

## ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0



### VOSEVI

**W TERAPII DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM WZW C  
ZAKAŻONYCH HCV O GENOTYPACH 1–6 LECZONYCH UPRIEDNIO  
PREPARATAMI O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU  
PRZECIWWIRUSOWYM**



## HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 12.02.2020

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] organizacja i nadzór nad postępem prac, definiowanie problemu decyzyjnego  
[REDACTED] problem zdrowotny, analiza wytycznych  
[REDACTED] epidemiologia, aktualna praktyka kliniczna  
[REDACTED] aktualny status refundacyjny, rekomendacje finansowe

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

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

Kontrola merytoryczna i językowa: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **GILEAD Sciences Poland Sp. z o.o.**

Adgar Plaza  
Ul. Postępu 17A  
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]  
[REDACTED]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>6</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>9</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	9
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>10</b>
2.1. Definicja.....	10
2.2. Etiologia.....	10
2.2.1. Budowa wirusa.....	10
2.2.2. Drogi zakażenia .....	12
2.2.3. Genotypy i mutacje .....	12
2.3. Obraz kliniczny.....	13
2.3.1. Przebieg naturalny i obraz kliniczny WZW C.....	13
2.4. Rokowanie i powikłania.....	14
2.4.1. Włóknienie wątroby .....	14
2.4.2. Marskość wątroby .....	15
2.4.3. Rak wątrobowokomórkowy (HCC).....	15
2.4.4. Pozawątrobowe manifestacje immunologiczne.....	16
2.5. Diagnostyka .....	16
2.5.1. Testy laboratoryjne.....	16
2.5.2. Badania histopatologiczne .....	18
2.5.3. Ocena stopnia zaawansowania marskości wątroby.....	22
2.6. Leczenie .....	23
2.6.1. Cele terapeutyczne .....	23
2.6.2. Strategie terapeutyczne .....	23
2.6.3. Oporność na DAA .....	26
2.7. Ocena zależności pomiędzy trwałą odpowiedzią wirusologiczną a występowaniem powikłań odległych .....	27
2.7.1. Zależność pomiędzy SVR uzyskanym w wyniku terapii interferonowej a kliniczne istotnymi punktami końcowymi.....	27
2.7.2. Zależność pomiędzy SVR uzyskanym w wyniku terapii bezinterferonowej DAA a kliniczne istotnymi punktami końcowymi .....	30
2.8. Epidemiologia.....	32
2.8.1. Dane światowe.....	32

---

2.8.2.	Dane polskie .....	32
2.8.3.	Włóknienie wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW C .....	36
2.8.4.	Rozpowszechnienie genotypów HCV w populacji polskiej .....	37
2.8.5.	Śmiertelność .....	38
2.8.6.	Ryzyko nawrotu i reinfekcji .....	39
<b>3.</b>	<b>ANALIZA WYTYCZNYCH .....</b>	<b>42</b>
3.1.	Opis zaleceń wytycznych praktyki klinicznej .....	42
3.1.1.	Cel terapii .....	42
3.1.2.	Kwalifikacja do leczenia .....	43
3.1.3.	Leczenie przeciwwirusowe .....	43
<b>4.</b>	<b>FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>47</b>
4.1.	Aktualny status refundacyjny w Polsce .....	47
4.2.	Rekomendacje finansowe .....	47
<b>5.</b>	<b>AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W WARUNKACH POLSKICH .....</b>	<b>51</b>
<b>6.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW .....</b>	<b>54</b>
6.1.	Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (Vosevi) .....	54
6.2.	Sofosbuwir/welpataswir (Epclusa) .....	57
6.3.	Glekaprewir/pibrentaswir (Maviret) .....	60
6.4.	Ledipaswir/sofosbuwir (Harvoni) .....	63
6.5.	Grazoprewir/elbaswir (Zepatier) .....	66
6.6.	Rybawiryna .....	69
<b>7.</b>	<b>DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO I WYBÓR KOMPARATORA .....</b>	<b>72</b>
7.1.	Populacja docelowa .....	72
7.2.	Interwencja .....	73
7.3.	Komparatory .....	73
7.3.1.	Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	74
7.4.	Punkty końcowe .....	75
<b>8.</b>	<b>ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ .....</b>	<b>76</b>
8.1.	Analiza kliniczna .....	76
8.2.	Analiza ekonomiczna .....	76
8.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	77
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>79</b>
<b>10.</b>	<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>85</b>

---

<b>11. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....</b>	<b>87</b>
<b>ANEKS A. SZCZEGÓLWE ZAPISY WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ.....</b>	<b>88</b>
A.1. Populacja wcześniej nieleczonych DAA .....	88
A.2. Populacja wcześniej leczonych DAA .....	89

## Indeks skrótów

<b>AASLD</b>	Amerykańskie Towarzystwo ds. Badań nad Chorobami Wątroby ( <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>ASV</b>	Asunaprewir
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BOC</b>	Boceprewir
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CTP</b>	Skala Childa-Turcotte'a-Pugha ( <i>Child-Turcotte-Pugh</i> )
<b>DAA</b>	Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym ( <i>Direct-Acting Antiviral Agents</i> )
<b>DAS</b>	Dazabuwir
<b>DCV</b>	Daklataswir
<b>EBR</b>	Elbaswir
<b>EASL</b>	Europejskie Stowarzyszenie ds. Badań nad Chorobami Wątroby ( <i>European Association for the Study of the Liver</i> )
<b>GLE</b>	Glekaprewir
<b>GZR/EBR</b>	Grazoprewir/elbaswir
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>fr. Haute Autorité de Santé</i> )

<b>HBV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B ( <i>Hepatitis B Virus</i> )
<b>HCC</b>	Rak wątrobowokomórkowy ( <i>Hepatocellular carcinoma</i> )
<b>HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu C ( <i>Hepatitis C Virus</i> )
<b>HCV RNA</b>	Materiał genetyczny (RNA) wirusa ( <i>Hepatitis C Viral RNA</i> )
<b>HIV</b>	Ludzki wirus niedoboru odporności ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IDSA</b>	Amerkańskie Towarzystwo ds. Chorób Zakaźnych ( <i>Infectious Diseases Society of America</i> )
<b>IFN</b>	Interferon
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>LDV</b>	Ledipaswir
<b>MD</b>	Różnica średnich ( <i>mean difference</i> )
<b>MICD</b>	Minimalnie istotna klinicznie różnica ( <i>Minimal Important Clinical Difference</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia

<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA <i>(National Institute for Health and Clinical Excellence)</i>
<b>NS</b>	Wynik nieistotny statystycznie <i>(Statistically insignificant)</i>
<b>OBV</b>	Ombitaswir
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA <i>(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)</i>
<b>PGE HCV</b>	Polska Grupa Ekspertów HCV
<b>PIB</b>	Pibrentaswir
<b>PICO</b>	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe <i>(Population, Intervention, Comparator, Outcome)</i>
<b>PrL</b>	Program Lekowy
<b>RAS</b>	Substytucje związane z opornością <i>(Resistance-associated substitution)</i>
<b>RR</b>	Ryzyko względne <i>(Relative risk)</i>
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia <i>(Medical Outcome Study Short Form 36)</i>
<b>SIM</b>	Simeprewir
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA <i>(Scottish Medicines Consortium)</i>
<b>SVR</b>	Trwała odpowiedź wirusologiczna <i>(Sustained Virologic Response)</i>
<b>TVR</b>	Telaprewir
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VEL</b>	Welpataswir
<b>VOX</b>	Woksylaprewir
<b>WZW C</b>	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 terapii skojarzonej z wykorzystaniem sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru (SOF/VEL/VOX) stosowanej u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C), uprzednio poddanych terapii o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA).

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 refundacyjnego SOF/VEL/VOX oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania SOF/VEL/VOX oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce i na świecie,
6. określenie populacji docelowej, która odniesie największe korzyści z refundacji SOF/VEL/VOX,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać SOF/VEL/VOX w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie SOF/VEL/VOX ze środków publicznych.

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja

Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest chorobą wywoływaną przez wirus HCV, którego cykl rozwojowy przebiega głównie w komórkach wątroby. Okres inkubacji wirusa może się wahać w przedziale od 4 tygodni do 6 miesięcy, przy czym na ogół wynosi od 6 do 8 tygodni. Szacuje się, że u 15–25% zakażonych dochodzi do eliminacji wirusa, której często towarzyszy objawowe, ostre zapalenie wątroby. U pozostałych pacjentów ostre zapalenie wątroby może rozwijać się bezobjawowo i przejść w formę przewlekłą (**WZW C postać przewlekła, ICD-10: B18.2**), którą stwierdza się, gdy obecność materiału genetycznego wirusa HCV (HCV RNA) we krwi utrzymuje się przez co najmniej 6 miesięcy [1, 2].

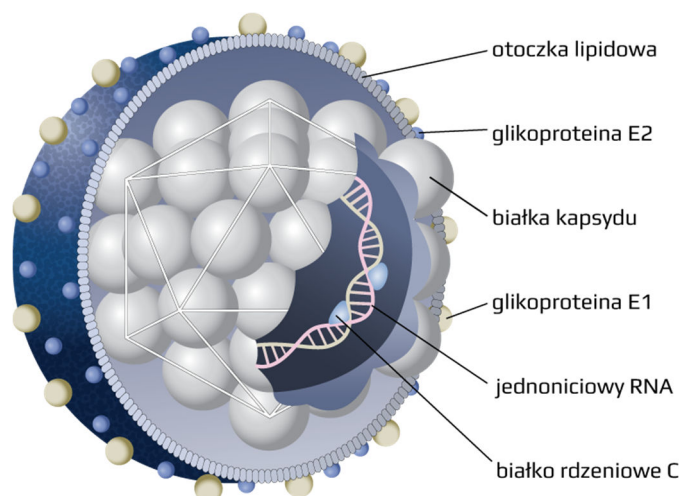
Przewlekłe WZW C stanowi jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości wątroby.

### 2.2. Etiologia

#### 2.2.1. Budowa wirusa

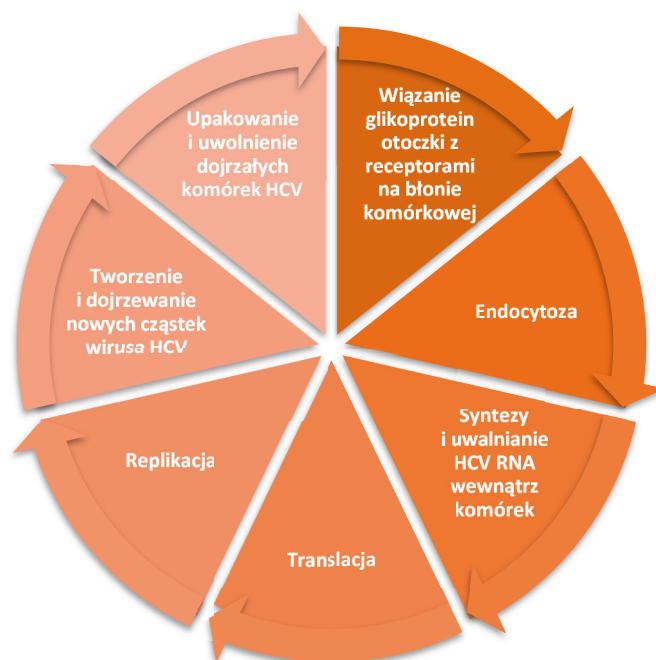
Wirus zapalenia wątroby typu C jest otoczkowym, kulistym wirusem RNA zaliczanym do rodziny *Flaviviridae*. Genom HCV stanowi jednoniciowy łańcuch RNA o długości około 9500 nukleotydów, zamknięty w proteinowym rdzeniu zbudowanym z białek C [3, 4]. Warstwa zewnętrzna składa się z otoczki białkowo-lipidowej,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

**Rysunek 1.**  
**Budowa genomu wirusa HCV**



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

**Rysunek 2.**  
**Cykl replikacji wirusa HCV [12]**



## 2.2.2. Drogi zakażenia

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

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

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

## 2.2.3. Genotypy i mutacje

Według klasyfikacji Simmondsa definiuje się 6 podstawowych genotypów (GT) HCV, różniących się sekwencją RNA nawet w 35%. Wśród genotypów wyróżniono również podtypy (różnice genetyczne wynoszą do 25%) oraz izobaty (różnice sekwencyjne 10–15%) [13]. Poszczególne genotypy cechuje specyficzny przebieg kliniczny zakażenia oraz odmienna częstość występowania w różnych rejonach geograficznych (Tabela 1) [5, 14]. Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów wirusa HCV w populacji polskiej zaprezentowano w rozdziale dotyczącym epidemiologii (Rozdz. 2.8.2).

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

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

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

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

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

## 2.3. Obraz kliniczny

### 2.3.1. Przebieg naturalny i obraz kliniczny WZW C

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

W przebiegu przewlekłego WZW C samoistną eliminację wirusa obserwuje się sporadycznie. Z powodu bezobjawowego przebiegu początku infekcji poziom samoistnej eliminacji wirusa jest trudny do dokładnego oszacowania. Częstość zjawiska szacuje się na poziomie 0,36–1,15 przypadków na 100 osobo-lat i zależy ona od populacji i metodyki samego badania. Spontaniczną eliminację wirusa HCV zaobserwowano m.in. po przeszczepie wątroby, odstawieniu leków immunosupresyjnych czy po rozpoczęciu terapii antyretrowirusowej w przypadku koinfekcji HIV/HCV [17].



etapów włóknienia u pacjentów dotąd nieleczonych z przewlekłym WZW C [20]. Na podstawie metaanalizy wyników 111 badań obejmujących łącznie 33 121 pacjentów wykazano, iż średnio rocznie do rozwoju początkowego stadium zwłóknienia (określanego jako F1 w skali METAVIR) dochodzi u 12% chorych. Uśrednione prawdopodobieństwo progresji do kolejnych etapów zwłóknienia, w których pojawia się najpierw niewielka ilość przegród (F2), a następnie pomostowanie wrotno-wrotne z dużą ilością przegród (F3), aż w konsekwencji dochodzi do rozwoju marskości (F4), wahało się w przedziale od 0,085 do 0,120 (Tabela 2) [20].

**Tabela 2.**  
**Prawdopodobieństwo progresji do kolejnych etapów zwłóknienia wątroby [20]**

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

#### 2.4.2. Marskość wątroby

Marskość wątroby jest stanem, w którym dochodzi do zaawansowanego zwłóknienia w obrębie całego narządu i powstania nieprawidłowych guzków regeneracyjnych. Konsekwencją zmian strukturalnych, związanych z marskością wątroby, jest zaburzenie czynności narządu. WZW C stanowi jeden z czynników etiologicznych marskości, do której może dochodzić w wyniku zapalenia przewlekłego lub nawrotów choroby [1]. Czynniki, które są związane z szybszym rozwojem marskości, to między innymi: płeć męska, spożywanie alkoholu, palenie papierosów, nadwaga i otyłość, zwiększone stężenie żelaza, stłuszczenie wątroby czy też zakażenie GT3 HCV [1, 21].

Badania epidemiologiczne wskazują jednak, iż ryzyko rozwoju marskości u osób cierpiących na WZW C charakteryzuje się bardzo dużą zmiennością. W przeglądzie Baptiste 2010, do którego włączono 44 badania obejmujące łącznie 6459 pacjentów, średnie roczne ryzyko rozwoju marskości oszacowano na 0,8%, przy czym wartości raportowane w poszczególnych badaniach wahały się w zakresie od 0,03% do 6%. Estymowane rozpowszechnienie marskości po 20 latach od zakażenia określono na 15% [22]. Podobne wyniki chorobowości raportowano w przeglądzie Thein 2008, w którym średni estymowany odsetek osób z marskością wątroby po 20 latach od zakażenia wynosił 16%, przy czym wynik ten wahał się w przedziale od 7% do 18%, w zależności od metodologii włączonych prac epidemiologicznych [20].

#### 2.4.3. Rak wątrobowokomórkowy (HCC)

HCC to pierwotny rak wątroby, który jest powikłaniem marskości wątroby. Średnio do rozwoju HCC dochodzi po około 20 latach od momentu zakażenia HCV, a roczne ryzyko rozwoju tego nowotworu

u osób z marskością wątroby waha się w przedziale od 3% do 7% [21]. Zagrożenie rozwojem HCC u chorych na WZW typu C dodatkowo wzrasta wraz ze współistnieniem zakażenia innymi wirusami, np. wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) bądź HIV, z obecnością innych schorzeń takich, jak: hemochromatoza, alkoholizm, cukrzyca, otyłość, a także wraz z wiekiem (>60 r.ż.).

Przerzuty HCC spotyka się najczęściej w węzłach chłonnych i płucach, rzadziej w układzie kostnym, nerkach, gruczołach nadnerczy, trzustce lub w mózgu. Diagnostyka polega na oszacowaniu stężenia  $\alpha$ -fetoproteiny (AFP) w surowicy, badaniu obrazowym lub biopsji wątroby. Poziom AFP > 400 ng/ml wiąże się z ponad 90-procentowym prawdopodobieństwem rozpoznania HCC [1, 21].

#### **2.4.4. Pozawątrobowe manifestacje immunologiczne**

Wirus HCV wykazuje zdolność do wzbudzania reaktywności autoimmunologicznej, z którą wiąże się towarzyszące często zakażeniu zespoły pozawątrobowe. Wśród nich wyróżnia się zespoły nerkowe (błoniasto-rozplamowate lub błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek), skórne (m.in. łuszczyca, liszaj płaski), hematologiczne (plamica małopłytkowa), neurologiczne (neuropatia obwodowa, zapalenie naczyń mózgowia) oraz reumatologiczne (m.in. zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy) [1].

## **2.5. Diagnostyka**

### **2.5.1. Testy laboratoryjne**

Diagnostyka WZW C opiera się na badaniach serologicznych, które mają na celu wykrycie przeciwciał anty-HCV, a także na czułych metodach molekularnych pozwalających na potwierdzenie obecności HCV RNA (Tabela 3). Badania biochemiczne, pozwalające na detekcję podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginowej (AST), są wyznacznikiem stanu zapalnego w obrębie wątroby, przy czym ich wyniki są mało specyficzne w stosunku do zakażenia wirusem HCV. W przebiegu przewlekłego WZW C przed wystąpieniem powikłań u ok. 30% chorych aktywność ALT jest prawidłowa [1, 2, 23]. Badania serologiczne wykorzystywane są w ramach diagnostyki wstępnej, najczęściej w ramach badań przesiewowych lub w celu potwierdzenia podejrzenia WZW C.

Diagnostyka przewlekłego WZW C jest trudna i nie może opierać się wyłącznie na pojedynczej ocenie markerów zakażenia, ale musi również uwzględniać kontekst kliniczny. Rozwój formy przewlekłej WZW C związany jest z pojawieniem się w organizmie chorego przeciwciał anty-HCV (po 6–8 tyg. od zakażenia), czemu u około 50% chorych towarzyszy wzrost aktywności ALT, a tylko u 10% zakażonych – żółtaczka i inne objawy [24]. Obecność przeciwciał anty-HCV jest jednak charakterystyczna zarówno dla ostrej, jak również dla przewlekłej formy zakażenia, stąd pozytywny wynik testu serologicznego, zwłaszcza bez wiedzy o momencie zakażenia, nie może stanowić podstawy diagnozy przewlekłego WZW C. Pozytywny wynik testu serologicznego i brak obecności HCV RNA w oznaczeniu może wskazywać na wczesne przewlekłe zakażenie wirusem HCV lub



zakażenie ostre w okresie przejściowym z obniżonym poziomem wirerii HCV RNA. Z kolei brak przeciwciał w surowicy przy jednoczesnej obecności HCV RNA sugeruje wczesne stadium ostrego WZW C lub zakażenie przewlekłe u osób z obniżoną odpornością. Zasady interpretacji testów diagnostycznych wykonywanych podczas diagnozy HCV przedstawiono poniżej (Tabela 4) [25].

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

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

Ze względu na brak jednoznacznej interpretacji wyników oznaczeń laboratoryjnych kryterium rozpoznania przewlekłego WZW C wymaga potwierdzenia utrzymywania się HCV RNA we krwi przez okres kilku miesięcy. Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Ekspertów HCV z 2016 roku diagnoza przewlekłego WZW C wymaga utrzymywania się HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy w surowicy, tkance wątrobowej lub komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej [26]. Schemat postępowania diagnostycznego w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby został przedstawiony poniżej (Tabela 4) [25].

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

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

Test/wynik testu	Interpretacja/Postępowanie
Pozytywny	Oznaczenie genotypu HCV i kwalifikacja do leczenia

## 2.5.2. Badania histopatologiczne

Ocena zmian histologicznych dokonywana jest na podstawie analizy wycinka pozyskanego w trakcie biopsji narządu. Wykonanie biopsji zalecane jest u pacjentów ze stwierdzonym zakażeniem HCV, przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia. Ocenie podlega poziom zmian martwiczo-zapalnych (*grading*) oraz stopień zaawansowania procesu włóknienia (*staging*). Aktualnie na świecie stosuje się różne systemy klasyfikacji zmian w obrazie histologicznym. W dalszej części rozdziału zaprezentowano skrócony opis najczęściej stosowanych metod gradacji zmian histologicznych [1, 27].

### 2.5.2.1. Klasyfikacja zmian martwiczo-zapalnych

Pierwszy system pozwalający na systematyczną ocenę zmian martwiczo-zapalnych (HAI) został zaprojektowany przez **Knodella** na podstawie 14 próbek pobranych od 5 pacjentów. Skala ta opisuje trzy kategorie zmian martwiczo-zapalnych narządu (martwicę kęсовą i przęsłową, nasilenie zmian martwiczo-zapalnych wewnątrz zrazików, intensywność nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych) oraz ocenia poziom włóknienia. Każdej z kategorii przyporządkowana jest określona ocena punktowa, przy czym zastosowany system punktowania nie jest ciągły (1, 3, 4, 5, 6, 10). Sumaryczna punktacja z poszczególnych kategorii składa się na wskaźnik HAI, który wynosi maksymalnie 22 punkty (Tabela 5) [27, 28]. Po wprowadzeniu skali do użytku okazało się, że zaproponowany system oceny zmian nie jest informatywny, co wynikało z sumowania oceny uzyskanej w kategoriach dotyczących zmian martwiczo-zapalnych oraz włóknienia. W efekcie wynik biopsji u pacjenta z marskością i nieznaczną aktywnością martwiczo-zapalną mógł być podobny do chorego z umiarkowaną aktywnością zapalną i minimalnymi oznakami włóknienia [27, 28].

**Tabela 5.**  
Ocena zmian histologicznych według skali Knodella

Okołowrotna martwica ± martwica przęsłowa	pkt	Nasilenie zmian martwiczo-zapalnych wewnątrz zrazików oraz ogniskowa martwica	pkt	Intensywność nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych	pkt	Włóknienie	pkt
brak	0	brak	0	brak	0	brak	0
łagodna martwica kęсовą	1	łagodne (ciałka kwasochłonne, zwyrodnienie balonikowe i/lub rozrzucone ogniska martwicy w <1/3 płacików lub guzków)	1	łagodna (komórki zapalne w <1/3 przewodów)	1	rozszerzenie się włóknienia wrotnego	1
umiarkowana martwica kęсовą (< 50% obwodu przewodów wrotnych)	3	umiarkowane (zlokalizowane w 1/3–2/3 płacików lub guzków)	3	umiarkowana (zwiększona odpowiedź zapalna w 1/3–2/3 przewodów)	3	pomostowe włóknienie (wrotno-wrotne lub wrotno-kawalne)	3

Okołowrotna martwica ± martwica przesłowa	pkt	Nasilenie zmian martwiczo-zapalnych wewnątrz zrazików oraz ogniskowa martwica	pkt	Intensywność nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych	pkt	Włóknienie	pkt
znacząca martwica kęsowa (> 50% obwodu przewodów wrotnych)	4						
umiarkowana martwica kęsowa oraz martwica przesłowa	5	znaczne (zlokalizowane w >2/3 płacików lub guzków)	4	znaczna (gęste upakowanie komórek zapalnych w >2/3 przewodów)	4	marskość	4
znaczna martwica kęsowa oraz martwica przesłowa	6						
martwica wielkoguzkowa	10						

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

**Skala Ishaka**, powstała w wyniku modyfikacji skali Knodella. Główna różnica w porównaniu z pierwowzorem polegała na separacji oceny zmian martwiczo-zapalnych od włóknienia narządu. Dodatkowym elementem było wprowadzenie ciągłości oceny punktowej, co ułatwiało interpretację prezentowanych wyników. Ocenę zmian martwiczo-zapalnych (*grading*) oparto na 18-punktowej skali, podzielonej na 4 podkategorie (z martwicą zlewną, jako osobną kategorią zmian). Ocenę włóknienia dokonuje się na skali punktowej *staging* od 0 (brak włóknienia) do 6 (marskość) (Tabela 6) [29].

**Tabela 6.**  
Oceny nasilenia zmian histopatologicznych według skali Ishaka

Nasilenie zmian martwiczo-zapalnych	pkt
<b>Rozdzielne okołowrotne lub okołoprzegrodowe zapalenie (martwica kęsowa)</b>	
Brak	0
Łagodne (ogniskowe, parę obszarów wrotnych)	1
Łagodne/umiarkowane (ogniskowe, większość obszarów wrotnych)	2
Umiarkowane (ciągłe dookoła <50% przewodów lub przegród)	3
Ciężkie (ciągłe dookoła >50% przewodów lub przegród)	4
<b>Martwica zlewna</b>	
Brak	0
Ogniskowa martwica zlewna	1
Strefa 3 martwicy w części obszarów	2
Strefa 3 martwicy w większości obszarów	3
Strefa 3 martwicy + okazjonalne pomostowanie wrotno-centralne	4
Strefa 3 martwicy + wiele pomostowań wrotno-centralnych	5
Pęcherzykowa lub wielkopęcherzykowa martwica	6
<b>Ogniskowa (miejskowa) martwica lityczna, apoptoza i zapalenie ogniskowe</b>	
Brak	0
Jedno ognisko lub mniej pod powiększeniem 10x	1
Dwa do czterech ognisk pod powiększeniem 10x	2
Pięć do dziesięciu ognisk pod powiększeniem 10x	3
Więcej niż dziesięć ognisk pod powiększeniem 10x	4

Nasilenie zmian martwiczo-zapalnych		pkt
<b>Zapalenie wrotne</b>		
Brak		0
Łagodne, parę lub wszystkie obszary wrotne		1
Umiarkowane, parę lub wszystkie obszary wrotne		2
Umiarkowane/znaczne wszystkie obszary wrotne		3
Znaczne wszystkie obszary wrotne		4
<b>Maksymalny wynik punktowy</b>		18
Nasilenie zwłóknienia		pkt
Brak włóknienia		0
Rozszerzanie się włóknienia wrotnego w części obszarów wrotnych, z lub bez krótkiej włóknistej przegrody		1
Rozszerzanie się włóknienia wrotnego w większości obszarów wrotnych, z lub bez krótkiej włóknistej przegrody		2
Rozszerzanie się włóknienia wrotnego w większości obszarów wrotnych, okazjonalne wrotno-wrotne pomostowanie (p-p)		3
Rozszerzanie się włóknienia wrotnego obszarów wrotnych, znaczne wrotno-wrotne pomostowanie oraz wrotno-centralne (p-c)		4
Znaczne pomostowanie (p-p i/lub p-c) z okazjonalnymi guzkami (niepełna marskość)		5
Marskość, prawdopodobna lub pewna		6
<b>Maksymalny wynik punktowy</b>		6

**Zmodyfikowana skala Scheuera** polega na ocenie zaawansowania zapalenia oraz włóknienia w dwóch odrębnych skalach z ciągłą punktacją w zakresie od 0 do 4 punktów. Dodatkową zaletą jest zakwalifikowanie martwicy przęsłowej do zmian zapalnych śródzrazikowych. Wyższa ocena punktowa w poszczególnych kategoriach oznacza odpowiednio wysoką aktywność zapalną lub bardziej zaawansowane włóknienie wątroby. Szczegółowe kryteria oceny przedstawiono poniżej (Tabela 7) [29, 30].

**Tabela 7.**  
**Ocena nasilenia zmian histopatologicznych wg skali Scheuera**

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

**Skala METAVIR** pozwala na określenie stopnia aktywności histologicznej wg 4-stopniowej klasyfikacji (od 0 do 3). Algorytm oceny aktywności histologicznej obejmuje ocenę stopnia nasilenia martwicy kęsowej oraz martwicy zrazikowej. Ocena włóknienia wątroby dokonywana jest zgodnie z 5-stopniową klasyfikacją (od 0 do 4) (Tabela 8) [27, 31].

**Tabela 8.**  
**Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg skali METAVIR**

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

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie poszczególnych systemów klasyfikacji zmian histopatologicznych w obrębie wątroby. Wszystkie z opisywanych skal w identyczny sposób oceniają brak zwłóknienia oraz jego początkowe stadium (odpowiednio F0 oraz F1). Znaczące różnice pomiędzy poszczególnymi skalami dotyczą natomiast bardziej zaawansowanych stadiów zwłóknienia i marskości. Skale Scheuera oraz METAVIR w ten sam sposób oceniają marskość wątroby, przy czym skala METAVIR nie pozwala na odróżnienie zmian z zaburzeniem architektury zrazików od marskości, podczas gdy oba stany podlegają odmiennej ocenie w skali Scheuera (Tabela 9) [31].

**Tabela 9.**  
**Porównanie skal opisujących stopień zwłóknienia wątroby**

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

### 2.5.3. Ocena stopnia zaawansowania marskości wątroby

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

**Tabela 10.**  
**Klasyfikacja CTP niewydolności wątroby [1]**

Oceniany parametr	Punkty wg stopnia nieprawidłowości		
	1	2	3
<b>encefalopatia</b>	nie ma	stopień 1–2	stopień 3–4
<b>wodobrzusze</b>	nie ma	umiarkowane	napięte
<b>bilirubina (mg/dl [<math>\mu</math>mol/l]) w PBC</b>	<2 (<35) <4 (<70)	2–3 (35–50) 4–10 (70–170)	>3 (>50) >10 (>70)
<b>albumina (g/dl)</b>	>3,5	2,8–3,5	<2,8
<b>czas protrombinowy (w s ponad normę)</b>	1–4	5–10	>10
<b>punktacja ogółem</b>	5–6	7–9	10–15
<b>wynik w skali CTP</b>	A	B	C
<b>marskość wątroby wyrównana:</b> chorzy w klasie A, nie ma wskazań do przeszczepienia			
<b>marskość wątroby niewyrównana:</b> chorzy w klasach B i C, wskazania do przeszczepienia			

PBC – pierwotna marskość żółciowa

**Tabela 11.**  
**Przeżywalność (%) w zależności od stopnia niewydolności wątroby w skali CTP [1]**

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

## 2.6. Leczenie

### 2.6.1. Cele terapeutyczne

Celem terapii przeciw WZW C jest całkowita eliminacja zakażenia HCV z organizmu, a w konsekwencji zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych oraz ograniczenie ryzyka rozwoju HCC i przeniesienia infekcji na inne osoby. Zgodnie z założeniami WHO z 2016 roku, popartymi również przez Polskę, dąży się do eliminacji wirusa z populacji do roku 2030 [32].

W praktyce klinicznej miarą skuteczności terapii jest uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej, której ocena opiera się na pomiarze poziomu HCV RNA w surowicy krwi, tkance wątroby lub mononuklearnych komórkach krwi obwodowej w określonych momentach terapii oraz po jej zakończeniu. SVR, czyli niewykrywalny poziom wirusii mierzony zazwyczaj w 12. lub rzadziej w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia, silnie koreluje z wyeliminowaniem wirusa i trwałym wyleczeniem, stąd w praktyce klinicznej stanowi główny cel terapeutyczny. Definiuje się również pośrednie odpowiedzi mierzone na określonych etapach trwania terapii (Tabela 12), które pozwalają klinicyście na weryfikację podatności pacjenta na leczenie, prognozowanie szans uzyskania SVR oraz wprowadzenie ewentualnych modyfikacji terapii [25, 33, 34].

**Tabela 12.**  
Rodzaje odpowiedzi wirusologicznej [25, 33, 34]

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

### 2.6.2. Strategie terapeutyczne

Do niedawna standardowe leczenie u wszystkich pacjentów z przewlekłą postacią WZW C stanowiła terapia nieswoista, polegająca głównie na stymulacji odpowiedzi układu odpornościowego chorego do odpowiedzi przeciwwirusowej. W tym celu złotym standardem postępowania był PegIFN $\alpha$  (Interferon pegylowany alfa), który dla wzmocnienia efektu terapeutycznego podawano łącznie z RBV – analogiem nukleozydów purynowych, której działanie polega na hamowaniu replikacji RNA wirusa HCV, przy czym podawana w monoterapii nie wykazuje aktywności przeciwwirusowej. Stosowanie

terapii opartych na interferonie posiadało szereg ograniczeń związanych głównie z wysokim ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych oraz niedostateczną skutecznością u pacjentów z zakażeniem GT1 HCV, zwłaszcza z wariantem TT IL 28B (polimorfizm interleukiny 28B) [35].

Rozwój badań nad leczeniem przewlekłego WZW C pozwolił na wprowadzenie do terapii szeregu nowych technologii o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA), pozwalających na znaczące skrócenie okresu leczenia oraz zwiększenie jego efektywności. Do najważniejszych grup nowych technologii stosowanych w leczeniu WZW C należą inhibitory proteazy NS3/4A, inhibitory RNA-zależnej polimerazy NS5B, inhibitory proteazy NS5A [1]. Szczegółowe informacje na temat leków stosowanych obecnie w terapii WZW C przedstawiono poniżej (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
**Substancje czynne stosowane przeciwko HCV [1]**

Kategoria leku	Klasa i mechanizm działania	Substancja czynna	
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA)	<b>Inhibitory proteazy NS3/4A</b> Hamują produkcję białek NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B poprzez spowolnienie proteazy NS3/4A, która jest konieczna do proteolizy poliproteiny kodowanej przez HCV.	I generacji	Boceprewir (BOC)
		Telaprewir (TVR)	
		Symeprewir (SIM)	
		Asunaprewir (ASV)	
		II generacji	Grazoprewir (GZR)
		Parytaprewir (PTV)	
	<b>Inhibitory NS5B</b> Poprzez inhibicję polimerazy, mającej podstawowe znaczenie w replikacji wirusa, spowalniają namnażanie wirusa w komórkach wątroby. Nie wpływają na aktywność polimeraz gospodarza.	Glekaprewir (GLE)	
		Voxylaprewir (VOX)	
		Dazabuwir (DAS)	
		Sofosbuwir (SOF)	
	<b>Inhibitory NS5A</b> Mechanizm ich działania nie został do końca poznany, jednak sugeruje się, że wpływają na dwa kluczowe elementy replikacji HCV: replikację RNA i tworzenie wirionów.	Daklataswir (DCV)	
		Elbaswir (EBR)	
		Ledipaswir (LDV)	
		Ombitaswir (OBV)	
Welpataswir (VEL)			
Interferony	<b>IFN<math>\alpha</math></b> Ma działanie immunomodulujące, antyproliferacyjne i przeciwwirusowe.	Pibrentaswir (PIB)	
		Peg-IFN $\alpha$ -2a	
		Peg-IFN $\alpha$ -2b	
		IFN $\alpha$ -2a	
Inne	<b>Rybawiryna</b> Wykazuje aktywność przeciw niektórym RNA- i DNA-wirusom. Lek zwiększa skuteczność przy terapii łączonej, jednak sam nie hamuje swoistych enzymów HCV ani replikacji tego wirusa.	IFN-2b	
		Rybawiryna (RBV)	

Leki obecnie już niestosowane w terapii przewlekłego WZW C.



Leków klasy DAA nie stosuje się w monoterapii ze względu na ryzyko selekcji wariantów warunkujących oporność względem przyjmowanych inhibitorów (patrz Rozdz. 2.6.3) [1].

Większość dostępnych dotychczas schematów terapeutycznych wykazywała specyficzną skuteczność dla poszczególnych genotypów wirusa, w związku z czym przed rozpoczęciem leczenia konieczne było przeprowadzenie odpowiednich testów różnicujących, tak aby dobrać najskuteczniejszą formę terapii. Obecnie, coraz częściej stosowane są terapie pangentypowe (skuteczne niezależnie od genotypu wirusa), których niedawne pojawienie się na rynku umożliwia znaczne uproszczenie procesu leczenia [1, 26].

Wśród pozostałych czynników, które należy wziąć pod uwagę przy wyborze ścieżki terapeutycznej, jest także historia wcześniejszych terapii przeciwwirusowych, bowiem tylko niektóre schematy mogą być zastosowane u pacjentów uprzednio leczonych DAA II generacji. Wybór schematu leczenia zależy także od stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby, rozpoznania marskości, chorób współistniejących (np. niewydolność nerek) oraz uwarunkowań lokalnych (refundacja) [1, 26].

Do preparatów, które wykazują skuteczność u pacjentów bez marskości lub z wyrównaną marskością, niezależnie od genotypu wirusa, także u tych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii bezinterferonowej, należy preparat Vosevi. Wśród preparatów, które można zastosować po niepowodzeniu DAA znajduje się również Epclusa (przy czym u części pacjentów konieczne jest wydłużenie terapii i dodanie RBV), a z pewnymi ograniczeniami również Maviret (Tabela 14).

**Tabela 14.**

**Leki i schematy DAA stosowane aktualnie w leczeniu HCV w różnych genotypach oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia DAA, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi**

Schemat (Nazwa handlowa)	Genotyp	Data rejestracji w UE	Po niepowodzeniu DAA
<b>SOF/VEL/VOX (Vosevi)</b>	GT1–6	26.07.2017 r.	✓
<b>GLE/PIB (Maviret)</b>	GT1–6	26.07.2017 r.	± tyko po niepowodzeniu SOF
<b>GZR/EBR±RBV (Zepatier)</b>	GT1a, GT1b, GT4	22.07.2016 r.	± nie wykazano skuteczności po wcześniejszym leczeniu inhibitorami z tej samej grupy – tj. NS3/4A <sup>a</sup> lub NS5A oraz w reterapii
<b>SOV/VEL±RBV (Epclusa)</b>	GT1–6	06.07.2016 r.	✓ po wcześniejszym stosowaniu inhibitora NS5A zaleca się wydłużenie terapii i dodanie RBV
<b>OBV/PRV/r±DAS±RBV (Viekirax±Exviera)</b>	GT1a, GT1b, GT4	15.01.2015 r.	± nie wykazano skuteczności po wcześniejszym leczeniu inhibitorami z tej samej grupy – tj. NS3/4A <sup>a</sup> lub NS5A oraz w reterapii
<b>LDV/SOF ±RBV (Harvoni)</b>	GT1a, GT1b, GT3–6	17.11.2014 r.	± nie ustalono skuteczności po wcześniejszym leczeniu inhibitorami tej samej klasy
<b>DCV+SOF±RBV (Daklinza+Sovaldi)</b>	GT1, GT3, GT4	22.08.2014 r.	± nie ustalono skuteczności po wcześniejszym leczeniu inhibitorami NS5A

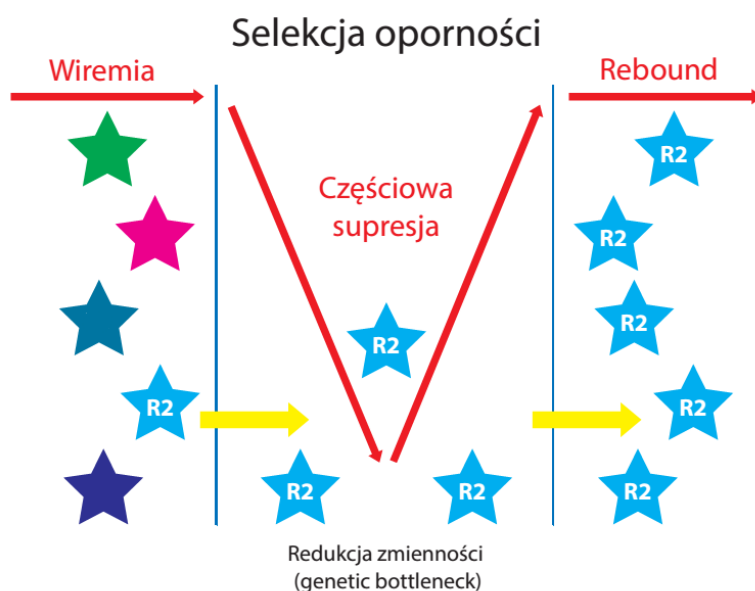
Schemat (Nazwa handlowa)	Genotyp	Data rejestracji w UE	Po niepowodzeniu DAA
SOF+RBV±PegIFN (Sovaldi)	GT1-6	16.01.2014 r.	± zaleca się rozważenie wydłużenia czasu trwania leczenia do 24 tygodni (dla GT1, 4-6)

a) II generacji; możliwe włączenie leczenia po niepowodzeniu telaprewiru, symeprewiru, boceprewiru.

### 2.6.3. Oporność na DAA

Zmiany w sekwencji DNA wirusa następują losowo podczas każdego cyklu replikacji niezależnie od stosowanej terapii. Odpowiednie substytucje mogą warunkować oporność względem przyjmowanych DAA (RAS, ang. *resistance associated substitution*). Oporne warianty zyskują przy tym przewagę nad pozostałymi, a ich eradykacja i utrzymanie stałej odpowiedzi wirusologicznej mogą okazać się niemożliwe [36, 37]. Poniżej zobrazowano przebieg selekcji wariantów lekoopornych (Rysunek 3).

Rysunek 3.  
Schemat selekcji wariantów lekoopornych [37]



Symbolem gwiazdki oznaczono wirus HCV; kolory odpowiadają różnym szczepom wirusa w obrębie jednego genotypu, przy czym kolorem jasnoniebieskim (R2) oznaczono wariant z substytucją warunkującą lekooporność (RAS).

RAS mogą zmniejszać wrażliwość na wszystkie aktualnie stosowane klasy DAA. Z klinicznego punktu widzenia najbardziej istotne są jednak mutacje w regionie NS5A, które mogą utrzymywać się w szczepach krążących HCV przez długi czas. Warianty związane z lekoopornością w regionach NS3 i NS5B ulegają eliminacji już w ciągu kilku miesięcy, a pełna wrażliwość na dany lek zostaje przywrócona [37].

Ze względu na ryzyko selekcji wariantów lekoopornych niedopuszczalne jest stosowanie DAA w monoterapii. Preferowanym schematem leczenia przewlekłego WZW C jest obecnie terapia skojarzona zawierająca od 2 do 4 inhibitorów NS3, NS5A i NS5B z ewentualnym uzupełnieniem

o RBV. Analiza profilu genetycznego wirusa przed powtórą terapią (po niepowodzeniu DAA) pozwala na optymalizację i zwiększenie skuteczności, a także zapobieganie transmisji wariantów lekoopornych [1, 36, 37].

## **2.7. Ocena zależności pomiędzy trwałą odpowiedzią wirusologiczną a występowaniem powikłań odległych**

W badaniach klinicznych skuteczność leczenia przeciwwirusowego u pacjentów z przewlekłym WZW C oceniana jest najczęściej poprzez oszacowanie odsetka osób z niewykrywalnym HCV RNA po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia terapii (odpowiednio: SVR12 lub SVR24). Uzyskanie SVR opiera się wyłącznie na pomiarach laboratoryjnych i oznacza trwałą eliminację wirusa z organizmu, natomiast w sposób bezpośredni nie odzwierciedla poprawy stanu zdrowia lub samopoczucia pacjenta. Niemniej SVR jest rekomendowany przez agencje regulatorowe (FDA, EMA), jako pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności terapii w badaniach rejestracyjnych, oraz stosowany jest w praktyce klinicznej do oceny krótkoterminowych efektów leczenia przewlekłego WZW C [33, 38, 39].

Zależność pomiędzy SVR oraz klinicznie istotnymi punktami końcowymi u pacjentów z przewlekłym WZW C została przebadana zarówno w populacji pacjentów leczonych schematami opartymi na interferonie, jak i terapią bezinterferonową. Niezależnie od rodzaju zastosowanej terapii, jaka doprowadziła do eradykacji wirusa z organizmu, obserwowano zależność pomiędzy SVR a poprawą czynności wątroby, spowolnieniem włóknienia wątroby, redukcją ryzyka wystąpienia powikłań związanych z marskością wątroby, a w konsekwencji redukcją śmiertelności z dowolnej przyczyny, potwierdza tym samym, iż SVR jest właściwym predykatorem korzystnego rokowania pacjentów i stanowi wiarygodny punkt końcowy. Należy również zauważyć, że osiągnięcie SVR zmniejsza infekcyjność pacjenta, ograniczając w ten sposób transmisję osobniczą i pomagając przełamać łańcuch infekcji – co stanowi ważny krok w kierunku eliminacji wirusa ze społeczeństwa.

### **2.7.1. Zależność pomiędzy SVR uzyskanym w wyniku terapii interferonowej a klinicznie istotnymi punktami końcowymi**

W wyniku obszernego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 5 opracowań zbiorczych ukierunkowanych na ocenę zależności pomiędzy uzyskaniem SVR a ryzykiem powikłań wątrobowych, śmiertelnością oraz jakością życia w populacji chorych leczonych schematami opartymi na interferonie (IFN lub PegIFN±RBV) [40–44]. Dodatkowo, odnaleziono jedno z najnowszych i zarazem obszerniejszych badań kohortowych oceniających wpływ SVR na ryzyko rozwoju HCC zarówno w populacji chorych leczonych interferonem, jak i interferonem w skojarzeniu z DAA [45].

Analizy, w których ocenie poddano zależność pomiędzy SVR a wystąpieniem powikłań odległych, zgodnie wskazują na znamiennej redukcję ryzyka rozwoju HCC oraz dekompensacji wątroby wśród

pacjentów uzyskujących SVR po terapii interferonowej w porównaniu do osób bez adekwatnej odpowiedzi. Analogicznie, wśród pacjentów osiągających SVR występuje niższe ryzyko zgonu zarówno z przyczyn wątrobowych oraz z dowolnej przyczyny. Istotne różnice obserwowano zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie z zaawansowanym włóknieniem wątroby (Tabela 15, Rysunek 4).

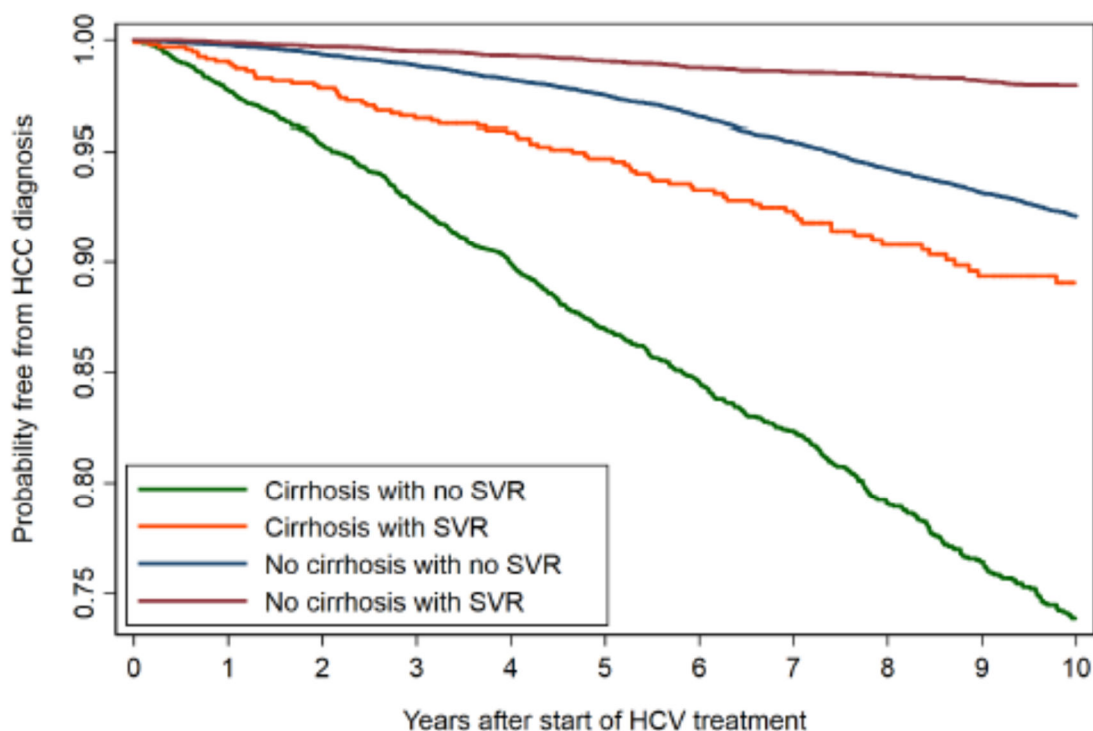
**Tabela 15.**  
**Zależność pomiędzy wystąpieniem SVR po terapii interferonowej a powikłaniami późnymi WZW C**

Powikłanie	Metodyka	Liczba pacjentów	Populacja z WZW C	SVR vs. non-SVR	Ref.
<b>HCC</b>	Badanie kohortowe	35 871	Dowolny stopień zwłóknienia wątroby	<b>HR = 0,32 [0,28; 0,37]</b>	[45]
		4535 <sup>a</sup>		<b>HR = 0,48 [0,32; 0,73]</b>	
	Metaanaliza (18 badań)	25 497	Dowolny stopień zwłóknienia wątroby	<b>HR = 0,24 [0,18; 0,31]</b>	[41]
		2649	Zaawansowana niewydolność wątroby	<b>HR = 0,23 [0,16; 0,35]</b>	
	Przegląd systematyczny (62 badania)	bd	Dowolny stopień zwłóknienia wątroby	<b>RR = 0,10–0,25<sup>b</sup></b>	[42]
	Przegląd systematyczny (26 badań)	8390	Dowolny stopień zwłóknienia wątroby	<b>RR = 0,21 [0,16; 0,27]</b>	[43]
2446		Zaawansowana niewydolność wątroby	<b>RR = 0,32 [0,23; 0,44]</b>		
<b>Niewyrównana funkcja wątroby</b>	Przegląd systematyczny (26 badań)	2430	Dowolny stopień zwłóknienia wątroby	<b>RR = 0,16 [0,04; 0,59]</b>	[43]
		1571	Zaawansowana niewydolność wątroby	<b>RR = 0,19 [0,10; 0,37]</b>	
<b>Zgon z przyczyn wątrobowych</b>	Przegląd systematyczny (26 badań)	7006	Dowolny stopień zwłóknienia wątroby	<b>RR = 0,23 [0,10; 0,52]</b>	[43]
		1571	Zaawansowana niewydolność wątroby	<b>RR = 0,13 [0,06; 0,27]</b>	
	Przegląd systematyczny (62 badania)	bd	Dowolny stopień zwłóknienia wątroby	<b>RR = 0,03–0,20<sup>a</sup></b>	[42]
<b>Zgon z dowolnej przyczyny</b>	Metaanaliza (31 badań)	19 332	Dowolny stopień zwłóknienia wątroby	<b>HR = 0,50 [0,37; 0,67]</b>	[40]
		2690	Zaawansowane zwłóknienie lub marskość wątroby	<b>HR = 0,26 [0,18; 0,74]</b>	
		2104	Koinfekcja HIV/HCV	<b>HR = 0,21 [0,10; 0,45]</b>	
	Przegląd systematyczny (62 badania)	bd	Dowolny stopień zwłóknienia wątroby	<b>RR = 0,10–0,30<sup>a</sup></b>	[42]

a) Pacjenci leczeni schematami DAA + IFN

b) W porównaniu do pacjentów bez SVR i nieleczonych.

**Rysunek 4.**  
**Zależność między uzyskaniem SVR w wyniku terapii interferonowej a wystąpieniem HCC [45]**



Oś X: Lata od rozpoczęcia terapii Oś Y: Prawdopodobieństwo niewystąpienia HCC

Ponadto wyniki jednej z analiz wskazują, że uzyskanie SVR w znamienny statystycznie sposób poprawia jakość życia ocenianą przy pomocy kwestionariusza SF-36, zarówno w populacji ogólnej, jak i wśród pacjentów z marskością lub zwłóknieniem wątroby (Tabela 16) [44].

**Tabela 16.**  
**Średnia różnica w ocenie jakości życia w skali SF-36 pomiędzy grupą pacjentów uzyskujących SVR po terapii interferonowej 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

Kryterium jakości życia	Populacja ogólna		Populacja z marskością lub włóknieniem wątroby	
	MD	Wartość p	MD	Wartość p
<b>Komponenty dotyczące zdrowia psychicznego (ogółem)</b>	3,0	0,001	1,6	<0,05

## 2.7.2. Zależność pomiędzy SVR uzyskanym w wyniku terapii bezinterferonowej DAA a kliniczne istotnymi punktami końcowymi

W wyniku obszernego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano badania kohortowe ukierunkowane na ocenę zależności pomiędzy uzyskaniem SVR w wyniku terapii opartej na DAA a ryzykiem odległych powikłań wątrobowych i śmiertelnością ogółem [45–48]. Wszystkie prace przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z systemu opieki zdrowotnej nad weteranami w Stanach Zjednoczonych (VA – *Veterans Affairs*) [45–48].

Wyniki uzyskane w badaniach są spójne zarówno pomiędzy sobą, jak i z wcześniejszymi opracowaniami dla terapii interferonowej (patrz Rozdz. 2.7.1). Niezależnie od stopnia zwłóknienia czy zaawansowania choroby wątroby u pacjentów osiągających SVR w wyniku terapii DAA obserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko HCC oraz zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu do grupy kontrolnej, która pomimo zastosowania DAA, nie uzyskała SVR (Tabela 17, Rysunek 5).

Pierwsze doniesienia sugerowały, że w grupie skutecznie leczonej DAA ryzyko rozwoju HCC może być wyższe niż w grupie uzyskującej odpowiedź na terapię interferonową, aczkolwiek wynikało to najpewniej z różnic populacyjnych [45]. Na przestrzeni lat zmianie uległa bowiem charakterystyka leczonych pacjentów z HCV (terapię stały się dostępne dla większej ilości pacjentów – m.in. z koinfekcją HIV, HBV, zdekompensowaną marskością wątroby itd.), a tym samym zmieniło się rozpowszechnienie czynników ryzyka HCC wśród faktycznie leczonych. W konsekwencji populacja obecnie przyjmująca DAA obarczona jest wyższym wyjściowym ryzykiem HCC w porównaniu z grupą historyczną przyjmującą terapię interferonową [45, 49]. Ostatecznie potwierdzone to zostało w badaniu Ioannou 2017, obejmującym ponad 60 tys. pacjentów, w którym wykazano, iż ryzyko wystąpienia HCC jest porównywalne zarówno w populacji przyjmującej DAA, jak i terapię interferonową [45].

**Tabela 17.**  
**Zależność pomiędzy wystąpieniem SVR po terapii DAA a powikłaniami późnymi WZW C**

Powikłanie	Okres leczenia	Data zakończenia obserwacji	Liczba pacjentów	Populacja z WZW C	SVR vs non-SVR	Ref.
HCC	01.01.1999 – 31.12.2015 <sup>b</sup>	15.06.2017	21 948	Dowolny stopień zwłóknienia wątroby	HR = 0,29 [0,23; 0,37]	[45]
			22 500	Dowolny stopień zwłóknienia wątroby	HR = 0,28 [0,22; 0,36]	
	01.01.2015 – 31.12.2015 <sup>a</sup>	30.09.2016	13 734	Brak marskości wątroby	HR = 0,18 [0,11; 0,30]	[48]
			8766	Marskość wątroby	HR = 0,32 [0,23; 0,44]	
	≤30.09.2016 <sup>c</sup>	31.05.2017	15 059	Zaawansowana choroba wątroby	<b>Redukcja zapadalności o 83,5%, p&lt;0,001</b>	[47]
Zgon z dowolnej przyczyny	31.12.2013 – 31.03.2017 <sup>d</sup>	15.08.2017	40 664	Brak marskości i brak zaawansowanej choroby wątroby	HR = 0,44 [0,32; 0,59]	[46]
			15 059	Zaawansowana choroba wątroby	HR = 0,26 [0,22; 0,31]	
	≤30.09.2016 <sup>c</sup>	31.05.2017	11 128	Zaawansowana choroba wątroby bez niewyrównanej marskości	HR = 0,20 [0,16; 0,25]	[47]
			3931	Zaawansowana choroba wątroby i niewyrównana marskość	HR = 0,33 [0,26; 0,42]	

a) Okres, w którym pacjenci zrealizowali co najmniej 1 receptę na leki DAA;

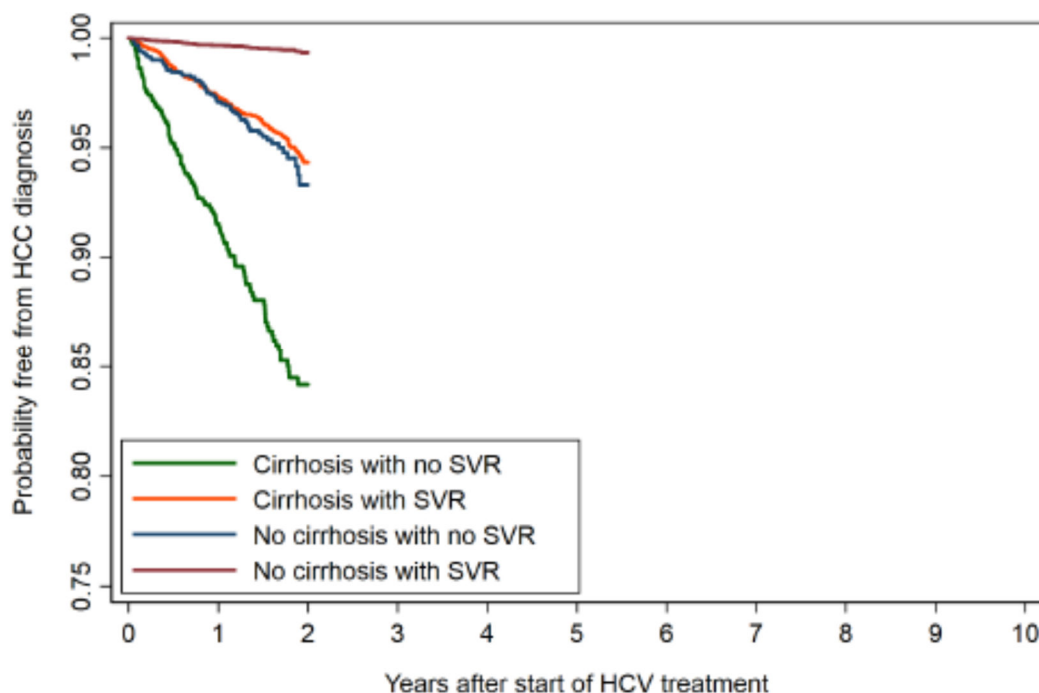
b) Ze względu na brak możliwości podania daty zbierania danych dla populacji leczonej wyłącznie DAA, przedstawiono zakres dla wszystkich pacjentów, w tym leczonych IFN i DAA+IFN, którzy rozpoczęli leczenie w danym przedziale czasu;

c) Okres, do którego pacjenci zakończyli przyjmowanie przepisanych leków DAA;

d) Okres, w którym pacjenci zaczęli przyjmować przepisane leki DAA i zakończyli ich stosowanie.

**Rysunek 5.**

**Zależność między uzyskaniem SVR w wyniku terapii bezinterferonowej DAA a wystąpieniem HCC [45]**



Oś X: Lata od rozpoczęcia terapii Oś Y: Prawdopodobieństwo niewystąpienia HCC

## 2.8. Epidemiologia

### 2.8.1. Dane światowe

Wirusowe zapalenie wątroby typu C, po raz pierwszy zidentyfikowane i opisane w 1989 roku, uznawane jest przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) za jedno z największych światowych zagrożeń epidemiologicznych. Szacuje się, że obecnie ok. 71 milionów osób na świecie jest zakażonych WZW C, co stanowi 1% populacji. Podejrzewa się, że w 2015 roku doszło na świecie do 1,75 mln nowych zakażeń, co odpowiada zapadalności około 23,7 na 100 tys. mieszkańców. Największe rozpowszechnienie notuje się w krajach Bliskiego Wschodu oraz Północnej Afryki [50]. Według raportu przedstawionego przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób w 2017 roku w 29 europejskich krajach zarejestrowano 31 273 potwierdzonych laboratoryjnie przypadków HCV, co po wykluczeniu 3 państw, które raportowały jedynie ostre przypadki choroby odpowiada uśrednionej rocznej zapadalności w wysokości 8,6 przypadków na 100 tys. mieszkańców [51]. Rocznie z powodu chorób wątroby związanych z WZW C na świecie umiera prawie 400 tys. osób [52].

### 2.8.2. Dane polskie

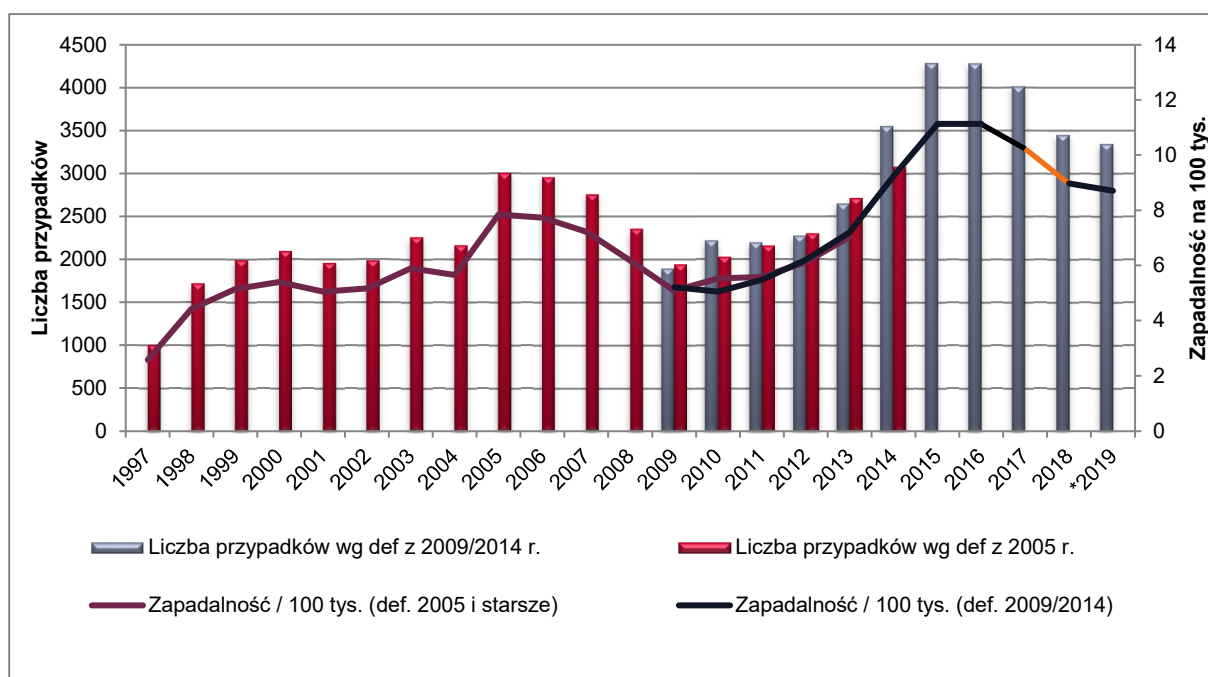
#### 2.8.2.1. Meldunki EPIMELD

Szczegółowe dane dotyczące liczby zachorowań rejestruje się w systemie nadzoru epidemiologicznego od 1997 r. [53]. Raporty publikowane są na stronach Głównego Inspektoratu Sanitarnego (GIS) oraz Polskiego Towarzystwa Higienicznego (PTH) w postaci bazy EPIMELD. Na przestrzeni lat 2005–2014 zgłoszenia WZW C klasyfikowano według kilku definicji. Pierwsza ustanowiona w 2005 roku obejmowała przypadki objawowe, m.in. żółtaczkę lub podwyższoną aktywność transaminaz, potwierdzone laboratoryjnie obecnością przeciwciał anti-HCV oraz materiału genetycznego, natomiast definicja poprawiona w 2009 r. nie wymagała wykrycia objawów zapalenia wątroby, a jedynie potwierdzenia obecności HCV RNA lub przeciwciał anti-HCV (wynik podwójnie pozytywny). W 2014 roku dokonano aktualizacji definicji z 2009 roku, wprowadzając dodatkowe kryterium laboratoryjne (wykrycie antygenu rdzeniowego HCV). W Polsce w latach 1997–2005 rejestracja przypadków odbywała się zgodnie, choć nieformalnie, z definicją przedstawioną przez UE w 2005 roku. Ze względu na konieczność zapewnienia porównywalności z danymi z wcześniejszych lat, wszystkie przypadki WZW C od 2009 do 2014 r. kwalifikowane były w Polsce równocześnie w oparciu o dwie definicje – wprowadzoną w 2009 r. (z późniejszą modyfikacją od 2014 r.) oraz definicję wprowadzoną w 2005 r. Od roku 2015 w bazie EPIMELD raportuje się wyłącznie przypadki zakwalifikowane według definicji z 2014 r. W 2019 r. do raportowania wprowadzono rozróżnienie WZW C na przypadki przewlekłe i ostre [54–57].



Łącznie od 1997 roku do końca 2018 roku (dane wstępne) NIZP-PHZ zarejestrował prawie 60 tys. wykrytych zachorowań na WZW C. W latach 1997–2004 liczba zarejestrowanych przypadków WZW C mieściła się w zakresie 1,0–2,2 tys. (średnio 1,9 tys. przypadków), co odpowiadało rocznemu wskaźnikowi zapadalności na poziomie 2,58–5,6/100 tys. osób. W latach 2005–2007 nastąpił nagły wzrost liczby zgłaszanych zachorowań do niemal 3 tys. przypadków rocznie (średnio 2,9 tys. przypadków), co stanowiło wzrost o 53% w stosunku do średniej z lat poprzednich (Wykres 1) [53]. Przyrost ten najprawdopodobniej był spowodowany wzrostem świadomości pacjentów oraz nasileniem działań Inspekcji Sanitarnej, a także niewielkim spadkiem liczby zgonów spowodowanych WZW C [58]. W kolejnych latach obserwowano spadek liczby nowo zarejestrowanych przypadków, która w 2009 roku wróciła do poziomu z lat 1997–2004 (tj. do 1,9 tys. przypadków) [53, 59–61]. Od tego czasu ponownie obserwuje się trend wzrostowy zachorowań na WZW C. W 2015 roku odnotowano najwyższą jak dotąd liczbę nowych zachorowań na WZW C wynoszącą 4,29 tys. przypadków, odpowiadającą zachorowalności na poziomie 11,14 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Duża liczba zachorowań utrzymała się w roku następnym [53]. W kolejnych latach zaobserwowano natomiast spadek zachorowalności: do poziomu ok. 4 tysięcy w 2017 roku i 3445 w 2018 roku. W roku 2019 zaobserwowano 3341 nowych przypadków WZW C ogółem (w tym 3283 przypadki postaci przewlekłej), co potwierdza utrzymanie tendencji spadkowej. Zapadalność spadła z 8,96 (w roku 2018) do 8,70/100 tys. (w roku 2019). Zapadalność na przewlekłą postać choroby w 2019 roku wynosiła 8,55/100 tys. [53].

**Wykres 1.**  
Zapadalność na WZW C w latach 1997–2018 [53]



\* WZW C przewlekłe: liczba przypadków 3283, zapadalność w roku 2019: 8,55 na 100 tys.

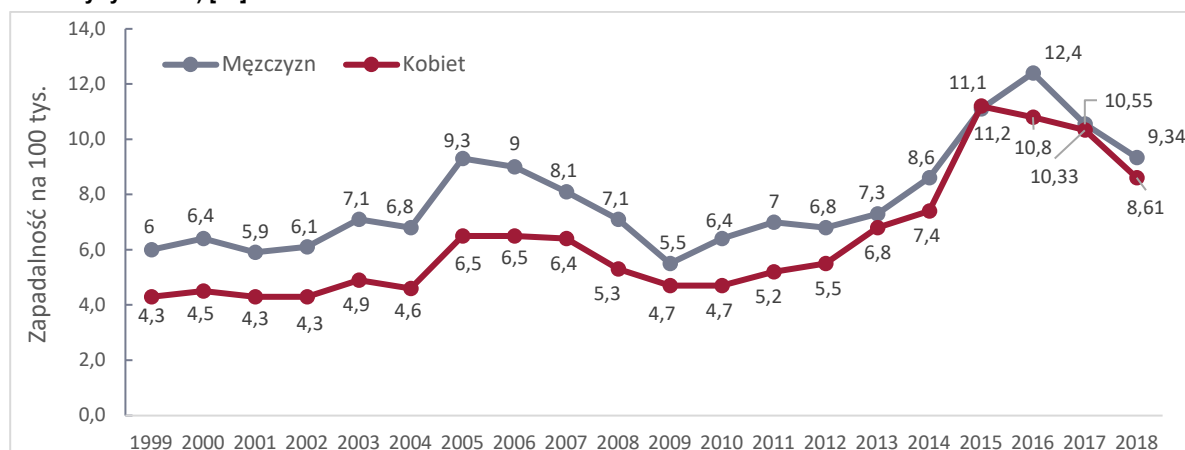
Profil zachorowalności w Polsce różni się w zależności od uwarunkowań geograficznych, jak również od czynników populacyjnych (np. płeć oraz wiek). Od początku rejestracji WZW C wyższą zapadalność obserwowano na terenach miejskich w porównaniu z obszarami wiejskimi, a także wśród

mężczyzn w porównaniu z kobietami (Wykres 2, Wykres 3). Na podstawie najnowszych danych NIZP-PHZ na 2018 rok można stwierdzić, iż zróżnicowanie współczynnika zachorowalności w poszczególnych województwach jest duże. Najniższe wartości odnotowano w województwach podkarpackim, małopolskim i świętokrzyskim (3,29, 4,83 i 5,54 przypadków na 100 tys. mieszkańców), natomiast najwyższe w lubuskim, dolnośląskim i zachodniopomorskim (13,79, 12,79 i 12,62 przypadków na 100 tys. mieszkańców) [53].

**Wykres 2.**  
Zapadalność na WZW C wśród mieszkańców terenów wiejskich i miejskich w Polsce w latach 1997–2018 (dane z meldunków EPIMELD – biuletyny roczne) [53]



**Wykres 3.**  
Zapadalność na WZW C wśród kobiet i mężczyzn w Polsce w latach 1999–2018 (dane z meldunków EPIMELD – biuletyny roczne) [53]



### 2.8.2.2. Program lekowy i badanie EpiTer-2

Najbardziej wiarygodne dane dotyczące liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach programu lekowego (tj. z rozpoznaniem WZW C, oznaczeniem HCV RNA i odpowiednimi markerami progresji zapalenia) pochodzą z raportów o liczbie świadczeń realizowanych w ramach tego programu [62]. Liczbę pacjentów, u których wykonano świadczenia w ramach programu lekowego (terapeutycznego) w latach 2011–2019, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18). W roku 2015 (od 1 lipca) zaczął obowiązywać nowy program lekowy obejmujący terapie bezinterferonowe. Łączna liczba osób leczonych w ramach obu obowiązujących programów lekowych wynosiła 7916 w 2015 roku, przy czym do programu terapii bezinterferonowej włączono 2476 pacjentów, natomiast do terapii z zastosowaniem interferonów – 5440 pacjentów. W roku 2016 liczba dorosłych pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.2 spadła do 1828, a w ramach programu lekowego B.71 (terapia bezinterferonowa) wzrosła do 9872 osób. W kolejnym roku zaobserwowano dalszy wzrost liczby pacjentów korzystających z programu obejmującego terapie bezinterferonowe oraz spadek w przypadku terapii interferonowych (do kolejno 11 254 oraz 198 pacjentów). W roku 2018, zarówno w ramach programu B.2., jak i B.71., terapią objętych było mniej pacjentów niż w roku poprzedzającym – kolejno 91 i 9019 pacjentów [62].

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

**Tabela 18.**  
**Liczba osób z WZW C leczonych w ramach programu terapeutycznego/lekowego w latach 2011–2019 [62]**

Parametr	2011	2012 (TPZ)	2012 (PrL)	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019 <sup>a</sup>
<b>Liczba osób w TPZ/PrL</b>	6869	5573	6544	7111	7092	7916	11 700	11 452	9110	4880

a) Dane za pierwsze półrocze.

Zaprezentowane informacje z raportów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) nie obejmują pacjentów z przewlekłym WZW C, którzy znajdują się na liście oczekujących. Z informacji przedstawionych w Ogólnopolskim Informatorze o Czasie Oczekiwania na Świadczenia Medyczne, wynika jednak, że liczba chorych oczekujących na leczenie w ramach programu lekowego dla terapii bezinterferonowej w ostatnich latach systematycznie spada i wynosi obecnie 1546 osób (stan na 11.02.2020 r.) [62].

Ze względu na brak oficjalnych raportów NFZ dotyczących charakterystyki pacjentów włączanych do programu lekowego, skuteczności leczenia i jego bezpieczeństwa, jedyne dane o zmianach w populacji pacjentów zakażonych HCV i leczonych w Polsce oraz efektywności podejmowanych działań dostarcza rejestr EpiTer-2. Jest to badanie zainicjowane przez badaczy, które swoim zasięgiem obejmuje 22 ośrodki zajmujące się diagnostyką i leczeniem pacjentów zakażonych HCV.

W bazie EpiTer-2 zgromadzono obecnie dane dla 10 152 pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV, którzy rozpoczęli leczenie w ramach dedykowanych programów lekowych między 1 lipca 2015 r. a 31 grudnia 2018 r., u których sprawozdano ocenę skuteczności terapii przed 31 lipca 2019 roku [63, 64].

Zgodnie z najnowszymi danymi z badania EpiTer-2, średnia skuteczność leczenia przeciwwirusowego w latach 2015–2018 dla terapii DAA (odsetek pacjentów osiągający co najmniej SVR12) wyniosła 97,3% (wg mITT) [63, 64]. Biorąc pod uwagę historyczną skuteczność oraz łączną liczbę chorych leczonych w programie lekowym B.71, łączna liczba pacjentów wymagających ponownej terapii przekroczyła 1 tys. pacjentów.

**Tabela 19.**  
**Liczba osób z WZW C po niepowodzeniu DAA**

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019 <sup>a</sup>
<b>Liczba chorych w programie lekowym B.71</b>	2 476	8 701	12 034	9 479	4 874
<b>Liczba osób po niepowodzeniu DAA<sup>b</sup></b>	67	237	328	258	133

a) Dane za pierwsze półrocze;

b) Przy uwzględnieniu upraszczającego założenia o takiej samej skuteczności leczenia w każdym roku (97,3%)

### 2.8.3. Włóknienie wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW C

Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia włóknienia wątroby w populacji chorych na przewlekłe WZW C w Polsce są ograniczone. Wśród pacjentów włączonych do badania przekrojowego NIZP-PHZ, wysokie prawdopodobieństwo znacznego zwłóknienia (APRI  $\leq 0,7$  lub FIB4  $\geq 1,45$ ) stwierdzono u 42,9% chorych. W badaniu tym nie oceniano jednak rzeczywistego stopnia zwłóknienia [65]. Zgodnie z wynikami opublikowanego w 2016 roku, retrospektywnego badania, którym objęto 845 pacjentów z nowo rozpoznany przewlekłym WZW C, dominującymi stopniami włóknienia wątroby w Polsce są stopnie 0–2 w skali Schauera, które odnotowano u 81% pacjentów. Pozostałe stopnie oznaczające zaawansowany proces włóknienia wątroby i marskość (stopień 3. i 4.) odnotowano u 19% populacji badanej, z czego marskość stanowiła zaledwie 8% [66]. Inne opracowania polskie obejmowały populację pacjentów uprzednio leczonych lub zakwalifikowanych do terapii, z tego też względu mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego rozpowszechnienia włóknienia (Tabela 20). Warto jednak zwrócić uwagę na wyniki wcześniej opisanego rejestru EpiTer-2, które wskazują, że wraz z czasem trwania dedykowanych programów lekowych dla pacjentów z WZW C, stan kwalifikowanych do leczenia jest coraz lepszy, co znaczy że terapia rozpoczynana jest we wczesnej fazie zakażenia u mniej obciążonych pacjentów (<F3), poprawiając tym samym ich rokowanie [63, 64].

Porównywalne do powyższych dane dotyczące rozpowszechnienia zmian histopatologicznych wątroby oraz rozkładu stopnia włóknienia narządu w populacji chorych na przewlekłe WZW C pochodzą z przeglądu systematycznego Thein 2008, którego celem była analiza ryzyka progresji zmian histopatologicznych u osób zakażonych HCV. W ramach przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano łącznie 111 badań opisujących 33 121 pacjentów, z których u 95% przeprowadzono

biopsję wątroby. Chorzy z brakiem włóknienia w skali METAVIR (F0) stanowili 17% całkowitej populacji badanej. Pacjenci z włóknieniem w stopniu  $\geq$ F1 stanowili zatem 83% populacji badanej, przy czym najwięcej chorych (35%) charakteryzowało się niewielkim stopniem włóknienia (F1), a marskość wątroby obecna była u 12% pacjentów (stopień F4; Tabela 20) [20].

**Tabela 20.**  
**Odsetek pacjentów o poszczególnych stopniach zwłóknienia**

Badanie	Metodyka (populacja)	Stopień zwłóknienia				
		F0	F1	F2	F3	F4
EpiTer-2 [63, 64]	rejestr (leczeni DAA 2015-2016)	0,5%	21,2%	13,5%	16,0%	43,6%
	rejestr (leczeni DAA 2017)	0,8%	33,1%	19,2%	19,1%	26%
	rejestr (leczeni DAA 2018)	3,1%	48,2%	22,3%	11,2%	14,8%
Pierucka 2016 <sup>a</sup> [66]	badanie epidemiologiczne (nowo rozpoznani)	21,3%	36,1%	23,3%	11,0%	8,3%
Flisiak 2016 <sup>b</sup> [67]	rejestr (leczeni DAA)	2,0%	10,2%	14,1%	15,6%	58,0%
Kozielewicz 2015 [68]	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 [69]	obserwacyjne (leczeni IFN)	4,0%	29,3%	33,3%	19,2%	14,1%
Thein 2008 <sup>b</sup> [20]	przegląd systematyczny	17%	35%	22%	14%	12%

a) skala Schauera  
b) skala METAVIR

#### 2.8.4. Rozpowszechnienie genotypów HCV w populacji polskiej

Zarówno na świecie, jak i w Polsce najczęstszą przyczynę WZW C stanowi zakażenie wirusem HCV GT1. Szacuje się, że jest on odpowiedzialny za 46,2% zachorowań na świecie oraz 89,1% w Europie Środkowej [70].

Najbardziej aktualne dane odnoszące się do rozpowszechnienia poszczególnych genotypów HCV w populacji polskiej pochodzą z wcześniej opisanego badania EpiTer-2 [63, 64].

Wyniki rejestru EpiTer-2 wskazują, iż w czasie zbierania danych zmiana ulega charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie przeciw HCV w Polsce m.in. pod względem genotypu HCV. W latach 2015 i 2016 ponad 90% pacjentów zakażonych było genotypem 1 HCV, z czego prawie 98% stanowiło podtyp 1b. Kolejnym pod względem częstości występowania był GT3 obserwowany u około 7%, a następnie GT4 (3%) i GT2 (0,1%). W roku 2018 charakterystyka ta wygląda nieco inaczej. Wciąż największy odsetek pacjentów zakażony był wirusem o genotypie GT1 lub GT3 (kolejno 81 i 13%), z czego zdecydowanie najczęściej występował GT1b. Zaobserwowano jednak trend, zgodnie z którym liczba zakażonych GT1 HCV maleje, prawdopodobnie ze względu na dostępne w latach poprzednich skuteczne formy leczenia w tej grupie, zaś stopniowo w całej populacji wzrasta udział

pacjentów zakażonych GT3 HCV tj. leczonych wcześniej suboptymalnie. Bliska lub równa zero pozostaje wciąż liczba przypadków z genotypem GT2, GT5 lub GT6 [63, 64].

Wyniki badania EpiTer-2 są spójne z wynikami pozostałych obserwacji z terenu Polski (Tabela 21), zaś opisany trend dotyczący zmiany w rozpowszechnieniu poszczególnych genotypów HCV obserwowany jest także w innych krajach zachodnich [71].

**Tabela 21.**  
**Zestawienie dostępnych dowodów o rozpowszechnieniu HCV w Polsce**

Badanie	Okres zbierania danych	Rozpowszechnienie genotypu (%)							
		1a	1b	1 inne	2	3	4	5	6
EpiTer-2 [63, 64]	lipiec 2015–2016	2,1%	86,8%	1,3%	0,1%	6,9%	2,9%	0,0%	0,0%
	2017	2,9%	78,8%	2,7%	0,1%	10,6%	4,9%	0,0%	0,0%
	2018	4,6%	74,7%	1,9%	0,2%	13,0%	5,6%	0,0%	0,1%
Gowin 2016 [72]	bd		85,3%		0,1%	9,6%	4,2%	0,0%	0,0%
EpiTer [73]	2013–marzec 2016		85,6%		0,2%	11,3%	3,5%	0,0%	0,1%
Panasiuk 2013 [74]	2011–2012		85,6%		0,0%	8,4%	4,7%	0,0%	0,1%

## 2.8.5. Śmiertelność

Pomimo iż parametry epidemiologiczne dotyczące zapadalności na WZW C w Polsce na przestrzeni lat wykazują względną stabilizację, w latach 1997–2015 odnotowano niemal nieprzerwany wzrost umieralności z powodu przewlekłego WZW C. W okresie od 1997 roku do 2016 roku liczba zgonów związanych z przewlekłym WZW C zwiększyła się z 16 do 219 przypadków rocznie, co odpowiada 15-krotnemu wzrostowi współczynnika umieralności z 0,04 do 0,57/100 tys. osób. Z kolei liczba zgonów związanych z ostrą fazą WZW C w okresie między 1997 a 2016 rokiem oscylowała w przedziale 2–12 osób w skali roku, co odpowiadało współczynnikowi umieralności na poziomie 0,01–0,03/100 tys. osób. W ostatnich dwóch latach zaobserwowano spadek ilości zgonów związanych z WZW C, zarówno w przypadku przewlekłej postaci choroby (do odpowiednio 173 i 119 w latach 2017 i 2018), jak i w przypadku fazy ostrej (do 2 i 0 przypadków). Najnowsze dane (z roku 2018) wskazują na umieralność z powodu przewlekłego lub ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C na poziomie kolejno 0,31/100 tys. i 0,0/100 tys. (Tabela 22) [75].

**Tabela 22.**  
**Liczba zgonów spowodowanych infekcją HCV w Polsce w latach 1997–2018 [75]**

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

Rok	Przewlekłe WZW C		Ostre WZW C	
	Liczba zgonów	Umieralność [100 tys. osób]	Liczba zgonów	Umieralność [100 tys. osób]
1999	33	0,09	8	0,02
2000	44	0,11	7	0,02
2001	63	0,16	10	0,03
2002	86	0,22	5	0,01
2003	106	0,28	10	0,03
2004	111	0,29	12	0,03
2005	108	0,28	6	0,02
2006	125	0,33	6	0,02
2007	128	0,34	4	0,01
2008	150	0,39	5	0,01
2009	80	0,21	2	0,01
2010	159	0,42	8	0,02
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
2016	219	0,57	2	0,01
2017	173	0,45	2	0,01
2018	119	0,31	0	0

### 2.8.6. Ryzyko nawrotu i reinfekcji

U części pacjentów, pomimo uzyskania odpowiedzi na terapię HCV i osiągnięcia SVR, może dojść do ponownego pojawienia się wirerii. Może ono być wynikiem późnego nawrotu (ang. *late relapse*) - namnożenia wirusa w przypadku jego niecałkowitej eradykacji, lub reinfekcji (ang. *reinfection*) będącej wynikiem ponownego zakażenia HCV. W celu jednoznacznego określenia przyczyny nawrotu choroby konieczne byłoby porównanie genotypu HCV sprzed i po leczeniu, a w przypadku, gdy okaże się taki sam, przeprowadzenie szczegółowych badań filogenetycznych [76].

Ryzyko wznowienia choroby w związku z późnym nawrotem lub reinfekcją HCV u pacjentów, którzy osiągnęli SVR, oceniono w ramach przeglądu systematycznego z metaanalizą – Simmons 2016 [77]. W analizie uwzględniono łącznie 59 badań, w których zawarto wyniki dla 7969 pacjentów należących do grupy niskiego ryzyka zakażenia, 771 pacjentów z wysokim ryzykiem zakażenia oraz 309

z koinfekcją HIV/HCV. W zdecydowanej większości badań pierwotną terapię przeciw HCV stanowiła terapia interferonowa (IFN $\alpha$  lub PegIFN $\alpha$   $\pm$  RBV).

Wyniki badania (Tabela 23) wskazują, iż wśród pacjentów o niskim ryzyku zakażenia (tj. pacjenci bez rozpoznanych czynników ryzyka reinfekcji) nie raportowano reinfekcji, natomiast późny nawrót występował rzadko – 0,8/100 osobo-lat, (PY, ang. *person-years*). W przypadku pacjentów z  $\geq 1$  czynnikiem ryzyka (definiowanym jako obecne lub w przeszłości: przyjmowanie dożylnie środków odurzających, pobyt w zakładzie karnym, kontakty seksualne pomiędzy mężczyznami), reinfekcje występowały znacznie częściej, a ich współczynnik zapadalności wyniósł 19,6/100 PY. Zwiększonym ryzykiem ponownego wzrostu wirerii HCV obarczeni są także pacjenci z koinfekcją HIV/HCV, wśród których współczynnik zapadalności dla reinfekcji wyniósł 32,0/100 PY. Oszacowane 5-letnie ryzyko ponownego rozwoju zakażenia wyniosło odpowiednio 0,95%, 10,7%, i 15,0% u pacjentów z grupy niskiego ryzyka reinfekcji, wysokiego ryzyka reinfekcji i z koinfekcją HIV/HCV.

**Tabela 23.**  
Metaanaliza dla zapadalności oraz ryzyko 5-letnie późnego nawrotu i reinfekcji u pacjentów, którzy osiągnęli SVR [77]

Populacja	Wznowienie choroby (późny nawrót/ reinfekcja)	Późny nawrót	Reinfekcje
<b>Współczynnik zapadalności [zdarzeń/100 PY]</b>			
<b>Grupa niskiego ryzyka infekcji</b>	1,85 [0,71; 3,35]	0,82 [0,08; 2,05]	0,00 [0,00; 0,00]
<b>Grupa wysokiego ryzyka infekcji</b>	22,32 [13,07; 33,46]	0,00 [0,00; 1,72]	19,06 [11,42; 28,16]
<b>Grupa z koinfekcją HIV/HCV</b>	32,02 [0,00; 123,49]	0,0 [0,0; 0,03]	32,02 [0,0; 123,49]
<b>Ryzyko 5-letnie [%]</b>			
<b>Grupa niskiego ryzyka infekcji</b>	0,95 [0,35; 1,69]	0,4 [0,4; 1,1]	0,0 [0,0; 0,0]
<b>Grupa wysokiego ryzyka infekcji</b>	10,67 [6,38; 15,66]	bd	bd
<b>Grupa z koinfekcją HIV/HCV</b>	15,02 [0,20; 48,26]	bd	bd

Wyniki na podstawie metaanalizy modelu losowego (ang. *random effect*). W metaanalizie w podgrupach ze względu na etiologię wznowienia choroby (późny nawrót lub reinfekcja) uwzględniono jedynie badania, w których zastosowano taką klasyfikację.

W erze leków DAA ryzyko wystąpienia nawrotu zakażenia po osiągnięciu SVR12 jest bardzo niskie. Zdarzenia takie występują najczęściej w ciągu pierwszych 4 tyg. po zakończeniu leczenia, natomiast zdecydowana większość pacjentów, którzy osiągnęli SVR12, osiąga także SVR24 i nie wykazuje wirerii przez następne lata [76, 78]. W związku z powyższym, pomimo częstego braku możliwości wykonania szczegółowych badań filogenetycznych, pojawienie się wirerii u pacjentów, którzy osiągnęli SVR12 w wyniku terapii schematem DAA o wysokiej skuteczności, najczęściej klasyfikuje się jako reinfekcje (zwłaszcza w przypadku obecności możliwych lub potwierdzonych czynników ryzyka). Dodatkowo, reinfekcje stwierdza się w przypadku oznaczenia odmiennego genotypu wirusa, niezależnie od SVR12 [76].

Wyniki badań oceniających ryzyko wystąpienia reinfekcji u pacjentów po skutecznej terapii DAA przedstawiono poniżej (Tabela 24). W populacji ogółem reinfekcje obserwowano z częstością 1,4-1,8/100 PY. Wyższe ryzyko reinfekcji raportowane jest u pacjentów przyjmujących dożylnie leki



odurzające (0,7–3,1/100 PY) oraz u mężczyzn utrzymujących kontakty seksualne z mężczyznami (9,4/100 PY). Wśród pacjentów bez czynników ryzyka reinfekcji zdarzenia te występują rzadko (0,31/100 PY w przypadku pacjentów nieprzyjmujących dożylnie substancji odurzających).

**Tabela 24.**  
Częstość reinfekcji obserwowana u pacjentów, którzy osiągnęli SVR w wyniku terapii DAA

Badanie	Populacja	Schemat DAA	Follow-up [PY]	N reinfekcji	Współczynnik zapadalności [zdarzeń/100 PY]
<b>Dore 2016 [79]</b>	PWID przyjmujący OST	GZR/EBR	130,6	6	4,6
<b>Dore 2017<sup>a</sup> [80]</b>	PWID przyjmujący OST	GZR/EBR	426	10	2,3
	Ogółem		2766,8	40	1,4
<b>Rossi 2018 [81]</b>	PWID	Ogółem	674,3	21	3,1
	Nie-PWID		954,9	3	0,31
	Ogółem		2239	41	1,8
<b>GECCO [82]</b>	PWID	Ogółem	704	5	0,7
	MSM		384	26	9,4

MSM – mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami (ang. *men who have sex with men*); OST – opioidowa terapia zastępcza (ang. *opioid substitution therapy*); PWID – pacjenci przyjmujący dożylnie środki odurzające (ang. *people who inject drugs*); PY – osobo-lat (ang. *person-years*);

a) Analiza podgrupy badania Dore 2016.

## 3. Analiza wytycznych

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu przewlekłego WZW C przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W związku z dopuszczeniem do obrotu w ostatnich latach szeregu nowych preparatów w leczeniu WZW C, a w konsekwencji pojawieniem się istotnych zmian w standardach postępowania terapeutycznego, przeszukiwanie wytycznych ograniczono czasowo do najbardziej aktualnych opracowań, opublikowanych w ciągu ostatnich 2 lat. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 4 dokumenty zawierające rekomendacje terapeutyczne największych towarzystw naukowych. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą publikacji i wykazem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
**Zestawienie analizowanych wytycznych**

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji/ aktualizacji	Ref.
<b>Wytyczne polskie</b>			
<b>PGE HCV</b> (Polska Grupa Ekspertów HCV)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2019	[39]
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
<b>EASL</b> (European Association for the Study of Liver)	Zalecenia postępowania w WZW C	2018	[83]
<b>AASLD / IDSA</b> (American Association for the Study of Liver Disease/Infectious Diseases Society of America)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2019	[84]
<b>GESA</b> (Gastroenterological Society of Australia)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2018	[85]

### 3.1. Opis zaleceń wytycznych praktyki klinicznej

#### 3.1.1. Cel terapii

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej celem terapii przewlekłego WZW C jest eliminacja wirusa z organizmu pacjenta, co w konsekwencji przyczynia się do redukcji ryzyka rozwoju powikłań (w tym zmian martwiczo-zapalnych wątroby, zwłóknienia wątroby, marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego i zgonu), jak również do ograniczenia ryzyka zakażenia innych osób.

### 3.1.2. Kwalifikacja do leczenia

Większość wytycznych rekomenduje wdrożenie leczenia u wszystkich pacjentów z przewlekłą infekcją HCV potwierdzoną pozytywnym wynikiem badań laboratoryjnych. Decyzja o podjęciu leczenia i wyborze odpowiedniej terapii wymaga również określenia genotypu wirusa oraz wyjściowego poziomu wirēmii. Według polskich wytycznych PGE HCV, diagnoza przewlekłego WZW C wymaga potwierdzenia utrzymującej się wirēmii HCV RNA w surowicy, tkance wątrobowej lub w krwi obwodowej przez co najmniej 6 miesięcy u osoby z wykładnikami choroby lub pozawątrobową manifestacją tego zakażenia.

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

### 3.1.3. Leczenie przeciwwirusowe

Wszystkie aktualne wytyczne praktyki klinicznej, wskazują, iż zakażeni HCV powinni mieć dostęp do terapii bezinterferonowych. Dotychczas, podstawowym kryterium wyboru schematu terapeutycznego był genotyp HCV, ocena zaawansowania choroby oraz ewentualne wcześniejsze niepowodzenia terapeutyczne. Jak zauważa PGE HCV, ocena genotypu wirusa traci jednak obecnie na znaczeniu w związku z pojawieniem się pangenotypowych DAA, choć nadal obowiązuje w praktyce klinicznej ze względu na wciąż dostępne terapie genotypowo swoiste.

Wytyczne praktyki klinicznej przedstawiają zalecane schematy postępowania osobno dla I linii leczenia, u pacjentów po niepowodzeniu terapii zawierającej interferon, lub wcześniej leczonych DAA, dodatkowo z uwzględnieniem statusu marskości wątroby.

Ponieważ większość odnalezionych wytycznych nie zaleca stosowania preparatu Vosevi w I linii leczenia (wyjątek stanowią pacjenci z GT3 HCV; patrz: Aneks A, Tabela 42), zdecydowano się na zaprezentowanie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej wyłącznie w leczeniu **pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii DAA**. Jednocześnie podkreśla się, że schemat ten jest skuteczny u pacjentów nieleczonych, a także leczonych wcześniej schematami opartymi o IFN czy SOF, jednak w tych subpopulacjach dostępne są inne dwuskładnikowe opcje o porównywalnej skuteczności, a preparat Vosevi powinien stanowić zabezpieczenie dla pacjentów, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi. Szczegółowe zapisy zaprezentowano poniżej oraz w Aneks A.

#### 3.1.3.1. Pacjenci z GT1 HCV uprzednio leczeni DAA

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej **rekomendują stosowanie preparatu Vosevi jako opcji preferowanej u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV GT1a/b wcześniej nieskutecznie leczonych DAA (w tym po NS5A), bez lub z wyrównaną marskością wątroby.**

AASLD/IDSA wskazuje, iż Vosevi 12 tyg. należy stosować u pacjentów poddawanych uprzednio terapii schematami opartymi o inhibitory NS5A, zaś wytyczne europejskie (EASL) zalecają jego stosowanie także u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami proteazy NS3/4A. Zarówno wytyczne polskie, jak i australijskie rekomendują Vosevi niezależnie od stosowanych wcześniej DAA w schematach bezinterferonowych.

Zgodnie z większością dokumentów, terapia powinna być utrzymywana przez 12 tyg. Wyjątek stanowią rekomendacje PGE HCV, które zalecają kontynuowanie leczenia przez 24 tyg. w połączeniu z RBV. Na możliwość wydłużenia terapii do 24 tyg. i/lub jednoczesnego zastosowania RBV zwracają uwagę także autorzy rekomendacji EASL, ograniczając jednak to zalecenie jedynie do pacjentów, u których już dwukrotnie nie udało się uzyskać SVR pomimo zastosowania leków z grupy DAA. Podobnie, wytyczne grupy AASLD/IDSA wskazują, że w przypadku leczenia pacjentów z wyrównaną marskością wątroby po niepowodzeniu terapii GLE/PIB zaleca się dodanie RBV, zaś u chorych wcześniej leczonych już Vosevi reterapia możliwa jest z wydłużeniem wzmocnionego RBV reżimu do 24 tyg.

Do innych preferowanych opcji terapeutycznych, które wymieniane są w większości wytycznych, należą schematy SOF/VEL 12 tyg. i GLE/PIB 8-12 tyg., oba jednak znajdują zastosowanie głównie u leczonych wcześniej SOF bez inhibitorów NS5A.

Szczegółowe zapisy wytycznych praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z genotypami GT1a/1b przedstawiono w aneksie (Aneks A, Tabela 43).

### 3.1.3.2. Pacjenci z GT2 HCV uprzednio leczeni DAA

**Preparat Vosevi rekomendowany jest jako opcja preferowana przez wszystkie aktualne wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów z infekcją HCV GT2 wcześniej nieskutecznie leczonych DAA (w tym po NS5A), bez lub z wyrównaną marskością wątroby.**

W populacji tej zaproponowano podobne zapisy dotyczące ograniczenia stosowania i wzmocnienia lub wydłużenia reżimu jak w przypadku GT1. Podstawowy schemat stosowania Vosevi to 12. tygodniowa terapia.

Do innych preferowanych opcji terapeutycznych, które wymieniane są w większości wytycznych, należą schematy SOF/VEL 12 tyg. i GLE/PIB 8-12 tyg., oba jednak znajdują zastosowanie głównie u leczonych wcześniej SOF bez inhibitorów NS5A.

Szczegółowe zapisy wytycznych praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z genotypami GT2 przedstawiono w aneksie (Aneks A, Tabela 44).

### 3.1.3.3. Pacjenci z GT3 HCV uprzednio leczeni DAA

Wytyczne praktyki klinicznej **rekomendują stosowanie preparatu Vosevi jako opcji preferowanej u pacjentów z HCV GT3 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii DAA (w tym po NS5A), bez lub z wyrównaną marskością wątroby.**

Wytyczne w tej populacji rekomendują stosowanie preparatu Vosevi przez 12 tyg. Zarówno organizacje amerykańskie, jak i europejska, wskazują na możliwość dołączenia RBV i/lub wydłużenia terapii do 24 tyg. w przypadku wcześniejszego niepowodzenia terapii NS5A (szczególnie GLE/PIB, lub SOF/VEL/VOX). Wytyczne PGE HCV rekomendują stosowanie przedmiotowego schematu jednak wyłącznie u pacjentów wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV, zaś w populacji po NS5A sugeruje się zastosowanie reżimu SOF/VEL+RBV przez okres 24 tyg.

Do schematów alternatywnych zalicza się SOF/VEL 12 tyg. i GLE/PIB 12-16 tyg., oba jednak znajdują zastosowanie głównie u leczonych wcześniej SOF bez inhibitorów NS5A.

Szczegółowe zapisy wytycznych praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z genotypami GT3 przedstawiono w aneksie (Aneks A, Tabela 45).

### 3.1.3.4. Pacjenci z GT4 HCV

Wytyczne praktyki klinicznej **rekomendują stosowanie preparatu Vosevi przez 12 tyg. u pacjentów z GT4 HCV wcześniej leczonych DAA (w tym po NS5A), bez lub z marskością wątroby.**

EASL zaznacza, iż u pacjentów, u których już dwukrotnie nie udało się osiągnąć SVR, można rozważyć dołączenie RBV i/lub wydłużyć terapię nawet do 24 tyg. Podobnie, wytyczne grupy AASLD/IDSA wskazują, że w przypadku leczenia pacjentów z wyrównaną marskością wątroby po niepowodzeniu terapii GLE/PIB zaleca się dodanie RBV, zaś u chorych wcześniej leczonych już Vosevi reterapia możliwa jest z wydłużeniem wzmocnionego RBV reżimu do 24 tyg. Stosowanie preparatu Vosevi przez 24 tyg. w połączeniu z RBV zalecają także polscy eksperci u wszystkich pacjentów z GT4 HCV leczonych wcześniej terapią bezinterferonową.

Jako schematy alternatywne wymienia się SOF/VEL 12 tyg. i GLE/PIB 8-12 tyg, oba jednak znajdują zastosowanie głównie u leczonych wcześniej SOF bez inhibitorów NS5A.

Szczegółowe zapisy wytycznych praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z genotypami GT4 przedstawiono w aneksie (Aneks A, Tabela 46).

### 3.1.3.5. Pacjenci z GT5-6 HCV

Rekomendacje dotyczące terapii pacjentów z **HCV GT 5 lub GT6 preparatem Vosevi** są podobne jak w przypadku przewlekłej infekcji GT4. **Jest on zalecany u pacjentów wcześniej leczonych DAA (w tym po NS5A), zarówno wśród chorych bez jak i z wyrównaną marskością wątroby.**

Większość wytycznych zaleca terapię Vosevi trwającą 12 tyg., podczas gdy PGE HCV zaleca wydłużenie jej do 24 tyg. i dodanie RBV. Na możliwość zastosowania takiego schematu wskazują także wytyczne europejskie i amerykańskie, które zalecają ograniczyć ją jednak do pacjentów, u których dwukrotnie nie uzyskano SVR, pomimo terapii DAA (EASL) lub u chorych wymagających reterapii po wcześniejszym zastosowaniu Vosevi (AASLD).

Jako schematy alternatywne wymienia się SOF/VEL 12 tyg. i GLE/PIB 8-12 tyg., oba jednak znajdują zastosowanie głównie u leczonych wcześniej SOF bez inhibitorów NS5A.

Szczegółowe zapisy wytycznych praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z genotypami GT5-6 przedstawiono w aneksie (Aneks A, Tabela 47).

### **3.1.3.6. Podsumowanie**

Analiza wytycznych praktyki klinicznej jednoznacznie wskazuje, iż u pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii DAA, szczególnie tej opartej o inhibitory NS5A, obecnie preferowana jest terapia pangenotypowa SOF/VEL/VOX. Jako opcje rekomendowane po niepowodzeniu DAA wymienia się także SOF/VEL oraz GLE/PIB, przy czym najczęściej z zawężeniem do subpopulacji chorych po niepowodzeniu prostych terapii opartych na SOF (+RBV, lub +PegIFN/RBV), co jednocześnie kwalifikuje te schematy terapeutyczne jako opcje dla chorych uprzednio leczonych z użyciem leków starszej generacji (bez inhibitorów NS5A).

U pacjentów z trudnym do wyleczenia przewlekłym WZW C, u których nie uzyskano odpowiedzi na co najmniej 2 formy terapii DAA, lub u których wykorzystano już najnowsze preparaty z grupy inhibitorów NS5A (Vosevi lub GLE/PIB), a szczególnie u których doszło do selekcji RAS NS5A, można rozważyć terapię kombinowaną (m.in. SOF/VEL/VOX + RBV, SOF+ GLE/PIB + RBV) lub wydłużenie czasu trwania schematów podstawowych.

## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 4.1. 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 programów lekowych: „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C” (IDC-10, B18.2, załącznik B.2), w którym leczenie można rozpocząć u pacjentów powyżej 3 r.ż. oraz „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” (IDC-10, B18.2, załącznik B.71), który skierowany jest do pacjentów dorosłych [62].

W ramach programu B.2 pacjent może być leczony z wykorzystaniem SIM, PegIFN $\alpha$ -2a, PegIFN $\alpha$ -2b, rekombinowanego IFN $\alpha$  oraz RBV – schemat leczenia i czas trwania terapii (24 do 48 tyg.) uzależniony jest m.in. od wieku pacjenta, chorób i stanów towarzyszących, a także genotypu HCV [62].

Schematy terapeutyczne dostępne aktualnie w ramach programu B.71 to natomiast rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej rozwiązania pangenotypowe (SOF/VEL oraz GLE/PIB) oraz schematy genotypowo swoiste: LDV/SOF (w populacji GT1 HCV) oraz GZR/EBR (w populacji GT1 lub GT4 HCV) (Tabela 26). Wszystkie udostępnione w ramach programu B.71 schematy w swoim składzie zawierają inhibitor NS5A. W przypadku konieczności dołączenia RBV finansowana jest ona w ramach programu lekowego B.2

**Tabela 26.**  
Terapie dostępne w ramach PrL leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową [62]

Genotyp wirusa	Dostępny schemat terapeutyczny	Dawkowanie/czas trwania terapii
GT1-6 HCV	SOF/VEL ( $\pm$ RBV)	Zgodne z ChPL
	GLE/PIB	Zgodne z ChPL
GT1 HCV	LDV/SOF ( $\pm$ RBV)	Zgodne z ChPL
	GZR/EBR ( $\pm$ RBV)	Zgodne z ChPL
GT4 HCV	GZR/EBR ( $\pm$ RBV)	Zgodne z ChPL

RBV w ilości niezbędnej do prowadzenia terapii skojarzonej finansowana w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD 10 B 18.2)” – załącznik B 2 do obwieszczenia Ministra Zdrowia.

### 4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA na świecie, dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu przewlekłego WZW C. Poszukiwano rekomendacji wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz stanowisk agencji

zagranicznych z Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Kanady (CADTH), Australii (PBAC) oraz Francji (HAS).

### **SOF/VEL/VOX (Vosevi)**

Agencja HAS opublikowała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania SOF/VEL/VOX w terapii HCV, szczególnie u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A oraz u pacjentów z GT3 HCV i wyrównaną marskością wątroby.

Agencja NICE rekomenduje finansowanie SOF/VEL/VOX w grupie pacjentów uprzednio leczonych DAA, zakażonych GT1-6 HCV oraz w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych, zakażonych GT3 HCV, w obu przypadkach zarówno u chorych bez marskości wątroby, jak i z marskością skompensowaną, wskazując że jest to grupa o niezaspokojonych potrzebach medycznych.

Agencja CADTH rekomenduje finansowanie SOF/VEL/VOX w grupie pacjentów bez marskości wątroby lub z marskością skompensowaną: zakażonych GT1-6 HCV, po uprzednim leczeniu z wykorzystaniem terapii inhibitorami NS5A oraz w grupie pacjentów zakażonych GT1-4, po uprzednim leczeniu z wykorzystaniem terapii SOF bez zastosowania inhibitorów NS5A. Agencja CADTH zastrzega, że terapia SOF/VEL/VOX nie może być bardziej kosztowna niż terapia SOF/VEL.

Agencja SMC rekomenduje finansowanie SOF/VEL/VOX w grupie pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii DAA oraz pacjentów uprzednio nieleczonych DAA zakażonych GT3 HCV, którzy spełniają kryteria do terapii 8-tygodniowej. Agencja warunkuje rekomendację kontynuacją porozumienia finansowego w ramach PAS (porozumienie proponowane przez firmę farmaceutyczną w celu zwiększenia kosztów-efektywności i zapewnienia dostępności do technologii lekowej, ang. *Patient Access Scheme* [86]) bądź utrzymaniem równoważnej lub niższej ceny leku.

Agencja PBAC rekomenduje finansowanie SOF/VEL/VOX w grupie pacjentów, którzy nie osiągnęli trwałej odpowiedzi wirusologicznej po uprzednim leczeniu z wykorzystaniem terapii inhibitorami NS5A. Jednocześnie zaznaczono konieczność ograniczenia dostępności tej terapii dla pacjentów jako terapii DAA pierwszego rzutu.

### **SOF/VEL (Epclusa)**

Wszystkie agencje odniosły się pozytywnie do finansowania SOF/VEL w terapii WZW C. Większość agencji zaleca finansowanie SOF/VEL we wszystkich genotypach HCV (GT1–6) niezależnie od obecności marskości wątroby (HAS, PBAC, CADTH, NICE). Część wytycznych warunkuje swoją opinię obniżeniem ceny leku (NICE, CADTH i PBAC).

Dodatkowo agencja NICE zaznacza, że u pacjentów bez marskości wątroby, uprzednio nieleczonych zakażonych GT2 HCV, terapia SOF/VEL rekomendowana jest wyłącznie u osób, które nie tolerują lub posiadają przeciwwskazania do terapii interferonem.



Polska agencja AOTMiT rekomenduje objęcie refundacją SOF/VEL we wszystkich genotypach pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej leku.

Agencja SMC rekomenduje finansowanie SOF/VEL we wszystkich genotypach. Agencja warunkuje rekomendację kontynuacją porozumienia finansowego w ramach PAS bądź utrzymaniem równoważnej lub niższej ceny leku.

### **GLE/PIB (Maviret)**

Zarówno AOTMiT, SMC, jak i HAS rekomendują finansowanie GLE/PIB u chorych z GT1-6 HCV. Dodatkowo polska agencja AOTMiT rekomenduje objęcie refundacją GLE/PIB we wszystkich genotypach pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej leku. Polska Agencja zwraca także uwagę, iż zgodnie z zapisami ChPL preparat GLE/PIB nie może być stosowany u pacjentów wcześniej leczonych NS3/4A i/lub NS5A, w związku z czym istnieje potrzeba umieszczenia w programie lekowym zapisu wykluczającego możliwość zastosowania leku u takich pacjentów. Agencja SMC warunkuje natomiast rekomendację kontynuacją porozumienia finansowego w ramach PAS bądź utrzymaniem równoważnej lub niższej ceny leku. Agencja CADTH rekomenduje terapię u pacjentów zakażonych GT1–6 HCV, bez marskości lub z marskością wyrównaną, w tym pacjentów zakażonych GT1 HCV, którzy byli uprzednio poddani terapii inhibitorami NS5A lub inhibitorami NS3/4A, wyłączając grupę leczoną z wykorzystaniem obydwu klas inhibitorów i pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej leku.

Agencja NICE rekomenduje terapię dla pacjentów zakażonych GT1-6 HCV, bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby, którzy nie byli uprzednio poddani leczeniu lub byli leczeni z wykorzystaniem terapii PegIFN lub terapii SOF/RBV. Agencja nie rekomenduje natomiast tego typu terapii u pacjentów leczonych uprzednio z wykorzystaniem terapii inhibitorami NS3/4A i/lub NS5A. Warunkiem tej decyzji jest utrzymanie ceny leku na uzgodnionym poziomie lub niższym.

Agencja PBAC rekomenduje terapię dla pacjentów zakażonych GT1–6 HCV, w tym pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

### **LDV/SOF (Harvoni)**

Agencja CADTH rekomenduje finansowanie LDV/SOF w terapii pacjentów z GT1 HCV, warunkując swoją decyzję utrzymaniem ceny leku na poziomie nieprzekraczającym ceny innych terapii bezinterferonowych, wskazując na konieczność zastosowania terapii w pierwszej kolejności u pacjentów ze znacznym stopniem zwłóknienia ( $\geq F2$ ).

Agencje HAS i SMC rekomendacją obejmują terapie pacjentów z GT1, GT3, GT4 HCV, przy czym HAS wskazuje na pierwszeństwo pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu  $\geq F2$  lub GT3 HCV. SMC rekomenduje finansowanie terapii GT3 HCV tylko u pacjentów, u których nie ma możliwości włączenia terapii interferonowej. Agencja HAS dodatkowo wydała pozytywną rekomendację dotyczącą

terapii u pacjentów od 12. do 18. roku życia. Agencja SMC rekomenduje natomiast stosowanie SOF/LDV u pacjentów poniżej 18. roku życia z ograniczeniem do osób zarażonych GT1 i GT4 HCV.

Agencja NICE wydała pozytywną rekomendację finansowania LDV/SOF w przypadku chorych na GT1 oraz GT4 HCV, natomiast PBAC w przypadku nieleczonych wcześniej pacjentów z GT1 HCV z marskością wątroby.

AOTMiT nie rekomenduje finansowania tego leku.

### GZR/EBR (Zepatier)

Wszystkie zagraniczne agencje (CADTH, HAS, SMC, PBAC, NICE) odniosły się pozytywnie do finansowania GZR/EBR. CADTH rekomenduje finansowanie GZR/EBR u dorosłych pacjentów z GT1, GT3 i GT4 HCV, ale tylko w przypadku obniżenia ceny terapii. Agencja PBAC rekomenduje finansowanie GZR/EBR u chorych zakażonych GT1, GT4 i GT6 HCV, natomiast SMC, NICE i HAS u pacjentów z GT1 i 4 HCV. Agencja NICE warunkuje swoją opinię utrzymaniem ceny leku na uzgodnionym poziomie, natomiast SMC zaznacza, iż finansowanie leku jest zależne od dostępności programu PAS (*Patient Access Scheme*) w Szkocji lub ceny leku na liście (niższa lub równa).

Polska agencja AOTMiT nie rekomenduje finansowania leku.

### Podsumowanie rekomendacji finansowych

Zestawienie wszystkich rekomendacji finansowych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 27)

**Tabela 27.**  
Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania terapii WZW C

Lek	AOTMiT	CADTH	HAS	SMC	NICE	PBAC
<b>SOF/VEL/VOX</b>	BR	W [104]	P [87]	W [88]	W [103]	W [89]
<b>SOF/VEL</b>	W [90, 91]	W [92]	P [93]	W [94–96]	W [97]	W [98]
<b>GLE/PIB</b>	W [99]	W [100]	P [101]	W [102]	W [107]	W [108]
<b>LDV/SOF</b>	N [103]	W [104]	P [105, 106]	W [107–109]	P [110]	P [111]
<b>GZR/EBR</b>	N [112]	W [113]	P [114]	W [115]	W [116]	P [117]

P – pozytywna; N – negatywna; W – warunkowa; BR – brak rekomendacji; IP – w trakcie (ang. *in progress*)

## 5. Aktualna praktyka kliniczna w warunkach polskich

Najbardziej aktualne i wiarygodne dane dotyczące wybieranych preparatów DAA u polskich pacjentów pochodzą ze sprawozdań Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) na temat realizacji programu lekowego B.71. Aktualnie pacjentów z WZW C leczy się przy pomocy 4 preparatów. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę chorych leczonych poszczególnymi schematami (Tabela 28) w latach 2016-2019 (dane za pierwsze półrocze) [62]. Dodatkowo zaprezentowano udział preparatów Daklinza, Viekirax, Exviera i Sovaldi, których program lekowy już nie obejmuje (lek Daklinza objęty był programem do końca grudnia 2018, leki Viekirax i Exviera do końca lutego 2019, zaś preparat Sovaldi do końca października 2019 roku) [62].

Jak wskazuje dynamika zmian obserwowanych w realizacji programu lekowego B.71 coraz częściej stosowane są rozwiązania rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej o charakterze pangenotypowym (Maviret: 35% pacjentów leczonych w I półroczu 2019; Epclusa: 27%). Stopniowo odchodzi się natomiast od produktów starszych i genotypowo swoistych (Harvoni) [62]. Obecnie wszystkie udostępnione schematy zawierają w swoim składzie inhibitor NS5A.

**Tabela 28.**  
Liczba osób leczonych w ramach Programu lekowego B.71 – w zależności od stosowanego preparatu

Preparat	Schemat leczenia	n pts (%N)			
		2016	2017	2018	2019 <sup>a</sup>
<b>Zepatier</b>	GZR/EBV	-	1713 (14%)	2613 (28%)	1253 (26%)
<b>Maviret</b>	GLE/PIB	-	-	827 (9%)	1708 (35%)
<b>Epclusa</b>	SOF/VEL ±RBV	-	-	907 (10%)	1292 (27%)
<b>Harvoni</b>	LDV/SOF ±RBV	2884 (33%)	3 747 (31%)	2472 (26%)	562 (12%)
<b>Viekirax</b>	OMB/PTV/r	4673 (54%)	5171 (43%)	2048 (22%)	53 (1%)
<b>Exviera</b>	±DAS±RBV	4427 (51%)	4827 (40%)	1870 (20%)	50 (1%)
<b>Sovaldi</b>	SOF+RBV	866 (10%)	1263 (10%)	610 (6%)	6 (0,1%)
	SOF+PegIFN +RBV				
<b>Daklinza</b>	DCV+ASV	278 (3%)	140 (1%)	1 (<0,1%)	-

a) Dane za pierwsze półrocze. schematy obecnie nieobjęte programem lekowym

Źródłem informacji na temat rzeczywistej praktyki klinicznej w leczeniu WZW C u polskich pacjentów jest także, opisany już wcześniej, rejestr EpiTer-2 [63, 64]. Dostępne w momencie powstawania analizy wyniki pozwalają na dokładne zobrazowanie sytuacji wśród osób leczonych w latach 2015-2018. W związku z ciągłymi zmianami w zapisie Programu Lekowego (B.71), w tym na liście dostępnych preparatów, dane te nie odpowiadają jednak aktualnej praktyce klinicznej. Niemniej jednak, podobnie jak wcześniejsza analiza danych NFZ, obserwowane zmiany w udziale

poszczególnych produktów, wskazują iż stopniowo na znaczeniu zyskują terapie pangenotypowe, które zastępują rozwiązania swoiste dla określonych genotypów (Tabela 29).

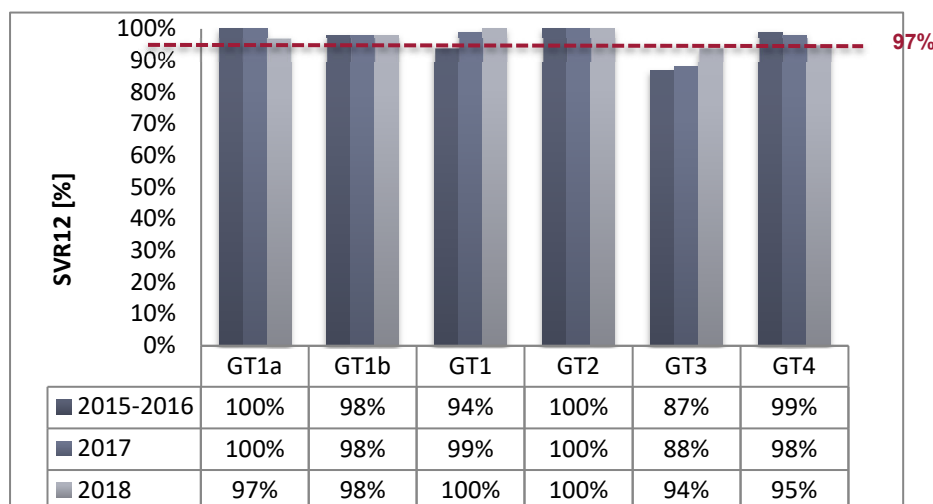
**Tabela 29.**  
**Schematy DAA stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce w latach 2015-2018 wg rejestru EpiTer-2 [63, 64]**

Preparat	Schemat leczenia	n pts (%N)			2015-2018 (N=10 152)	
		2015/2016	2017	2018	%SVR (ITT)	%SVR (mITT)
Zepatier	GZR/EBV	-	410 (12%)	1199 (31%)	95%	98%
Maviret	GLE/PIB	-	3 (<1%)	378 (10%)	96%	98%
Epclusa	SOF/VEL ±RBV	2 (<1%)	6 (<1%)	417 (11%)	88%	95%
Harvoni	LDV/SOF ±RBV	692 (24%)	1026 (31%)	1080 (28%)	95%	98%
Viekirax	OMB/PTV/r ±DAS±RBV	1852 (64%)	1486 (44%)	712 (18%)	97%	98%
Exviera						
Sovaldi	SOF+RBV	73 (3%)	201 (6%)	62 (2%)	79%	85%
	SOF+PegIFN +RBV	98 (3%)	134 (4%)	63 (2%)	91%	93%
Daklinza	DCV+ASV	93 (3%)	41 (1%)	-	88%	90%
inne	-	69 (2%)	42 (1%)	13 (<1%)	-	-

n – liczba pacjentów; %N – odsetek pacjentów; mITT – po wykluczeniu pts z niedostępnym wynikiem SVR; schematy obecnie nieobjęte programem lekowym.

Nowoczesne schematy terapeutyczne DAA, stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce, charakteryzują się wysoką skutecznością na poziomie 95% (mITT – 97,3%) [63]. Najniższe wartości SVR obserwuje się niezmiennie u pacjentów z GT3, choć jak wskazuje analiza danych EpiTer-2 w kolejnych latach, wraz z udostępnianiem pacjentom nowszych klas leków, odsetek ten systematycznie wzrasta (w 2018 r. SVR osiągnęło 94% leczonych z GT3 HCV). Wśród chorych z najczęstszym w Polsce genotypem GT1b HCV długotrwałą odpowiedź udaje się uzyskać natomiast u ok. 98% leczonych (Wykres 4) [63].

**Wykres 4.**  
**Skuteczność leczenia DAA w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce w latach 2015-2018 w zależności od genotypu [63]**



Większość leczonych to aktualnie osoby niepoddane uprzednio terapii na WZW C (w 2018r: 85% pacjentów rozpoczynających terapię). Wcześniejszą nieskuteczność terapii bezinterferonowej zaraportowano zaś łącznie u 1% leczonych w latach 2015-2018, odsetek ten wzrasta z każdym kolejnym rokiem trwania rejestru (Tabela 30) [63].

**Tabela 30.**

**Liczba pacjentów po niepowodzeniu terapii bezinterferonowej zarejestrowanych w bazie EpiTer-2 rozpoczynających reterapię WZW C w latach 2015-2018 [63]**

Parametr	2015-2016	2017	2018	2015-2018
Liczba pts po niepowodzeniu terapii bezinterferonowej (% pts)	10 (0,4)	17 (0,5)	77 (2)	104 (1)

Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności schematów terapeutycznych wykorzystywanych obecnie w reterapii po DAA w Polsce. Wcześniejsze doniesienia zebrane w ramach EpiTer-2 nie odpowiadają aktualnej praktyce – w latach 2015-2017 u polskich pacjentów stosowano jedynie schematy genotypowo specyficzne, najczęściej oparte o preparat Harvoni. W latach tych SVR osiągnęło 81% ponownie leczonych DAA (86% - analiza mITT) [118].

## 6. Charakterystyka interwencji i potencjalnych komparatorów

### 6.1. Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (Vosevi)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AP56 [119].

**Mechanizm działania:** SOF jest to pangenotypowy inhibitor HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, koniecznej do replikacji wirusa. SOF jest prolekiem nukleotydom, który ulega metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu urydyny (GS-461203), który może zostać przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV, i działa jako terminator łańcucha. W testach biochemicznych GS-461203 hamował aktywność polimerazy rekombinowanej NS5B z HCV genotypów 1b, 2a, 3a i 4a. GS-461203 nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA ani inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA. VEL to pangenotypowy inhibitor HCV skierowany przeciwko białku NS5A HCV, które jest potrzebne do replikacji wirusa. VOX to pangenotypowy inhibitor proteazy NS3/4A HCV, który działa jako niekowalenty, odwracalny inhibitor proteazy NS3/4A [119].

**Wskazania do stosowania:** produkt leczniczy Vosevi (SOF/VEL/VOX) wskazany jest do stosowania u dorosłych chorych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C [119].

**Dawkowanie i sposób podawania:** zalecana dawka produktu leczniczego Vosevi to jedna tabletką zawierająca 400 mg SOF, 100 mg VEL i 100 mg VOX, przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem. Czas trwania terapii produktem Vosevi dla wszystkich genotypów HCV jest różny w zależności od populacji [119].

Tabela 31.  
Zalecane czasy trwania terapii z użyciem produktu Vosevi dla wszystkich genotypów HCV

Populacja pacjentów	Czas trwania leczenia
Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA bez marskości wątroby	8 tygodni
Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA z wyrównaną marskością wątroby	12 tygodni (8 tygodni można rozważyć u pacjentów zakażonych GT3 HCV)
Pacjenci uprzednio leczeni DAA bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	12 tygodni

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku [119].

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Vosevi u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Brak jest dotychczasowej oceny bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności SOF/VEL/VOX u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek (ESRD) wymagających dializy - Vosevi może być jednak stosowany u tych pacjentów bez dostosowania dawki, gdy nie są dostępne inne skuteczne opcje leczenia [119].

Brak konieczności dostosowania dawki Vosevi u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A według klasyfikacji CPT). SOF/VEL/VOX nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia B lub C według klasyfikacji CPT) [119].

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Równoczesne stosowanie produktów leczniczych będących silnymi induktorami glikoproteiny-P i/lub cytochromu P450 (np. ryfampicyna, ryfabutyna, ziele dziurawca zwyczajnego, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina). Równoczesne stosowanie z rozuwastatyną lub eteksylanem dabigatranu. Równoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol, tj. złożone doustne środki antykoncepcyjne lub dopochwowe pierścienie antykoncepcyjne [119].

**Działania niepożądane:** szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w Tabeli 32 [119].

**Tabela 32.**  
Częstość działań niepożądanych SOF/VEL/VOX [119].

Częstość występowania	Działanie niepożądane
<b>Bardzo często (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ból głowy</li> <li>• Biegunka, nudności</li> </ul>
<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ból w jamie brzusznej</li> <li>• Zmniejszenie apetytu</li> <li>• Wymioty</li> <li>• Ból mięśni</li> <li>• Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowite</li> </ul>
<b>Niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysypka</li> <li>• Skurcze mięśni</li> </ul>

U chorych z niewydolnością nerek nie obserwowano wyraźnie zwiększonej częstości zdarzeń niepożądanych [119].

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:**

- Istnieją przypadki ciężkiej bradykardii oraz bloku serca, przy stosowaniu SOF w skojarzeniu z innymi DAA podawanymi jednocześnie z amiodaronem i z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi częstość akcji serca, lub bez nich. Jeśli równoczesne stosowanie amiodaronu jest konieczne, po rozpoczęciu terapii SOF/VEL/VOX zaleca się dokładne kontrolowanie pacjentów [119].

- Brak danych dotyczących stosowania SOF/VEL/VOX u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HCV i HBV. W trakcie terapii DAA lub po takiej terapii zgłaszano przypadki reaktywacji HBV, niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HCV i HBV są zagrożeni reaktywacją HBV, dlatego należy ich monitorować oraz leczyć zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi [119].
- Dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek (ESRD) wymagających dializy są ograniczone. Vosevi może być stosowany u tych pacjentów bez dostosowania dawki, gdy nie są dostępne inne skuteczne opcje leczenia [119].
- Nie zaleca się stosowania produktu Vosevi u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B lub C wg skali CPT). Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg skali CPT) [119].
- Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Vosevi w leczeniu zakażenia HCV u pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Leczenie produktem Vosevi zgodnie z zalecanym dawkowaniem z uwzględnieniem oceny stosunku potencjalnych korzyści i zagrożeń dla danego pacjenta [119].
- Nie zaleca się równoczesnego podawania SOF/VEL/VOX z produktami będącymi umiarkowanymi induktorami P-gp lub CYP (np. okskarbazepina, ryfapentyna, modafinil lub efawirenz), które mogą zmniejszać stężenia SOF, VEL i/lub VOX w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego Vosevi [119].
- Nie zaleca się równoczesnego podawania silnych inhibitorów OATP1B z SOF/VEL/VOX. Silne inhibitory OATP1B (np. cyklosporyna) mogą znacząco zwiększyć stężenie VOX w osoczu; nie określono wpływu takiego zjawiska na bezpieczeństwo [119].
- W przypadku pacjentów jednocześnie zarażonych HIV i HCV jednoczesne prowadzenie terapii może prowadzić do zmian wrażliwości na substancje czynne lub wzmocnić występujące działania niepożądane. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z równoległego prowadzenia terapii na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych użytych substancji [119].
- Po rozpoczęciu leczenia HCV DAA u chorych na cukrzycę może nastąpić poprawa kontroli poziomu glukozy, co może prowadzić do objawowej hipoglikemii. Stężenie glukozy u chorych na cukrzycę inicjujących leczenie DAA powinno być ściśle monitorowane, szczególnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a ich leki przeciwcukrzycowe powinny być w razie potrzeby modyfikowane. O rozpoczęciu leczenia DAA powinien zostać poinformowany lekarz prowadzący opiekę nad chorym na cukrzycę [119].



- Ze względu na zawartość laktozy, preparatu Vosevi nie należy stosować u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [119].

**Status rejestracyjny:** Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu EU/1/17/1223/001 [119].

**Status refundacyjny w Polsce:** Preparat Vosevi obecnie nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce [62].

**Podmiot odpowiedzialny:** Gilead Sciences International Ltd. [119].

## 6.2. Sofosbuwir/welpataswir (Epclusa)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AP55 [120]

**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 [120].

VEL należy do inhibitorów białka NS5A HCV. Białko to umożliwia replikację RNA oraz tworzenie wirionów HCV [120].

**Wskazania do stosowania:** leczenie przewlekłego WZW C u dorosłych [120].

**Dawkowanie i długość trwania terapii:** zalecaną dawkę produktu Epclusa stanowi jedna tabletką (400 mg SOF / 100 mg VEL) przyjmowana raz na dobę z lub bez pożywienia. Zalecane schematy leczenia i czas trwania terapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 33) [120].

**Tabela 33.**  
**Zalecane schematy leczenia preparatem Epclusa (wszystkie genotypy) [120]**

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

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

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

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku [120].

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Epclusa u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Brak jest dotychczasowej oceny bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności SOF/VEL u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek (ESRD) wymagających dializy – Epclusa może być jednak stosowana u tych pacjentów bez dostosowania dawki, gdy nie są dostępne inne skuteczne opcje leczenia [120].

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [120].

Równoczesne stosowanie produktu Epclusa z silnymi induktorami glikoproteiny-P lub cytochromu P450 (ryfampicyna, ryfabutyna, ziele dziurawca zwyczajnego, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina) nie jest wskazane. Wymienione produkty lecznicze powodują znaczne zmniejszenie stężenia SOF lub VEL w osoczu, co skutkuje utratą skuteczności preparatu Epclusa [120].

**Działania niepożądane:** do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania  $\geq 10\%$ ) obserwowanych w badaniach klinicznych podczas stosowania preparatu Epclusa należały: ból głowy, zmęczenie i nudności. Wymienione oraz pozostałe działania niepożądane zgłaszane były z podobną częstością u pacjentów otrzymujących placebo [120].

U chorych z niewyrównaną marskością wątroby profil bezpieczeństwa preparatu Epclusa obserwowany w badaniu klinicznym był zgodny z oczekiwanymi następstwami klinicznymi marskości wątroby lub znanym profilem toksyczności RBV (w przypadku chorych stosujących preparat Epclusa w skojarzeniu z RBV) [120].

U chorych z niewydolnością nerek nie obserwowano wyraźnie zwiększonej częstości zdarzeń niepożądanych [120].

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:**

- Produktu Epclusa nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami zawierającymi sofosbuwir [120].
- W przypadku pacjentów, którzy stosują jednocześnie amiodaron istnieje ryzyko wystąpienia bradykardii i bloku serca. Pacjenci przyjmujący produkt Epclusa powinni przyjmować amiodaron wyłącznie wtedy, gdy stosowanie innych alternatywnych leków przeciwwarjacyjnych jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane. Zaleca się stałą kontrolę w warunkach klinicznych (przez 48 godzin) pacjentów rozpoczynających terapię, u których zidentyfikowano duże ryzyko wystąpienia bradykardii [120].
- Pacjenci zakażeni jednocześnie HBV i HCV, w trakcie i po zakończeniu terapii, narażeni są na reaktywację HBV, dlatego należy ich stale monitorować i postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na obecność HBV [120].

- Pacjenci, u których uprzednie leczenie schematem zawierającym NS5A nie przyniosło pożądanych efektów mogą rozpocząć terapię produktem Epclusa, jeśli nie ma innych opcji terapeutycznych. Ta grupa pacjentów należy jednocześnie do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznego postępu choroby [120].
- Dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek (ESRD) wymagających dializy są ograniczone. Vosevi może być stosowany u tych pacjentów bez dostosowania dawki, gdy nie są dostępne inne skuteczne opcje leczenia [120].
- Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Epclusa z produktami leczniczymi będącymi umiarkowanymi induktorami P-gp lub CYP [120].
- W przypadku pacjentów jednocześnie zarażonych HIV i HCV jednoczesne prowadzenie terapii może prowadzić do zmian wrażliwości na substancje czynne lub wzmocnić występujące działania niepożądane. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z równoległego prowadzenia terapii na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych użytych substancji [120].
- Po rozpoczęciu leczenia HCV DAA u chorych na cukrzycę może nastąpić poprawa kontroli poziomu glukozy, co może prowadzić do objawowej hipoglikemii. Stężenie glukozy u chorych na cukrzycę inicjujących leczenie DAA powinno być ściśle monitorowane, szczególnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a ich leki przeciwcukrzycowe powinny być w razie potrzeby modyfikowane. O rozpoczęciu leczenia DAA powinien zostać poinformowany lekarz prowadzący opiekę nad chorym na cukrzycę [120].
- Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu leczniczego Epclusa u pacjentów z marskością wątroby stopnia C wg CPT [120].
- U pacjentów po przeszczepieniu wątroby terapię należy prowadzić z uwzględnieniem oceny stosunku korzyści i ryzyka dla danego pacjenta – skuteczność i bezpieczeństwo w tej grupie pacjentów nie były oceniane [120].

**Status rejestracyjny:** W dniu 6 lipca 2016 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu terapii SOF/VEL w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Epclusa na terenie całej Unii Europejskiej. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu EU/1/16/1116/001 [120].

**Status refundacyjny:** Preparat LDV/SOF finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”. Wydawany jest nieodpłatnie dla pacjentów zakażonych GT1 HCV [62].

**Podmiot odpowiedzialny:** Gilead Sciences International Ltd. [120]

### 6.3. Glekaprewir/pibrentaswir (Maviret)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AP57 [121]

**Mechanizm działania:** Glekaprewir jest pangenotypowym inhibitorem proteazy NS/4A HCV, która ma podstawowe znaczenie dla cyklu replikacyjnego wirusa, ponieważ jest niezbędna do rozszczepienia proteolitycznego poliproteiny kodowanej przez HCV (do dojrzałych postaci białek NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B). Pibrentaswir jest pangenotypowym inhibitorem białka NS5A HCV, które ma podstawowe znaczenie w procesach replikacji wirusowego RNA i tworzenia się wirionów. Mechanizm działania został scharakteryzowany na podstawie aktywności przeciwwirusowej w hodowli komórkowej oraz badań mapowania oporności na leki [121].

**Wskazania do stosowania:** produkt leczniczy Maviret (glekaprewir/pibrentaswir) wskazany jest do stosowania u dorosłych chorych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C [121].

**Dawkowanie i sposób podawania:** zalecana dawka produktu leczniczego Maviret to trzy tabletki zawierające 100 mg glekaprewiru i 40 mg pibrentaswiru (300 mg glekaprewiru i 120 mg pibrentaswiru), przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem [121].

Zalecany czas trwania leczenia produktem Maviret u pacjentów zakażonych HCV zależy od uprzednio stosowanej terapii i genotypu wirusa (Tabela 34, Tabela 35) [121].

Tabela 34.  
Zalecany czas trwania leczenia produktem Maviret u uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych HCV [121]

Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
Wszystkie genotypy HCV	8 tygodni	8 tygodni / 12 tygodni <sup>a</sup>

a) GT3 HCV

Tabela 35.  
Zalecany czas trwania leczenia produktem Maviret u pacjentów, u których uprzednie leczenie PegIFN + RBV ± SOF lub SOF + RBV było nieskuteczne [121]

Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
GT 1, 2, 4-6	8 tygodni	12 tygodni
GT 3	16 tygodni	16 tygodni

U pacjentów, u których stwierdzono nieskuteczność uprzednio stosowanych terapii zawierających inhibitor NS5A i/lub inhibitor NS3/4A leczenie produktem Maviret nie jest zalecane [121].

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku, osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym dializowanych) i pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby

(stopień A wg klasyfikacji CTP). Produkt Maviret nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji CTP) i jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji CTP) [121].

Produkt Maviret można stosować przez co najmniej 12 tygodni u pacjentów przeszczepioną wątrobą lub nerkami. Leczenie przez 16 tygodni należy rozważyć u pacjentów zakażonych GT3 HCV uprzednio leczonych pegIFN + RBV +/- SOF lub SOF + RBV [121].

#### Przeciwwskazania:

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji CTP),
- Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi atazanowir, atorwastyną, symwastatyną, eteksylanem debigatranu, produktami leczniczymi zawierającymi etynyloestradiol, silnymi induktorami P-gp i CYP3A (np. ryfampicyna, karbamazepina, dziurawiec zwyczajny, fenobrabital, fenytoina i prymidon) [121].

**Działania niepożądane:** Oceny bezpieczeństwa dokonano na podstawie badań fazy II i III u pacjentów leczonych produktem Maviret przez 8, 12 lub 16 tygodni (Tabela 36) [121].

Tabela 36.  
Działania niepożądane stwierdzone w związku z leczeniem produktem Maviret [121]

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bóle głowy</li><li>• Uczucie zmęczenia</li></ul>
Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"><li>• Biegunka, nudności</li><li>• Astenia</li></ul>

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (stadium 4. lub stadium 5., w tym pacjenci dializowani) i z przewlekłym zakażeniem HCV z wyrównaną chorobą wątroby najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: świąd (17%) i uczucie zmęczenia (12%) [121].

U pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby ogólny profil bezpieczeństwa był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów z populacji ogólnej. Najczęściej raportowano ból głowy (17%), zmęczenie (16%), nudności (8%) i świąd (7%) [121].

U pacjentów z występującym jednocześnie zakażeniem HCV i HIV-1 ogólny profil bezpieczeństwa był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów zakażonych wyłącznie HCV [121].

Zwiększenie stężenia bilirubiny zaobserwowano u 1,3% pacjentów. Zwykle występowało we wczesnej fazie leczenia, było bezobjawowe i przemijające. Hiperbilirubinemię bezpośrednią odnotowano u 0,3% uczestników badań [121].

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:**

- Pacjenci z występującym jednocześnie zakażeniem HBV i HCV są zagrożeni reaktywacją HBV w trakcie i po leczeniu lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badania przesiewowe na obecność HBV. W trakcie terapii należy ich monitorować i postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi [121].
- Produkt Maviret nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji CTP) i jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji CTP) [121].
- Produkt Maviret nie jest zalecany w powtórny leczeniu u pacjentów, którzy byli wcześniej narażeni na działanie inhibitorów NS3/4A i/lub NS5A. U pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HBV leczenie było nieskuteczne ze względu na oporność na glekaprewir i pibrentaswir – nie określono zależności skuteczności leczenia w zależności od oporności wyjściowej. U pacjentów powtórnie leczonych, zakażonych GT2, GT3, GT5 lub GT6 HBV nie określono skuteczności i bezpieczeństwa terapii [121].
- U pacjentów z cukrzycą po rozpoczęciu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C DAA może nastąpić poprawa regulacji stężenia glukozy, mogąca prowadzić do objawowej hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą rozpoczynających leczenie DAA należy ściśle kontrolować stężenie glukozy, zwłaszcza przez pierwsze 3 miesiące, a tok leczenia cukrzycy należy w razie konieczności modyfikować [121].
- Ze względu na zawartość laktozy, preparatu nie należy stosować u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [121].

**Status rejestracyjny:** Dnia 26 lipca 2017 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu terapii glekaprewir/pibrentaswir w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Maviret na terenie całej Unii Europejskiej. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/17/1213/001 [121].

**Status refundacyjny w Polsce:** Preparat GLE/PIB finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”. Wydawany jest nieodpłatnie dla pacjentów zakażonych GT1 HCV [62].

**Podmiot odpowiedzialny:** AbbVie Ltd

## 6.4. Ledipaswir/sofosbuwir (Harvoni)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AP51 [122].

**Mechanizm działania:** LDV jest inhibitorem HCV działającym na białko HCV NS5A biorące udział w replikacji wirusowego RNA i formowaniu wirionów HCV. Z kolei SOF jest pangenotypowym 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 nowo powstającego łańcucha wirusowego RNA, co powoduje terminację transkrypcji. SOF powoduje zahamowanie namnażania wirusa w komórkach wątroby, jednocześnie nie wpływając na aktywność polimeraz gospodarza [122].

**Wskazania do stosowania:** Preparat LDV/SOF wskazany jest do stosowania u dorosłych i u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C [122].

**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 lub bez pożywienia. 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 37) [122].

Tabela 37.  
Czas trwania terapii LDV/SOF [122]

Populacja <sup>a</sup>	Czas trwania terapii LDV/SOF [tyg.]
<b>GT1, 4, 5 lub 6 HCV</b>	
<b>Pacjenci bez marskości</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>12 tyg.</b></li> <li>○ 8 tygodni można rozważyć w przypadku uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych GT1 HCV</li> </ul>
<b>Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>12 tyg. w skojarzeniu z RBV</b></li> <li>• <b>24 tyg. bez RBV</b></li> <li>○ 12 tyg. (bez RBV) można rozważyć w przypadku pacjentów, dla których uznano, że istnieje niewielkie ryzyko klinicznej progresji choroby i dla których istnieją dalsze opcje leczenia.</li> </ul>
<b>Pacjenci po przeszczepieniu wątroby bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>12 tyg. w skojarzeniu z RBV</b></li> <li>○ 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</li> </ul>
<b>Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby, niezależnie od statusu przeszczepienia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>12 tyg. w skojarzeniu z RBV</b></li> <li>○ bez RBV przez 24 tyg. można rozważyć w przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przyjmowania RBV lub jej nie tolerują</li> </ul>

Populacja <sup>a</sup>	Czas trwania terapii LDV/SOF [tyg.]
<b>GT3 HCV</b>	
<b>Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby, i (lub) u których nie powiodło się uprzednie leczenie</b>	<b>• 24 tyg. w skojarzeniu z RBV</b>

a) W tym pacjenci z równoczesnym zakażeniem HIV.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku [122].

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Epclusa u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Brak jest dotychczasowej oceny bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności LDV/SOF u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek (ESRD) wymagających dializy – Harvoni może być jednak stosowany u tych pacjentów bez dostosowania dawki, gdy nie są dostępne inne skuteczne opcje leczenia [122].

Nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (klasa A, B, C wg klasyfikacji CTP). Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Harvoni udowodniono u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby [122].

#### **Przeciwwskazania:**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- Równoczesne stosowanie z rozuwastatyną.
- Równoczesne podawanie z silnymi induktorami P-gp może powodować znaczne zmniejszenie stężeń LDV i SOF w osoczu, co może prowadzić do utraty skuteczności LDV/SOF [122].

**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  $\geq 1-10\%$ ). Istnieją przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (częstość nieznana) [122].

U chorych z niewydolnością nerek nie obserwowano wyraźnie zwiększonej częstości zdarzeń niepożądanych [122].

U pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby i/lub oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po przeszczepieniu nie wykryto żadnych nowych działań niepożądanych. Obserwowane działania niepożądane były oczekiwanymi następstwami klinicznymi zaawansowanej choroby wątroby i/lub przeszczepienia lub były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa leczenia rybawiryną [122].

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:**

- Nie należy podawać LDV/SOF z innymi produktami leczniczymi zawierającymi SOF [122].
- Ze względu na ograniczone dane kliniczne wspierające leczenie LDV/SOF u dorosłych z zakażeniem HCV genotypu 3, zaleca się konserwatywne 24-tygodniowe leczenie wszystkich



uprzednio leczonych pacjentów z GT3 oraz uprzednio nieleczonych pacjentów z GT3 z marskością wątroby. U pacjentów z GT3 stosowanie LDV/SOF należy rozważyć jedynie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka progresji klinicznej choroby, oraz u których nie można zastosować alternatywnych sposobów leczenia [122].

- Podczas jednoczesnego stosowania LDV/SOF z amiodaronem (lub innymi lekami zmniejszającymi częstość uderzeń serca lub bez nich) zaobserwowano przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca. Jeśli jednoczesne podawanie LDV/SOF oraz amiodaronu jest konieczne, po rozpoczęciu stosowania produktu LDV/SOF zaleca się dokładne kontrolowanie pacjentów [122].
- Po rozpoczęciu leczenia HCV DAA u chorych na cukrzycę może nastąpić poprawa kontroli poziomu glukozy, co może prowadzić do objawowej hipoglikemii. Stężenie glukozy u chorych na cukrzycę inicjujących leczenie DAA powinno być ściśle monitorowane, szczególnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a ich leki przeciwcukrzycowe powinny być w razie potrzeby modyfikowane. O rozpoczęciu leczenia DAA powinien zostać poinformowany lekarz prowadzący opiekę nad chorym na cukrzycę [122].
- Odnotowano przypadki reaktywacji wirusa HBV (niekiedy prowadzące do zgonu), w wyniku leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HCV i HBV są zagrożeni reaktywacją HBV, dlatego należy ich monitorować oraz leczyć zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi [122].
- U pacjentów, u których wcześniejsze leczenie LDV/SOF nie powiodło się, w większości przypadków obserwuje się selekcję mutacji opornych na inhibitor NS5A, które znacznie zmniejszają wrażliwość na LDV. Ograniczone dane wskazują, że mutacje NS5A nie nawracały podczas długoterminowej obserwacji. Obecnie nie ma dostępnych żadnych danych wspierających skuteczność ponownego leczenia pacjentów, u których nie powiodło się leczenie LDV/SOF z późniejszym zastosowaniem schematu zawierającego inhibitor NS5A. Nie ma dostępnych danych wspierających skuteczność inhibitorów proteazy NS3/4A u pacjentów, u których nie powiodło się uprzednie leczenie zawierające inhibitor proteazy NS3/4A. W związku z tym tego typu pacjenci powinni polegać na lekach innej klasy, które umożliwiają wyeliminowanie infekcji HCV. Należy rozważyć wydłużenie leczenia pacjentów, dla których dalsze opcje leczenia są niepewne [122].
- Nie jest konieczne dostosowanie dawki LDV/SOF u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktu LDV/SOF u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek wymagającym hemodializy. Harvoni może być stosowany u tych pacjentów bez dostosowania dawki, gdy nie są dostępne inne skuteczne opcje leczenia. W przypadku stosowania LDV/SOF w skojarzeniu z RBV należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego RBV dla pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min [122].

- Brak informacji na temat skuteczności LDV/SOF u pacjentów z HCV GT5 i GT6 z wyrównaną marskością wątroby i/lub oczekujących na przeszczep/po przeszczepie wątroby. Leczenie LDV/SOF należy prowadzić z uwzględnieniem oceny stosunku korzyści i ryzyka dla danego pacjenta [122].
- Nie zaleca się równoczesnego podawania LDV/SOF z umiarkowanymi induktorami P-gp w jelitach (np. okskarbazepina), gdyż mogą one zmniejszać stężenia LDV i SOF w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia działania terapeutycznego LDV/SOF [122].
- W przypadku pacjentów jednocześnie zarażonych HIV i HCV jednoczesne prowadzenie terapii może prowadzić do zmian wrażliwości na substancje czynne lub wzmocnić występujące działania niepożądane. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z równoległego prowadzenia terapii na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych użytych substancji [122].
- Równoczesne podawanie LDV/SOF z inhibitorami reduktazy HMG CoA (statyny) może znacząco zwiększyć stężenie statyny, co z kolei zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy [122].
- Nie zaleca się stosowania produktu Harvoni u dzieci i młodzieży w wieku < 12 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej populacji [122].
- Preparat leczniczy LDV/SOF zawiera barwnik azowy – lak aluminiowy żółtocien pomarańczowej FCF (E110), który może powodować reakcje alergiczne. Zawiera również laktozę. Nie należy stosować LDV/SOF u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [122].

**Status rejestracyjny:** Dnia 17 listopada 2014 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację LDV w skojarzeniu z SOF w leczeniu przewlekłego WZW C na terenie całej Unii Europejskiej. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/14/958/001; EU/1/14/958/002 [122].

**Status refundacyjny:** Preparat LDV/SOF finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”. Wydawany jest nieodpłatnie dla pacjentów zakażonych GT1 HCV [62].

**Podmiot odpowiedzialny:** Gilead Sciences International Ltd [122].

## 6.5. Grazoprewir/elbaswir (Zepatier)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim, kod ATC: J05AP54 [123]

**Mechanizm działania:** GZR jest inhibitorem proteazy NS3/4A HCV, która odpowiada za proteolityczne rozszczepienie poliproteiny niezbędnej do replikacji wirusa HCV. EBR jest inhibitorem białka NS5A HCV koniecznego do replikacji wirusowego RNA i tworzenia wirionu [123].

**Wskazania do stosowania:** Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C [123].

**Dawkowanie i długość trwania terapii:** Rekomendowana dawka leku to jedna tabletka (100 mg GZR i 50 mg EBR) raz na dobę. Czas trwania terapii produktem leczniczym GZR/EBR uzależniony jest od genotypu wirusa (Tabela 38) [123].

**Tabela 38.**  
**Schemat dawkowania GZR/EBR [123]**

Populacja pacjentów	Czas trwania leczenia
GT 1a	12 tygodni <sup>a,b</sup>
GT 1b	12 tygodni
GT 4	12 tygodni <sup>a</sup>

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 (RAS) NS5A.

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. Nie należy stosować preparatu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stopnia CTP B lub CTP C. Nie należy podawać preparatu jednocześnie z inhibitorami aktywności polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B oraz z induktorami cytochromu P450 3A (CYP3A) lub glikoproteiny P [123].

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:**

- Istnieje ryzyko późnego wzrostu aktywności A1AT, co bezpośrednio łączy się z ekspozycją na grazoprewir w osoczu. W badaniach klinicznych, w których podawano GZR/EBR +/- RBV, u ponad 1% pacjentów wskazano zwiększenie aktywności A1AT z poziomu wartości prawidłowych do ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy. U kobiet, osób pochodzenia azjatyckiego oraz pacjentów powyżej 65. roku życia odsetek ten był wyższy (2%). Na ogół to późne zwiększenie aktywności A1AT obserwowano w 8. tygodniu leczenia lub później. Laboratoryjne badania czynności wątroby należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia, w 8. tygodniu leczenia oraz w przypadkach wskazanych ze względów klinicznych. U pacjentów leczonych przez 16 tyg. należy wykonać dodatkowe badania czynności wątroby w 12. tyg. terapii [123].
- Nie wykazano skuteczności GZR/EBR w zakażeniu GT2, GT3, GT4 oraz GT6. Nie zaleca się stosowania GZR/EBR u pacjentów zakażonych tymi genotypami wirusa [123].
- Nie wykazano skuteczności GZR/EBR u pacjentów leczonych wcześniej GZR/EBR lub produktami leczniczymi należącymi do tej samej grupy (inhibitory NS5A lub inhibitory NS3/4A inne niż telaprewir, symeprewir lub boceprewir) [123].
- Jednoczesne stosowanie GZR/EBR z inhibitorami OATP1B jest przeciwwskazane, ponieważ może spowodować istotne zwiększenie stężenia GZR w osoczu [123].
- Jednoczesne stosowanie GZR/EBR z induktorami CYP3A lub P-gp jest przeciwwskazane, gdyż może powodować istotne zmniejszenie stężeń EBR oraz GZR w osoczu, co prowadzi do osłabienia działania terapeutycznego leku [123].

- Jednoczesne stosowanie GZR/EBR z silnymi inhibitorami CYP3A powoduje zwiększenie stężeń EBR i GZR, i nie jest zalecane [123].
- Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa ani skuteczności GZR/EBR u osób jednocześnie zakażonych HCV i HBV [123].
- GZR/EBR nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia, z powodu braku badań na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania GZR/EBR w tej grupie wiekowej [123].
- Produkt leczniczy Zepatier zawiera laktozę. Nie należy stosować GZR/EBR u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [123].
- Zepatier zawiera 3,04 mmol sodu na dawkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów stosujących dietę o kontrolowanej zawartości sodu [123].

**Działania niepożądane:** Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ZEPATIER oceniono w 3 badaniach z grupą kontrolną placebo oraz w 7 badaniach klinicznych fazy 2 i 3 bez grupy kontrolnej. Poniżej przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowano u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zepatier bez RBV przez 12 tygodni (Tabela 39) [123].

Tabela 39.  
Działania niepożądane stwierdzone w związku z leczeniem produktem Zepatier [123]

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bóle głowy</li><li>• Zmęczenie</li></ul>
Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"><li>• Biegunka, nudności, zaparcia, ból w górnej części jamy brzusznej, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, wymioty</li><li>• Zmniejszony apetyt</li><li>• Bezsenna, niepokój, depresja</li><li>• Zawroty głowy</li><li>• Świąd, łysienie</li><li>• Ból stawów, ból mięśni</li><li>• Osłabienie, drażliwość</li></ul>

**Status rejestracyjny:** Dnia 22 lipca 2016 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu terapii GZR/EBR w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Zepatier na terenie całej Unii Europejskiej. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/16/1119/001 [123].

**Status refundacyjny:** Preparat Zepatier jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”. Lek jest wydawany pacjentom z GT1 oraz GT4 HCV nieodpłatnie [62].

**Podmiot odpowiedzialny:** Merck Sharp & Dohme Ltd. [123]

## 6.6. Rybawiryna<sup>1</sup>

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniach HCV; ATC: J05A P01 [124, 125]

**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 innymi produktami leczniczymi 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 [124, 125].

**Wskazania do stosowania:** Preparaty zawierające RBV wskazane są w leczeniu dorosłych z przewlekłym WZW C w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi [124, 125].

Preparat Rebetol wskazany jest dodatkowo w terapii dzieci i młodzieży w wieku  $\geq 3$  lat z WZW C wcześniej nieleczonych i bez cech dekompensacji czynności wątroby [124].

**Dawkowanie i czas trwania terapii:** Dobowa dawka RBV zależy od masy ciała pacjenta, genotypu wirusa HCV oraz produktu leczniczego stosowanego w skojarzeniu z RBV. Należy stosować dawkowanie zgodnie z odpowiednią ChPL dla leku, z którym RBV ma być stosowana [124, 125].

### 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) [124, 125].

Ponadto należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów stosowanych w skojarzeniu z RBV, w celu uzyskania informacji o przeciwwskazaniach dotyczących tych produktów [124, 125].

### Działania niepożądane:

Najistotniejszym ograniczeniem 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. W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat działań niepożądanych dla RBV stosowanej w terapii skojarzonej należy zapoznać się z ChPL stosowanych z nią produktów leczniczych.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- Nie należy stosować RBV w monoterapii [124, 125].

<sup>1</sup> Uwzględniono wyłącznie preparaty dostępne w ramach refundacji w programie lekowym B 2.

- Z leczeniem skojarzonym RBV + PegIFN $\alpha$ 2a lub IFN $\alpha$ 2a związanych jest kilka ciężkich działań niepożądanych: ciężkie zaburzenia psychiczne i OUN, zaburzenia wzroku, zębów i okołozębowe, zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży (u niektórych nieodwracalne) [124, 125].
- Ze względu na ryzyko nieodwracalnego zahamowania wzrostu, decyzję o rozpoczęciu leczenia RBV w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$ -2a lub 2b u dzieci młodzieży należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie [124].
- Zaobserwowano wzrost ryzyka immunosupresji w przypadku stosowania RBV z PegIFN $\alpha$ 2a oraz azatiopryną. Mielotoksyczność była odwracalna w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu leczenia i nie powracała po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków [124, 125].
- Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o teratogennym działaniu RBV, o konieczności stałego stosowania skutecznej antykoncepcji, o możliwości braku skuteczności metod antykoncepcyjnych i potencjalnym zagrożeniu dla ciąży, jeśli rozpocznie się ona w trakcie leczenia RBV [124, 125].
- Kobiety w wieku rozrodczym powinny mieć wykonywane rutynowe testy ciążowe w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jej zakończeniu. Partnerki pacjentów muszą mieć wykonywane comiesięczne testy ciążowe w czasie leczenia partnera i przez siedem miesięcy po jego zakończeniu [124, 125].
- RBV wykazywała właściwości mutagenne w niektórych testach genotoksyczności *in vivo* i *in vitro*. Nie można wykluczyć działania rakotwórczego RBV [124, 125].
- Istnieje ryzyko rozwoju niedokrwistości, które jest większe u kobiet niż u mężczyzn. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie [124, 125].
- W razie wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości należy natychmiast odstawić RBV i zastosować odpowiednie leczenie. Przemijająca wysypka nie powoduje konieczności odstawienia leku [124, 125].
- W przypadku wystąpienia objawów niewyrównanej niewydolności wątroby w trakcie leczenia RBV i IFN $\alpha$ 2a, należy przerwać leczenie. Należy również monitorować aktywność A1AT. W razie znaczącego wzrostu aktywności A1AT, należy przerwać leczenie [124, 125].
- Istnieje ryzyko wystąpienia niewydolności nerek, w związku z czym przed rozpoczęciem leczenia RBV zaleca się u wszystkich pacjentów zbadanie czynności nerek. Należy zachować szczególną ostrożność. Przez cały okres leczenia należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny, w razie konieczności podejmując odpowiednie działania korygujące [124, 125].
- Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL leków przeciwwirusowych, które są stosowane w leczeniu zakażenia HCV w skojarzeniu z RBV u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HCV. Pacjenci z przewlekłym HCV oraz zakażeniem HIV poddani terapii HAART mogą być narażeni na zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych. Należy monitorować pacjentów

pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych dekompensacji czynności wątroby [124, 125].

- Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów należy wykonać standardowy zestaw badań hematologicznych i biochemicznych. Terapię skojarzoną RBV z IFN $\alpha$ 2a można rozpocząć, jeśli wyniki badań laboratoryjnych są następujące:
  - stężenie hemoglobiny  $\geq 12$  g/dl (kobiety);  $\geq 13$  g/dl (mężczyźni) [124, 125].
- W czasie leczenia RBV może nastąpić wzrost stężenia kwasu moczowego w wyniku hemolizy. Z tego względu należy uważnie obserwować pacjentów zagrożonych rozwojem dny moczanowej [124, 125].
- Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania RBV z PegIFN $\alpha$ 2a u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub innymi narządami. Istnieją zanotowane przypadki odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek podczas stosowania terapii RBV z PegIFN $\alpha$ 2a [124, 125].
- Należy monitorować dorosłych pacjentów z zastoinową chorobą serca, zawałem serca i/lub zaburzeniami rytmu serca stwierdzonymi obecnie lub w wywiadzie. Zaleca się wykonywanie badań elektrokardiograficznych przed i w trakcie leczenia. Zaburzenia rytmu serca mogą wymagać zaprzestania leczenia. Dane dotyczące dzieci lub młodzieży z chorobą serca w wywiadzie nie są dostępne [124].
- Niektóre preparaty RBV mogą zawierać laktozę. Nie należy stosować tych preparatów u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [124].

**Status rejestracyjny:** Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej dla preparatu RBV: Rebetol (1999; ostatnie przedłużenie pozwolenia 23.04.2009) [124]. Ponadto, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski uzyskał preparat Copegus (13.12.2005; ostatnie przedłużenie pozwolenia 24.10.2007).

**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 B.2 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” [62].

**Podmiot odpowiedzialny:** Merck Sharp & Dohme B.V. (Rebetol), Roche Polska Sp z o.o. (Copegus), [124, 125].

## 7. Definiowanie problemu decyzyjnego i wybór komparatora

### 7.1. Populacja docelowa

Preparat Vosevi zawierający w swym składzie SOF/VEL/VOX jest stosunkowo nową technologią w leczeniu przewlekłego WZW C o pangenotypowej aktywności. Schemat ten zyskał uznanie towarzystw naukowych zajmujących się problematyką leczenia chorób wątroby i jest aktualnie rekomendowany przez najnowsze wytyczne praktyki klinicznej do stosowania u chorych zakażonych HCV w populacji pacjentów, u których opcje terapeutyczne są ograniczone – tj. leczonych wcześniej nieskutecznie schematami opartymi na DAA, szczególnie zawierającymi inhibitory NS5A – a więc po niepowodzeniu najnowszych klas leków.

Terapia przewlekłego WZW C w Polsce finansowana jest w ramach dwóch programów lekowych. Co prawda ostatnie zmiany w ich zapisach umożliwiają rozpoczęcie leczenia z użyciem preparatów o charakterze pangenotypowym (wprowadzone w 2018 roku preparaty Epclusa i Maviret), jednak nadal w najmniej korzystanej sytuacji są pacjenci wcześniej już nieskutecznie leczeni DAA<sup>2</sup>. W przypadku większości refundowanych obecnie preparatów w ChPL nie określono ich skuteczności u pacjentów po niepowodzeniu DAA. Wyjątkiem są preparaty Maviret oraz Epclusa, przy czym ten pierwszy może być stosowany tylko u pacjentów nieodpowiadających na terapię SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV, natomiast nie jest zalecany po niepowodzeniu inhibitorów NS5A. Jedynym preparatem dostępnym dla pacjentów po niepowodzeniu NS5A jest Epclusa, aczkolwiek w takich przypadkach zapisy w ChPL zalecają wydłużenie leczenia do 24 tyg. i dodanie RBV, co skutkować może zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych zgodnych z profilem toksykologicznym dla RBV, zmniejszoną adherencją pacjenta do ordynowanego leczenia i w konsekwencji brakiem skuteczności takiego postępowania. Od schematu tego odchodzi się również w wytycznych praktyki klinicznej.

Jednocześnie obserwując dynamikę realizacji programu lekowego B.71. oraz kierunek zmian w jego zapisach, można spodziewać się iż, w najbliższym czasie u większości pacjentów stosowane będą najnowsze schematy pangenotypowe. Pacjenci po niepowodzeniu dotychczasowej terapii zostaną najprawdopodobniej przeleczeni w ramach obowiązującego programu lekowego, ze względu na poszerzony dostęp do rekomendowanych dwuskładnikowych opcji terapeutycznych (Epclusa lub Maviret). Wyłania się przy tym jednak grupa pacjentów, u których – pomimo zastosowania wysoce skutecznych inhibitorów NS5A nie uda się uzyskać SVR – i będą wymagać oni dalszego leczenia.

---

<sup>2</sup> Z wyłączeniem pacjentów leczonych inhibitorami NS3/4A I generacji, którzy mogą rozpocząć ponowną terapię z wykorzystaniem schematów bezinterferonowych



Aktualnie pacjenci ci, jak opisano powyżej, leczeni są w schemacie Epclusa 24 tyg. z RBV (schemat obecnie niezalecany przez czołowe towarzystwa zajmujące się tematyką zakażeń WZW C) lub poza programem na własny koszt, lub w ramach badań klinicznych.

Mając na uwadze powyższe uznano, iż terapia złożona SOF/VEL/VOX w sposób znaczący przyczyni się do poprawy dostępu do wysoce efektywnych terapii u pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie inhibitorami NS5A. Z uwagi na dostępność danych klinicznych stosowanie SOF/VEL/VOX powinno być ograniczone do pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby – tj. bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby.

Podsumowując, zdecydowano, że populacja docelowa w ramach analizy klinicznej będzie węższa niż populacja rejestracyjna wskazana w ChPL preparatu Vosevi. Będzie ona obejmować dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych GT1–6 HCV z wyrównaną funkcją wątroby, po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A.

## 7.2. Interwencja

Terapia skojarzona zawierająca SOF w dawce 400 mg w połączeniu z VEL w dawce 100 mg oraz VOX w dawce 100 mg przyjmowane doustnie, raz na dobę w schemacie zgodnym z ChPL (Tabela 40).

**Tabela 40.**  
Zalecane schematy terapii z użyciem SOF/VEL/VOX dla wszystkich genotypów HCV [119]

Populacja pacjentów	Schemat	Czas trwania leczenia
Pacjenci uprzednio leczeni DAA bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	SOF/VEL/VOX	12 tygodni

a) Schemat można rozważyć u pacjentów z GT3 HCV.

## 7.3. Komparatory

Komparatorem w analizach oceny technologii medycznej dla schematów zawierających SOF/VEL/VOX w populacji pacjentów zakażonych GT1–6 HCV po niepowodzeniu inhibitorów NS5A będzie:

- **SOF/VEL (Epclusa)** w dawce 400/100 mg przyjmowany doustnie, raz na dobę w schemacie zgodnym z ChPL (Tabela 41).

**Tabela 41.**  
Zalecane schematy terapii z użyciem SOF/VEL dla wszystkich genotypów HCV [120]

Populacja pacjentów	Schemat	Czas leczenia
Po niepowodzeniu terapii NS5A	SOF/VEL + RBV	24 tyg.

### 7.3.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [126] selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez SOF/VEL/VOX. 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).

W ocenianej populacji schemat SOF/VEL/VOX zostanie porównany z inną wysokoskuteczną terapią o charakterze pangentypowym – tj. SOF/VEL (Epclusa).

Preparat Epclusa jest powszechnie stosowany w ramach obowiązującego programu lekowego (19% udziału w sprzedaży wg opakowań za I kwartał 2019 roku, data wprowadzenia do programu B.71: lipiec 2018 r.), tym samym zostanie przeprowadzone porównanie z technologią obecnie refundowaną i znajdującą zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Co więcej, wskazania rejestracyjne dla preparatu Epclusa (a tym samym zapisy programu lekowego), dopuszczają jego zastosowanie także u pacjentów wcześniej nieskutecznie leczonych z wykorzystaniem DAA z klasy inhibitorów NS5A – co w pełni odpowiada wcześniej przedstawionej populacji docelowej. Preparat ten, dla zapewnienia optymalnych wyników terapii, w tak zdefiniowanej populacji pacjentów stosuje się przez okres 24 tyg. w skojarzeniu z RBV.

W ramach analiz odstąpiono jednocześnie od próby porównania przedmiotowej interwencji z pozostałymi refundowanymi schematami, gdyż ich zastosowanie w proponowanej populacji pacjentów nie jest zalecane po niepowodzeniu NS5A.

## 7.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej, jako główny punkt końcowy zostanie uwzględniona SVR. Pomimo iż głównym celem leczenia pacjentów z WZW C jest redukcja ryzyka długoterminowych powikłań choroby, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce i na świecie uzyskanie SVR stanowi wyznacznik sukcesu terapeutycznego, gdyż odzwierciedla trwałą eliminację czynnika chorobotwórczego z organizmu, a ponadto jego uzyskanie stanowi korzystny czynnik rokowniczy w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych. Wyniki dostępnych badań długoterminowych jednoznacznie potwierdzają bowiem związek pomiędzy uzyskaniem SVR w wyniku terapii DAA a redukcją ryzyka powikłań odległych, w tym wystąpienia HCC (Rozdz. 2.6.3). Uzasadnia to wykorzystanie SVR jako głównego punktu końcowego dla oceny skuteczności.

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

- niepowodzenie terapii w trakcie leczenia (przełom wirusologiczny),
- nawrót choroby.

Do istotnych parametrów w terapii WZW C, z punktu widzenia pacjenta, należy poprawa jakości życia. Zatem ocena jakości życia u chorych stosujących SOF/VEL/VOX również zostanie uwzględniona w analizie klinicznej. Do oceny jakości życia wybrano dwa narzędzia, zwalidowane w dużych populacjach pacjentów z przewlekłym WZW C: uniwersalną skalę SF-36 (*36-Item Short-Form Health Survey*) oraz kwestionariusz specyficzny dla ocenianego problemu zdrowotnego CLDQ-HCV (*Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV Version*) [127–129]. Oba wymienione kwestionariusze posiadają również wyznaczony w przedmiotowej populacji punkt MICD (minimalnie istotna klinicznie różnica, ang. *minimal important clinical difference*).

W ramach analizy bezpieczeństwa ocenie podlegać będą:

- zdarzenia niepożądane (AEs), w tym również o ciężkim przebiegu (SAEs),
- trwale przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego,
- zgony,
- zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym leczeniem (DRAE),
- wybrane zdarzenia niepożądane najczęściej występujące u pacjentów przyjmujących DAA ± RBV uwzględnionych w analizie wg ChPL oraz danych z bazy *Vigibase* [130] (w przypadku RBV):
  - anemia, nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, bóle głowy, zawroty głowy, bezsenność, świąd.

## 8. Zakres analiz oceny technologii medycznej

### 8.1. Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa trójskładnikowego leku Vosevi, zawierającego SOF w połączeniu z VEL i VOX, podawanego w monoterapii względem dostępnego w warunkach polskich pangenotypowego schematu SOF/VEL+RBV u chorych na przewlekłe WZW C zakażonych GT1–6 HCV, ze skompensowaną marskością lub bez marskości wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeglądem baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE), 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.

### 8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena opłacalności terapii SOF/VEL/VOX trwającej 12 tygodni (interwencja oceniana) względem terapii SOF/VEL+RBV trwającej 24 tyg. (komparator) w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych GT1–6 HCV z wyrównaną funkcją wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

W ramach analizy ekonomicznej zostaną porównane koszty i efekty zdrowotne ocenianej interwencji względem technologii opcjonalnej. Wybór metodyki analizy ekonomicznej będzie zależał od wniosków opartych na przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej. Jeżeli zostaną wykazane klinicznie znamienne różnice efektywności klinicznej interwencji ocenianej względem komparatora, analiza ekonomiczna będzie przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*). Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wyznaczenie kosztu uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY). Koszty i efekty zdrowotne zostaną poddane dyskontowaniu zgodnie z wytycznymi AOTMiT. W przypadku braku klinicznie istotnych różnic w efektywności klinicznej, analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów (ang. *Cost Minimization Analysis*). W zależności od przyjętej metody zostanie wybrany horyzont czasowy analizy (w przypadku analizy kosztów-użyteczności dożywotni lub krótszy w przypadku analizy minimalizacji kosztów).

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 (o ile będzie występować współpłacenie pacjenta). W ramach analizy, oprócz przedstawienia wyników w wariancie podstawowym, zostaną przeprowadzone obliczenia w ramach analiz wrażliwości (jednokierunkowe, probabilistyczne) dla parametrów, których oszacowanie obarczone będzie największą niepewnością. Ponadto, zgodnie z obowiązującym rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, w ramach analizy ekonomicznej zostanie przeprowadzone wyszukiwanie dotyczące opracowanych na świecie analiz ekonomicznych dla rozpatrywanej technologii medycznej.

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

### **8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii SOF/VEL/VOX (Vosevi) w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych GT1-6 HCV z wyrównaną funkcją wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (o ile będzie występować współpłacenie pacjenta) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy powinien pozwolić na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. W przypadku WZW C osiągnięcie nowej równowagi rynkowej po wprowadzeniu do refundacji kolejnego leku, patrząc na dane historyczne, nastąpi w okresie do kilku miesięcy.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz rozpowszechnienie preparatu Vosevi w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana przy wykorzystaniu opublikowanych danych dotyczących: liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.71, danych klinicznych określających odsetek pacjentów po niepowodzeniu leczenia oraz ewentualnie opinii ekspertów lub innych danych, jakie okażą się niezbędne w trakcie prac nad analizą, a które trudno wskazać na obecnym etapie.

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

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

## 9. Bibliografia

1. Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2018*. Kraków 2018.
2. Chen SL, Morgan TR. (2006) The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci* 3(2):47–52.
3. Bartenschlager R, Lohmann V. (2000) Replication of hepatitis C virus. *Journal of General Virology* 81(7):1631–1648.
4. Pisula A, Janczewska-Kazek E, Boroń- Kaczmarek A. (2007) Biologia wirusa zapalenia wątroby typu C i jej wpływ na patogenezę zakażenia [Biology of hepatitis C virus and its influence on pathogenesis of infection]. *Medical Science Review - Hepatologia* (7):71–76.
5. Nitkiewicz J. Epidemiologia molekularna wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV). Przegląd Epidemiologiczny. 2004; (58):413–421. Dostęp: <http://www.przegl Epidemiol.pzh.gov.pl/epidemiologia-molekularna-wirusa-przewleklego-zapalenia-watroby-typu-c-hcv?lang=pl> (4.4.2016).
6. Wrotkowska M, Stalke P, Smiatacz T, Zaucha JM. (2011) Powikłania hematologiczne u chorych na wirusowe zapalenie wątroby. *Hematologia* 2(2):162–171.
7. Pawlotsky J-M. (2004) Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. *Trends Microbiol.* 12(2):96–102.
8. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, Weiner AJ, Houghton M, Rosa D, Grandi G, Abrignani S. (1998) Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 282(5390):938–941.
9. Lozach P-Y, Amara A, Bartosch B, Virelizier J-L, Arenzana-Seisdedos F, Cosset F-L, Altmeyer R. (2004) C-type Lectins L-SIGN and DC-SIGN Capture and Transmit Infectious Hepatitis C Virus Pseudotype Particles. *J. Biol. Chem.* 279(31):32035–32045.
10. Liu S, Yang W, Shen L, Turner JR, Coyne CB, Wang T. (2009) Tight junction proteins claudin-1 and occludin control hepatitis C virus entry and are downregulated during infection to prevent superinfection. *J. Virol.* 83(4):2011–2014.
11. Heo T-H, Chang J-H, Lee J-W, Fong SKH, Dubuisson J, Kang C-Y. (2004) Incomplete Humoral Immunity against Hepatitis C Virus Is Linked with Distinct Recognition of Putative Multiple Receptors by E2 Envelope Glycoprotein. *J Immunol* 173(1):446–455.
12. Nash KL, Bentley I, Hirschfield GM. (2009) Managing hepatitis C virus infection. *BMJ* 338:b2366.
13. Caraballo Cortes K, Radkowski M. (2011) Wpływ zmienności wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) na skuteczność terapii przeciwwirusowej. *Post. Mikrobiol.* 2(50):131–139.
14. Hnatyszyn HJ. (2005) Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antivir. Ther. (Lond.)* 10(1):1–11.
15. Franciscus A. (2016) HCV Genotype, Quasispecies and Subtype. Dostęp: [http://hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets\\_pdf/genotype.pdf](http://hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/genotype.pdf).
16. Ampuero J, Romero-Gómez M, Reddy KR. (2014) Review article: HCV genotype 3 – the new treatment challenge. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 39(7):686–698.
17. Janiak M, Caraballo Cortes K, Demkow U, Radkowski M. (2018) Spontaneous Elimination of Hepatitis C Virus Infection. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1039:45–54.
18. Kozłowska J, Jabłońska J, Cianciara J. (2005) Włóknienie wątroby w przebiegu przewlekłego zakażenia wirusami HBV i HCV (Liver fibrosis in chronic HBV and HCV infection). *Zakażenia Wirusowe* (5):.
19. Rockey, Friedman. Pathophysiology of the Liver. Hepatic fibrosis and Cirrhosis. *Zakim and Boyer's Hepatology* (str. 87-109):ISBN: 978-1-4160-3258-8.
20. 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.
21. Davis G. (2012) Epidemiology of Chronic HCV. *Chronic Hepatitis C Virus: Advances in Treatment, Promise for the Future* (str. 3-11):ISBN: 978-1-4614-1192-5.
22. John-Baptiste A, Krahn M, Heathcote J, Laporte A, Tomlinson G. (2010) The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: meta-analysis and meta-regression. *J. Hepatol.* 53(2):245–251.
23. Madaliński K, Flisiak R, Halota W. (2013) Diagnostyka laboratoryjna zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Roboczej 2012/2013 [Laboratory diagnostics of HCV infections Polish Guidelines 2012/2013]. *diagnostyka laboratoryjna [Journal of Laboratory Diagnostics]* 49(1):65–70.
24. Diagnostyka serologiczna zakażeń wirusami hepatotropowymi. *Voice.* 2005; 12(3):4–9.

25. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. (2009) Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 49(4):1335–1374.
26. Halota W, Flisiak R, Boroń- Kaczmarska A. (2016) Wytyczne PGE-HCV, Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Dostęp: <http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-PGE-HCV-20162.pdf> (13.5.2016).
27. Theise ND. (2007) Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Mod. Pathol.* 20 Suppl 1:S3-14.
28. Hübscher SG. (1998) Histological grading and staging in chronic hepatitis: clinical applications and problems. *J. Hepatol.* 29(6):1015–1022.
29. Rosińska M, Parda N, Stępień M. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2011 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2013; 67(2):353–356.
30. Kuszewski K, Czarkowski MP. (2001) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 1999 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 55(1–2):125–129.
31. 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.
32. WHO. (2016) Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Dostęp: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>.
33. Committee for Medicinal Products for Human Use. (2016) Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/07/WC500209917.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209917.pdf).
34. Department of Veterans Affairs. (2017) Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center Program and the National Viral Hepatitis Program in the Office of Patient Care Services. Dostęp: <https://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2017-03-08.pdf> (2.3.2018).
35. Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, García-Álvarez M, Resino S. (2013) Meta-analysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Medicine* 11:6.
36. Feld JJ. (2017) Resistance testing: Interpretation and incorporation into HCV treatment algorithms. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 9(5):115–120.
37. Parczewski M. (2017) Oporność na bezpośrednio działające leki anty-HCV – podsumowanie bieżącego stanu wiedzy. *Forum Zakazeń* 8(4):291–298.
38. (2017) Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Dostęp: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf>.
39. Polska Grupa Ekspertów HCV. (2019) Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2019 Polskiej Grupy Ekspertów HCV. Dostęp: <http://mavipuro.pl/jourarch/Z2019014.pdf>.
40. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. (2016) Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 62(6):683–694.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Ioannou GN, Green PK, Berry K. (2017) HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*
46. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. (2018) Direct-Acting Antiviral Sustained Virologic Response: Impact on Mortality in Patients without Advanced Liver Disease. *Hepatology*.
47. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. (2017) Impact of Sustained Virologic Response with Direct-Acting Antiviral Treatment on Mortality in Patients with Advanced Liver Disease. *Hepatology*.
48. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. (2017) Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 153(4):996-1005.e1.



49. Roche B, Coilly A, Duclos-Vallee JC, Samuel D. (2018) The impact of treatment of hepatitis C with DAAs on the occurrence of HCC. *Liver International* 38(S1):139–145.
50. WHO. (2017) Global hepatitis report, 2017. Dostęp: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1> (30.10.2017).
51. ECDC. (2019) Hepatitis C - Annual Epidemiological Report for 2017. Dostęp: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2017-hepatitis-C.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-hepatitis-C.pdf).
52. WHO. (2016) Estimates for 2000–2016. Cause-specific mortality. Global summary estimates. Dostęp: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/) (5.4.2019).
53. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce. Dostęp: [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html#01](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01) (12.2.2020).
54. Komisja Wspólnot Europejskich. (2008) Decyzja komisji z dnia 28/IV/2008 r. zmieniająca decyzję 2002/253/WE w sprawie ustanowienia definicji przypadku w celu zgłaszania chorób zakaźnych do sieci wspólnotowej na podstawie decyzji nr 2119/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady. Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/com/docs/1589\\_2008\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/docs/1589_2008_pl.pdf) (30.10.2017).
55. Rosińska M, Parda M, Stępień M. (2016) Hepatitis C in Poland in 2014 / Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2014 roku - Epidemiological Review. Dostęp: <http://www.przeglepidemiol.pzh.gov.pl/hepatitis-c-in-poland-in-2014-wirusowe-zapalenie-watroby-typu-c-w-polsce-w-2014-roku?lang=pl> (30.10.2017).
56. (2019) Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. NIZP-PZH Dostęp: [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def\\_PL2\\_5.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_5.pdf) (12.2.2020).
57. NIZP-PZH. (2014) Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego (63 definicje). Dostęp: [http://womprmodlin.wp.mil.pl/plik/file/Grypa/Definicje\\_chorob.pdf](http://womprmodlin.wp.mil.pl/plik/file/Grypa/Definicje_chorob.pdf).
58. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2005 roku - Epidemiological Review. Dostęp: <http://www.przeglepidemiol.pzh.gov.pl/wirusowe-zapalenie-watroby-typu-c-w-2005-roku?lang=pl> (30.10.2017).
59. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2006 roku - Epidemiological Review. Dostęp: <http://www.przeglepidemiol.pzh.gov.pl/wirusowe-zapalenie-watroby-typu-c-w-2006-roku?lang=pl> (30.10.2017).
60. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2007 roku - Epidemiological Review. Dostęp: <http://www.przeglepidemiol.pzh.gov.pl/wirusowe-zapalenie-watroby-typu-c-w-polsce-w-2007-roku?lang=pl> (30.10.2017).
61. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2008 roku - Epidemiological Review. Dostęp: <http://www.przeglepidemiol.pzh.gov.pl/wirusowe-zapalenie-watroby-typu-c-w-polsce-w-2008-roku?lang=pl> (30.10.2017).
62. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/pl> (12.2.2020).
63. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Jaroszewicz J, Lorenc B, Klapaczyński J, Tudrujek-Zdunek M, Sitko M, Mazur W, Janczewska E, Pabjan P, Dybowska D, Buczyńska I, Czauż-Andrzejuk A, Belica-Wdowik T, Berak H, i in. (2020) Changes in patient profile, treatment effectiveness, and safety during 4 years of access to interferon-free therapy for hepatitis C virus infection. *Polish Archives of Internal Medicine* 130(2):163–172.
64. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, Staniaszek A, Gietka A, Mazur W, Tudrujek M, Tomaszewicz K, Belica-Wdowik T, Baka-Ćwierz B, Dybowska D, Halota W, Lorenc B, Sitko M, Garlicki A, i in. (2018) Treatment of HCV infection in Poland at the beginning of the interferon-free era-the EpiTer-2 study. *J. Viral Hepat.*
65. Rosińska M, Parda N, Kołakowska A, Godzik P, Zakrzewska K, Madaliński K, Zieliński A, Boguradzka A, Gierczyński R, Stępień M. (2017) Factors associated with hepatitis C prevalence differ by the stage of liver fibrosis: A cross-sectional study in the general population in Poland, 2012-2016. *PLoS One* 12(9):.
66. 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.
67. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Nazzal K, Bolewska B, Białkowska J, Berak H, Fleischer-Stępniewska K, Tomaszewicz K, Karwowska K, Rostkowska K, Piekarska A, Tronina O, i in. (2016) Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 44(9):946–956.
68. Koziulewicz 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.
69. Kaczor MP, Pawlik D, Wójcik R, Rolka M, Maniszewska-Weyher I, Tronczynski K. (2012) PGI3 Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 in Poland – Real-Life Data. *Value in Health* 15:A326.
70. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E. (2015) Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology* 61(1):77–87.

71. Hüppe D, Serfert Y, Buggisch P, Mauss S, Böker KHW, Müller T, Klinker H, Günther R, Berg T, Cornberg M, Niederau C, Sarrazin C, Simon K-G, Zeuzem S, Manns MP, i in. (2019) Deutsches Hepatitis C-Register (DHC-R) – eine Zwischenbilanz 4 Jahre nach Zulassung direkt antiviraler Substanzen (DAAs). *Z Gastroenterol* 57(01):27–36.
72. 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.
73. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, Horban A, Orłowska I, Simon K, Tuchendler E, Madej G, Piekarska A, Jabłkowski M, Deroń Z, Mazur W, Kaczmarczyk M, Janczewska E, Pisula A, i in. (2016) Prevalence of HCV genotypes in Poland - the EpiTer study. *Clin Exp Hepatol* 2(4):144–148.
74. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I. (2013) Distribution of HCV genotypes in Poland - Epidemiological Review. Dostęp: <http://www.przegl Epidemiol.pzh.gov.pl/distribution-of-hcv-genotypes-in-poland?lang=pl> (31.10.2017).
75. Główny Urząd Statystyczny. Wyniki badań bieżących - Baza Demografia. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (12.2.2020).
76. Falade-Nwulia O, Sulkowski M, Merkow A. (2018) Understanding and addressing hepatitis C reinfection in the oral direct-acting antiviral era. *J Viral Hepat* 25(3):220–227.
77. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. (2016) Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 62(6):683–694.
78. A Long Term Follow-up Registry for Subjects Who Achieve a Sustained Virologic Response to Treatment in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection: EudraCT Number 2011-000945-19 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000945-19/results> (12.2.2020).
79. Dore GJ, Altice F, Alain L. (2016) Elbasvir–Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy. *Annals of Internal Medicine* 165(9):625–634.
80. (2017) Hepatitis c virus reinfection and injecting risk behavior following elbasvir/grazoprevir treatment in participants on opiate agonist therapy: C-EDGE CO-STAR part B. Washington DC, US Dostęp: [http://www.natap.org/2017/AASLD/AASLD\\_30.htm](http://www.natap.org/2017/AASLD/AASLD_30.htm) (9.4.2018).
81. Rossi C, Butt ZA, Wong S, Buxton JA, Islam N, Yu A, Darvishian M, Gilbert M, Wong J, Chapinal N, Binka M, Alvarez M, Tyndall MW, Kraiden M, Janjua NZ, i in. (2018) Hepatitis C virus reinfection after successful treatment with direct-acting antiviral therapy in a large population-based cohort. *J. Hepatol.* 69(5):1007–1014.
82. Ingiliz P. High incidence of HCV reinfection in MSM in the DAA era. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; marzec 2018; Boston, Massachusetts. .
83. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto:easloffice@easloffice.eu), European Association for the Study of the Liver. (2018) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J. Hepatol.* 69(2):461–511.
84. AASLD / IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C | HCV Guidance. Dostęp: <https://www.hcvguidelines.org/> (5.12.2019).
85. GESA. (2018) Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement (September 2018). Dostęp: <https://www.asid.net.au/documents/item/1208>.
86. NHS Scotland. (2018) Patient Access Scheme (PAS) Guidance. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3928/nhs-scotland-patient-access-scheme-pas-guidance-v70.pdf>.
87. Haute Autorité de Santé. (2017) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Vosevi (sofosbuwir, welpataswir, woksylaprewir). Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2817995/fr/vosevi](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2817995/fr/vosevi) (15.1.2018).
88. Scottish Medicines Consortium. (2018) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Vosevi (sofosbuvir velpatasvir voxilaprevir). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3271/sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir-vosevi-final-march-2018-amended-030418-for-website.pdf> (11.4.2019).
89. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. (2018) Rekomendacje PBAC w sprawie finansowania preparatu Vosevi. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir-psd-march-2018.pdf> (12.4.2019).
90. Prezes AOTMiT. (2017) Rekomendacja AOTMiT w sprawie finansowania preparatu Eplclusa (sofosbiwir, welpataswir) dla genotypu GT1 HCV. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/153/REK/RP\\_1\\_2018\\_Eplclusa\\_GT1.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/153/REK/RP_1_2018_Eplclusa_GT1.pdf).
91. Prezes AOTMiT. (2017) Rekomendacja AOTMiT w sprawie finansowania preparatu Eplclusa (sofosbiwir, welpataswir) dla genotypu GT2-6 HCV. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/152/REK/RP\\_2\\_2018\\_Eplclusa\\_GT2-6.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/152/REK/RP_2_2018_Eplclusa_GT2-6.pdf).
92. The Canadian Drug Expert Committee. (2016) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Eplclusa (sofosbuwir, welpataswir). Dostęp:

- [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0486\\_complete\\_Epclusa-Oct-28-16.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0486_complete_Epclusa-Oct-28-16.pdf) (23.10.2017).
93. Haute Autorité de Santé. (2016) Rekomendacja HAS w sprawie preparatu Epclusa (sofosbuvir, welpataswir). Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/epclusa\\_summary\\_ct15354.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/epclusa_summary_ct15354.pdf) (23.10.2017).
94. Scottish Medicines Consortium. (2017) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Epclusa (sofosbuvir, welpataswir). Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/sofosbuvir\\_velpatasvir\\_Epclusa\\_FINAL\\_Sept\\_2017\\_05.10.17\\_amended\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/sofosbuvir_velpatasvir_Epclusa_FINAL_Sept_2017_05.10.17_amended_for_website.pdf) (23.10.2017).
95. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Epclusa (sofosbuvir, welpataswir) GT 2, 5, 6. Scottish Medicines Consortium Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/sofosbuvir\\_velpatasvir\\_Epclusa\\_FINAL\\_Sept\\_2017\\_05.10.17\\_amended\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/sofosbuvir_velpatasvir_Epclusa_FINAL_Sept_2017_05.10.17_amended_for_website.pdf).
96. Scottish Medicines Consortium. (2018) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Epclusa (sofosbuvir, welpataswir) GT 1, 4. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2315/sofosbuvir\\_velpatasvir\\_epclusa\\_final\\_oct\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2315/sofosbuvir_velpatasvir_epclusa_final_oct_2016_for_website.pdf) (11.4.2019).
97. National Institute for Health and Care Excellence. (2015) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Epclusa (Sofosbuvir, velpatasvir). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA430/chapter/1-Recommendations> (23.10.2017).
98. (2016) Rekomendacje PBAC, listopad 2016. Dostęp: [www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-11/positive-recommendations-2016-11.docx](http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-11/positive-recommendations-2016-11.docx).
99. Prezes AOTMiT. (2018) Rekomendacja AOTMiT w sprawie finansowania preparatu Maviret (glekaprewir, pibrentaswir). Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/170/REK/RP\\_4\\_2018\\_Maviret.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/170/REK/RP_4_2018_Maviret.pdf).
100. The Canadian Drug Expert Committee. (2018) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Maviret (glekaprewir, pibrentaswir). Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0523\\_Maviret\\_complete-Jan-25-18.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0523_Maviret_complete-Jan-25-18.pdf) (28.2.2018).
101. Haute Autorité de Santé. (2017) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Maviret (glekaprewir, pibrentaswir). Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2818016/fr/maviret](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2818016/fr/maviret) (15.1.2018).
102. Scottish Medicines Consortium. (2017) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Maviret (glekaprewir, pibrentaswir). Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1278\\_17\\_glecaprevir\\_pibrentasvir\\_Maviret/glecaprevir\\_pibrentasvir\\_Maviret](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1278_17_glecaprevir_pibrentasvir_Maviret/glecaprevir_pibrentasvir_Maviret) (15.1.2018).
103. Prezes AOTM. (2015) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Harvoni. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/065/REK/RP\\_58\\_2015\\_Harvoni.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/065/REK/RP_58_2015_Harvoni.pdf) (24.10.2017).
104. The Canadian Drug Expert Committee. (2015) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Harvoni (ledipaswir, sofosbuvir). Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SF0465\\_complete\\_Harvoni%20RFA\\_May\\_19-16.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SF0465_complete_Harvoni%20RFA_May_19-16.pdf) (24.10.2017).
105. Haute Autorité de Santé. (2016) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Harvoni. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15554\\_HARVONI\\_PIC\\_REEV\\_AAD\\_Avis2\\_CT15554.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15554_HARVONI_PIC_REEV_AAD_Avis2_CT15554.pdf) (24.10.2017).
106. Haute Autorité de Santé. (2018) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Harvoni (sofosbuvir/ledipasvir) w populacji poniżej 18 r.ż. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2848076/fr/harvoni-18042018-avis-ct16717](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2848076/fr/harvoni-18042018-avis-ct16717) (11.4.2019).
107. Scottish Medicines Consortium. (2015) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Harvoni. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1906/ledipasvir\\_sofosbuvir\\_harvoni\\_final\\_august\\_2015\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1906/ledipasvir_sofosbuvir_harvoni_final_august_2015_for_website.pdf) (24.10.2017).
108. Scottish Medicines Consortium. (2015) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Harvoni (GT1, GT4). Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1905/ledipasvir\\_sofosbuvir\\_harvoni\\_final\\_february\\_2015\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1905/ledipasvir_sofosbuvir_harvoni_final_february_2015_for_website.pdf) (24.10.2017).
109. Scottish Medicines Consortium. (2018) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Harvoni w populacji poniżej 18 r.ż. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3470/ledipasvir-sofosbuvir-harvoni-abb-final-may-2018-for-website.pdf> (11.4.2019).
110. National Institute for Health and Care Excellence. (2015) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Harvoni. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta363> (24.10.2017).
111. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. (2015) Rekomendacje PBAC w sprawie finansowania preparatu Harvoni, marzec 2015., Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/ledipasvir-sofosbuvir-psd-march-2015.pdf> (24.10.2017).

112. Prezes AOTM. (2017) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Zepatier. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/026/REK/RP\\_13\\_2017\\_Zepatier\\_do%20podpisu\\_JT M.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/026/REK/RP_13_2017_Zepatier_do%20podpisu_JT M.pdf) (24.10.2017).
113. The Canadian Drug Expert Committee. (2016) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Zepatier. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0454\\_complete\\_Zepatier\\_May\\_25-16.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0454_complete_Zepatier_May_25-16.pdf) (24.10.2017).
114. Haute Autorité de Santé. (2016) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Zepatier. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-07/dir22/zepatier\\_summary\\_ct15357.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-07/dir22/zepatier_summary_ct15357.pdf) (24.10.2017).
115. Scottish Medicines Consortium. (2016) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Zepatier. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/elbasvir-grazoprevir\\_Zepatier\\_FINAL\\_Dec\\_2016\\_Amended\\_020117\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/elbasvir-grazoprevir_Zepatier_FINAL_Dec_2016_Amended_020117_for_website.pdf) (24.10.2017).
116. National Institute for Health and Care Excellence. (2016) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Zepatier. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA413/chapter/1-Recommendations> (24.10.2017).
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> (24.10.2017).
118. Zarębska-Michaluk D, Buczyńska I, Simon K, Tudrujek-Zdunek M, Janczewska E, Dybowska D, Sitko M, Dobracka B, Jaroszewicz J, Pabjan P, Klapaczyński J, Laurans Ł, Mazur W, Socha Ł, Tronina O, i in. (2019) Real World Experience of Chronic Hepatitis C Retreatment with Genotype Specific Regimens in Nonresponders to Previous Interferon-Free Therapy. Research article, Dostęp: <https://www.hindawi.com/journals/cjgh/2019/4029541/> (24.4.2019).
119. (2019) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Vosevi, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vosevi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_pl.pdf) (1.12.2019).
120. (2019) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Epclusa - sofosbuvir/velpatasvir. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004210/WC500211151.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf) (1.12.2019).
121. (2019) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Maviret, glecaprevir/pibrentasvir. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004430/WC500233677.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004430/WC500233677.pdf) (1.12.2019).
122. (2019) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Harvoni, INN-ledipasvir, sofosbuvir. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003850/WC500177995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf) (1.12.2019).
123. (2018) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Zepatier. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004126/WC500211235.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf) (1.12.2019).
124. (2019) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Rebetol - ribawirin. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000246/WC500048210.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf) (23.4.2019).
125. (2019) Charakterystyka Produktu Leczniczego Copegus 200mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=15789> (23.4.2019).
126. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytoczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf).
127. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Sofosbuvir is Indicated for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (CHC) Infection in Adult Patients With Compensated Liver Disease, Including Cirrhosis. Common Drug Review. Załącznik 5.* 2014.
128. Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. (2005) Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 41(4):790–800.
129. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L. (2016) Performance and Validation of Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Version (CLDQ-HCV) in Clinical Trials of Patients with Chronic Hepatitis C. *Value Health* 19(5):544–551.
130. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (10.2.2020).

## 10. Spis tabel

Tabela 1.	Rozpowszechnienie wirusa HCV na świecie według genotypów [15]	12
Tabela 2.	Prawdopodobieństwo progresji do kolejnych etapów zwłóknienia wątroby [20]	15
Tabela 3.	Interpretacja testów wykonywanych podczas diagnozowania wirusowego zapalenia wątroby typu C	17
Tabela 4.	Schemat postępowania diagnostycznego w przewlekłym zakażeniu HCV [1]	17
Tabela 5.	Ocena zmian histologicznych według skali Knodella	18
Tabela 6.	Oceny nasilenia zmian histopatologicznych według skali Ishaka	19
Tabela 7.	Ocena nasilenia zmian histopatologicznych wg skali Scheuera	20
Tabela 8.	Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg skali METAVIR	21
Tabela 9.	Porównanie skal opisujących stopień zwłóknienia wątroby	21
Tabela 10.	Klasyfikacja CTP niewydolności wątroby [1]	22
Tabela 11.	Przeżywalność (%) w zależności od stopnia niewydolności wątroby w skali CTP [1]	22
Tabela 12.	Rodzaje odpowiedzi wirusologicznej [25, 33, 34]	23
Tabela 13.	Substancje czynne stosowane przeciwko HCV [1]	24
Tabela 14.	Leki i schematy DAA stosowane aktualnie w leczeniu HCV w różnych genotypach oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia DAA, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	25
Tabela 15.	Zależność pomiędzy wystąpieniem SVR po terapii interferonowej a powikłaniami późnymi WZW C	28
Tabela 16.	Średnia różnica w ocenie jakości życia w skali SF-36 pomiędzy grupą pacjentów uzyskujących SVR po terapii interferonowej a grupą bez SVR w badaniu Bernstein 2002	29
Tabela 17.	Zależność pomiędzy wystąpieniem SVR po terapii DAA a powikłaniami późnymi WZW C	31
Tabela 18.	Liczba osób z WZW C leczonych w ramach programu terapeutycznego/lekowego w latach 2011–2019 [62]	35
Tabela 19.	Liczba osób z WZW C po niepowodzeniu DAA	36
Tabela 20.	Odsetek pacjentów o poszczególnych stopniach zwłóknienia	37
Tabela 21.	Zestawienie dostępnych dowodów o rozpowszechnieniu HCV w Polsce	38
Tabela 22.	Liczba zgonów spowodowanych infekcją HCV w Polsce w latach 1997–2018 [75]	38
Tabela 23.	Metaanaliza dla zapadalności oraz ryzyko 5-letnie późnego nawrotu i reinfekcji u pacjentów, którzy osiągnęli SVR [77]	40
Tabela 24.	Częstość reinfekcji obserwowana u pacjentów, którzy osiągnęli SVR w wyniku terapii DAA	41
Tabela 25.	Zestawienie analizowanych wytycznych	42
Tabela 26.	Terapie dostępne w ramach PrL leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową [62]	47
Tabela 27.	Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania terapii WZW C	50
Tabela 28.	Liczba osób leczonych w ramach Programu lekowego B.71 – w zależności od stosowanego preparatu	51
Tabela 29.	Schematy DAA stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce w latach 2015–2018 wg rejestru EpiTer-2 [63, 64]	52
Tabela 30.	Liczba pacjentów po niepowodzeniu terapii bezinterferonowej zarejestrowanych w bazie EpiTer-2 rozpoczynających reterapię WZW C w latach 2015–2018 [63]	53
Tabela 31.	Zalecane czasy trwania terapii z użyciem produktu Vosevi dla wszystkich genotypów HCV	54
Tabela 32.	Częstość działań niepożądanych SOF/VEL/VOX [119]	55
Tabela 33.	Zalecane schematy leczenia preparatem Epclusa (wszystkie genotypy) [120]	57
Tabela 34.	Zalecany czas trwania leczenia produktem Maviret u uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych HCV [121]	60
Tabela 35.	Zalecany czas trwania leczenia produktem Maviret u pacjentów, u których uprzednie leczenie PegIFN + RBV ± SOF lub SOF + RBV było nieskuteczne [121]	60
Tabela 36.	Działania niepożądane stwierdzone w związku z leczeniem produktem Maviret [121]	61

---

Tabela 37. Czas trwania terapii LDV/SOF [122].....	63
Tabela 38. Schemat dawkowania GZR/EBR [123].....	67
Tabela 39. Działania niepożądane stwierdzone w związku z leczeniem produktem Zepatier [123].....	68
Tabela 40. Zalecane schematy terapii z użyciem SOF/VEL/VOX dla wszystkich genotypów HCV [119].....	73
Tabela 41. Zalecane schematy terapii z użyciem SOF/VEL dla wszystkich genotypów HCV [120].....	73
Tabela 42. Wytyczne kliniczne (uproszczone) dla pacjentów z HCV GT1-6 wcześniej nieleczonych DAA [83, 84].....	88
Tabela 43. Wytyczne kliniczne dla pacjentów z HCV GT1 wcześniej leczonych DAA .....	89
Tabela 44. Wytyczne kliniczne dla pacjentów z HCV GT2 wcześniej leczonych DAA .....	92
Tabela 45. Wytyczne kliniczne dla pacjentów z HCV GT3 wcześniej leczonych DAA .....	94
Tabela 46. Wytyczne kliniczne dla pacjentów z HCV GT4 wcześniej leczonych DAA .....	96
Tabela 47. Wytyczne kliniczne dla pacjentów z HCV GT5-6 wcześniej leczonych DAA .....	98

## 11. Spis wykresów i rysunków

### **Spis wykresów**

Wykres 1. Zapadalność na WZW C w latach 1997–2018 [53] .....	33
Wykres 2. Zapadalność na WZW C wśród mieszkańców terenów wiejskich i miejskich w Polsce w latach 1997–2018 (dane z meldunków EPIMELD – biuletyny roczne) [53] .....	34
Wykres 3. Zapadalność na WZW C wśród kobiet i mężczyzn w Polsce w latach 1999–2018 (dane z meldunków EPIMELD – biuletyny roczne) [53] .....	34
Wykres 4. Skuteczność leczenia DAA w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce w latach 2015-2018 w zależności od genotypu [63] .....	52

### **Spis rysunków**

Rysunek 1. Budowa genomu wirusa HCV .....	11
Rysunek 2. Cykl replikacji wirusa HCV [12] .....	11
Rysunek 3. Schemat selekcji wariantów lekoopornych [37] .....	26
Rysunek 4. Zależność między uzyskaniem SVR w wyniku terapii interferonowej a wystąpieniem HCC [45] .....	29
Rysunek 5. Zależność między uzyskaniem SVR w wyniku terapii bezinterferonowej DAA a wystąpieniem HCC [45] .....	31

## Aneks A. Szczegółowe zapisy wytycznych praktyki klinicznej

### A.1. Populacja wcześniej nieleczonych DAA

Tabela 42  
Wytyczne kliniczne (uproszczone) dla pacjentów z HCV GT1-6 wcześniej nieleczonych DAA [83, 84]

Genotyp	Schematy pangenotypowe			Schematy genotypowo swoiste		
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
1a	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie
1b	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
2	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
3	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie
4	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie
5	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie
6	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie



## A.2. Populacja wcześniej leczonych DAA

**Tabela 43.**  
Wytyczne kliniczne dla pacjentów z HCV GT1 wcześniej leczonych DAA

Schemat	Czas trwania terapii	Wcześniej leczeni NS3/(4A)				Wcześniej leczeni innymi DAA			
		Bez marskości		Marskość wyrównana		Bez marskości		Marskość wyrównana	
		GT1a	GT1b	GT1a	GT1b	GT1a	GT1b	GT1a	GT1b
<b>Wytyczne PGE HCV 2018</b>									
<b>SOF/VEL/VOX</b>	12 tyg.	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej							
	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej							
<b>GLE/PIB + SOF</b>	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej							
<b>SOF/VEL</b>	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej							
<b>GLE/PIB</b>	8 tyg.					u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV			
	12 tyg.							u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV	
	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej							
<b>GZR/EBR</b>	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej							
<b>LDV/SOF</b>	24 tyg. +RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej							
<b>OMB/PAR/r+DAS</b>	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej							

Schemat	Czas trwania terapii	Wcześniej leczeni NS3/(4A)				Wcześniej leczeni innymi DAA			
		Bez marskości		Marskość wyrównana		Bez marskości		Marskość wyrównana	
		GT1a	GT1b	GT1a	GT1b	GT1a	GT1b	GT1a	GT1b
<b>Wytyczne AASLD/IDSA 2019</b>									
<b>SOF/VEL/VOX</b>	12 tyg.					Po NS5A, z wykluczeniem pacjentów po niepowodzeniu GLE/PIB z wyrównaną marskością wątroby			
	12 tyg. + RBV					U pacjentów po niepowodzeniu GLE/PIB			
	24 tyg. + RBV					U pacjentów po niepowodzeniu SOF/VEL/VOX			
<b>SOF/VEL</b>	12 tyg.	tak				u leczonych wcześniej schematami opartymi o SOF bez inh. NS5A		u leczonych wcześniej schematami opartymi o SOF bez inh. NS5A	
<b>GLE/PIB</b>	12 tyg.	tak				u leczonych wcześniej schematami opartymi o SOF bez inh. NS5A			
	16 tyg.					u leczonych wcześniej schematami opartymi o NS5A niezawierającymi inh bitorów NS3/4			
<b>GLE/PIB + SOF</b>	16 tyg. + RBV					u leczonych wcześniej GLE/PIB lub SOF/VEL/VOX			
<b>GZR/EBR</b>	12 tyg. + RBV	bez RAS NS5A	tak	bez RAS NS5A	tak				
	16 tyg. + RBV	gdy RAS NS5A		gdy RAS NS5A					
<b>LDV/SOF</b>	12 tyg.	tak							
	12 tyg. + RBV			tak		u leczonych wcześniej schematami opartymi o SOF bez inh. NS5A, nieleczonych SIM			
<b>Wytyczne GESA 2018</b>									
<b>SOF/VEL/VOX</b>	12 tyg.	tak							

Schemat	Czas trwania terapii	Wcześniej leczeni NS3/(4A)				Wcześniej leczeni innymi DAA			
		Bez marskości		Marskość wyrównana		Bez marskości		Marskość wyrównana	
		GT1a	GT1b	GT1a	GT1b	GT1a	GT1b	GT1a	GT1b
<b>Wytyczne EASL 2018</b>									
<b>SOF/VEL/VOX</b>	12 tyg.	u leczonych wcześniej inh bitorami NS3/4A lub NS5A							
	12–24 tyg. ± RBV	z RAS NS5A, u których dwukrotnie nie uzyskano SVR pomimo leczenia DAA (NS3/4A lub NS5A)							
<b>GLE/PIB+SOF</b>	12 tyg.	u leczonych wcześniej inhibitorami NS3/4A lub NS5A, z zaawansowaną chorobą wątroby, po wielu próbach leczenia DAA lub ze złożonymi RAS NS5A							
	12–24 tyg. ± RBV	z RAS NS5A, u których dwukrotnie nie uzyskano SVR pomimo leczenia DAA (NS3/4A lub NS5A)							
<b>SOF/VEL</b>	12 tyg.	u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV							
<b>GLE/PIB</b>	8 tyg.	u wcześniej leczonych SOF+RBV, SOF+PegIFN/RBV							
	12 tyg.					u wcześniej leczonych SOF+RBV, SOF+PegIFN/RBV			
<b>LDV/SOF</b>	12 tyg.					u wcześniej leczonych SOF+RBV, SOF+PegIFN/RBV		u wcześniej leczonych SOF+RBV, SOF+PegIFN/RBV	
<b>GZR/EBR</b>	12 tyg.					u wcześniej leczonych SOF+RBV, SOF+PegIFN/RBV		u wcześniej leczonych SOF+RBV, SOF+PegIFN/RBV z mianem RNA HCV ≤800 000 IU/ml	
<b>OMB/PAR/r+DAS</b>	12 tyg.					u wcześniej leczonych SOF+RBV, SOF+PegIFN/RBV		u wcześniej leczonych SOF+RBV, SOF+PegIFN/RBV	

Schemat rekomendowany; Schemat alternatywny; RAS – wystąpienie polimorfizmów związanych z opornością na leczenie (ang. *resistance-associated substitution*)

**Tabela 44.**  
**Wytyczne kliniczne dla pacjentów z HCV GT2 wcześniej leczonych DAA**

Schemat	Czas trwania terapii	Wcześniej leczeni NS3(/4A)		Wcześniej leczeni innymi DAA	
		Bez marskości	Marskość wyrównana	Bez marskości	Marskość wyrównana
<b>Wytyczne PGE HCV 2018</b>					
<b>SOF/VEL/VOX</b>	24 tyg. + RBV			u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej	
<b>GLE/PIB + SOF</b>	24 tyg. + RBV			u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej	
<b>SOF/VEL</b>	24 tyg. + RBV			u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej	
<b>GLE/PIB</b>	8 tyg.			u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV	
	12 tyg.			u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV	
	24 tyg. + RBV			u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej	
<b>GZR/EBR</b>	24 tyg. + RBV			u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej	
<b>LDV/SOF</b>	24 tyg. +RBV			u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej	
<b>OMB/PAR/r+DAS</b>	24 tyg. + RBV			u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej	
<b>Wytyczne AASLD/IDSA 2019</b>					
<b>SOF/VEL/VOX</b>	12 tyg.			u leczonych wcześniej SOF+NS5A, z wykluczeniem pacjentów po niepowodzeniu GLE/PIB z wyrównaną marskością wątroby	
	12 tyg. + RBV			U pacjentów po niepowodzeniu GLE/PIB	
	24 tyg. + RBV			U pacjentów po niepowodzeniu SOF/VEL/VOX	
<b>SOF/VEL</b>	12 tyg.			u leczonych wcześniej SOF+RBV	
<b>GLE/PIB</b>	12 tyg.			u leczonych wcześniej SOF+RBV	
<b>GLE/PIB + SOF</b>	16 tyg. + RBV			u leczonych wcześniej GLE/PIB lub SOF/VEL/VOX	
<b>Wytyczne GESA 2018</b>					
<b>SOF/VEL/VOX</b>	12 tyg.			tak	

Schemat	Czas trwania terapii	Wcześniej leczeni NS3(/4A)		Wcześniej leczeni innymi DAA	
		Bez marskości	Marskość wyrównana	Bez marskości	Marskość wyrównana
<b>Wytyczne EASL 2018</b>					
<b>SOF/VEL/VOX</b>	12 tyg.	tak, u leczonych wcześniej inhibitorami NS3/4A lub NS5A			
	12–24 tyg. ± RBV	u z RAS NS5A, u których dwukrotnie nie uzyskano SVR pomimo leczenia DAA (NS3/4A lub NS5A)			
<b>GLE/PIB+SOF</b>	12 tyg.	u leczonych wcześniej inhibitorami NS3/4A lub NS5A, z zaawansowaną chorobą wątroby, po wielu próbach leczenia DAA lub ze złożonymi RAS NS5A			
	12–24 tyg. ± RBV	gdy RAS NS5A, u których dwukrotnie nie uzyskano SVR pomimo leczenia DAA (NS3/4A lub NS5A)			
<b>GLE/PIB</b>	8 tyg.			u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV	
	12 tyg.			u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV	
<b>SOF/VEL</b>	12 tyg.			u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV	

Schemat rekomendowany; Schemat alternatywny; RAS – wystąpienie polimorfizmów związanych z opornością na leczenie (ang. *resistance-associated substitution*)

**Tabela 45.**  
**Wytyczne kliniczne dla pacjentów z HCV GT3 wcześniej leczonych DAA**

Schemat	Czas trwania terapii	Wcześniej leczeni NS3(/4A)		Wcześniej leczeni innymi DAA	
		Bez marskości	Marskość wyrównana	Bez marskości	Marskość wyrównana
<b>Wytyczne PGE HCV 2018</b>					
<b>SOF/VEL/VOX</b>	12 tyg.	u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV			
<b>SOF/VEL</b>	12 tyg.	u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV			
	24 tyg. + RBV	u po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A			
<b>GLE/PIB</b>	16 tyg.	u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV			
<b>Wytyczne AASLD/IDSA 2019</b>					
<b>SOF/VEL/VOX</b>	12 tyg.	Tak, z wykluczeniem pacjentów po niepowodzeniu GLE/PIB z wyrównaną marskością wątroby			
	12 tyg. + RBV	u po niepowodzeniu terapii NS5A			
	12 tyg. + RBV	U pacjentów po niepowodzeniu GLE/PIB			
	24 tyg. + RBV	U pacjentów po niepowodzeniu SOF/VEL/VOX			
<b>GLE/PIB</b>	16 tyg.	po niepowodzeniu SOF+RBV			
<b>GLE/PIB + SOF</b>	16 tyg. + RBV	u leczonych wcześniej GLE/PIB lub SOF/VEL/VOX			
<b>Wytyczne GESA 2018</b>					
<b>SOF/VEL/VOX</b>	12 tyg.	tak			
<b>Wytyczne EASL 2018</b>					
<b>SOF/VEL/VOX</b>	12 tyg.	tak, u leczonych wcześniej inhibitorami NS3/4A lub NS5A			
	12–24 tyg. ± RBV	u z RAS NS5A, u których dwukrotnie nie uzyskano SVR pomimo leczenia DAA (NS3/4A lub NS5A)			
<b>GLE/PIB+SOF</b>	12 tyg.	u leczonych wcześniej inhibitorami NS3/4A lub NS5A, z zaawansowaną chorobą wątroby, po wielu próbach leczenia DAA lub ze złożonymi RAS NS5A			
	12–24 tyg. ± RBV	u z RAS NS5A, u których dwukrotnie nie uzyskano SVR pomimo leczenia DAA (NS3/4A lub NS5A)			

Schemat	Czas trwania terapii	Wcześniej leczeni NS3(/4A)		Wcześniej leczeni innymi DAA	
		Bez marskości	Marskość wyrównana	Bez marskości	Marskość wyrównana
<b>GLE/PIB</b>	12 tyg.			u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV	
	16 tyg.				u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV
<b>SOV/VEL</b>	12 tyg.			u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV	

Schemat rekomendowany; Schemat alternatywny; RAS – wystąpienie polimorfizmów związanych z opornością na leczenie (ang. *resistance-associated substitution*)

**Tabela 46.**  
**Wytyczne kliniczne dla pacjentów z HCV GT4 wcześniej leczonych DAA**

Schemat	Czas trwania terapii	Wcześniej leczeni NS3(/4A)		Wcześniej leczeni innymi DAA	
		Bez marskości	Marskość wyrównana	Bez marskości	Marskość wyrównana
<b>Wytyczne PGE HCV 2018</b>					
<b>SOF/VEL/VOX</b>	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej			
<b>GLE/PIB + SOF</b>	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej			
<b>SOF/VEL</b>	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej			
<b>GLE/PIB</b>	8 tyg.			u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV	
	12 tyg.			u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV	
	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej			
<b>GZR/EBR</b>	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej			
<b>LDV/SOF</b>	24 tyg. +RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej			
<b>OMB/PAR/r+DAS</b>	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej			
<b>Wytyczne AASLD/IDSA 2019</b>					
<b>SOF/VEL/VOX</b>	12 tyg.	Tak, z wykluczeniem pacjentów po niepowodzeniu GLE/PIB z wyrównaną marskością wątroby			
	12 tyg. + RBV			U pacjentów po niepowodzeniu GLE/PIB	
	24 tyg. + RBV			U pacjentów po niepowodzeniu SOF/VEL/VOX	
<b>GLE/PIB + SOF</b>	16 tyg. + RBV	U leczonych wcześniej GLE/PIB lub SOF/VEL/VOX			
<b>Wytyczne GESA 2018</b>					
<b>SOF/VEL/VOX</b>	12 tyg.	tak			
<b>Wytyczne EASL 2018</b>					
<b>SOF/VEL/VOX</b>	12 tyg.	tak, u leczonych wcześniej inhibitorami NS3/4A lub NS5A			



Schemat	Czas trwania terapii	Wcześniej leczeni NS3/(4A)		Wcześniej leczeni innymi DAA	
		Bez marskości	Marskość wyrównana	Bez marskości	Marskość wyrównana
	12–24 tyg. ± RBV	u z RAS NS5A, u których dwukrotnie nie uzyskano SVR pomimo leczenia DAA (NS3/4A lub NS5A)			
GLE/PIB+SOF	12 tyg.	u leczonych wcześniej inh bitorami NS3/4A lub NS5A, z zaawansowaną chorobą wątroby, po wielu próbach leczenia DAA lub ze złożonymi RAS NS5A			
	12–24 tyg. ± RBV	u z RAS NS5A, u których dwukrotnie nie uzyskano SVR pomimo leczenia DAA (NS3/4A lub NS5A)			
GLE/PIB	8 tyg.			u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV	
	12 tyg.			u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV	
SOF/VEL	12 tyg.			u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV	

Schemat rekomendowany; Schemat alternatywny; RAS – wystąpienie polimorfizmów związanych z opornością na leczenie (ang. *resistance-associated substitution*)

**Tabela 47.**  
**Wytyczne kliniczne dla pacjentów z HCV GT5-6 wcześniej leczonych DAA**

Schemat	Czas trwania terapii	Wcześniej leczeni NS3(/4A)		Wcześniej leczeni innymi DAA	
		Bez marskości	Marskość wyrównana	Bez marskości	Marskość wyrównana
<b>Wytyczne PGE HCV 2018</b>					
<b>SOF/VEL/VOX</b>	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej			
<b>GLE/PIB + SOF</b>	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej			
<b>SOF/VEL</b>	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej			
<b>GLE/PIB</b>	8 tyg.	u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV			
	12 tyg.	u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV			
	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej			
<b>GZR/EBR</b>	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej			
<b>LDV/SOF</b>	24 tyg. +RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej			
<b>OMB/PAR/r+DAS</b>	24 tyg. + RBV	u wcześniej poddawanych terapii bezinterferonowej			
<b>Wytyczne AASLD/IDSA 2019</b>					
<b>SOF/VEL/VOX</b>	12 tyg.	Tak, z wykluczeniem pacjentów po niepowodzeniu GLE/PIB z wyrównaną marskością wątroby			
	12 tyg. + RBV	U pacjentów po niepowodzeniu GLE/PIB			
	24 tyg. + RBV	U pacjentów po niepowodzeniu SOF/VEL/VOX			
<b>GLE/PIB + SOF</b>	16 tyg. + RBV	U leczonych wcześniej GLE/PIB lub SOF/VEL/VOX			
<b>Wytyczne GESA 2018</b>					
<b>SOF/VEL/VOX</b>	12 tyg.	tak			
<b>Wytyczne EASL 2018</b>					
<b>SOF/VEL/VOX</b>	12 tyg.	tak, u leczonych wcześniej inhibitorami NS3/4A lub NS5A			

Schemat	Czas trwania terapii	Wcześniej leczeni NS3(/4A)		Wcześniej leczeni innymi DAA	
		Bez marskości	Marskość wyrównana	Bez marskości	Marskość wyrównana
	12–24 tyg. ± RBV	gdy RAS NS5A, u których dwukrotnie nie uzyskano SVR pomimo leczenia DAA (NS3/4A lub NS5A)			
<b>GLE/PIB+SOF</b>	12 tyg.	u leczonych wcześniej inhibitorami NS3/4A lub NS5A, z zaawansowaną chorobą wątroby, po wielu próbach leczenia DAA lub ze złożonymi RAS NS5A			
	12–24 tyg. ± RBV	gdy RAS NS5A, u których dwukrotnie nie uzyskano SVR pomimo leczenia DAA (NS3/4A lub NS5A)			
<b>GLE/PIB</b>	8 tyg.	u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV			
	12 tyg.	u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV			
<b>SOF/VEL</b>	12 tyg.	u wcześniej leczonych SOF+RBV lub SOF+PegIFN/RBV			

Schemat rekomendowany; Schemat alternatywny; RAS – wystąpienie polimorfizmów związanych z opornością na leczenie (ang. *resistance-associated substitution*)