> <p>2.2. Monitorowanie terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem lub welpataswirem (i ewentualnie rybawiryną): 1) w 1 dniu, przed podaniem leków:</p>	<p>2. Monitorowanie leczenia: 1) w 1 dniu, przed podaniem leków: e) morfologia krwi; f) oznaczenie aktywności AIAT; g) oznaczenie stężenia bilirubiny; h) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; 2) w 4, 8 tygodniu oraz (jeżeli dotyczy) w 12, 16 i 24 tygodniu: d) morfologia krwi; e) oznaczenie aktywności AIAT; 3) w 4 tygodniu: a) oznaczenie stężenia bilirubiny – w przypadku występowania zwiększonego stężenia w 4 tygodniu terapii, powtórzyć oznaczenia w 8 tygodniu oraz jeżeli dotyczy w 12, 16 i 24 tygodniu; 4) na zakończenie leczenia: a) oznaczenie HCV RNA metodą jakościową lub ilościową; 5) po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (w 20, 24, 28 lub 36 tygodniu terapii): a) oznaczenie HCV RNA metodą jakościową; b) USG jamy brzusznej.</p>	<p>Zmiana polega na ujednoczeniu zapisów dotyczących monitorowania leczenia dla wszystkich leków dostępnych w programie lekowym.</p>

<p>a) morfologia krwi; b) oznaczenie aktywności AlAT; c) oznaczenie stężenia bilirubiny; d) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>2) w 4, 8, tygodniu oraz (jeżeli dotyczy) w 12, 16 i 24 tygodniu: a) morfologia krwi; b) oznaczenie aktywności AlAT;</p> <p>3) w 4 tygodniu a) oznaczenie stężenia bilirubiny – w przypadku występowania zwiększonego stężenia w 4 tygodniu terapii, powtórzyć oznaczenia w 8 tyg. oraz jeżeli dotyczy w 12, 16 i 24 tyg.</p> <p>4) na zakończenie leczenia (w 8, 12 lub 24 tygodniu terapii): a) oznaczenie HCV RNA metodą jakościową lub ilościową, b) USG jamy brzusznej;</p> <p>5) po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (w 20, 24 lub 36 tygodniu terapii) wykonać oznaczenie HCV RNA metodą jakościową oraz ewentualnie USG jamy brzusznej.</p> <p>2.3 Monitorowanie terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z interferonem pegylowanym i rybawiryną polega na monitorowaniu terapii interferonowej opisanej i finansowanej w ramach programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” - załącznik B.2 do obwieszczenia Ministra Zdrowia z uwzględnieniem czasu w/w terapii określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego sofosbuwir.</p> <p>2.4 Monitorowanie terapii grazoprewirem+e baswirem (i ewentualnie rybawiryną):</p> <p>1) w 1 dniu, przed podaniem leków: a) morfologia krwi; b) oznaczenie aktywności AlAT; c) oznaczenie stężenia bilirubiny; d) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>2) w 4, 8, 12 tygodniu (oraz 16 tygodniu - w przypadku terapii trwającej 16 tygodni): a) morfologia krwi; b) oznaczenie aktywności AlAT; c) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>3) na zakończenie leczenia: a) oznaczenie HCV RNA metodą jakościową lub ilościową, b) USG jamy brzusznej;</p> <p>4) po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (w 24 albo 28 tygodniu terapii) wykonać oznaczenie HCV RNA metodą jakościową.</p> <p>2.5 Monitorowanie terapii glekaprewirem+pibrentaswirem:</p> <p>2) w 1 dniu, przed podaniem leków:</p>		
--	--	--

<p>a) morfologia krwi; b) oznaczenie aktywności AlAT; c) oznaczenie stężenia bilirubiny; d) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>5) w 4, 8 tygodniu oraz (jeżeli dotyczy) 12, 16 tygodniu: a) morfologia krwi; b) oznaczenie aktywności AlAT; c) oznaczenie stężenia bilirubiny (w 4 tygodniu terapii) – w przypadku występowania zwiększonego stężenia w 4 tygodniu terapii, wskazane jest powtórzyć oznaczenia odpowiednio w 8 tygodniu oraz (jeżeli dotyczy) 12, 16 tygodniu;</p> <p>6) na zakończenie leczenia: a) oznaczenie HCV RNA metodą jakościową lub ilościową, b) USG jamy brzusznej;</p> <p>7) po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (w 20 albo 24 a bo 28 tygodniu terapii) wykonać oznaczenie HCV RNA metodą jakościową.</p>		
---	--	--

8. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
PGE-HCV 2019	Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2019 Polskiej Grupy Ekspertów HCV. Recommendations for the treatment of viral hepatitis C in 2019 by Polish Group of Experts for HCV.
AASLD-IDSA 2019	Hepatitis C Guidance 2019 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection
DVA 2018	Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center and the HIV, Hepatitis, and Related Conditions Program in the Office of Specialty Care Services. August 27, 2018
EASL 2018	European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018.
GESA 2018	Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement (September 2018). Gastroenterological Society of Australia 2018
WHO 2018	World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons DIAGNOSED July 2018
Pozostałe publikacje	
AWA OT.4351.16.2017	Analiza weryfikacyjna nr: OT.4351.16.2017 leku Daklinza (daklataswir) we wskazaniu: „Daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii bezinterferonowej dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby”. Data ukończenia: 8 czerwca 2017 r.
AWA OT.4331.9.2017	Analiza weryfikacyjna nr: OT.4331.9.2017 leku Maviret (glecaprevirum/p brentasvirum) we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”. Data ukończenia: 29 grudzień 2017 r.
AWA OT.4351.4.2017	Analiza weryfikacyjna nr: OT.4351.4.2017 leku Epclusa (sofosbuwir/welpataswir) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV. Data ukończenia: 21 grudzień 2017 r.
AWA OT.4351.3.2017	Epclusa (sofosbuwir/welpataswir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD- 10 B 18.2)” we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV. Data ukończenia: 21 grudzień 2017 r.
ChPL Epclusa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Epclusa. Ostatnia aktualizacja 06.11.2019 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epclusa (dostęp 03-06.02.2020)
ChPL Maviret	Charakterystyka Produktu Leczniczego Maviret Ostatnia aktualizacja 16.10.2019 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/maviret (dostęp 03-06.02.2020)
EXPEDITION-8	Brown RS Jr et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. J Hepatol. 2019 Nov 2. pii: S0168-8278(19)30647-6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=EXPEDITION-8+Study (dostęp 05.02.2020)
Flisiak 2016	Flisiak R. et al. Prevalence of HCV genotypes in Poland –the EpiTer study. Clin Exp HEPATOL 2016; 2, 4: 144–148
Panasiuk 2013	Panasiuk A. et al. Występowanie Genotypów HCV W Polsce. PRZEGL EPIDEMIOLOG 2013; 67: 99 - 103