

Olysio[®] (symeprewir)

w skojarzeniu z sofosbuwirem

w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.1

Kraków 2015

Wykonawca:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Autorzy:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę [Redacted]

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 06 lipca 2015 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	6
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	8
1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	9
1.2. Opis problemu zdrowotnego.....	9
1.2.1. Wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B17.a, B18.2)	9
1.2.2. Epidemiologia	11
1.2.3. Przebieg kliniczny zakażenia HCV oraz jego powikłania	12
1.2.4. Diagnostyka zakażenia.....	18
1.2.5. Leczenie WZW C	21
1.2.6. Samoistna eradykacja wirusa HCV	32
1.3. Obecna praktyka kliniczna – programy lekowe leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C	33
1.4. Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	46
1.5. Liczebność populacji docelowej	47
1.6. Opis ocenianej interwencji – Olysio® (symeprewir).....	48
1.6.1. Zagadnienia rejestracyjne	48
1.6.2. Grupa farmakoterapeutyczna	48
1.6.3. Kod ATC	48
1.6.4. Dostępne preparaty.....	48
1.6.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	48
1.6.6. Wskazania.....	52
1.6.7. Dawkowanie i sposób podawania	52
1.6.8. Przeciwwskazania.....	57
1.6.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	57
1.6.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację	60
1.6.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	61
1.6.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	70
1.6.13. Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji	70
1.7. Opis interwencji – Sovaldi® (sofosbuwir)	71
1.7.1. Zagadnienia rejestracyjne	71
1.7.2. Grupa farmakoterapeutyczna	71
1.7.3. Kod ATC	71

1.7.4.	Dostępne preparaty.....	71
1.7.5.	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	71
1.7.6.	Wskazania.....	76
1.7.7.	Dawkowanie i sposób podawania	76
1.7.8.	Przeciwwskazania.....	80
1.7.9.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	80
1.7.10.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	82
1.7.11.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	83
1.7.12.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	88
1.7.13.	Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji.....	88
1.8.	Opis interwencji – Rebetol® (rybawiryna)	89
1.8.1.	Zagadnienia rejestracyjne	89
1.8.2.	Grupa farmakoterapeutyczna	89
1.8.3.	Kod ATC	89
1.8.4.	Dostępne preparaty.....	89
1.8.5.	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	89
1.8.6.	Wskazania.....	92
1.8.7.	Dawkowanie i sposób podawania	93
1.8.8.	Przeciwwskazania.....	100
1.8.9.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	101
1.8.10.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	108
1.8.11.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	109
1.8.12.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	111
1.8.13.	Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji... ..	111
1.9.	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C.....	112
1.10.	Dobór komparatorów celem porównawczej oceny symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem.....	121
1.11.	Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny symeprewiru z sofosbuwirem ..	125
1.12.	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania preparatu Olysio® i preparatu Sovaldi®	126
1.13.	Zakres analiz	132
1.13.1.	Analiza efektywności klinicznej	132

1.13.2.	Analiza ekonomiczna	133
1.13.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	134
2.	Piśmiennictwo	136
3.	Załączniki	143
3.1.	Opis skal histopatologicznej oceny zmian w przebiegu WZW C	144
3.1.1.	Skala METAVIR.....	144
3.1.2.	Skala Scheuer'a.....	145
3.1.3.	Skala Ishaka	145
3.2.	Uzgodniony program lekowy leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C	147
3.3.	Status refundacyjny technologii opcjonalnych	155
3.4.	Wkład autorów w opracowanie raportu	157

Wykaz skrótów

AFP	α-fetoproteina
ALT	aminotransferazy alaninowej (z ang. <i>alanine transaminase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ART	leczenie przeciwwirusowe (z ang. <i>antiretroviral treatment</i>)
AUC	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
BCRP	białko oporności raka piersi (z ang. <i>breast cancer resistance protein</i>)
bd.	brak danych
bDNA	rozgałęzione DNA (z ang. <i>branched DNA</i>)
BOC	boceprewir
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
DCF	schemat leczenia: doksorubicyna, cisplatyna, fluorouracyl
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DVR	późna odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>delayed viral response</i>)
ECDC	<i>European Center of Disease Control</i>
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
ELISA	test immunoenzymatyczny (z ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
eRVR	poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>extended rapid virologic response</i>)
ETR	odpowiedź na końcu terapii (z ang. <i>end of treatment response</i>)
EVR	wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, z ang. <i>early viral response</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GGN	górną granicą normy
HAART	wysoce aktywna terapia przeciwwirusowa (z ang. <i>highly active antiretroviral therapy</i>)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>hepatic cell carcinoma</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IFN	interferon
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. <i>international normalised ratio</i>)
j.m.	jednostki międzynarodowe
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
nd.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
peg	pegylowany
peg-IFN	pegylowany interferon
pEVR	częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, z ang. <i>partial early viral response</i>)
PICO	z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RNA	kwasy rybonukleinowe (z ang. <i>ribonucleic acid</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RT-PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy przy użyciu odwrotnej transkryptazy (z ang. <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>)
RVR	szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>Rapid Virologic Response</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
STAT-C	leki wybiórczo działające na białka kluczowe dla replikacji HCV (z ang. <i>specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C</i>)
SVR	trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>sustained virological response</i>)
TID	trzy razy na dzień (z łac. <i>ter in die</i>)
TPV	telaprewir
USG	badanie ultrasonograficzne
WHO	<i>World Health Organisation</i>
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, w związku oceną zasadności finansowania symeprewiru (Olysio®) w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem.

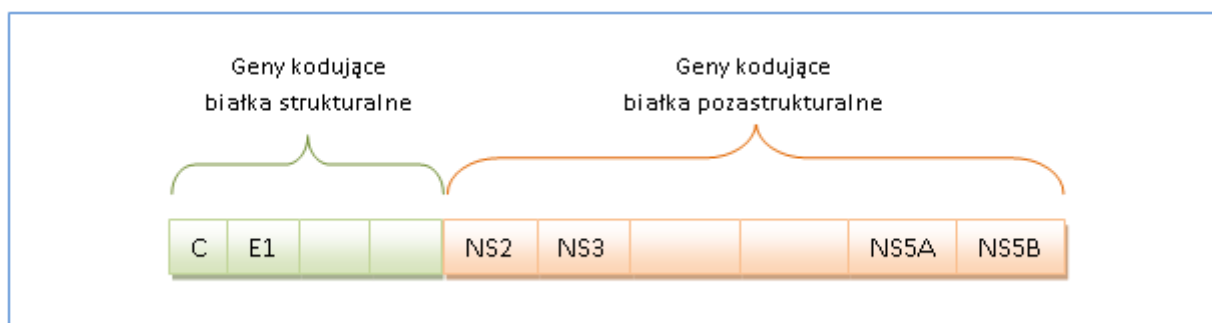
1.2. Opis problemu zdrowotnego

1.2.1. Wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B17.a, B18.2)

1.2.1.1. Wirus HCV

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) wywoływane jest przez wirusa rodzaju *flaviviridae*, z rodziny *hepacivirus*. Pojedyncza cząstka wirusa HCV (z ang. *hepatitis C virus*), zbudowana jest z otoczki lipidowej oraz kapsydu zawierającego materiał genetyczny, czyli pojedynczą nić RNA o dodatniej polarności, wielkości około 9,6 tysiąca zasad. Koduje ona polipeptyd zbudowany z około 3 000 aminokwasów, który w przebiegu obróbki posttranslacyjnej rozcinany jest za pomocą proteaz wirusowych oraz tych pochodzących z organizmu gospodarza na szereg białek strukturalnych oraz czynnościowych (Budkowska 2009). Wirus HCV zidentyfikowany został w roku 1989, jako czynnik sprawczy zapalenia wątroby typu nie-A nie-B (Mertens 2010). Charakterystyczna jest bardzo duża zmienność w obrębie jego materiału genetycznego. Obecnie znanych jest co najmniej sześć różnych genotypów HCV, oznaczanych arabskimi cyframi od 1 do 6, dzielących się dalej na około 100 podtypów (Budkowska 2009). Poszczególne typy wirusa różnią się między sobą w zakresie około 31-34% sekwencji, natomiast w obrębie podtypów różnice dotyczą 2-23% sekwencji. Najpowszechniej występuje typ 1 HCV, który wykrywany jest w 40-80% przypadków chorych na przewlekłe WZW typu C. Genotyp 1 najczęściej występuje w Stanach Zjednoczonych, Europie i Japonii, natomiast genotyp 4 dominuje w Egipcie i krajach Bliskiego Wschodu. W Polsce około 80% chorych jest zakażonych genotypem 1, głównie podtypem 1b (Czepiel 2008). Poglądowy schemat struktury genomu wirusa prezentuje poniższy wykres.

Wykres 1. Struktura genomu wirusa HCV (wg Banerjee 2010).



Genotyp wirusa warunkuje odpowiedź na leki przeciwwirusowe oraz może wpływać na rodzaj zmian rozwijających się w poszczególnych narządach. Przykładowo istnieje zależność pomiędzy typem 3 wirusa a rozwojem stłuszczenia wątroby (Juszczak 2014).

1.2.1.2. Drogi szerzenia zakażenia

Człowiek jest jedynym rezerwuarem HCV. Do zakażenia wirusem dochodzi poprzez kontakt z krwią chorego, pochodzącymi z niej produktami krwiopochodnymi, kontakty seksualne, jak również tak zwaną drogą wertykalną. Jeżeli droga zakażenia nie jest znana, mówi się o tzw. „zakażeniu sporadycznym”. Zakaźna jest przede wszystkim krew, w mniejszym stopniu inne tkanki i płyny ustrojowe. Jeden mililitr krwi chorego na przewlekłe WZW C zawiera od 10^5 do 10^7 cząstek wirusa. Duży odsetek zakażeń, 57% do 90%, występuje wśród narkomanów przyjmujących środki odurzające drogą dożylną. Kolejną grupę wysokiego ryzyka stanowią chorzy na hemofilię – szacuje się, że 50% do 90% tych pacjentów jest nosicielami HCV. Wśród pacjentów hemodializowanych odsetek zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C wynosi 30% do 60% (Juszczak 2014). W kwestii zakażeń wertykalnych nadal pozostaje wiele niewyjaśnionych kwestii. Mechanizm przeniesienia infekcji z matki na dziecko nie został dokładnie opisany, nie jest znany moment, w którym do niego dochodzi, ani żadne sposoby ochrony dziecka przed zakażeniem HCV (Czepiel 2008).

1.2.1.3. Profilaktyka zakażeń

Istotnym źródłem szerzenia się infekcji HCV są zakażenia nabyte podczas zabiegów medycznych: diagnostycznych, jak leczniczych. Zakażenia te dotyczą zarówno pracowników wykonujących profesje medyczne, jak również pacjentów. W ramach prewencji prowadzone są zorganizowane działania, mające na celu wczesne wykrywanie nowych ognisk zakażeń, przerywanie łańcucha epidemiologicznego oraz leczenie osób zakażonych. W wielu krajach Unii Europejskiej wprowadzone zostały programy, obejmujące monitorowanie wybranych populacji pod kątem zakażenia (ECDC 2010b). W Polsce prewencja rozprzestrzeniania się zakażeń wirusem HCV stanowi jeden z celów operacyjnych Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015 (MZ 2007).

Profilaktyka zakażeń wirusem HCV obejmuje przede wszystkim restrykcyjne przestrzeganie przepisów sanitarnych, w tym odpowiednie techniki sterylizacji sprzętu medycznego. Poza placówkami medycznymi istotną rolę odgrywa promowanie w społeczeństwie odpowiednich zachowań, jak unikanie ekspozycji na materiał potencjalnie zakaźny oraz redukcja liczby ryzykownych zachowań, mogących prowadzić do infekcji (*ECDC 2010a, ECDC 2010b, Juszczyk 2014*).

W chwili obecnej brak jest możliwości zastosowania czynnej profilaktyki pierwotnej zakażenia HCV. Nie istnieją surowice odpornościowe oraz metody czynnego uodpornienia. Intensywne badania prowadzone nad rozwojem szczepionki nie przyniosły dotychczas zadowalających rezultatów (*Yu 2010*).

1.2.2. Epidemiologia

Szacunki WHO mówią, że na świecie wirusem zapalenia wątroby typu C zakażonych jest ponad 185 milionów osób, co daje chorobowość na poziomie 3% populacji ogólnej. Częstość występowania przewlekłego WZW C zależy od regionu geograficznego (*WHO 2014*). Według ECDC (z ang. *European Center of Disease Control*), w roku 2011 na terenie Europy odnotowano średnio 7,9 przypadku zakażenia HCV na 100 000 osób, zaś w roku 2012 7,8 przypadku na 100 000 osób (*ECDC 2013, ECDC 2014*).

Polskie dane epidemiologiczne za lata 2012 oraz 2013, dostępne w rejestrach Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny, określają roczną zapadalność na WZW C, łącznie z zakażeniami mieszanymi HBV i HCV, odpowiednio na poziomie 5,89 oraz 6,86 przypadku na 100 tysięcy osób, a w liczbach bezwzględnych – 2 268 i 2 641 zachorowań w roku (*PZH 2014*). Biorąc pod uwagę zróżnicowanie zapadalności ze względu na region kraju, najwyższe współczynniki odnotowano w województwie lubuskim, 14,87 na 100 tysięcy, natomiast najniższe w województwie małopolskim, średnio 1,25 przypadku na 100 tysięcy osób (*PZH 2014*). Dane te opierają się na definicji wirusowego zapalenia wątroby NIZP-PZH, przedstawionej w 2009 roku. Według niej przypadek potwierdzony WZW C stanowi osoba spełniająca co najmniej jedno z następujących kryteriów laboratoryjnych (*PZH 2014a*):

- wykrycie kwasu nukleinowego HCV w surowicy krwi;
- wykazanie obecności przeciwciał przeciwko antygenom HCV potwierdzone innym testem w kierunku obecności przeciwciał.

Z kolei najnowsza definicja NIZP-PZH, przedstawiona w 2014 r. wskazuje, że przypadek potwierdzony WZW C to osoba spełniająca co najmniej jedno z następujących kryteriów laboratoryjnych (*PZH 2014a*):

- wykrycie kwasu nukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C w surowic krwi (HCV RNA);
- wykrycie antygenu rdzeniowego wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV-core);
- wykazanie obecności swoistych przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (anty-HCV), potwierdzone testem potwierdzającym na obecność przeciwciał (np. immunoblot) u osób starszych niż 18 miesięcy, bez dowodu zwalczenia zakażenia.

Zgodnie z wynikami najnowszego badania dotyczącego rozpowszechnienia genotypów HCV w Polsce w latach 2003-2012, przeprowadzonego w populacji 14 651 pacjentów z 22 placówek zajmujących się diagnozą WZW C, genotyp 1 występuje u 79,4% chorych (*Panasiuk 2013*).

Wg danych Polskiej Grupy Ekspertów HCV, około 200 tys. dorosłych mieszkańców Polski wymaga pilnego zdiagnozowania i leczenia zakażeń HCV. Szacunkowa liczba chorych zdiagnozowanych w okresie dostępności terapii zakażeń HCV wynosi około 30 tys., co oznacza wskaźnik rozpoznawalności na poziomie 15% (*Halota 2014, Halota 2015*).

Koinfekcja HCV z HIV oraz HBV

Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C mogą współwystępować z infekcją wirusem HIV. Sytuację taką określa się mianem koinfekcji. Szacuje się, że wśród zakażonych wirusem HIV w Polsce ok. 60-70% osób nadkażonych jest HCV (*Inglot 2007*).

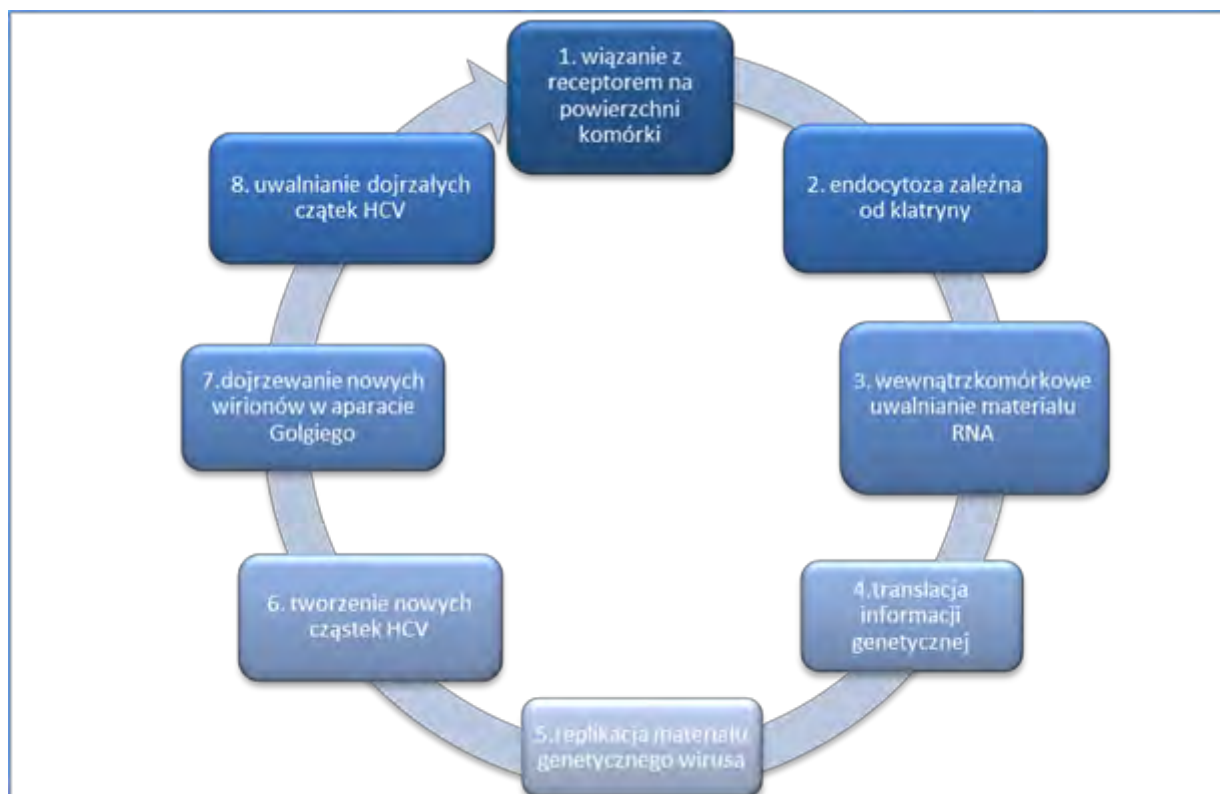
Analogicznie do zakażenia HIV, możliwe jest również współwystępowanie infekcji HCV oraz wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV – z ang. *hepatitis B virus*). Meldunki epidemiologiczne PIZP-PZH wskazują, że łączne zakażenie wirusami zapalenia wątroby B oraz C wykryto w roku 2012 u 33 osób, natomiast w roku 2013, u 35 chorych (*PZH 2013*).

Zarówno zakażenie HIV jak i HBV prowadzi do rozwoju odrębnych stanów klinicznych, wiodących do ciężkich powikłań i niezależnie obciążających rokowanie chorych. Koinfekcje innymi od HCV patogenami stanowią poważny problem, ponieważ poza wspomnianymi wyżej konsekwencjami, ograniczają dostępne opcje terapeutyczne i utrudniają leczenie WZW typu C.

1.2.3. Przebieg kliniczny zakażenie HCV oraz jego powikłania

Po wnikięciu do organizmu, okres inkubacji wirusa zapalenia wątroby typu C wynosi 15-150 dni, średnio 40-50 dni. Cykl życiowy wirusa nie został jeszcze wystarczająco dokładnie zbadany, zasadnicze etapy replikacji wirusa zilustrowano na poniższym wykresie (*Fukasawa 2010*).

Wykres 2. Etapy cyklu życiowego wirusa zapalenia wątroby typu C (wg Fukasawa 2010).



Z powodu silnego związku pomiędzy metabolizmem cholesterolu, kwasów tłuszczowych oraz replikacją wirusowego RNA, głównym narządem, w którym dochodzi do produkcji nowych cząstek wirusowych jest wątroba (Budkowska 2009). W miarę postępu infekcji dochodzi do wytworzenia przeciwciał specyficznych wobec antygenów wirusa, co następuje po około 4 tygodniach od momentu zakażenia (Czepiel 2008). U większości chorych, w ponad 70% przypadków, przebieg ostrej fazy zakażenia jest bezobjawowy (Mertens 2010). Od 10 do 30% chorych odczuwa objawy niecharakterystyczne, takie jak niestrawność, objawy grypopodobne, bóle mięśniowo-stawowe lub łagodne stany podgorączkowe. Żółtaczka występuje u około co trzeciego chorego. Rozwojowi procesu zapalnego towarzyszy pojawienie się biochemicznych wskaźników uszkodzenia wątroby, aktywność aminotransferazy alaninowej wzrasta ponad 10-krotnie powyżej górnej granicy normy tego parametru. Ostre zakażenie może przybrać postać piorunującą, zdarza się to jednak wyjątkowo rzadko (Czepiel 2008).

Zakażenie HCV może zakończyć się eliminacją wirusa z ustroju albo, częściej, przybrać charakter przewlekły, co zdarza się aż u 70-80% chorych. Postać przewlekła zakażenia przez wiele lat nie daje objawów klinicznych lub wywołuje jedynie pogorszenie ogólnego samopoczucia (np. uczucie zmęczenia), rzadko natomiast występują objawy dyspeptyczne lub świąd skóry (Czepiel 2008).

Wśród pacjentów chorujących na przewlekłe WZW typu C z biegiem czasu znaczny odsetek osób rozwija pozawątrobowe objawy infekcji (Zignego 2007). Co najmniej jedną pozawątrobową manife-

stację choroby obserwuje się u około 76% chorych na przewlekłe WZW typu C (*Stefanova-Petrova 2007*). Objawy obserwowane u powyżej 10% chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Pozawątrobowe manifestacje przewlekłego WZW typu C (Stefanova-Petrova 2007, zmodyfikowane).

Objaw	Odsetek chorych
Zmęczenie	59,6%
Zajęcie nerek	25,0%
Cukrzyca typu 2	22,8%
Parestezje	19,9%
Ból stawów	18,4%
Plamica	17,6%
Zwłóknienie płuc	15,4%
Zaburzenia funkcji tarczycy	14,7%
Objaw Raynaud'a	11,8%

Oprócz subiektywnego odczucia przewlekłego zmęczenia, część chorych odnotowuje ograniczenia funkcji poznawczych, dodatkowo utrudniające realizowanie ich ról społecznych.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C prowadzi do rozwoju szeregu powikłań, takich jak marskość wątroby z jej następstwami oraz rak wątrobowokomórkowy. Szacuje się, że po 20-25 latach trwania choroby marskość wątroby rozwija się u 5-20% pacjentów (*Juszczak 2014*) (p. niżej).

Z uwagi na swój charakter oraz czas trwania, objawy przewlekłego WZW C wywierają znaczny negatywny wpływ na jakość życia chorych w porównaniu do osób bez infekcji HCV. Jest to spowodowane zarówno pogorszeniem czynności wątroby, rozwojem marskości oraz raka wątrobowokomórkowego, jak również subiektywnym poczuciem choroby (*Spiegel 2005*). Szacuje się, że blisko 95% QALY związanych z WZW typu C dotyczy chorych w zaawansowanych stadiach choroby, co w szczególności podkreśla rolę wczesnego jej wykrywania oraz jak najszybszego skutecznego leczenia (*Guttmeling 2006, Muhlberger 2009*).

Przed wystąpieniem powikłań, wczesne stadia zawiązania przewlekłego WZW typu C wiążą się z koniecznością stałego monitorowania stanu zdrowia chorego, co jest źródłem wydatków dla systemu ochrony zdrowia. Oszacowany na podstawie ankiety koszt obserwacji i leczenia przewlekłego

WZW typu C przed wystąpieniem marskości, przedstawiony przez autorów publikacji *Orlewska 2003*, wyniósł 4153 zł w przeliczeniu na jednego pacjenta na rok.

1.2.3.1. Powikłania przewlekłego zakażenia HCV

1.2.3.1.1. Marskość wątroby

Marskość wątroby jest stanem, w którym postępujący proces zapalny doprowadził do przebudowy histologicznej oraz utraty czynnego miększu wątroby (*Juszczuk 2014*). Szacuje się, że ryzyko rozwoju tego ciężkiego powikłania, w zależności od przebiegu choroby, waha się od 10% w przeciągu 10 lat łagodnej infekcji do 100%, jeżeli rozwija się ciężka postać zakażenia HCV. Istnieje szereg czynników, których współistnienie wiąże się z szybszą progresją WZW C do marskości wątroby. Szczegółową ich listę przedstawiono w poniższej tabeli (*Juszczuk 2014*).

Tabela 2. Czynniki ryzyka szybkiej progresji WZW do marskości wątroby (*Juszczuk 2014*).

L.p.	Czynnik ryzyka
1.	alkohol
2.	płeć męska
3.	zakażenie po 40. roku życia
4.	nadwaga i otyłość
5.	palenie papierosów
6.	zwiększenie stężenia żelaza
7.	stłuszczenie wątroby
8.	zakażenie genotypem 3
9.	cukrzyca
10.	zakażenie HBV lub HIV
11.	zakażenie związane z przetoczeniem krwi

Progresja zmian wątrobowych do marskości narządu powoduje szereg następstw klinicznych. Początkowo, gdy zmiany te nie są jeszcze wystarczająco zaawansowane, wyróżnić można stan kliniczny określany mianem **wyrównanej marskości wątroby**. Wiąże się on z pogorszeniem czynności narządu stwierdzanym w badaniach laboratoryjnych, bez poważnych implikacji klinicznych, wymagający jednak wzmożonej kontroli.

Dalsza postępująca przebudowa histologiczna narządu prowadzi do zmian czynnościowych. Rozwój klinicznych powikłań takiej przebudowy określa się jako **niewyrównaną marskość wątroby** (p. niżej).

Przemiany strukturalne mięszu wątroby polegają na postępującym włóknieniu z utrudnieniem przepływu krwi w obrębie krążenia wrotnego, wiodącym do rozwoju nadciśnienia wrotnego, co z kolei sprzyja powstawaniu żyłaków przełyku obarczonych wysokim ryzykiem krwawienia oraz zgonu (*Juszczik 2014*).

Przebudowa histologiczna polega również na powstawaniu patologicznych połączeń pomiędzy krążeniem wrotnym oraz systemowym. Powstały w ten sposób przeciek krwi, która w warunkach fizjologicznych poddawana jest detoksykacji w mięszu wątroby, umożliwia przedostawanie się toksyn do krążenia systemowego, przyczyniając się do rozwoju encefalopatii wątrobowej (*Juszczik 2014*).

Utrata czynnego mięszu wątroby wiąże się także z upośledzeniem funkcji anabolicznych tego narządu. Zmniejszona synteza białek (w tym albumin oraz czynników krzepnięcia) prowadzi do powstawania obrzęków, wodobrzusza oraz zwiększonego ryzyka krwawień.

Kliniczne oraz laboratoryjne wyznaczniki czynności wątroby pozwalają na określenie stopnia zaawansowania choroby według klasyfikacji Child-Pugh. Szczegółowe kryteria skali niewydolności wątroby wg Child-Pugh zestawiono w poniższej tabeli (*Juszczik 2014*).

Tabela 3. Klasyfikacja Child-Pugh niewydolności wątroby (*Juszczik 2014*).

Parametr	Punktacja wg stopnia nieprawidłowości		
	1	2	3
encefalopatia	nie ma	stopnie 1-2	stopnie 3-4
wodobrzusze	nie ma	umiarkowane	napięte
bilirubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
albumina (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
czas protrombinowy (s ponad normę)	1-4	5-10	>10
łączna punktacja: stadium	5-6: A ↓	7-9: B ↓	10-15: C ↓
czynność wątroby	marskość wyrównana	marskość niewyrównana, wskazanie do przeszczepu wątroby	

Wynik 5 lub 6 punktów wg powyższych kryteriów pozwala sklasyfikować chorego w stadium A, oznaczającym wyrównaną marskość wątroby. Natomiast wynik 7 i więcej punktów oznacza marskość niewyrównaną, ze wskazaniami do przeszczepu wątroby (stadia B oraz C).

Każde z wymienionych wcześniej powikłań marskości może stać się przyczyną długotrwałych hospitalizacji, często wielokrotnych, pociągających za sobą konieczność kosztownej terapii (*Juszczik 2014*). Polskie szacunki, przeprowadzone przez autorów publikacji *Orlewska 2003* wskazują, że rozwój mar-

skości w stadium wyrównanym generuje roczny koszt na poziomie 1919 zł/pacjenta, natomiast wystąpienie marskości niewyrównanej znacznie podnosi roczne koszty bezpośrednie, aż do poziomu 38 213 zł/pacjenta (*Orlewska 2003*). Koszty związane z wykonaniem przeszczepu opisane zostały razem z metodami terapii raka wątrobowokomórkowego.

1.2.3.1.2. Rak wątrobowokomórkowy

Osobnym powikłaniem przewlekłego zapalenia wątroby typu C, jest rozwój **raka wątrobowokomórkowego** (HCC, z ang. *hepatic cell carcinoma*). Toczący się w wątrobie przewlekły proces zapalny, związany z przebudową marską narządu, może prowadzić do kumulacji błędów w materiale genetycznym dzielących się komórek, a przez to do procesu nowotworzenia. Ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego jest zależne od czasu trwania WZW typu C. Wśród chorych z marskością roczna częstość rozwoju HCC szacowana jest na 1 do 2% (*Juszczuk 2014*).

HCC nie powoduje specyficznych objawów, dlatego wykrywany jest on najczęściej podczas przesiewowych badań u osób ze stwierdzoną marskością wątroby. Klinicznie HCC może objawiać się pod postacią bólu brzucha lub postępującego wyniszczenia. W badaniach laboratoryjnych ocenia się poziom α -fetoproteiny (AFP), której zwiększone > 400 ng/ml stężenie wiąże się z prawdopodobieństwem rozpoznania HCC na poziomie $> 90\%$. Rozpoznanie stawia się na podstawie wyników badań obrazowych oraz zwiększonego stężenia AFP w surowicy (*Juszczuk 2014*).

Podstawową metodą leczenia raka wątrobowokomórkowego jest resekcja wątroby. Jeżeli zabieg osiąga doszczętność onkologiczną, 3-letnie przeżycie bez wznowy osiągnęte są u 46-65% chorych. W przypadku określonej grupy chorych, spełniających tzw. kryteria mediolańskie, w leczeniu stosuje się przeszczepienie wątroby. Jeżeli chory dyskwalifikowany jest od radykalnego leczenia operacyjnego, włączane jest leczenie paliatywne – stosowane są techniki kriochirurgiczne, termoablacja lub wstrzykiwanie alkoholu do guza. Leczenie paliatywne obejmuje również chemioterapię, najczęściej według schematu DCF (doksorubicyna, cisplatyna, fluorouracyl) (*PUO 2009*).

Leczenie raka wątrobowokomórkowego, podobnie jak przewlekłej niewydolności wątroby, jest procesem kosztownym. Roczne wydatki związane z leczeniem HCC oszacowane przez autorów publikacji *Orlewska 2003* wyniosły w przeliczeniu na chorego 39 518 zł.

Szczególną formą terapii marskości oraz HCC jest przeprowadzenie przeszczepienia wątroby. W przypadku takiego postępowania należy rozgraniczyć pierwszy rok leczenia, w czasie którego wykonywany jest zabieg przeszczepienia, oraz dalsze lata obserwacji i leczenia immunosupresyjnego. Koszty bezpośrednie związane z przeszczepieniem narządu przedstawione w opracowaniu *Orlewska*

2003 wyniosły 200 800 zł, natomiast kolejne lata wiązały się z wydatkami na poziomie 33 600 zł w przeliczeniu na chorego na rok (*Orlewska 2003*).

1.2.3.1.3. Inne powikłania

Niezależną grupę powikłań przewlekłej infekcji HCV stanowią choroby autoimmunologiczne i związane z powstawaniem kompleksów immunologicznych. W związku z długotrwałym przebiegiem oraz aktywacją układu immunologicznego, w trakcie WZW typu C dochodzić może do produkcji szeregu przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wirusa. Przykładem rozwoju takich powikłań są krio-globulinemia występująca u 40-90% chorych z przewlekłą infekcją HCV oraz trombocytopenia obserwowana u ponad 30% chorych (*Stefanova-Petrova 2007, Juszczyk 2014*).

1.2.3.2. Rokowanie w przewlekłym WZW typu C

Zgon związany z infekcją HCV spowodowany może być bezpośrednio niewydolnością wątroby, następstwami marskości tego narządu lub też wynikać z rozwoju HCC. Śmiertelność spowodowana rozwojem nadciśnienia wrotnego, niewydolności wątroby lub HCC wśród chorych z marskością na tle infekcji HCV szacowana jest na 2 do 5% rocznie (*Czepiel 2008*).

1.2.4. Diagnostyka zakażenia

1.2.4.1. Laboratoryjna diagnostyka zakażenia HCV

Diagnostyka zakażenia HCV bazuje na metodach służących detekcji przeciwciał przeciwko antygenom wirusa, jego materiału genetycznego oraz ocenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi pacjenta. Przeciwciała przeciwko antygenom HCV pojawiają się w surowicy krwi średnio 3 do 8 tygodni po zakażeniu, około 30 dni po wystąpieniu materiału RNA wirusa we krwi (*Czepiel 2008*). Możliwe jest jednak, że pojawią się one później, lub też nie zostaną w ogóle wytworzone (*Halota 2014*). Do wykrywania przeciwciał anti-HCV stosowane są testy immunoenzymatyczne ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Obecnie wykorzystywana jest ich trzecia generacja, pozwalająca osiągnąć czułość i swoistość na poziomie 99%. W metodzie tej używa się antygenów rdzeniowych wirusa oraz ≥ 2 antygenów jego białek niestrukturalnych. Wcześniejsze generacje tego testu cechowały się niższą czułością – 46% oraz 60% odpowiednio dla pierwszej oraz drugiej generacji (*Czepiel 2008*).

Samo stwierdzenie obecności przeciwciał anti-HCV nie jest wystarczające do rozpoznania aktywnego zakażenia, gdyż występują one również u osób, które wcześniej przebyły infekcję. Zasadnicze znaczenie ma w tej sytuacji oznaczenie we krwi materiału genetycznego HCV. RNA wirusa jest najwcześniej pojawiającym się markerem zakażenia, obecnym już po upływie 1-2 tygodni od momentu zakażenia.

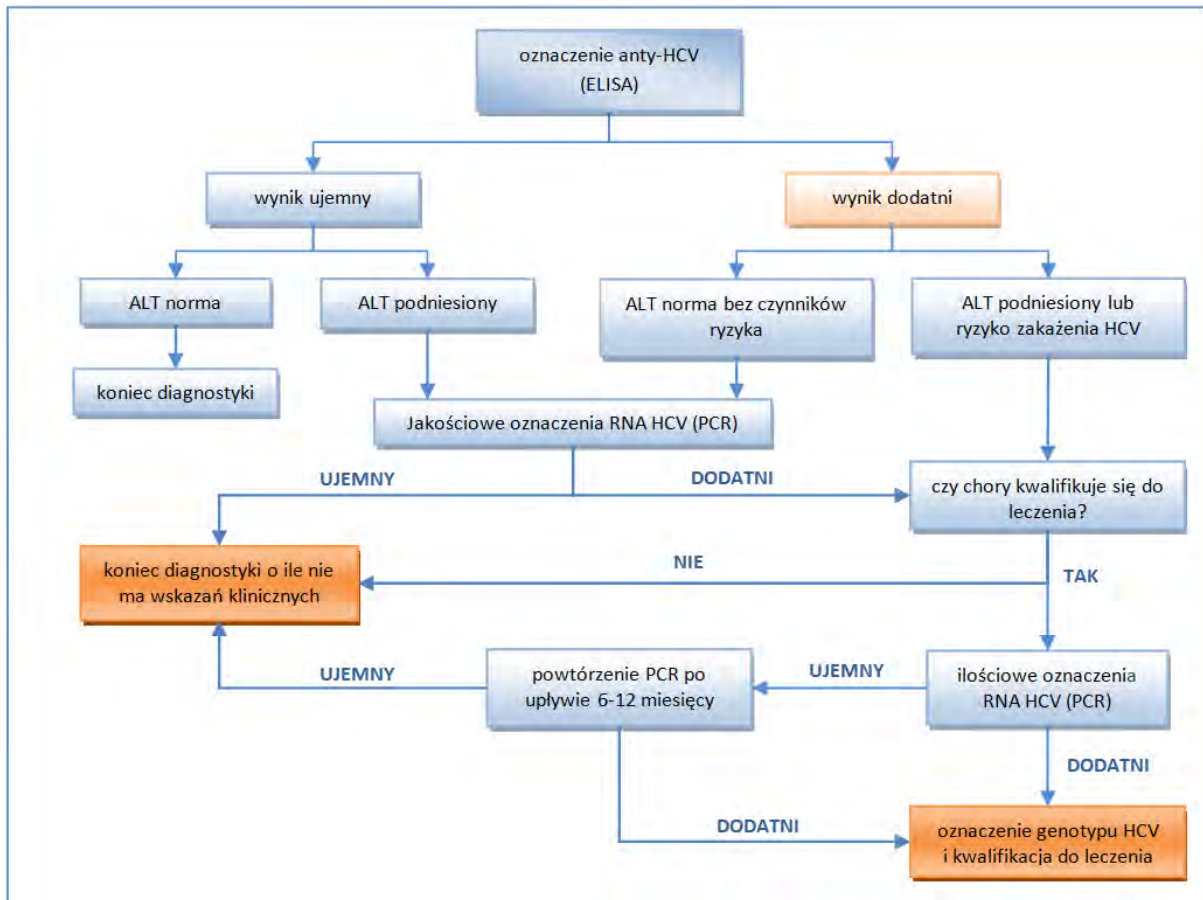
Do oznaczeń tego typu materiału najczęściej stosuje się metodę RT-PCR (z ang. *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*), która cechuje się wysoką swoistością, na poziomie 98% (Czepiel 2008).

Ilościowa ocena kopii wirusa jest również niezbędna do oceny skuteczności leczenia przeciwwirusowego. Do tego typu oznaczeń wykorzystać można, oprócz metody RT-PCR, tzw. metodę bDNA (z ang. *branched DNA*) opartą na technikach hybrydyzacji materiału genetycznego wirusa (Czepiel 2008). Utrzymywanie się HCV RNA w surowicy, tkance wątrobowej lub komórkach jednojądrzastych krwi przez okres powyżej 6 miesięcy jest warunkiem niezbędnym dla rozpoznania przewlekłego schorzenia wątroby o etiologii HCV (Halota 2014).

Obserwowany u chorych na WZW C wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi (ALT) jest wyrazem uszkodzenia hepatocytów. Wzrost tego parametru biochemicznego jest jednym z wyznaczników aktywności procesu chorobowego, sięgającym często powyżej 10-krotnej wartości górnej granicy normy (Czepiel 2008). Należy jednak podkreślić, że wzrost aktywności ALT nie wpływa na decyzje terapeutyczne (Halota 2014).

Algorytm diagnostyczny postępowania przy podejrzeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C przedstawia poniższy wykres (Juszczak 2014).

Wykres 3. Schemat algorytmu postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu WZW typu C (Juszczak 2014).



W pierwszym etapie diagnostyki przeprowadzany jest test na obecność przeciwciał skierowanych wobec antygenów HCV. W zależności od wyniku oraz poziomów osoczkowych ALT podejmowana jest decyzja o zakończeniu diagnostyki, lub też poszerzeniu jej o jakościowe oznaczenie materiału RNA wirusa. Jeżeli zakażenie zostało potwierdzone, wykonywany jest u chorego ilościowy test na obecność HCV RNA, niezbędny dla określenia planu postępowania leczniczego (Juszczak 2014).

1.2.4.2. Zmiany histologiczne w wątrobie

Zmiany histologiczne obserwowane w wątrobie w przebiegu infekcji HCV są podobne zarówno w fazie ostrej, jak i przewlekłej. Obejmują one nacieki zapalne, postępujący proces włóknienia oraz zmiany degeneracyjne hepatocytów. Topografia zmian zapalnych wiąże się z fazą WZW – w ostrej dominują zmiany zrazikowe, natomiast w przewlekłej bardziej nasilone są zmiany w przestrzeniach wrotnych (z ang. *portal inflammation*) (Czepiel 2008). Nacieki w przebiegu przewlekłego WZW C mają charakter głównie limfocytarny z towarzyszącymi ogniskami martwicy (z ang. *necro-inflammation*). Proces włóknienia rozpoczyna się na ogół w okolicach przestrzeni wrotnych, prowadząc ostatecznie do powstawania włóknistych przegród pomiędzy poszczególnymi przestrzeniami wrotnymi (Guido 2011).

Ocena zmian histologicznych wątroby prowadzona jest w oparciu o badanie mikroskopowe preparatów uzyskanych w trakcie biopsji narządu. Badanie ma na celu ustalenie stopnia nasilenia aktywności procesu martwiczo-zapalnego (z ang. *grading*) oraz określenie stopnia zaawansowania procesu włóknienia (z ang. *staging*). Istnieją różne skale, pozwalające na liczbową ocenę wyżej wymienionych cech obrazu histopatologicznego. Obecnie najczęściej stosowane są trzy systemy:

- Metavir;
- Scheuer'a;
- Ishak'a.

Pierwszą z opisywanych skal, Metavir, stworzono specjalnie w celu oceny przewlekłego zakażenia HCV. Stopień aktywności choroby jest w tym systemie oceniany przy użyciu algorytmu uwzględniającego obraz martwicy kęsowej oraz płacikowej. Jako wynik otrzymać można jeden z trzech stopni ciężkości choroby: A1 – łagodny, A2 – umiarkowany oraz A3 – ciężki. Niezależnie oceniany jest stopień włóknienia narządu, w skali od 0 do 4 punktów. Stadium F1 oznacza włóknienie przestrzeni wrotnych bez powstawania przegród, F2 – pojedyncze, natomiast F3 – liczne przegrody włókniste, najwyższy stopień – F4 oznacza marskość wątroby (*Guido 2011*).

Druga z przedstawionych skal, opracowana przez Scheuer'a w roku 1991, była pierwszym systemem obejmującym odrębną ocenę włóknienia oraz zmian o charakterze zapalno-martwiczym. Stopień aktywności choroby jest w tym systemie oceniany jako pochodna obrazu zmian stwierdzanych w obrębie przestrzeni wrotnych oraz całych płacików wątroby, w skali 0 do 4 punktów. Analogicznie, stopień zaawansowania choroby oceniany jest poprzez analizę rozległości obrazu włóknienia, podobnie jak w skali Metavir, od 0 do 4 punktów (*Guido 2011*).

Ostatnim z prezentowanych w niniejszym opracowaniu systemów oceny histopatologicznej jest klasyfikacja Ishaka. Obejmuje ona szczegółową ocenę zmian martwiczych, wyróżniając martwicę kęsovą, zlewną, ogniska nekrozy oraz apoptozy jak również stan zapalny okołowrotny. Każdy z tych elementów oceniany jest niezależnie w skali 0 do 4 (a w przypadku martwicy zlewniej 0 do 6 punktów), po czym wynik jest sumowany. Dodatkowo, w skali 0 do 6 punktów oceniany jest stopień włóknienia narządu. Szczegółowe kryteria punktowej oceny poszczególnych elementów obrazu histopatologicznego według skali Ishaka zestawione zostały w tabeli mieszczącej się w załączniku (*Guido 2011*).

1.2.5. Leczenie WZW C

Celem leczenia zakażenia WZW C jest trwałe zahamowanie replikacji wirusa, spowolnienie lub zatrzymanie zmian histologicznych występujących w wątrobie oraz normalizacja parametrów biochemicznych jej funkcji (*Halota 2010*). W terapii WZW typu C zastosowanie znajdują interferon α , pegy-

lowany interferon α -2a oraz pegylowany interferon α -2b, rybawiryna oraz inhibitory proteaz wirusowych. Połączenie terapii interferonem oraz rybawiryną nosi miano terapii dwulekowej, natomiast leczenie poszerzone o inhibitory proteaz nazywane jest terapią trójlekową (Halota 2014). Ocena wyniku leczenia opiera się na odsetku chorych uzyskujących negatywizację wirerii najczęściej ocenianą w 24 tygodnie po zakończeniu terapii, określaną mianem SVR (z ang. *sustained viral response*). Wyróżnia się również tak zwaną wczesną odpowiedź wirusową (EVR, z ang. *Early Viral Response*), ocenianą po 12 tygodniach leczenia oraz natychmiastową odpowiedź wirusową (RVR, z ang. *Rapid Viral Response*) ocenianą po 4 tygodniach leczenia. Definicje poszczególnych stanów zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Definicje stanów związanych z leczeniem WZW C (Halota 2010, Halota 2014).

Stan kliniczny	Definicja
SVR (z ang. <i>Sustained Viral Response</i>)	trwała odpowiedź wirusologiczna – brak RNA HCV (< 25 IU/ml) w surowicy po 24 tygodniach od zakończenia leczenia
RVR (z ang. <i>Rapid Viral Response</i>)	szybka odpowiedź wirusologiczna – wiremia niewykrywana (RNA HCV < 25 IU/ml) w 4 tygodniu terapii
EVR (z ang. <i>Early Viral Response</i>)	wczesna odpowiedź wirusologiczna – wiremia niewykrywalna (RNA HCV < 25 IU/ml) po 12 tygodniach leczenia
pEVR (z ang. <i>partial Early Viral Response</i>)	częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna – obniżenie wiremii po 12 tygodniach leczenia o co najmniej 2 log ₁₀ , i jej ustąpienie po 24 tygodniach leczenia
DVR (z ang. <i>Delayed Viral Response</i>)	późna odpowiedź wirusologiczna – RNA HCV < 25 IU/ml w 24 tygodniu leczenia u chorych, u których w 12 tygodniu terapii RNA HCV było wykrywalne
ETR (z ang. <i>End of Treatment Response</i>)	odpowiedź wirusologiczna na koniec leczenia – wiremia niewykrywalna (RNA HCV < 25 IU/ml) w momencie ukończenia terapii
chorzy bez odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Non-response</i>)	zawsze wykrywalne RNA HCV w trakcie leczenia
całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej (z ang. <i>null response</i>)	redukcja stężenia RNA HCV o < 2 log ₁₀ [100-krotnie] po 12 tygodniach terapii
częściowa odpowiedź na leczenie	redukcja stężenia RNA HCV o ≥ 2 log ₁₀ po 12 tygodniach terapii, ale zawsze wykrywalne RNA wirusa w trakcie leczenia
nawrót wiremii (z ang. <i>Relapse</i>)	niewykrywalne RNA HCV na końcu wcześniejszego leczenia, a następnie obecność wirusa HCV po jego zakończeniu
przełom wirusologiczny	niewykrywalne stężenie RNA HCV podczas okresu leczenia, lecz wykrywalne przed jego zakończeniem

1.2.5.1. Interferony

Interferony to rodzina cytokin występujących naturalnie w ludzkim organizmie, związanych z odpowiedzią układu immunologicznego na toczącą się infekcję wirusową. Choć dokładny mechanizm ich działania na wirusa zapalenia wątroby typu C nie został dokładnie zbadany, interferon alfa stanowi obecnie podstawowy lek stosowany w terapii infekcji HCV (Munir 2010, Juszczyk 2014). Ogólnie dzia-

łanie przeciwwirusowe interferonu alfa polega m.in. na aktywacji 2'-5' syntetazy oligoadenylowej (2'-5'OAS), białek Mx oraz RNA-zależnej kinazy białkowej R (PKR, z ang. *protein kinase R*), powodujących zahamowanie repikacji patogenu, oraz immunomodulacji (m.in. ekspresji cząsteczek MHC kl. I na powierzchni komórek czy aktywacji makrofagów) służącej wzmocnieniu odpowiedzi przeciwwirusowej (Caraballo Cortés 2011). Wyróżniamy trzy rodzaje interferonów: naturalny, rekombinowany i pegylowany (Halota 2004).

Niemodyfikowane cząsteczki interferonu alfa, dostępne pod postacią **naturalnego interferonu leukocytnego**, ciągle znajdują swoje zastosowanie w leczeniu przewlekłego WZW typu C, np. Alfaferon. Z badań klinicznych wynika, że ta postać interferonu w monoterapii wywołuje podobny efekt, co inne rekombinowane preparaty interferonów. Z kolei działania niepożądane w przebiegu leczenia Alfaferonem są rzadkie i mniej nasilone w porównaniu z innymi preparatami leku. W konsekwencji lek ten jest szczególnie wskazany do leczenia zakażonych HCV przy występowaniu przeciwwskazań takich jak cytopenie, depresja czy anoreksja (Halota 2004).

Istnieją również **rekombinowane postacie pegylowanego interferonu** alfa, 2a oraz 2b, różniące się od naturalnej cząsteczki nieznacznie zmienioną sekwencją aminokwasów. Choć działanie tych dwóch form interferonu uważa się za równie skuteczne w leczeniu infekcji HCV, istnieją doniesienia wskazujące na wyższą skuteczność uzyskiwaną w terapii interferonem alfa 2a (Munir 2010, Rumi 2010).

Interferon pegylowany (peg-IFN) to cząsteczka cytokiny sprzężona z glikolem polietylenowym, cechująca się dłuższym czasem półtrwania oraz lepszą od zwykłych interferonów dostępnością biologiczną. Dzięki cząsteczce glikolu lek dłużej utrzymuje się we krwi, a jego stężenie we krwi jest stabilniejsze (Czepiel 2008).

Według Polskiej Grupy Ekspertów HCV przeciwwskazania do leczenia HCV za pomocą interferonu stanowią:

- wywiad nadwrażliwości na interferony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- niewyrównana marskość wątroby;
- zapalenie wątroby lub inna choroba o etiologii autoimmunologicznej;
- stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu;
- pacjenci zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby;
- ciężka, zwłaszcza niestabilna choroba serca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją kardiologiczną;

- zespół metaboliczny, a zwłaszcza trudna do opanowania cukrzyca, której utrudnione kontrowanie zostało potwierdzone konsultacją endokrynologiczną;
- depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze udokumentowane badaniem psychiatrycznym;
- choroby tarczycy przebiegające z nieprawidłowymi wartościami TSH;
- niedokrwistość;
- małopłytkowość < 90000/ μ l;
- bezwzględna liczba neutrofilów < 1500/ μ l (*Halota 2014, Halota 2015*).

Polska Grupa Ekspertów HCV wymienia także kryteria nietolerancji interferonu, na które składają się:

- nadwrażliwość na interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- schorzenie autoimmunologiczne;
- zaostrzenie istniejącej uprzednio choroby towarzyszącej;
- obniżenie wyjściowej masy ciała o więcej niż 20%;
- depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze;
- nieprawidłowe wartości TSH/zaburzenia czynności tarczycy;
- stężenie hemoglobiny < 8,5 mg%;
- małopłytkowość < 50 000/ μ l;
- bezwzględna liczba neutrofilów < 500/ μ l (*Halota 2014, Halota 2015*).

Przeciwwskazania do stosowania interferonów można podzielić na bezwzględne i względne. Najnowsze wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia z 2014 r. przedstawiają następującą klasyfikację:

- bezwzględne (ang. *absolute*):
 - niekontrolowana depresja lub psychoza;
 - niekontrolowane napady padaczkowe;
 - niekontrolowane choroby autoimmunologiczne;
 - niewyrównana marskość wątroby (\geq B7 wg Child-Pugh, a w przypadku koinfekcji HCV/HIV \geq B6);
 - ciąża lub brak możliwości stosowania antykoncepcji;
 - karmienie piersią;
 - ciężki współwystępujący stan medyczny, w tym ciężkie zakażenia;
 - słabo kontrolowane nadciśnienie, niewydolność serca czy cukrzyca;
 - przeszczep narządów litych (ang. *solid*) (z wyjątkiem biorców przeszczepu wątroby);
 - przewlekła obturacyjna choroba płuc;

- wiek < 2 lata;
- nadwrażliwość na leki wykorzystywane w leczeniu HCV;
- względne (ang. *relative*):
 - nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych: HB < 13 g/dl u mężczyzn i < 12 g/dl u kobiet, liczba neutrofilów < $1,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi < $90 \times 10^9/l$;
 - stężenie kreatyniny w surowicy > 1,5 mg/dl;
 - hemoglobinopatie (anemia sierpowata lub talasemia);
 - klinicznie istotna choroba wieńcowa;
 - nieleczona choroba tarczycy (*WHO 2014*).

Szczegółowe informacje na temat częstości przeciwwskazań do stosowania peg-IFN lub rybawiryny oszacowano w próbie *Talal 2013*. Badanie polegało na retrospektywnej analizie kartotek medycznych z bazy *General Electric Centricity*, w której w 2011 roku znajdowały się dane na temat 21 948 827 pacjentów otrzymujących opiekę medyczną od 18 927 świadczeniodawców na terenie Stanów Zjednoczonych. Ogółem przeciwwskazania do stosowania peg-IFN lub rybawiryny stwierdzono u 17,3% chorych z analizowanej populacji (45690 chorych) – najczęstszymi były: choroba dwubiegunowa (6,5%), niedokrwistość (5,9%) oraz ciąża (1,9%). Szczegółowe dane z badania przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 5. Częstości występowania poszczególnych przeciwwskazań do stosowania peg-IFN lub rybawiryny (Talal 2013).

Rodzaj przeciwwskazania	Liczba pacjentów z przeciwwskazaniami na końcu okresu obserwacji (N = 45690)			
	N	%	Standaryzowana częstość na 1000 osobo-miesiący	Średnia okresu obserwacji [miesiące]
Jakiegolwiek	7903	17,3%	5,5	35,7
1 przeciwwskazanie	6928	15,2%	4,8	35,3
2 przeciwwskazania	846	1,9%	0,6	38,2
3 przeciwwskazania	120	0,3	0,1	41,1
> 3 przeciwwskazania	9	0,1	0	41,2
Niekontrolowane napady padaczkowe w wywiadzie	28	0,1	0	37,8
Niewyrównana marskość wątroby	569	1,2	0,4	34,8
Retinopatia (umiarkowana do ciężkiej)	6	0	0	34,1
Ciężka depresja z przypadkami prób samobójczych	1	0	0	14,2

Liczba pacjentów z przeciwwskazaniami na końcu okresu obserwacji (N = 45690)				
Rodzaj przeciwwskazania	N	%	Standaryzowana częstość na 1000 osobo-miesiący	Średnia okresu obserwacji [miesiące]
Ostry zawał mięśnia sercowego	288	0,6	0,2	38,3
Hemoglobinopatie	69	0,2	0	36,1
Wiek (noworodki i dzieci)	232	0,5	0,2	35,4
Ostry zespół wieńcowy	59	0,1	0	41,9
Choroba dwubiegunowa	2985	6,5	2,1	33,7
Liczba neutrofilów < 750/mm ³	557	1,2	0,4	40,9
Liczba płytek krwi < 50000/mm ³	507	1,1	0,4	35,0
Stężenie hemoglobiny < 10 g/dl	2687	5,9	1,9	38,1
Przeszczep nerki w wywiadzie	149	0,3	0,1	44,0
Przeszczep w wywiadzie (z wyłączeniem nerek/wątroby)	2	0	0	25,6
Alergia na interferon lub rybawiryne	24	0,1	0	47,7
Ciąża [^]	858	1,9	0,6	33,4

[^] w przypadku ciąży u pacjentek zdarzenie mogło wystąpić więcej niż 1 raz.

1.2.5.2. Rybawiryna

Rybawiryna jest syntetycznym analogiem nukleozydowym, który wykazuje aktywność wobec wirusów RNA oraz DNA. Wykorzystywany jest on do terapii zakażenia HCV w połączeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2a, choć mechanizm ich wspólnego działania pozostaje nieznany. Monoterapia rybawiryną nie jest wskazana z uwagi na brak skuteczności w przeprowadzonych badaniach klinicznych (*ChPL Rebetol 2014*).

1.2.5.3. Nowe formy farmakoterapii WZW C

Peg-IFN α oraz rybawiryna nie są lekami specyficznymi wobec wirusa zapalenia wątroby typu C. Nową grupę substancji, tzw. STAT-C (z ang. *specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C*), stanowią leki wybiórczo działające na białka kluczowe dla replikacji HCV. Ich mechanizm działania obejmuje zarówno blokowanie proteaz wirusowych, jak również bezpośrednio hamowanie replikacji materiału genetycznego HCV (*TenCate 2010, Pawlowsky 2011*).

Proteaza serynowa NS3/4a jest enzymem, którego funkcją jest rozcinanie polipeptydu HCV na 4 białka niestrukturalne niezbędne dla prawidłowej replikacji genomu wirusa. Dodatkowym skutkiem dzia-

łania NS3/4a jest supresja wrodzonych mechanizmów obronnych gospodarza, poprzez degradację domen receptora Toll-IL-1 oraz promotorów stymulatorów IFN- β . Z tych powodów leki blokujące proteazę NS3/4a oprócz hamowania replikacji HCV, odblokowują naturalne mechanizmy immunologiczne (*TenCate 2010, Budkowska 2009*).

Drugim z potencjalnych celów dla STAT-C jest polimeraza NS5B. Jest to RNA-zależna polimeraza, odpowiedzialna za replikację materiału RNA HCV, a przez to krytyczny element, niezbędny dla cyklu życiowego wirusa (*TenCate 2010*). Obecnie trwają badania nad szeregiem leków, będących zarówno nukleozydowymi, jak i nienukleozydowymi inhibitorami tego enzymu. Działanie inhibitorów nukleozydowych opiera się na podobieństwie cząsteczki leku do substratu. Lek wiąże się w centrum katalitycznym enzymu, blokując jego czynność. Inhibitory nienukleozydowe wykazują odmienne działanie. Przyłączają się one do cząsteczki enzymu poza jego centrum katalitycznym, wywołują zmianę konformacji białka docelowego, modulując tym sposobem jego czynność (*TenCate 2010, Pawlowsky 2011*).

1.2.5.4. Schemat terapii przewlekłego WZW typu C

W przypadku przewlekłego WZW C standardem postępowania jest terapia przy pomocy dwóch leków: peg-IFN oraz rybawiryny, trwająca od 24 do 48 tygodni. Skuteczność terapii peg-IFN z rybawiryną w przypadku zakażenia innym niż typ 1 HCV wynosi do 78%, natomiast w przypadku typu 1 jest gorsza i wynosi do 55% (*Czepiel 2008*). W związku z pojawieniem się na rynku inhibitorów proteaz, takich jak telaprewir oraz boceprewir, powstała możliwość leczenia chorych na przewlekłe WZW typu C również przy pomocy terapii trójlekowej (*Halota 2011*).

Terapia dwulekowa – interferony z rybawiryną

Czas trwania terapii dwulekowej zależy od wielu czynników, między innymi genotypu HCV, wyjściowej wielkości wirerii, obecności marskości wątroby oraz odpowiedzi na stosowane leki. Szczegółowe dane dotyczące czasu trwania terapii przewlekłego WZW C przedstawia poniższa tabela (*Halota 2010, Halota 2011*).

Tabela 6. Czas leczenia przeciwwirusowego przewlekłego WZW C w terapii dwulekowej (*Halota 2010, Halota 2011*).

Czas trwania leczenia	Grupa chorych
16 tygodni	chorzy zakażeni HCV typu 2 lub 3, z niską wyjściową wirerią (RNA-HCV < 400 000 IU/ml), która nie jest wykrywana po 4 tygodniach terapii (RVR)
24 tygodnie	chorzy zakażeni HCV typu 2 lub 3, nie spełniający warunków terapii 16-tygodniowej chorzy zakażeni HCV typu 2 lub 3, kwalifikowani do ponownego leczenia po nieskutecznej

Czas trwania leczenia	Grupa chorych
	terapii 16-tygodniowej
	chorzy zakażeni HCV typu 1 lub 4, z niską wyjściową wiremią, która nie jest wykrywana po 4 tygodniach leczenia (RVR)
36 tygodni	chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3 kwalifikowani do ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 24-tygodniowej
48 tygodni	chorzy zakażeni typem 1 lub 4, nie spełniający warunków leczenia 24-tygodniowego, którzy uzyskują negatywną wirmię po 12 tygodniach leczenia (EVR)
	chorzy zakażeni typem 1 lub 4 kwalifikowani do ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 24-tygodniowej
72 tygodnie	chorzy zakażeni typem 1 lub 4, u których po 12 tygodniach leczenia wirmia obniża się co najmniej 100-krotnie, ustępując po 24 tygodniach leczenia (DVR)
	chorzy zakażeni genotypem 1 lub 4 HCV w czasie ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 48-tygodniowej, którzy uzyskują negatywną wirmię po 12 tygodniach leczenia (EVR)
	chorzy z wyrównaną marskością wątroby

Leczenie należy przerwać, jeżeli po 12 tygodniach terapii wirmia w surowicy nie zmniejszyła się o co najmniej 2 wartości logarytmiczne, lub po 24 tygodniach jeśli wirmia nadal jest wykrywalna pomimo zmniejszenia się o ponad 2 wartości logarytmiczne w czasie pierwszych 12 tygodni. Powtórne leczenie zakażenia HCV w razie wcześniejszego niepowodzenia prowadzić należy przy pomocy innych preparatów interferonu (*Halota 2010*).

Ponieważ osoby zakażone HCV narażone są na rozwój szeregu powikłań, konieczne jest w tej grupie prowadzenie systematycznych kontroli w kierunku wczesnego wykrywania raka wątrobowokomórkowego. W tym celu co 24 tygodnie należy wykonywać oznaczenia α -fetoproteiny (AFP, z ang. *alpha-fetoprotein*) oraz badanie USG wątroby.

Terapia trójlekowa – interferon z rybawiryną oraz inhibitorami proteaz

Terapia trójlekowa oparta jest na stosowaniu preparatów interferonu alfa łącznie z rybawiryną oraz telaprewirem, boceprewirem lub symeprewirem. Czas trwania terapii uzależniony jest od wykorzystywanego inhibitora proteaz oraz statusu wcześniejszego leczenia chorych na przewlekłe WZW typu C (*Halota 2014*).

Terapia trójlekowa z boceprewirem poprzedzona jest zawsze 4-tygodniową fazą wprowadzającą, w czasie której chorzy otrzymują preparat interferonu alfa z rybawiryną. Dalszy schemat leczenia podyktowany jest statusem wcześniej zastosowanego leczenia (brak wcześniejszej terapii, brak jej skuteczności lub częściowa odpowiedź). Szczegółowe sposoby leczenia przewlekłego WZW typu C podsumowuje poniższy wykres.

Wykres 4. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem boceprewiru (ChPL Victrelis 2015).

nieleczeni	RNA-HCV (-) w 8 i 24 tyg.	peg-IFN alfa + rybawiryna	boceprewir + peg-IFN alfa + rybawiryna	
	RNA-HCV (+) w 8 tyg., (-) w 24 tyg.	peg-IFN alfa + rybawiryna	boceprewir + peg-IFN alfa + rybawiryna	peg-IFN alfa + rybawiryna
leczeni nieskutecznie*		peg-IFN alfa + rybawiryna	boceprewir + peg-IFN alfa + rybawiryna	peg-IFN alfa + rybawiryna
marskość wątroby**		peg-IFN alfa + rybawiryna	boceprewir + peg-IFN alfa + rybawiryna	
			4 tyg.	28 tyg.
				36 tyg.
				48 tyg.

* RNA-HCV (-) w 8 i 24 tyg. oraz RNA-HCV (+) w 8 tyg., (-) w 24 tyg.;

** Czas trwania terapii trójlekowej wdrażanej po pierwszych 4 tygodniach terapii dwulekowej nie powinien być krótszy niż 32 tygodnie. Ze względu na narastające ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia produktem leczniczym Victrelis (zwłaszcza niedokrwistości), jeżeli pacjent źle toleruje leczenie, należy rozważyć możliwość zastąpienia schematu leczenia trójlekowego w 12 ostatnich tygodniach cyklu leczenia schematem dwulekowym.

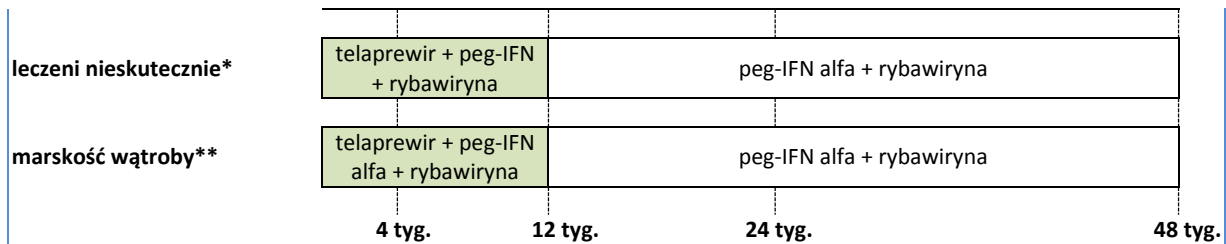
Zasady przerywania leczenia:

- Jeśli w 8. tygodniu leczenia u pacjenta stwierdza się wynik pomiaru kwasu rybonukleinowego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV RNA) wynoszący co najmniej 1000 j.m./ml, należy w 8. tygodniu leczenia przerwać stosowanie trzylekowego schematu leczenia.
- Jeśli w 12. tygodniu leczenia u pacjenta stwierdza się wynik pomiaru HCV RNA wynoszący co najmniej 100 j.m./ml, należy w 12. tygodniu leczenia przerwać stosowanie trzylekowego schematu leczenia.
- Jeśli w 24. tygodniu leczenia u pacjenta potwierdzono wykrywalny pomiar HCV RNA, należy w 24. tygodniu przerwać stosowanie trzylekowego schematu leczenia.

Terapia trójlekowa z zastosowaniem telaprewiru, w odróżnieniu od przedstawionej wcześniej strategii, nie wymaga wstępnej fazy leczenia. Niezależnie od grupy chorych, leczenie telaprewirem prowadzi się łącznie z rybawiryną oraz interferonem przez pierwszych 12 tygodni, a następnie kontynuuje przy pomocy interferonu z rybawiryną (Halota 2011). Szczegółowe schematy leczenia przy użyciu telaprewiru, w zależności od grupy chorych, prezentuje poniższy wykres.

Wykres 5. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem telaprewiru (ChPL Incivo 2015).

nieleczeni nawrót po leczeniu	RNA-HCV (-) w 4. lub 12. tyg.	telaprewir + peg-IFN + rybawiryna	peg-IFN alfa + rybawiryna
	RNA-HCV (+) w 4. lub 12. tyg.	telaprewir + peg-IFN + rybawiryna	peg-IFN alfa + rybawiryna



* dorośli pacjenci wcześniej leczeni z częściową odpowiedzią lub całkowitym brakiem odpowiedzi;

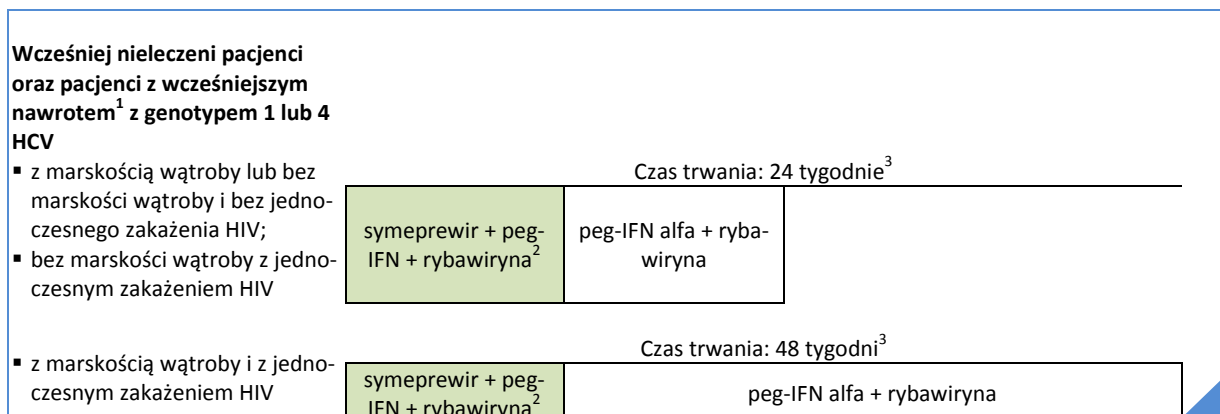
** niezależnie od tego, czy RNA HCV jest niewykrywalne (cel niewykryty) w tygodniach 4. lub 12.

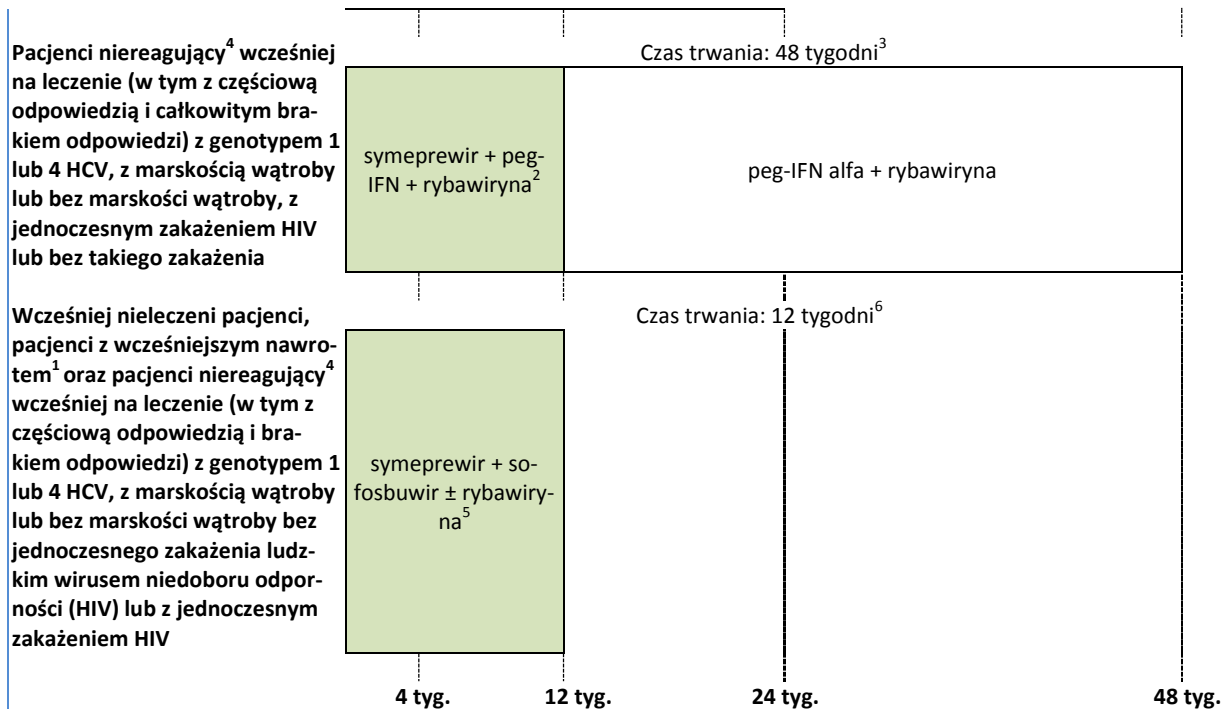
Zasady przerywania leczenia:

- Jest mało prawdopodobne, że u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną nastąpi trwała odpowiedź wirusologiczna (ang. *sustained virologic response*, SVR) i dlatego zaleca się, aby pacjenci z RNA HCV > 1 000 j.m./ml w tygodniu 4. lub tygodniu 12. przegrali leczenie.
- U pacjentów wcześniej niereagujących na leczenie należy rozważyć wykonanie dodatkowego badania RNA HCV pomiędzy tygodniami 4. i 12. Jeśli stężenie RNA HCV wyniesie > 1 000 j.m./ml, należy przerwać leczenie produktem INCIVO, peginterferonem alfa oraz rybawiryną.
- U pacjentów leczonych w sumie przez 48 tygodni należy przerwać leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną, jeśli RNA HCV jest wykrywalne w 24. lub 36. tygodniu.

Terapia trójlekowa z wykorzystaniem symeprewiru trwa, w zależności od grupy pacjentów, 24 lub 48 tygodni. Krótszy schemat dawkowania można zastosować u chorych nieleczonych wcześniej oraz pacjentów z wcześniejszym nawrotem zakażenia genotypem 1 lub 4 wirusa HCV. Schemat 48-tygodniowy znajduje zastosowanie u pacjentów niereagujących wcześniej na leczenie, zakażonych genotypem 1 lub 4 wirusa HCV. **Warto zaznaczyć, że u chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem, można zastosować skojarzenie symeprewiru z sofosbuwirem i ewentualnie rybawiryną – tę ostatnią dołącza się na podstawie indywidualnej oceny klinicznej chorego.**

Wykres 6. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem symeprewiru (ChPL Olysio 2015).





¹ Pacjenci z nawrotem po wcześniejszej terapii interferonem (pegylowanym lub niepegylowanym), z rybawiryną lub bez rybawiryny;
² Rozważając zastosowanie terapii skojarzonej produktem OLYSIO z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z genotypem 1a HCV należy przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie polimorfizmu NS3 Q80K;
³ Zalecany czas leczenia pod warunkiem, że pacjent nie spełnia kryteriów przerwania leczenia;
⁴ Brak odpowiedzi po wcześniejszym leczeniu interferonem (pegylowanym lub niepegylowanym), z rybawiryną lub bez rybawiryny;
⁵ OLYSIO z sofosbuwirem należy stosować tylko u pacjentów, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem, a jednocześnie wymagają pilnego leczenia. Rybawirynę można włączyć na podstawie indywidualnej oceny klinicznej każdego pacjenta. Zalecany czas leczenia wynosi 12 tygodni. Dłuższy czas leczenia (do 24 tygodni) produktem OLYSIO z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) można rozważyć indywidualnie;
⁶ Żadne wytyczne przerwania leczenia nie dotyczą skojarzenia produktu Olysio z sofosbuwirem.

Zasady przerwania leczenia:

- *Przerywanie leczenia u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną; Terapia z peginterferonem alfa i rybawiryną:* Jest mało prawdopodobne, by pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia osiągnęli trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR), dlatego zaleca się przerwanie leczenia u tych pacjentów.
- progi wirerii RNA HCV, powyżej których należy przerwać leczenie (tj. wytyczne dotyczące przerywania leczenia):
 - Tydzień leczenia 4: RNA HCV ≥ 25 j.m./ml \rightarrow odstawić OLYSIO, peginterferon alfa i rybawirynę;
 - Tydzień leczenia 12: RNA HCV ≥ 25 j.m./ml \rightarrow odstawić peginterferon alfa i rybawirynę (leczenie produktem OLYSIO kończy się w tygodniu 12.); [zaleca się powtórny ocenę RNA HCV w razie gdy miano RNA HCV wynosi ≥ 25 j.m./ml po wcześniejszej niewykrywalności RNA HCV, by potwierdzić miano RNA HCV przed przerywaniem leczenia HCV];
 - Tydzień leczenia 24: RNA HCV ≥ 25 j.m./ml \rightarrow odstawić peginterferon alfa i rybawirynę; [zaleca się powtórny ocenę RNA HCV w razie gdy miano RNA HCV wynosi ≥ 25 j.m./ml po

wcześniejszej niewykrywalności RNA HCV, by potwierdzić miana RNA HCV przed przerwaniem leczenia HCV].

Terapia z parytaprewirem/rytonawirem/ombitaswirem i dazabuwirem

Szczegółowe schematy leczenia przy użyciu parytaprewiru/rytonawiru/ombitaswiru i dazabuwiru, w zależności od grupy chorych, prezentuje poniższa tabela:

Tabela 7. Zalecane produkty lecznicze do podawania w skojarzeniu z parytaprewirem /rytonawirem /ombitaswirem i czas trwania leczenia w określonych populacjach pacjentów (ChPL Viekirax 2015, ChPL Exviera 2015)

Populacja pacjentów	Leczenie*	Czas trwania leczenia
Genotyp 1b, bez marskości wątroby	dazabuwir + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir	12 tygodni
Genotyp 1b, z wyrównaną marskością wątroby	dazabuwir + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + rybawiryna*	12 tygodni
Genotyp 1a, bez marskości wątroby	dazabuwir + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + rybawiryna*	12 tygodni
Genotyp 1a, z wyrównaną marskością wątroby	dazabuwir + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + rybawiryna*	24 tygodnie
Genotyp 4, bez marskości wątroby	ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + rybawiryna	12 tygodni
Genotyp 4, z wyrównaną marskością wątroby	ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + rybawiryna	24 tygodnie

* U pacjentów z zakażeniem wirusem o nieznanym podtypie genotypu 1 lub z zakażeniem mieszanym genotypem 1, postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania w zakażeniu wirusem o genotypie 1a.

1.2.6. Samoistna eradykacja wirusa HCV

U niektórych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C może nastąpić samoistna eradykacja wirusa (z ang. *spontaneous viral clearance*), czyli eliminacja RNA HCV z surowicy i normalizacja aktywności aminotransferaz bez zastosowania leczenia. Czynniki predykcyjnymi dla spontanicznej eradykacji wirusa są m.in. polimorfizm IL28B, miano przeciwciał anty-HCV oraz wynik testu zmętnieniowego z siarczanem cynku (*Watanabe 2009, Watanabe 2011*).

1.3. Obecna praktyka kliniczna – programy lekowe leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

Terapia WZW typu C jest procesem długotrwałym oraz kosztownym. W takiej sytuacji istnienie programu terapeutycznego finansowanego ze środków publicznych jest dla większości chorych jedyną szansą na leczenie oraz uniknięcie negatywnych następstw zakażenia HCV.

Poniżej zaprezentowano kryteria włączenia, schematy dawkowania substancji czynnych oraz ograniczenia dotyczące pacjentów, przedstawione w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, pochodzące z załącznika B.2. zawierającego opis programu lekowego: „ Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”. Zamieszczono także opis programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”, który stanowi załącznika B.71. do powyższego obwieszczenia a w ramach którego dostępne będą produkty lecznicze Exviera (dazabuwir) i Viekirax (ombitaswir, parytaprewir, rytonawir). Należy jednak zaznaczyć, że program ten wchodzi w życie z dniem 1 lipca 2015 r., a więc w momencie składania wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Olysio nie był dostępną opcją leczenia pacjentów z WZW typu C z przeciwwskazaniami lub nietolerancją na leczenie interferonem (MZ 24/06/2015).

Tabela 8. Program lekowy „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” (MZ 24/06/2015).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 roku życia, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej; 2) obecność przeciwciał anti-HCV; 3) zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby. <p>U pacjentów z genotypem 2 i 3 można odstąpić od biopsji wątroby, uwzględniając wyniki badania elastograficznego.</p> <p>U pacjentów z genotypem 1 i 4 z marskością wątroby z nadciśnieniem wrotnym, hipersplenizmem, żylakami przełyku, naczyniakowatością wątroby, hemofilią i innymi skazami krwotocznymi po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego można odstąpić od biopsji wątroby i w ocenie nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględniać wynik badania elastograficznego.</p> <p>1.2. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy powyżej 3 roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby.</p> <p>2. U świadczeniobiorców w wieku od 3 do 18 roku życia stosuje się wyłącznie interferon pegylowany alfa-2b albo rekombinowany alfa-2b.</p> <p>3. Interferony pegylowane alfa w ramach programu</p>	<p>1. Interferon pegylowany alfa-2a</p> <p>1.1. Dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2a w terapii skojarzonej z rybawiryną lub w monoterapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 180 µg; 2) 135 µg - u świadczeniobiorców ze schyłkową niewydolnością nerek oraz u świadczeniobiorców wymagających zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego częściowej reedukacji dawki; 3) 90 µg – u świadczeniobiorców wymagających zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego częściowej redukcji dawki; 4) w przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwa jest redukcja dawki (interferonu lub rybawiryny) albo przerwanie leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <p>1.2. Dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z interferonem pegylowanym alfa-2a:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) genotyp 1 lub 4: <ol style="list-style-type: none"> a) 1000 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała poniżej 75 kg, b) 1200 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała równej lub powyżej 75 kg; 2) genotyp 2 lub 3 - 800 mg/dobę. <p>1.3. Czas terapii dla leczenia skojarzonego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) genotyp 1 lub 4: <ol style="list-style-type: none"> a) 48 tygodni, gdy po 12 tygodniach stwierdzono brak wirerii HCV RNA, 	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia interferonami (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie HCV RNA metodą ilościową; 2) morfologia krwi; 3) oznaczenie poziomu ALT; 4) proteinogram; 5) czas lub wskaźnik protrombinowy; 6) oznaczenie autoprzeciwciał; 7) oznaczenie poziomu TSH; 8) oznaczenie poziomu FT4 lub FT3; 9) oznaczenie poziomu kwasu moczowego; 10) oznaczenia poziomu mocznika i kreatyniny; 11) oznaczenie poziomu glukozy; 12) oznaczenie przeciwciał anti-HIV; 13) oznaczenie antygenu HBs; 14) USG jamy brzusznej; 15) biopsja wątroby - w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji; 16) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; 17) oznaczenie genotypu HCV u osób leczonych interferonami pegylowanymi; 18) w przypadku zakażenia genotypem 1a i rozważania terapii z symeprewirem badanie mutacji Q80K. <p>2. Monitorowanie leczenia interferonami (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) świadczeniobiorcy z genotypem 2 lub 3 leczeni interferonem alfa pegylowanym:

mogą być stosowane:

1) w monoterapii:

- a) u świadczeniobiorców dializowanych;
- b) u świadczeniobiorców przed i po przeszczepach narządowych;
- c) u świadczeniobiorców z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na rybawiryne;

2) w leczeniu skojarzonym z rybawiryną u świadczeniobiorców:

- a) nieleczonych uprzednio interferonami;
- b) z nawrotem zakażenia;
- c) u których terapia interferonem rekombinowanym alfa lub interferonem rekombinowanym alfa i rybawiryną okazała się nieskuteczna;
- d) przed i po przeszczepach narządowych;
- e) u których terapia interferonem pegylowanym innego typu okazała się nieskuteczna jedynie w przypadku obserwowanej progresji choroby.

3) w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i telaprewirem u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1

- a) wcześniej nieleczonych albo
- b) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej albo
- c) z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie) albo
- d) z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzy-

b) dopuszczalne jest leczenie przez 24 tygodnie, gdy stwierdzono:

- niskie wyjściowe miano wirusa ($\leq 800\,000$ j.m./ml) oraz
- brak wirerii HCV RNA w 4 tygodniu leczenia oraz
- brak wirerii HCV RNA w 24 tygodniu leczenia,

c) 72 tygodnie, gdy po 12 tygodniach leczenia wirerii HCV RNA obniża się o co najmniej 2 log₁₀ i zanika po 24 tygodniach leczenia;

2) genotyp 2 lub 3 - 24 tygodnie;

3) niezależnie od genotypu, przy współistniejącym zakażeniu HIV i HCV - 48 tygodni;

4) niezależnie od genotypu, przy współistniejącym zakażeniu HBV i HCV - 48 tygodni.

1.4. Leczenie należy przerwać u świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby do 2 stopnia włącznie w skali Scheuer'a, zakażonych genotypem 1 lub 4, u których:

- a) po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wirerii o minimum 2 log₁₀ względem wartości wyjściowej albo
- b) po 24 tygodniach terapii wirerii HCV RNA jest nadal wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad 2 log₁₀ względem wartości wyjściowej.

1.5. U świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby powyżej 2 stopnia w skali Scheuer'a lub manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV terapię kontynuuje się do 48 tygodni.

2. Interferon pegylowany alfa-2b

2.1. Dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2b w terapii skojarzonej z rybawiryną:

- 1) 1,5 µg/kg masy ciała / tydzień - świadczeniobiorcy powyżej 18 roku życia;
- 2) 60 µg/m² powierzchni ciała / tydzień - świadczeniobiorcy w wieku od 3 do 18 roku życia;
- 3) w leczeniu skojarzonym świadczeniobiorcom o różnej masie ciała można podać zalecaną dawkę interferonu pegylo-

a) w 1 dniu:

- oznaczenie poziomu ALT;
- morfologia krwi;
- próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;

b) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 tygodniu:

- oznaczenie poziomu ALT;
- morfologia krwi;

c) w 12 tygodniu:

- oznaczenie stężenia kreatyniny;
- oznaczenie poziomu kwasu moczowego;
- oznaczenie poziomu TSH;
- oznaczenie poziomu fT₄;
- oznaczenie poziomu GGT;
- oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej;
- oznaczenie stężenia kreatyniny;
- oznaczenie poziomu kwasu moczowego;
- oznaczenie poziomu TSH;
- oznaczenie poziomu fT₄;
- oznaczenie poziomu AFP;
- proteinogram;
- oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową;
- USG jamy brzusznej;

e) w 48 tygodniu - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową;

2) świadczeniobiorcy z genotypem 1 lub 4 leczeni interferonem alfa pegylowanym:

a) w 1 dniu:

- morfologia krwi;
- oznaczenie poziomu ALT;
- próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;

b) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48,

52, 56, 60, 64, 68, 72 tygodniu:

- morfologia krwi;

skaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu) albo e) z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne).

4) w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i boceprewirem u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1:

a) wcześniej nieleczonych albo

b) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej albo

c) z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie) albo

d) z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu) albo

e) z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne).

5) w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i symeprewirem u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1 lub 4 z wyłączeniem pacjentów zakażonych genotypem 1a u których stwierdza się muta-

nego alfa-2b określoną w pkt 1, stosując wstrzykiwacze lub fiolki o różnej mocy w połączeniu z rybawiryną w odpowiedniej dawce zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla interferonu pegylowanego alfa-2b;

4) w przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwa jest redukcja dawki (interferonu lub rybawiryny) albo przerwanie leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

2.2. Dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2b w monoterapii:

1) 0,5 µg/kg masy ciała / tydzień lub

2) 1,0 µg/kg masy ciała / tydzień. Szczegóły dotyczące dawkowania w tym przypadku określone są w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

2.3. Dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z interferonem pegylowanym alfa-2b - zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla interferonu pegylowanego alfa-2b.

2.4. Czas terapii dla leczenia skojarzonego:

1) genotyp 1 lub 4:

a) 48 tygodni, gdy po 12 tygodniach stwierdzono brak wirerii HCV RNA, b) dopuszczalne jest leczenie przez 24 tygodnie, gdy stwierdzono:

- niskie wyjściowe miano wirusa (< 600 000 j.m./ml) oraz

- brak wirerii HCV RNA w 4 tygodniu leczenia oraz

- brak wirerii HCV RNA w 24 tygodniu leczenia,

c) 72 tygodnie, gdy po 12 tygodniach leczenia wirurgia HCV RNA obniża się o co najmniej 2 log₁₀ i zanika po 24 tygodniach leczenia;

2) genotyp 2 lub 3 - 24 tygodnie;

3) niezależnie od genotypu, przy współistniejącym zakażeniu HIV i HCV - 48 tygodni.

- oznaczenie poziomu ALT;

c) w 4 tygodniu:

- oznaczenie HCV RNA metodą ilościową u świadczeniobiorców leczonych telaprewirem oraz (w genotypie 1) u świadczeniobiorców z wyjściową wirurią, poniżej 600 000 IU/ml;

d) w 8 tygodniu:

- oznaczenie HCV RNA metodą ilościową u osób leczonych boceprewirem;

e) w 12, 24, 36, 48, 60 tygodniu:

- oznaczenie stężenia kreatyniny;

- oznaczenie poziomu kwasu moczowego;

- oznaczenie poziomu TSH;

- oznaczenie poziomu fT4;

f) w 12 tygodniu - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową;

g) w przypadku leczenia telaprewirem u świadczeniobiorców wcześniej nie reagujących na terapię interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną należy wykonać dodatkowe oznaczenia HCV RNA metodą ilościową pomiędzy 4 a 12 tygodniem terapii trójskładnikowej;

h) w 24 tygodniu:

- oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową;

- oznaczenie poziomu AFP;

i) na zakończenie leczenia - w 24 albo 48, albo 72 tygodniu:

- oznaczenie poziomu GGT;

- oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej;

- oznaczenie stężenia kreatyniny;

- oznaczenie poziomu kwasu moczowego;

- oznaczenie poziomu TSH;

- oznaczenie poziomu fT4;

- oznaczenie poziomu AFP;

- proteinogram;

cję Q80K

- a) wcześniej nieleczonych albo
- b) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej albo
- c) z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie) albo
- d) z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu) albo
- e) z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne).

4. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia

interferonami pegylowanymi alfa:

- 1) przewlekłe zapalenie wątroby lub wyrównana marskość wątroby;
- 2) pozawątrobowa manifestacja zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym.

5. Interferony rekombinowane alfa w ramach programu mogą być stosowane:

- 1) w monoterapii:
 - a) u świadczeniobiorców dializowanych;
 - b) u świadczeniobiorców przed lub po przeszczepieniu

2.5. Leczenie należy przerwać u świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby do 2 stopnia włącznie w skali Scheuer'a, zakaźnych genotypem 1 lub 4, u których:

- a) po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wirerii o minimum 2 log₁₀ względem wartości wyjściowej albo
- b) po 24 tygodniach terapii wiremia HCV RNA jest nadal wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad 2 log₁₀ względem wartości wyjściowej.

2.6. U świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby powyżej 2 punktów w skali Scheuer'a lub manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV terapię kontynuuje się do 48 tygodni.

3. Interferon rekombinowany alfa-2a oraz interferon rekombinowany alfa-2b

3.1. Dawkowanie interferonu rekombinowanego alfa-2a oraz interferonu rekombinowanego alfa-2b w terapii skojarzonej z rybawiryną lub w monoterapii:

- 1) świadczeniobiorcy powyżej 18 roku życia – zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych;
- 2) świadczeniobiorcy od 3 do 18 roku życia (może być stosowany jedynie interferon rekombinowany alfa-2b) - 3 mln j.m./m² powierzchni ciała, 3 razy w tygodniu przez 24 lub 48 tygodni, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

3.2. Dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z interferonem rekombinowanym alfa-2a lub interferonem rekombinowanym alfa-2b:

- 1) 1000 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych dla świadczeniobiorców dorosłych o masie ciała poniżej 75 kg;
- 2) 1200 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych dla świadczeniobiorców dorosłych o masie ciała równej lub powyżej 75 kg;
- 3) 15 mg/kg masy ciała / dobę dla świadczeniobiorców od 3 do 18 roku życia.

4. Interferon naturalny - dawkowanie i czas trwania leczenia zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

- oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową;
- USG jamy brzusznej;
- j) po 24 tygodniach od zakończenia leczenia - w 48 albo 72, albo 96 tygodniu
- oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową;
- 3) świadczeniobiorcy leczeni interferonem rekombinowanym alfa albo interferonem naturalnym alfa:
 - a) w 1 dniu:
 - morfologia krwi;
 - oznaczenie poziomu ALT;
 - próba ciążowa;
 - b) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 tygodniu:
 - morfologia krwi;
 - oznaczenie poziomu ALT;
 - c) w 12, 24, 36 tygodniu:
 - oznaczenie stężenia kreatyniny;
 - oznaczenie poziomu kwasu moczowego;
 - oznaczenie poziomu TSH;
 - oznaczenie poziomu fT4;
 - d) na zakończenie leczenia - w 24 albo 48 tygodniu:
 - oznaczenie poziomu GGT;
 - oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej;
 - oznaczenie stężenia kreatyniny;
 - oznaczenie poziomu kwasu moczowego;
 - oznaczenie poziomu TSH;
 - oznaczenie poziomu fT4;
 - oznaczenie poziomu AFP;
 - proteinogram;
 - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową;
- USG jamy brzusznej;
- e) po 24 tygodniach od zakończenia leczenia

pach narządowych;

c) u świadczeniobiorców z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na rybawiryne;

2) w leczeniu skojarzonym z rybawiryną.

U świadczeniobiorców od 3 do 18 roku życia stosuje się interferon rekombinowany alfa-2b, po spełnieniu przez nich łącznie następujących warunków:

a) brak wcześniejszego leczenia;

b) brak cech dekompensacji czynności wątroby;

c) stwierdzenie obecności HCV-RNA w surowicy;

d) stwierdzenie obecności przeciwciał anti-HCV w surowicy.

6. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia interferonami rekombinowanymi alfa:

1) przeciwwskazania do stosowania interferonu pegylowanego;

2) nietolerancja lub działania niepożądane po stosowaniu interferonu pegylowanego;

3) przeciwwskazania do zastosowania interferonu pegylowanego alfa-2b u świadczeniobiorców poniżej 18 roku życia.

Interferon rekombinowany alfa w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych jest stosowany tylko w przypadku niemożności zastosowania interferonu pegylowanego alfa.

7. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia interferonem naturalnym:

1) niepowodzenie terapeutyczne po leczeniu interferonem pegylowanym lub interferonem rekombinowanym i potwierdzona celowość ponownego rozpoczęcia leczenia;

2) nietolerancja i inne działania niepożądane po stosowaniu interferonu pegylowanego lub interferonu

5. Telaprewir

Telaprewir stosowany jest w dawce 1125 mg (3 tabletki powlekane 375 mg) 2 x dziennie lub alternatywnie 750 mg 3 x dziennie (po 2 tabletki co ok. 8 godzin).

5.1 Schemat terapii polega na stosowaniu we wszystkich grupach chorych 3 leków (telaprewiru, interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny) przez okres pierwszych 12 tygodni terapii. Terapia kontynuowana jest następnie z użyciem 2 leków (interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny) i jej długość uzależniona jest od odpowiedzi na terapię.

5.2 Świadczeniobiorcy dotychczas nieleczeni i świadczeniobiorcy z nawrotem po poprzedniej terapii:

a) z niewykrywalnym HCV RNA w 4 i 12 tygodniu leczenia – całkowity czas leczenia wynosi 24 tygodnie;

b) z marskością wątroby lub wykrywalnym HCV RNA poniżej 1000 IU/ml – całkowity czas leczenia wynosi 48 tygodni.

5.3 Świadczeniobiorcy z częściową odpowiedzią na uprzednie leczenie oraz świadczeniobiorcy z niepowodzeniem poprzedniej terapii:

a) świadczeniobiorcy z HCV RNA poniżej 1000 IU/ml w 4 i 12 tygodniu leczenia – czas leczenia wynosi 48 tygodni

5.4 U wszystkich świadczeniobiorców, u których nie doszło do redukcji HCV RNA poniżej 1000 IU/ml w 4 albo w 12 tygodniu, terapia powinna być przerwana, ponieważ prawdopodobieństwo osiągnięcia u nich trwałej odpowiedzi wirusowej (SVR) jest znikome.

5.5 U świadczeniobiorców, u których planowany czas leczenia wynosi 48 tygodni leczenie należy przerwać jeśli HCV RNA będzie wykrywalne w 24 lub 36 tygodniu.

5.6 U świadczeniobiorców wcześniej niereagujących na leczenie należy rozważyć wykonanie dodatkowego badania RNA HCV pomiędzy 4 i 12 tygodniem. Jeżeli stężenie RNA HCV wyniesie >1 000 j.m./ml, należy przerwać leczenie telaprewirem, interferonem pegylowanym alfa oraz rybawiryną.

- w 48 albo 72 tygodniu - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową.

3. Monitorowanie programu:

1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;

2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

rekombinowanego;

3) zaawansowane włóknienie lub wyrównana marskość wątroby.

8. Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu:

1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą;

2) nie stwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anty-HCV;

3) niewyrównana marskość wątroby;

4) ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa;

5) niewyrównana cukrzyca insulinozależna;

6) choroby o podłożu autoimmunologicznym z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1);

7) niewyrównana nadczynność tarczycy;

8) retinopatia (po konsultacji okulistycznej);

9) padaczka (po konsultacji neurologicznej);

10) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających;

11) ciąża lub karmienie piersią;

12) czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej);

13) choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematologicznej lub hematologicznej);

14) inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu, rybawiryny, telaprewiru albo boceprewiru określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.

9. Kryteria wyłączenia z programu:

5.7 W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowanymi lekami możliwa jest redukcja dawki interferonu i rybawiryny według wskazań ujętych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.

5.8 Nie należy stosować redukcji dawek telaprewiru.

5.9 Telaprewir nie powinien być stosowany w monoterapii. W przypadku konieczności przerwania leczenia pegylowanym interferonem alfa należy także odstawić telaprewir.

6. Boceprewir

6.1 Boceprewir musi być podawany w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym boceprewir należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego interferonu pegylowanego alfa i rybawiryny.

6.2 Zgodnie z zasadami rejestracyjnymi leku zastosowanie boceprewiru jest poprzedzone czterotygodniowym cyklem terapii dwulekowej, określanym jako faza wprowadzająca (lead-in). Polega ona na zastosowaniu interferonu pegylowanego alfa w skojarzeniu z rybawiryną. Obniżenie wiremii w tym okresie ma zapobiegać powstawaniu lekooporności na boceprewir.

6.3 Zalecana dawka produktu leczniczego boceprewir wynosi 800 mg, podawany doustnie 3x dobowo (TID) z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską).

Maksymalna dawka dobowo produktu leczniczego boceprewir wynosi 2400 mg. W przypadku przyjmowania produktu leczniczego bez posiłku można spodziewać się zmniejszenia skuteczności końcowej w wyniku suboptymalnej ekspozycji ustrojowej.

6.4 U świadczeniobiorców uprzednio leczonych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej (null responders) oraz z marskością wątroby leczenie powinno trwać 48 tygodni: po czterotygodniowej fazie wstępnej dwulekowej przez 44 tygodnie należy prowadzić terapię trójlekową.

6.5 U świadczeniobiorców, o których mowa w ust. 6.4 czas trwania terapii trójlekowej z zastosowaniem boceprewiru wdra-

- 1) ujawnienie okoliczności określonych w ust. 8 w trakcie leczenia;
- 2) działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia:
 - a) w opinii lekarza prowadzącego terapię lub
 - b) zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych;
- 3) brak skuteczności leczenia zgodnie z zasadami określonymi dla poszczególnych leków stosowanych w programie.

żanej po pierwszych 4 tygodniach terapii dwulekowej nie powinien być krótszy niż 32 tygodnie. Ze względu na narastające ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia boceprewirem (zwłaszcza niedokrwistości), jeżeli pacjent źle toleruje leczenie, należy rozważyć możliwość zmiany schematu leczenia trójlekowego w 12 ostatnich tygodniach cyklu leczenia na schemat dwulekowy (interferon pegylowany alfa oraz rybawiryna).

6.6 U chorych:

- a) u których wystąpił nawrót, czyli HCV RNA było wykrywalne pod koniec poprzedniej terapii, lecz wykrywalne w czasie 24-tygodniowej obserwacji po zakończeniu leczenia;
- b) z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię, kiedy stężenie HCV RNA obniżyło się w trakcie poprzedniego leczenia o co najmniej 2 log₁₀ (100-krotnie) w 12 tygodniu leczenia, lecz było nadal wykrywalne w 24 tygodniu lub reaktywacja wirerii wystąpiła w późniejszym okresie leczenia;
- c) wcześniej nieleczonych, u których w 8 tygodniu HCV RNA jest wykrywalne, a w 24 tygodniu niewykrywalne - leczenie powinno trwać 48 tygodni: po czterotygodniowej fazie wstępnej należy przez 32 tygodnie prowadzić terapię trójlekową, a następnie przez kolejnych 12 tygodni stosuje się wyłącznie interferon pegylowany alfa i rybawirynę.

6.7 U chorych wcześniej nieleczonych, u których HCV RNA jest wykrywalne w 8 i 24 tygodniu leczenia leczenie powinno trwać 28 tygodni: po 4 tygodniowej fazie wstępnej należy przez 24 tygodnie prowadzić terapię trójlekową.

6.8 Leczenie należy przerwać, jeśli:

- a) wiremia w 8 tygodniu przekracza 1000 IU/mL albo
- b) wiremia w 12 tygodniu terapii przekracza 100 IU/mL albo
- c) wiremia w 24 tygodniu jest nadal wykrywalna (≥ 25 IU/mL).

7. Symeprewir

7.1 Symeprewir stosowany jest w dawce 150 mg (1 tabletką 1 x dziennie).

7.2 U pacjentów z genotypem HCV 1 lub 4, dotychczas nieleczonych lub z nawrotem po leczeniu PEG-interferonem i rybawiryną, schemat terapii polega na stosowaniu trzech leków (symeprewiru, interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny). U świadczeniobiorców, u których wiremia HCV RNA wynosi <25 IU/ml w tyg. 4 i jest niewykrywalna w tyg. 12, leczenie kontynuowane jest przy pomocy dwóch leków: interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny przez kolejne 12 tygodni. Całkowity czas trwania leczenia wynosi 24 tygodnie (12 tyg. P/R/SMV + 12 tyg. P/R). U świadczeniodawców z genotypem HCV 1 lub 4, dotychczas nieleczonych lub z nawrotem po leczeniu PEG-interferonem i rybawiryną z marskością wątroby i jednoczesnym współzakażeniem HIV całkowity czas trwania leczenia wynosi 48 tyg. U pacjentów, u których wiremia HCV RNA w tyg. 4 jest równa lub wyższa niż 25 IU/ml lub w tyg. 12 HCV RNA jest wykrywalne, leczenie należy przerwać.

7.3 U świadczeniobiorców z genotypem HCV 1 lub 4, u których podczas wcześniejszej terapii PEG-interferonem i rybawiryną stwierdzono brak odpowiedzi lub odpowiedź częściową, (bez względu na stopień zaawansowania włóknienia oraz współzakażenie HIV), schemat terapii polega na stosowaniu trzech leków (symeprewiru, interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny przez 12 tygodni. U świadczeniobiorców, u których wiremia HCV RNA wynosi <25 IU/ml w tyg. 4 i jest niewykrywalna w tyg. 12 oraz 24, leczenie kontynuowane jest przy pomocy dwóch leków: interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny przez kolejne 24 tygodnie. Całkowity czas trwania leczenia wynosi 48 tygodni (12 tyg. P/R/SMV + 36 tyg. P/R).

U pacjentów, u których wiremia HCV RNA w tyg. 4 jest równa lub wyższa niż 25 IU/ml albo w tyg. 12 lub 24 HCV RNA jest wykrywalne, leczenie należy przerwać.

7.4 W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowanymi lekami możliwa jest redukcja dawki interferonu i rybawiryny według wskazań ujętych w Charakterysty-

kach Produktów Leczniczych.

7.5 Nie należy stosować redukcji dawek symeprewiru.

7.6 Symeprewir nie powinien być stosowany w monoterapii. W przypadku konieczności przerwania leczenia pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną podawanymi w skojarzeniu z symeprewirem, należy także odstawić symeprewir.

Tabela 9. Program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu c terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2) (MZ 24/06/2015).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy dorośli (ukończony 18 r.ż.), chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający łącznie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) obecność HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej; 2) obecność przeciwciał anti-HCV; 3) stwierdzenie włóknienia wątroby określonego z wykorzystaniem elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub określonego z wykorzystaniem biopsji wątroby. <p>W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (o ile nie jest ona przeciwwskazana), której wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające;</p>	<p>Leki w ramach programu dawkuje się zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie HCV RNA metodą ilościową; 2) morfologia krwi; 3) oznaczenie aktywności ALT; 4) proteinogram; 5) czas lub wskaźnik protrombinowy; 6) oznaczenie autoprzeciwciał; 7) oznaczenie poziomu TSH; 8) oznaczenie poziomu ft4 lub ft3; 9) oznaczenie poziomu kwasu moczowego; 10) oznaczenia poziomu mocznika i kreatyniny; 11) oznaczenie poziomu glukozy; 12) oznaczenie przeciwciał anti-HIV; 13) oznaczenie antygeny HBs; 14) USG jamy brzusznej (jeśli nie było wykonywane w okresie ostatnich 6 miesięcy); 15) badanie określające zaawansowanie włóknienia wątroby – elastografia wątroby wykonana techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsja wątroby (jeśli nie było wykony-

- 4) potwierdzona obecność zakażenia genotypem 1 lub genotypem 4 HCV.

Do programu kwalifikowani są również świadczeniobiorcy, u których stwierdzono przeciwwskazania do leczenia interferonem lub nietolerancję wcześniejszej terapii interferonem, spełniający łącznie kryteria opisane w pkt. 1, 2, 4.

Przeciwwskazania do stosowania interferonu definiowane są jako:

- 1) nadwrażliwość na interferony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) niewyrównana marskość wątroby;
- 3) zapalenie wątroby lub inna choroba o etiologii autoimmunologicznej;
- 4) stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu;
- 5) pacjenci zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby;
- 6) ciężka, zwłaszcza niestabilna choroba serca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją kardiologiczną;
- 7) zespół metaboliczny, a zwłaszcza trudna do opamiętania cukrzyca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją endokrynologiczną;
- 8) depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze udokumentowane badaniem psychiatrycznym, choroby tarczycy przebiegające z nieprawidłowymi wartościami TSH;
- 9) niedokrwistość;
- 10) małopłytkowość $<90\ 000 / \mu\text{L}$;
- 11) bezwzględna liczba neutrofilów $<1500 / \mu\text{L}$.

Nietolerancja interferonu definiowana jest jako wy-

wane wcześniej);

16) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;

17) oznaczenie genotypu HCV (jeśli nie było wykonywane wcześniej).

2. Monitorowanie leczenia:

1) w 1 dniu przed podaniem leków:

- a) morfologia krwi;
- b) oznaczenie aktywności ALT;
- c) oznaczanie stężenia bilirubiny;
- d) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;

2) w 4, 8, 12 tygodniu (oraz 16 i 24 tygodniu – w przypadku terapii trwającej 24 tygodnie):

- a) morfologia krwi;
- b) oznaczenie aktywności ALT;
- c) oznaczanie stężenia bilirubiny (w 4 tygodniu terapii) – w przypadku występowania zwiększonego stężenia w 4 tygodniu terapii, wskazane jest powtórzyć oznaczenia odpowiednio w 8 i 12 tyg. (oraz 16 i 24 w przypadku terapii trwającej 24 tygodnie);

3) w ostatnim dniu leczenia:

- a) oznaczenie HCV RNA metodą jakościową;
- b) USG jamy brzusznej;

4) po 24 tygodniach od zakończenia leczenia: oznaczenie HCV RNA metodą jakościową.

3. Monitorowanie programu

1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;

2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na za-

stąpienie w trakcie wcześniejszego leczenia przynajmniej jednego z poniższych stanów:

- 1) nadwrażliwość na interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) schorzenie autoimmunologiczne;
- 3) zaostrzenie istniejącej uprzednio choroby towarzyszącej;
- 4) obniżenie wyjściowej masy ciała o więcej niż 20%;
- 5) depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze;
- 6) nieprawidłowe wartości TSH;
- 7) stężenie hemoglobiny <8,5 mg%;
- 8) małopłytkowość <50 000 / μ L;
- 9) bezwzględna liczba neutrofilów <500/ μ L.

1.2. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby.

2. Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu:

- 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą;
- 2) niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anty-HCV;
- 3) ciężka niewydolność wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh);
- 4) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających;
- 5) ciąża lub karmienie piersią;
- 6) inne przeciwwskazania do stosowania dazabuwiru i ombitaswiru + parytaprewir + rytonawir oraz rybawiryne (o ile dotyczy).

3. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) ujawnienie okoliczności określonych w ust. 2 w

kończenie leczenia;

3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

trakcie leczenia;

2) działania niepożądane stosowanych w programie
leków uzasadniające przerwanie leczenia:

- a) w opinii lekarza prowadzącego terapię lub
- b) zgodnie z charakterystykami odpowiednich pro-
duktów leczniczych.

1.4. Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Olysio (*ChPL Olysio 2015*) oraz projektu programu lekowego (zamieszczony w załączniku) i stanowili ją dorośli pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) wywołanym genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem. Ponieważ efektywność kliniczna skojarzenia symeprewir + sofosbuwir nie powinna zależeć od współwystępowania przeciwskażeń do terapii interferonami, przy ograniczonej liczbie dostępnych publikacji dopuszczano badania pełnotekstowe, gdzie warunek ten nie został jednoznacznie określony, jednocześnie zaplanowano dodatkowe uzupełniające wyszukiwanie doniesień konferencyjnych, celem identyfikacji badań eksperymentalnych lub obserwacyjnych, w których takie kryterium włączenia zostało sprecyzowane.

1.5. Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.6. Opis ocenianej interwencji – Olysio® (symeprewir)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 7 kwietnia 2015 roku (*ChPL Olysio 2015*).

1.6.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia.

Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/14/924/001 i EU/1/14/924/002.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 14 maja 2014 r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 7 kwietnia 2015 r.

1.6.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania wewnętrznego, leki działające bezpośrednio na wirusy.

1.6.3. Kod ATC

J05AE14.

1.6.4. Dostępne preparaty

OLYSIO 150 mg, kapsułki twarde.

1.6.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Symeprewir jest specyficznym inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa. W testach biochemicznych, symeprewir hamował aktywność proteolityczną rekombinantów proteaz HCV NS3/4A genotypów 1a i 1b, z medianami wartości K_i wynoszącymi odpowiednio 0,5 nM i 1,4 nM.

Wchłanianie

Całkowita średnia biodostępność symeprewiru po podaniu doustnym pojedynczej dawki 150 mg symeprewiru razem z pokarmem wynosi 62%. Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) jest zwykle osiągnięte w ciągu 4 do 6 godzin od podania dawki.

Badania *in vitro* na ludzkich komórkach Caco-2 wykazały, że symeprewir jest substratem P-gp.

Wpływ pokarmu na wchłanianie

W porównaniu do podawania bez pokarmu, podawanie symeprewiru z pokarmem zdrowym osobom zwiększało AUC o 61% po bogatym w tłuszcze, wysokokalorycznym (928 kcal) oraz o 69% po normalno-kalorycznym (533 kcal) śniadaniu, oraz opóźniało wchłanianie o odpowiednio 1 godzinę lub 1,5 godziny.

Symeprewir musi być przyjmowany z jedzeniem. Rodzaj pokarmu nie ma wpływu na ekspozycję na symeprewir.

Dystrybucja

Symeprewir wiąże się z białkami osocza w znacznym stopniu (> 99,9%), głównie z albuminami i w mniejszym stopniu z kwaśną glikoproteiną alfa-1. Wiązanie z białkami osocza nie zmienia się znacząco u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Metabolizm

Symeprewir jest metabolizowany w wątrobie. Badania *in vitro* z zastosowaniem ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazały, że symeprewir ulega głównie metabolizmowi oksydacyjnemu w układzie cytochromów CYP3A4. Nie można wykluczyć udziału CYP2C8 i CYP2C19. Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 znacząco zwiększają ekspozycję na symeprewir w osoczu, a umiarkowane i silne induktory CYP3A4 znacząco zmniejszają ekspozycję na symeprewir w osoczu. Symeprewir nie indukuje aktywności CYP1A2 lub CYP3A4 w warunkach *in vitro*. Symeprewir nie jest istotnym klinicznie inhibitorem aktywności enzymu katepsyny A.

Badania *in vitro* wykazały, że symeprewir jest substratem transporterów lekowych glikoproteiny-P (P-gp), MRP2, OATP1B1, OATP2B1 i OATP1B3. Symeprewir hamuje transportery wychwyty OATP1B1 i NTCP oraz transportery effluxu P-gp/MDR1, MRP2 i BSEP. OATP1B1 i MRP2 uczestniczą w transporcie bilirubiny do i z hepatocytów. Nie badano w warunkach *in vitro* profilu symeprewiru hamującego aktywności BCRP, OATP1B3 i OCT2.

Po pojedynczym podaniu doustnym 200 mg 14C-symeprewiru zdrowym osobom, większość promieniotwórczości w osoczu (do 98%) przypisano niezmienionemu leкови, a niewielka część promieniotwórczości w osoczu była związana z jego metabolitami (żadnym z głównych metabolitów). Metaboli-

ty wykryte w kale powstały w wyniku oksydacji w części makrocyklicznej lub w części aromatycznej lub w obu oraz w wyniku O-demetylacji, a następnie oksydacji..

Eliminacja

Eliminacja symeprewiru przebiega na drodze wydzielania z żółcią. Klirens nerkowy odgrywa nieistotną rolę w jego wydalaniu. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 200 mg ¹⁴C-symeprewiru zdrowym osobom, około 91% całkowitej promieniotwórczości wykryto w kale. Mniej niż 1% podanej dawki wykryto w moczu. Niezmieniony symeprewir w kale stanowił około 31% podanej dawki.

Końcowy okres półtrwania eliminacji symeprewiru wynosił od 10 do 13 godzin u zdrowych osób i 41 godzin u pacjentów z zakażeniem HCV, którzy otrzymywali 200 mg symeprewiru.

Liniowość lub nieliniowość

C_{max} w osoczu i pole pod krzywą stężenia w osoczu w czasie (AUC) zwiększało się bardziej niż proporcjonalnie do dawki po wielokrotnym podaniu dawek od 75 mg do 200 mg raz na dobę, z kumulacją występującą po podaniu wielokrotnym. Stan stacjonarny był osiągany po 7 dniach dawkowania raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania symeprewiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Wiek (18-73 lat) nie miał znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę symeprewiru na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej (n = 21, wiek powyżej 65 lat) u zakażonych HCV pacjentów leczonych symeprewirem. Nie jest konieczne dostosowanie dawki symeprewiru u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Wydalenie nerkowe symeprewiru jest nieistotne. Dlatego nie oczekuje się, by zaburzenia czynności nerek miały istotny klinicznie wpływ na ekspozycję na symeprewir.

W porównaniu ze zdrowymi osobami z prawidłową czynnością nerek (sklasyfikowanymi wg reguły *Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]* eGFR; eGFR ≥ 80 ml/min), średnie AUC w stanie stacjonarnym symeprewiru było o 62% większe w 90% przedziale ufności o 27% mniejsze do 3,6-razy większe niż u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 30 ml/min).

Ponieważ ekspozycja może się zwiększyć u pacjentów z zakażeniem HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego zaleca się ostrożność podczas zalecania symeprewiru tym pacjentom.

Ponieważ symeprewir wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, by mógłby być usunięty za pomocą dializy.

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z symeprewirem odnośnie stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Symeprewir jest głównie metabolizowany w wątrobie.

Ekspozycja na symeprewir w osoczu u zakażonych HCV pacjentów była około 2 do 3 razy większa niż u zdrowych osób.

W porównaniu ze zdrowymi osobami z prawidłową czynnością wątroby, średnie AUC w stanie stacjonarnym symeprewiru było 2,4 razy większe u niezakażonych HCV osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh) i 5,2 razy większe u niezakażonych HCV osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Nie jest konieczne dostosowanie dawki symeprewiru u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby; nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności symeprewiru u pacjentów z zakażeniem HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh), dlatego zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności u tych pacjentów.

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z symeprewirem odnośnie stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Płeć

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci. Płeć nie miała istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę symeprewiru na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej pacjentów z zakażeniem HCV leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Masa ciała

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od masy ciała lub indeksu masy ciała. Te właściwości nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej pacjentów z zakażeniem HCV leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Rasa

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od rasy.

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej ekspozycja na symeprewir była porównywalna u pacjentów rasy białej oraz czarnej/Afroamerykanów z zakażeniem HCV leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

W badaniach fazy 3 u pacjentów z HCV leczonych dawką 150 mg symeprewiru raz na dobę w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, zakres ekspozycji w osoczu na symeprewir u pacjentów rasy azjatyckiej mieścił się w zakresie stwierdzanym dla pacjentów rasy nieazjatyckiej. Jednakże, średnia ekspozycja w osoczu na symeprewir u tych pacjentów (n = 14) była 3,4 razy większa niż w zbiorczej populacji z fazy 3 badań. Na podstawie ograniczonych danych, należy rozważyć ryzyko i korzyści przed rozpoczęciem stosowania symeprewiru u pacjentów z Azji wschodniej.

Pacjenci jednocześnie zakażeni HIV-1

Parametry farmakokinetyczne symeprewiru były porównywalne u pacjentów z genotypem 1 HCV z jednoczesnym zakażeniem HIV-1 lub bez jednoczesnego zakażenia HIV-1.

Dzieci i młodzież

Nie badano farmakokinetyki symeprewiru u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

1.6.6. Wskazania

OLYSIO w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów.

1.6.7. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem OLYSIO powinno być rozpoczęte i monitorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego WZW C.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu OLYSIO to jedna kapsułka 150 mg raz na dobę przez 12 tygodni, przyjmowana z jedzeniem.

Produktu OLYSIO nie wolno podawać w monoterapii. OLYSIO należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w przewlekłym WZW C. Rozważając zastosowanie skojarzonej terapii produktem OLYSIO z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z genotypem 1a HCV, należy przed rozpoczęciem leczenia zbadać pacjentów na obecność wirusa z polimorfizmem NS3 Q80K.

Należy również zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem OLYSIO.

W poniższej tabeli przedstawiono zalecane produkty lecznicze do skojarzonej terapii oraz czas trwania skojarzonej terapii OLYSIO.

Tabela 10. Zalecane produkty lecznicze do skojarzonej terapii oraz czas trwania skojarzonej terapii produktem OLYSIO.

Grupa pacjentów	Terapia	Czas trwania
<p>Wcześniej nieleczeni pacjenci oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem¹ z genotypem 1 lub 4 HCV.</p> <ul style="list-style-type: none"> z marskością wątroby lub bez marskości wątroby i bez jednoczesnego zakażenia HIV bez marskości wątroby z jednoczesnym zakażeniem HIV z marskością wątroby i z jednoczesnym zakażeniem HIV 	<p>OLYSIO + peginterferon alfa + rybawiryna²</p> <p>OLYSIO + peginterferon alfa + rybawiryna²</p>	<p>24 tygodnie³</p> <p>Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni a następnie przez kolejne 12 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.</p> <p>48 tygodni³</p> <p>Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.</p>
<p>Pacjenci niereagujący⁴ wcześniej na leczenie (w tym z częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi) z genotypem 1 lub 4 HCV, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby, z jednoczesnym zakażeniem HIV lub bez takiego zakażenia</p>	<p>OLYSIO + peginterferon alfa + rybawiryna²</p>	<p>48 tygodni</p> <p>Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.</p>
<p>Wcześniej nieleczeni pacjenci, pacjenci z wcześniejszym nawrotem¹ oraz pacjenci niereagujący⁴ wcześniej na leczenie (w tym z częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi) z genotypem 1 lub 4 HCV, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby bez jednoczesnego zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub z jednoczesnym zaka-</p>	<p>OLYSIO + sofosbuwir (+/- rybawiryna)⁵</p>	<p>12 tygodni⁶</p>

Grupa pacjentów	Terapia	Czas trwania
-----------------	---------	--------------

żeniem HIV

- ¹ Pacjenci z nawrotem po wcześniejszej terapii interferonem (pegylowanym lub niepegylowanym), z rybawiryną lub bez rybawiryny;
- ² Rozważając zastosowanie terapii skojarzonej produktem OLYSIO z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z genotypem 1a HCV należy przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie polimorfizmu NS3 Q80K;
- ³ Zalecany czas leczenia pod warunkiem, że pacjent nie spełnia kryteriów przerwania leczenia;
- ⁴ Brak odpowiedzi po wcześniejszym leczeniu interferonem (pegylowanym lub niepegylowanym), z rybawiryną lub bez rybawiryny;
- ⁵ OLYSIO z sofosbuwirem należy stosować tylko u pacjentów, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem, a jednocześnie wymagają pilnego leczenia. Rybawirynę można włączyć na podstawie indywidualnej oceny klinicznej każdego pacjenta. Zalecany czas leczenia wynosi 12 tygodni. Dłuższy czas leczenia (do 24 tygodni) produktem OLYSIO z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) można rozważyć indywidualnie;
- ⁶ Żadne wytyczne przerwania leczenia nie dotyczą skojarzenia produktu Olysio z sofosbuwirem.

W kolejnej tabeli przedstawiono wytyczne dotyczące przerwania leczenia na podstawie miana RNA HCV w tygodniach 4., 12. i 24. dla pacjentów otrzymujących OLYSIO, peginterferon alfa i rybawirynę.

Przerywanie leczenia u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną.

Terapia peginterferonem alfa i rybawiryną

Jest mało prawdopodobne, by pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia osiągnęli trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR), dlatego zaleca się przerwanie leczenia u tych pacjentów. Poniższa tabela przedstawia progi wirerii RNA HCV, powyżej których należy przerwać leczenie (tj. wytyczne dotyczące przerywania leczenia).

Tabela 11. Wytyczne dotyczące przerwania leczenia u pacjentów otrzymujących produkt OLYSIO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia.

RNA HCV	Postępowanie
Tydzień leczenia 4: ≥ 25 j.m./ml	odstawić OLYSIO, peginterferon alfa i rybawirynę
Tydzień leczenia 12: wykrywalne ¹	odstawić peginterferon alfa i rybawirynę (leczenie produktem OLYSIO kończy się w tygodniu 12.)
Tydzień leczenia 24: wykrywalne ¹	odstawić peginterferon alfa i rybawirynę

¹ zaleca się powtórzną ocenę RNA HCV w razie gdy miano RNA HCV wynosi ≥ 25 j.m./ml po wcześniejszej niewykrywalności RNA HCV, by potwierdzić miano RNA HCV przed przerywaniem leczenia HCV.

Terapia z sofosbuwirem

Brak wirusologicznych wytycznych dotyczących przerwania terapii skojarzonej produktem OLYSIO z sofosbuwirem.

Dostosowanie dawki lub przerywanie stosowania produktu OLYSIO

By zapobiegać niepowodzeniu leczenia, nie należy zmniejszać dawki ani przerywać leczenia produktem OLYSIO. Jeśli leczenie produktem OLYSIO zostanie przerwane z powodu działań niepożądanych lub niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej, nie należy wznowiać podawania produktu OLYSIO.

Dostosowanie dawki lub przerywanie stosowania produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem OLYSIO w leczeniu przewlekłego WZW C

W razie wystąpienia działań niepożądanych, prawdopodobnie związanych z produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu z produktem OLYSIO w leczeniu przewlekłego WZW C, wymagających dostosowania dawki lub odstawienia któregośkolwiek z produktów leczniczych, należy zapoznać się z zaleceniami w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Jeśli leczenie innymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu z produktem OLYSIO w leczeniu przewlekłego WZW C zostanie trwale przerwane z jakiegokolwiek przyczyny, należy przerwać również stosowanie produktu OLYSIO. Gdy rybawiryneę dodano do skojarzenia produktu OLYSIO z sofosbuwirem i konieczne było odstawienie rybawiryny, należy rozważyć kontynuację leczenia samym produktem OLYSIO z sofosbuwirem

Pominięcie dawki

Jeśli od pominięcia dawki produktu OLYSIO upłynęło nie więcej niż 12 godzin licząc od zwykłej pory przyjmowania leku, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę produktu Olysio z pokarmem tak szybko, jak to możliwe, a następnie przyjąć kolejną dawkę według dotychczasowego schematu.

Jeśli od pominięcia dawki produktu OLYSIO upłynęło więcej niż 12 godzin licząc od zwykłej pory przyjmowania leku, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki produktu OLYSIO i kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu OLYSIO u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu OLYSIO u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stwierdzano zwiększoną ekspozycję na symeprewir. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów z zakażeniem HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek, w tym pacjentów wymagających hemodializy. U pacjentów z zakażeniem HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja na lek może się zwiększyć, dlatego zaleca się ostrożność podczas zalecania produktu OLYSIO tym pacjentom.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem OLYSIO odnośnie odpowiedniego zastosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu OLYSIO u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B wg skali Child-Pugh). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) stwierdzano znacznie zwiększoną ekspozycję na symeprewir i nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania dla tych pacjentów. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów z zakażeniem HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh); dlatego zaleca się szczególną ostrożność podczas zalecania produktu OLYSIO pacjentom z zakażeniem HCV i z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem OLYSIO odnośnie odpowiedniego zastosowania u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh).

Rasa

Na podstawie ograniczonych danych należy ocenić ryzyko i korzyści ze stosowania produktu OLYSIO w dawce 150 mg przed zastosowaniem u pacjentów z Azji wschodniej.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego OLYSIO u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Jednoczesne zakażenie HCV i HIV-1 (ludzki wirus niedoboru odporności)

Nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania produktu OLYSIO u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1.

Pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1, niezależnie od wcześniejszego leczenia HCV, należy leczyć w taki sam sposób jak pacjentów jedynie z zakażeniem HCV, z wyjątkiem pacjentów z jednoczesnym zakażeniem i marskością wątroby, którzy powinni być leczeni przez 36 tygodni peginterferonem alfa i rybawiryną po ukończeniu 12-tygodniowego leczenia produktem OLYSIO, peginterferonem alfa i rybawiryną (całkowity czas leczenia - 48 tygodni).

Sposób podawania

Produkt OLYSIO należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem. Kapsułki należy połykać w całości.

1.6.8. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

1.6.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Nie badano skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów z genotypami 2, 3, 5 lub 6 HCV. Dlatego nie należy stosować produktu OLYSIO u tych pacjentów.

Produktu OLYSIO nie wolno podawać w monoterapii i musi być zalecany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu przewlekłego WZW C.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych jednocześnie przed rozpoczęciem leczenia produktem OLYSIO. Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące tych produktów leczniczych również mają zastosowanie do terapii skojarzonej produktem OLYSIO.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu OLYSIO u pacjentów powtórnie leczonych, którzy mieli niepowodzenie podczas leczenia z zastosowaniem inhibitora proteazy HCV NS3-4A.

Zastosowanie symeprewiru u pacjentów z genotypem 1a HCV

Skuteczność symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną była znacząco mniejsza u pacjentów z genotypem 1a HCV z polimorfizmem NS3 Q80K w porównaniu z pacjentami bez poli-

morfizmu Q80K. Stanowczo zaleca się badanie obecności polimorfizmu Q80K u pacjentów z genotypem 1a HCV, rozważając terapię skojarzoną OLYSIO peginterferonem alfa i rybawiryną. Należy rozważyć alternatywne leczenie u pacjentów z zakażeniem genotypem 1a HCV z polimorfizmem NS3 Q80K lub gdy badanie jest niedostępne.

Jest za mało danych, by ocenić czy obecność polimorfizmu Q80K u pacjentów z genotypem 1a HCV zmniejsza skuteczność symeprewiru, gdy produkt OLYSIO stosuje się w skojarzeniu z innymi bezpośrednio działającymi lekami przeciw wirusowi HCV. Do czasu dostępności danych, należy rozważyć badanie obecności polimorfizmu Q80K przed rozpoczęciem stosowania produktu OLYSIO w skojarzeniu z sofosbuwirem u pacjentów z zakażeniem genotypem 1a HCV.

Terapia bez interferonu

W badaniach 3 fazy nie badano schematów stosowania produktu OLYSIO bez interferonu. Nie ustalono optymalnego schematu ani czasu terapii. Terapię bez interferonu można stosować tylko u pacjentów, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować interferonu, a jednocześnie wymagają pilnego leczenia.

Jednoczesne stosowanie z innymi bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi HCV OLYSIO można podawać z innymi bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi tylko, jeśli na podstawie dostępnych danych korzyści przeważają nad ryzykiem. Nie ma danych uzasadniających jednoczesne stosowanie produktu OLYSIO i telaprewiru lub boceprewiru. Przypuszcza się, że może wystąpić oporność krzyżowa na te inhibitory proteazy HCV i nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

OLYSIO w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

W badaniach klinicznych pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b i rybawiryną uzyskali liczbowo mniejsze odsetki SVR12, jak również częściej występowały u nich przełomy i nawroty wirusologiczne niż u osób stosujących symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną.

Ciąża i antykoncepcja

Produkt OLYSIO można stosować podczas ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym tylko, jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem. Pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję.

Przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące ciąży i antykoncepcji odnoszące się do jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, dotyczą również ich zastosowania w leczeniu skojarzonym produktem OLYSIO.

Rybawiryna może powodować wady rozwojowe i (lub) zgony narażonych płodów. Dlatego należy zachować wyjątkową ostrożność w celu uniknięcia ciąży u pacjentek oraz u partnerek pacjentów.

Nadwrażliwość na światło

Podczas terapii skojarzonej produktem OLYSIO stwierdzano reakcje nadwrażliwości na światło. Należy poinformować pacjentów o ryzyku reakcji nadwrażliwości i znaczeniu stosowania odpowiednich środków ochrony przed światłem słonecznym podczas leczenia produktem OLYSIO.

Należy unikać nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne i nie korzystać z solariów podczas leczenia produktem OLYSIO. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości, należy rozważyć odstawienie produktu OLYSIO i obserwować pacjentów do czasu ustąpienia objawów.

Wysypka

Podczas terapii skojarzonej produktem OLYSIO stwierdzano wysypkę.

Należy obserwować pacjentów z łagodną lub umiarkowaną wysypką czy nie następuje pogorszenie, w tym wystąpienie objawów na błonach śluzowych i objawów ogólnoustrojowych. W razie ciężkiej wysypki należy odstawić produkt OLYSIO i inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze przeciw WZW C, a pacjentów należy obserwować do czasu ustąpienia objawów.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) stwierdzano znacznie zwiększoną ekspozycję na symeprewir w osoczu. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów z zakażeniem HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh) ani z niewyrównaną czynnością wątroby; dlatego zaleca się szczególną ostrożność podczas zalecania produktu OLYSIO tym pacjentom.

Badania laboratoryjne podczas leczenia produktem OLYSIO, peginterferonem alfa i rybawiryną

Należy oznaczać miano RNA HCV w tygodniach 4 i 12 oraz jeśli jest to wskazane klinicznie. Zaleca się zastosowanie wrażliwego ilościowego testu RNA HCV do monitorowania miana RNA HCV podczas leczenia.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny, zawierającymi wymagania dotyczące badań laboratoryjnych przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie oraz po jego zakończeniu obejmujące hematologię, biochemię (w tym enzymy wątrobowe i bilirubina), oraz wymagania dotyczące testów ciążowych.

Interakcje z produktami leczniczymi

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu OLYSIO z substancjami, które umiarkowanie lub silnie indukują lub hamują działanie cytochromu P450 3A (CYP3A4), gdyż może to prowadzić do odpowiednio znaczącego zmniejszenia lub zwiększenia ekspozycji na symeprewir.

Należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi interakcji lekowych przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Jednoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO w leczeniu zakażenia HCV u pacjentów zakażonych jednocześnie HBV.

Pacjenci po przeszczepieniu narządów

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Substancja pomocnicza produktu OLYSIO kapsułki

Produkt OLYSIO w postaci kapsułek zawiera laktozę jednowodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu kappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

1.6.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających i dobrze kontrolowanych badań symeprewiru u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały wpływ na reprodukcję. Produkt OLYSIO można stosować podczas ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem. Pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję.

Ponieważ produkt OLYSIO musi być podawany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu przewlekłego WZW C, przeciwwskazania i ostrzeżenia odnoszące się do tych produktów leczniczych dotyczą również ich zastosowania w leczeniu skojarzonym produktem OLYSIO.

U wszystkich gatunków zwierząt narażonych na działanie rybawiryny stwierdzano istotne działanie teratogenne i (lub) embriotoksyczne. Należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia ciąży u pacjentek oraz u partnerek pacjentów. Pacjentki w wieku rozrodczym i ich partnerzy, jak i pacjenci i ich partnerki, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia rybawiryną i po jego zakończeniu przez czas określony w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy symeprewir i (lub) metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Gdy był podawany karmiącym samicom szczurów, był wykrywany w osoczu osesków prawdopodobnie z powodu przenikania symeprewiru do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu OLYSIO biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu symeprewiru na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu na płodność.

1.6.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycje na symeprewir

Głównym enzymem wpływającym na biotransformację symeprewiru jest CYP3A4 i mogą wystąpić istotne kliniczne działania innych produktów leczniczych wynikające z wpływu na CYP3A4 i farmakokinetykę symeprewiru. Jednoczesne podawanie produktu OLYSIO z umiarkowanymi i silnymi inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do istotnego zwiększenia w osoczu ekspozycji na symeprewir, podczas gdy jednoczesne podawanie produktu OLYSIO z umiarkowanymi i silnymi induktorami CYP3A4 może istotnie zmniejszać w osoczu ekspozycję na symeprewir i prowadzić do utraty skuteczności. Dlatego, nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu OLYSIO z substancjami, które umiarkowanie lub silnie hamują lub indukują CYP3A4. W wychwycie symeprewiru przez wątrobę uczestniczy OATP1B1.

Inhibitory OATP1B1, takie jak eltrombopag lub gemfibrozil, mogą powodować nieznaczne zwiększenie stężenia symeprewiru w osoczu.

Produkty lecznicze, na które wpływa stosowanie symeprewiru

Symeprewir słabo hamuje aktywność CYP1A2 oraz aktywność jelitową CYP3A4, ale nie wpływa na aktywność wątrobowego CYP3A4. Jednoczesne podawanie produktu OLYSIO z produktami metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia tych produktów w osoczu. Symeprewir nie wpływa w warunkach *in vivo* na CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6.

Symeprewir hamuje transportery OATP1B1 i P-gp. Jednoczesne podawanie produktu OLYSIO z produktami leczniczymi transportowanymi przez OATP1B1 i P-gp może powodować zwiększenie stężenia tych produktów w osoczu.

Tabela interakcji

Poniższa tabela przedstawia zbadane i teoretyczne interakcje pomiędzy symeprewirem i wybranymi produktami leczniczymi. Badania interakcji przeprowadzono u zdrowych, dorosłych osób stosujących zalecaną dawkę 150 mg symeprewiru raz na dobę, chyba że podano inaczej.

Tabela 12. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawkowania.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Olysio lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Leki analeptyczne		
Kofeina 150 mg	kofeina AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ kofeina C _{max} 1,12 (1,06-1,19) ↔ kofeina C _{min} nie badano	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Leki przeciwaritmiczne		
Digoksyna 0,25 mg	digoksyna AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoksyna C _{max} 1,31 (1,14-1,51) ↑ digoksyna C _{min} nie badano (hamowanie transportera P-gp)	Należy kontrolować stężenie digoksyny i brać je pod uwagę w celu uzyskania odpowiedniego działania klinicznego.
Amiodaron Dyzopiramid Flekainid Meksyletyna Propafenon Chinidyna	Nie badano. Można oczekiwać nieznaczного zwiększenia stężeń tych leków przeciwaritmicznych, gdy są podawane doustnie. (hamowanie jelitowego CYP3A4) Może wystąpić niewielkie zwiększenie stężeń symeprewiru z powodu hamowania CYP3A4 przez amiodaron.	Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwację kliniczną działania tych leków przeciwaritmicznych (np. EKG), gdy są podawane doustnie.
Leki przeciwzakrzepowe		

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Olysio lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Warfaryna 10 mg	S-warfaryna AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-warfaryna C _{max} 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-warfaryna C _{min} nie badano	Nie jest konieczna modyfikacja dawki. Jednakże zaleca się kontrolowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (z ang. <i>international normalised ratio</i> , INR).
Leki przeciwpadaczkowe		
Karbamazepina Okskarbazepina Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się istotnego zmniejszenia stężenia symeprewiru w osoczu. (silna indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z tymi lekami przeciwpadaczkowymi, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
Leki przeciwdepresyjne		
Escytalopram 10 mg raz na dobę	escytalopram AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ escytalopram C _{max} 1,03 (0,99-1,07) ↔ escytalopram C _{min} 1,00 (0,95-1,05) ↔ symeprewir AUC 0,75 (0,68-0,83) ↓ symeprewir C _{max} 0,80 (0,71-0,89) ↓ symeprewir C _{min} 0,68 (0,59-0,79) ↓	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Leki przeciwhistaminowe		
Astemizol Terfenadyna	Nie badano. Astemizol i terfenadyna mogą powodować zaburzenia rytmu serca. Można spodziewać się nieznacznego zwiększenia stężeń tych leków przeciwhistaminowych. (hamowanie jelitowego CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z astemizolem lub terfenadyną.
Leki przeciwzakaźne (antybiotyki – podanie ogólnoustrojowe)		
Azytromycyna	Nie badano. Na podstawie szlaków eliminacji azytromycyny, nie oczekuje się interakcji między azytromycyną a symeprewirem.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Erytromycyna 500 mg trzy razy na dobę	erytromycyna AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ erytromycyna C _{max} 1,59 (1,23-2,05) ↑ erytromycyna C _{min} 3,08 (2,54-3,73) ↑ symeprewir AUC 7,47 (6,41-8,70) ↑ symeprewir C _{max} 4,53 (3,91-5,25) ↑ symeprewir C _{min} 12,74 (10,19-15,93) ↑ (hamowanie CYP3A4 i transportera P-gp przez erytromycynę i symeprewir)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z erytromycyną podawaną ogólnoustrojowo.
Klarytromycyna Telitromycyna	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z klarytromycyną lub telitromycyną.
Leki przeciwgrzybicze (podawane ogólnoustrojowo)		
Itrakonazol Ketokonazol* Pozakonazol	Nie badano. Oczekuje się istotnego zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z podawanym ogólnoustrojowo itraconazolem, ketokonazolem lub pozakonazolem.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Olysio lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Flukonazol Worykonazol	Nie badano. Oczekuje się istotnego zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (łagodnie do umiarkowanego hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z flukonazolem lub worykonazolem podawanym ogólnoustrojowo.
Leki przeciwgruźlicze		
Bedakilina	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Ryfampicyna ¹ 600 mg raz na dobę	ryfampicyna AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ ryfampicyna C _{max} 0,92 (0,80-1,07) ↔ ryfampicyna C _{min} nie badano 25-dezacetylo-ryfampicyna AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-dezacetylo-ryfampicyna C _{max} 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-dezacetylo-ryfampicyna C _{min} nie badano symeprewir AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ symeprewir C _{max} 1,31 (1,03-1,66) ↑ symeprewir C _{min} 0,08 (0,06-0,11) ↓ (indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z ryfampicyną, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
Ryfabutyna Ryfapentyna	Nie badano. Oczekuje się istotnego zmniejszenia stężenia symeprewiru w osoczu. (indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z ryfabutyną lub ryfapentyną, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
Leki przeciwkaszlowe		
Dekstrometorfan (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C _{max} 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C _{min} nie badano dekstrorfan AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dekstrorfan C _{max} 1,03 (0,93-1,15) ↔ dekstrorfan C _{min} nie badano	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Antagoniści kanału wapniowego (podanie doustne)		
Amlodypina Beprydyl Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Nizoldypina Werapamil	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężeń podawanych doustnie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (hamowanie jelitowego CYP3A4 i hamowanie transportera P-gp) Stężenie symeprewiru może się zwiększyć z powodu słabego hamowania CYP3A4 przez amlodypinę i umiarkowanego hamowania CYP3A4 przez diltiazem i werapamil.	Należy zachować ostrożność i zaleca się kliniczną obserwację pacjentów, gdy antagoniści kanałów wapniowych są podawani doustnie.
Glikokortykosteroidy		
Deksametazon	Nie badano. Oczekuje się zmniejszenia stężenia symeprewiru w osoczu.	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z podawanym ogólnoustrojowo

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Olysio lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
(podawany ogólnie)	(umiarkowana indukcja CYP3A4)	deksametazonem, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
Budezonid Flutykazon Metyloprednizon Prednizon	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Produkty żołądkowo-jelitowe (leki zobojętniające kwas solny w żołądku)		
np. wodorotlenek glinu lub magnezu, węglan wapnia	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Produkty żołądkowo-jelitowe (antagoniści receptora H₂)		
np. cymetydyna, nizatydyna, ranitydyna	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Produkty żołądkowo-jelitowe (leki prokinetyczne)		
Cyzapryd	Nie badano. Cyzapryd może powodować zaburzenia rytmu serca. Może dojść do zwiększonego stężenia cyzaprydu. (hamowanie jelitowego CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z cyzaprydem.
Produkty żołądkowo-jelitowe (inhibitory pompy protonowej)		
Omeprazol 40 mg	omeprazol AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ omeprazol C _{max} 1,14 (0,93-1,39) ↑ omeprazol C _{min} nie badano	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Dekslanzoprazol Ezomeprazol Lanzoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Leki przeciw wirusowi HCV (przeciwvirusowe)		
Daklataswir 60 mg raz na dobę	daklataswir AUC 1,96 (1,84-2,10) ↑ daklataswir C _{max} 1,50 (1,39-1,62) ↑ daklataswir C _{min} 2,68 (2,42-2,98) ↑ symeprewir AUC 1,44 (1,32-1,56) ↑ symeprewir C _{max} 1,39 (1,27-1,52) ↑ symeprewir C _{min} 1,49 (1,33-1,67) ↑	Nie jest konieczna modyfikacja dawki daklataswiru lub produktu OLYSIO.
Sofosbuwir ² 400 mg raz na dobę	sofosbuwir AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ sofosbuwir C _{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ sofosbuwir C _{min} nie badano GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C _{max} 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C _{min} nie badano symeprewir AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ symeprewir C _{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔	Zwiększenie ekspozycji na sofosbuwir obserwowane we wczesnym badaniu farmakokinetycznym nie jest istotne klinicznie.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Olysio lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
	symeprewir C_{min} nie badano	
Produkty ziołowe		
Ziele ostropestu plamistego (<i>Silybum marianum</i>)	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z ziołem ostropestu plamistego.
Ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się istotnego zmniejszenia stężenia symeprewiru w osoczu. (indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z ziołem dziurawca zwyczajnego, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
Leki przeciwretrowirusowe (inhibitory CCR5)		
Marawirok	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki żadnego z leków, gdy produkt OLYSIO jednocześnie podawany jest z marawirokiem.
Leki przeciwretrowirusowe (inhibitory integrazy)		
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę	<p>raltegrawir AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑</p> <p>raltegrawir C_{max} 1,03 (0,78-1,36) ↔</p> <p>raltegrawir C_{min} 1,14 (0,97-1,36) ↑</p> <p>symeprewir AUC 0,89 (0,81-0,98) ↔</p> <p>symeprewir C_{max} 0,93 (0,85-1,02) ↔</p> <p>symeprewir C_{min} 0,86 (0,75-0,98) ↓</p>	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Efawirenz 600 mg raz na dobę	<p>efawirenz AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔</p> <p>efawirenz C_{max} 0,97 (0,89-1,06) ↔</p> <p>efawirenz C_{min} 0,87 (0,81-0,93) ↔</p> <p>symeprewir AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓</p> <p>symeprewir C_{max} 0,49 (0,44-0,54) ↓</p> <p>symeprewir C_{min} 0,09 (0,08-0,12) ↓</p> <p>(indukcja CYP3A4)</p>	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z efawirenzem, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
Rylpiwiryna 25 mg raz na dobę	<p>rylpiwiryna AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔</p> <p>rylpiwiryna C_{max} 1,04 (0,95-1,13) ↔</p> <p>rylpiwiryna C_{min} 1,25 (1,16-1,35) ↑</p> <p>symeprewir AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔</p> <p>symeprewir C_{max} 1,10 (0,97-1,26) ↑</p> <p>symeprewir C_{min} 0,96 (0,83-1,11) ↔</p>	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Inne NNRTI (Delawirdyna, Etrawiryra, Newirapina)	Nie badano. Oczekuje się zmiany stężenia symeprewiru w osoczu. (indukcja CYP3A4 [etrawiryra lub newirapina] lub hamowanie [delawirdyna])	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z delawirdyną, etrawiryką lub newirapiną.
Leki przeciwretrowirusowe (nukleozydowe lub nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy [N(t)RTI])		
Fumaran tenofowiru dyzoproksylu 300 mg raz na dobę	<p>tenofowir AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔</p> <p>tenofowir C_{max} 1,19 (1,10-1,30) ↑</p> <p>tenofowir C_{min} 1,24 (1,15-1,33) ↑</p> <p>symeprewir AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓</p> <p>symeprewir C_{max} 0,85 (0,73-0,99) ↓</p>	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Olysio lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Inne NRTI (Abakawir, Didanozyna, Emtrycytabina, Lamiwudyna, Stavudyna, Zydowudyna)	symeprewir C_{min} 0,93 (0,78-1,11) ↓ Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Leki przeciwretrowirusowe (inhibitory proteazy HIV [PI])		
Darunawir/rytonawir ³ 800/100 mg raz na dobę	darunawir AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ darunawir C_{max} 1,04 (0,99-1,10) ↔ darunawir C_{min} 1,31 (1,13-1,52) ↑ rytonawir AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ rytonawir C_{max} 1,23 (1,14-1,32) ↑ rytonawir C_{min} 1,44 (1,30-1,61) ↑ symeprewir AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* symeprewir C_{max} 1,79 (1,55-2,06) ↑* symeprewir C_{min} 4,58 (3,54-5,92) ↑* * darunawir/rytonawir + 50 mg symeprewiru w porównaniu z 150 mg symeprewiru w monoterapii. (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z darunawirem/rytonawirem.
Rytonawir ¹ 100 mg dwa razy na dobę	symeprewir AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ symeprewir C_{max} 4,70 (3,84-5,76) ↑ symeprewir C_{min} 14,35 (10,29-20,01) ↑ (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z rytonawirem.
Inne wzmocnione rytonawirem i niewzmocnione inhibitory proteazy HIV (np. atazanawir, (fos)amprenawir, lopinawir, indynawir, nelfinawir, sakwinawir, typranawir)	Nie badano. Oczekuje się zmiany stężenia symeprewiru w osoczu. (hamowanie lub indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z jakimkolwiek inhibitorem proteazy HIV z rytonawirem lub bez rytonawiru.
Produkty lecznicze zawierające kobicystat	Nie badano. Oczekuje się istotnego zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat.
Inhibitory reduktazy HMG Co-A		
Rozuwastatyna 10 mg	rozuwastatyna AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rozuwastatyna C_{max} 3,17 (2,57-3,91) ↑ rozuwastatyna C_{min} nie badano (hamowanie transportera OATP1B1)	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie rozuwastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta w celu oceny bezpieczeństwa, gdy jest podawana jednocześnie z produktem OLYSIO.
Pitawastatyna Prawastatyna	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężeń pitawastatyny i prawastatyny w osoczu. (hamowanie transportera OATP1B1)	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie pitawastatyny i prawastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta w celu oceny bezpieczeństwa, gdy są one podawane jednocześnie z produktem OLYSIO.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Olysio lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Atorwastatyna 40 mg	<p>atorwastatyna AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑</p> <p>atorwastatyna C_{max} 1,70 (1,42-2,04) ↑</p> <p>atorwastatyna C_{min} nie badano</p> <p>2-OH-atorwastatyna AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑</p> <p>2-OH-atorwastatyna C_{max} 1,98 (1,70-2,31) ↑</p> <p>2-OH-atorwastatyna C_{min} nie badano (hamowanie transportera OATP1B1 i (lub) CYP3A4)</p> <p>Stężenie symeprewiru może się zwiększyć z powodu hamowania OATP1B1 przez atorwastatynę.</p>	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie atorwastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta w celu oceny bezpieczeństwa, gdy jest podawana jednocześnie z produktem OLYSIO.
Symwastatyna 40 mg	<p>symwastatyna AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑</p> <p>symwastatyna C_{max} 1,46 (1,17-1,82) ↑</p> <p>symwastatyna C_{min} nie badano</p> <p>kwas symwastatyny AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑</p> <p>kwas symwastatyny C_{max} 3,03 (2,49-3,69) ↑</p> <p>kwas symwastatyny C_{min} nie badano (hamowanie transportera OATP1B1 i (lub) CYP3A4)</p>	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie symwastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta pod kątem bezpieczeństwa, gdy jest podawana jednocześnie z produktem OLYSIO.
Lowastatyna	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężenia lowastatyny w osoczu. (hamowanie transportera OATP1B1 i (lub) CYP3A4)	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie lowastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta w celu oceny bezpieczeństwa, gdy jest podawana jednocześnie z produktem OLYSIO.
Fluwastatyna	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Hormonalne leki antykoncepcyjne		
Etynyloestradiol i noretynodron 0,035 mg raz na dobę i 1 mg raz na dobę	<p>etynyloestradiol AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔</p> <p>etynyloestradiol C_{max} 1,18 (1,09-1,27) ↑</p> <p>etynyloestradiol C_{min} 1,00 (0,89-1,13) ↔</p> <p>noretynodron AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔</p> <p>noretynodron C_{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔</p> <p>noretynodron C_{min} 1,24 (1,13-1,35) ↑</p>	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Leki immunosupresyjne		
Cyklosporyna 100 mg zindywidualizowana dawka ⁴	<p>cyklosporyna AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑</p> <p>cyklosporyna C_{max} 1,16 (1,07-1,26) ↑</p> <p>cyklosporyna C_{min} nie badano</p> <p>symeprewir AUC 5,81 (3,56-9,48) ↑⁵</p> <p>symeprewir C_{max} 4,74 (3,12-7,18) ↑⁵</p> <p>symeprewir C_{min} nie badano⁵</p> <p>(hamowanie OATP1B1, P-gp i CYP3A)</p>	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z cyklosporyną.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Olysio lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
	przez cyklosporynę).	
Takrolimus 2 mg zindywidualizowana dawka ⁴	takrolimus AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ takrolimus C _{max} 0,76 (0,65-0,90) ↓ takrolimus C _{min} nie badano symeprewir AUC 1,85 (1,18-2,91) ↑ ⁶ symeprewir C _{max} 1,79 (1,22-2,62) ↑ ⁶ symeprewir C _{min} nie badano ⁶ (hamowanie OATP1B1 przez takrolimus)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki podczas jednoczesnego podawania z produktem OLYSIO. Zaleca się kontrolowanie stężenia takrolimusu we krwi.
Syrolimus	Nie badano. Stężenie syrolimusu może się nieznacznie zwiększyć lub zmniejszyć.	Zaleca się kontrolowanie stężenia syrolimusu we krwi.
Opioidowe leki przeciwbólowe		
Metadone ⁷ 30-150 m raz na dobę, zindywidualizowana dawka	R(-) metadon AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-) metadon C _{max} 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-) metadon C _{min} 1,02 (0,93-1,12) ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Buprenorfina Nalokson	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5		
Sildenafil Tadalafil Wardenafil	Nie badano. Oczekuje się nieznacznego zwiększenia stężeń inhibitorów PDE-5. (hamowanie jelitowego CYP3A4) Stężenie symeprewiru może się nieznacznie zwiększyć z powodu słabego hamowania OATP1B1 przez sildenafil.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki, gdy produkt OLYSIO jest jednocześnie podawany z dawkami sylденаfilem, wardenafilem lub tadalafilu w leczeniu zaburzeń erekcji. Może być konieczne dostosowanie dawki inhibitora PDE-5, gdy produkt OLYSIO jest podawany jednocześnie z syldenafilem lub tadalafilu stosowanymi długotrwale w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Należy rozważyć rozpoczęcie od najmniejszej dawki inhibitora PDE-5 i zwiększać ją w razie potrzeby, prowadząc odpowiednią obserwację stanu klinicznego.
Leki uspokajające i przeciwłękowe		
Midazolam <i>Doustnie:</i> 0,075 mg/kg mc. <i>Dożylnie:</i> 0,025 mg/kg mc.	<i>Doustnie:</i> midazolam AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ midazolam C _{max} 1,31 (1,19-1,45) ↑ midazolam C _{min} nie badano <i>Dożylnie:</i> midazolam AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ midazolam C _{max} 0,78 (0,52-1,17) ↓ midazolam C _{min} nie badano (słabe hamowanie jelitowego CYP3A4)	Stężenie midazolamu w osoczu nie zmieniało się, gdy był podawany dożylnie, gdyż symeprewir nie hamuje wątrobowego CYP3A4. Należy zachować ostrożność, gdy ten produkt leczniczy z wąskim indeksem terapeutycznym jest podawany jednocześnie z produktem OLYSIO drogą doustną.
Triazolam (doustnie)	Nie badano. Spodziewane jest nieznaczne zwiększenie stężenia triazolamu. (hamowanie jelitowego CYP3A4)	Należy zachować ostrożność, gdy ten produkt leczniczy z wąskim indeksem terapeutycznym jest podawany jednocześnie z produktem OLYSIO doustnie.
Leki psychostymulujące		

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Olysio lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Metylofenidat	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Kierunek strzałki (↑ = wzrost, ↓ = spadek, ↔ = brak zmiany) dla każdego parametru farmakokinetycznego ustalono na podstawie 90% przedziału ufności średniej geometrycznej wskaźnika mieszczącego się w zakresie (↔), poniżej (↓) lub powyżej (↑) zakresu 0,80-1,25.

- ¹ To badanie interakcji wykonano dla symeprewiru w dawkach większych niż zalecane oceniając maksymalny wpływ na podawany jednocześnie lek. Zalecenia dotyczące dawkowania odnoszą się do zalecanej dawki symeprewiru wynoszącej 150 mg raz na dobę;
 - ² Porównanie oparte na wcześniejszych danych. Interakcje pomiędzy symeprewirem i produktem leczniczym oceniano we wstępnej fazie podbadania dotyczącego farmakokinetyki w badaniu fazy 2 u 22 pacjentów z infekcją HCV. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem w badaniu 3 fazy;
 - ³ Dawka symeprewiru w tym badaniu interakcji wynosiła 50 mg w skojarzeniu z darunawirem i rytonawirem, w porównaniu z grupą otrzymującą w monoterapii 150 mg symeprewiru;
 - ⁴ Indywidualizowana dawka, ustalona przez lekarza zgodnie z lokalną praktyką kliniczną;
 - ⁵ Porównanie na podstawie danych historycznych. Wstępne dane z badania fazy 2 u 9 pacjentów z zakażeniem HCV po przeszczepieniu wątroby
 - ⁶ Porównanie na podstawie danych historycznych. Wstępne dane z badania fazy 2 u 11 pacjentów z zakażeniem HCV po przeszczepieniu wątroby;
 - ⁷ Tą interakcję pomiędzy symeprewirem i produktem leczniczym oceniano w badaniu farmakokinetyki u dorosłych uzależnionych od opioidów w stanie stabilnym otrzymujących terapię podtrzymującą metadonem;
- * Ketokonazol: dalsza klasyfikacja ATC w toku.

1.6.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

OLYSIO nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Skojarzona terapia produktem OLYSIO z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu przewlekłego WZW C peginterferonem alfa i rybawiryną może wpływać na zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego tych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych w celu uzyskania informacji dotyczących ich możliwego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

1.6.13. Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 lipca symeprewir (Olysio) jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” (MZ 24/06/2015).

1.7. Opis interwencji – Sovaldi® (sofosbuwir)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 16 marca 2015 roku (*ChPL Sovaldi 2015*).

1.7.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Gilead Sciences International Ltd., Cambridge, CB21 6GT, Wielka Brytania.

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/13/894/001, EU/1/13/894/002.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 16 stycznia 2014 r.

1.7.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy.

1.7.3. Kod ATC

J05AX15.

1.7.4. Dostępne preparaty

Sovaldi 400 mg, tabletki powlekane.

1.7.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

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

Aktywność przeciwwirusowa w hodowli komórkowej

W testach z zastosowaniem replikonu HCV wartości stężenia skutecznego (EC50) sofosbuwiru wobec replikonów pełnej długości genotypu 1a, 1b, 2a, 3a i 4a wynosiły odpowiednio: 0,04; 0,11; 0,05; 0,05 i 0,04 μM oraz wartości EC50 sofosbuwiru wobec chimerycznych replikonów 1b kodujących NS5B genotypu 2b, 5a lub 6a wynosiły od 0,014 do 0,015 μM . Średnie wartości \pm SD EC50 sofosbuwiru wobec chimerycznych replikonów kodujących sekwencje NS5B z izolatów klinicznych wynosiło $0,068 \pm 0,024$ μM dla genotypu 1a (n = 67), $0,11 \pm 0,029$ μM dla genotypu 1b (n = 29), $0,035 \pm 0,018$ μM dla genotypu 2 (n = 15) i $0,085 \pm 0,034$ μM dla genotypu 3a (n = 106). W tych testach aktywność przeciwwirusowa *in vitro* sofosbuwiru wobec mniej powszechnych genotypów 4, 5 i 6 była podobna do obserwowanej w przypadku genotypów 1, 2 i 3.

Obecność 40% surowicy ludzkiej nie miała wpływu na aktywność sofosbuwiru przeciw HCV.

Oporność

W hodowli komórkowej

Replikony HCV ze zmniejszoną wrażliwością na sofosbuwir były wybrane z hodowli komórkowej dla wielu genotypów, w tym 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a i 6a. Zmniejszona wrażliwość na sofosbuwir była powiązana z głównym podstawieniem S282T w NS5B we wszystkich badanych genotypach replikonu. Mutageneza ukierunkowana podstawienia S282T w replikonach 8 genotypów warunkowała 2- do 18-krotnie zmniejszoną wrażliwość na sofosbuwir i zmniejszyła zdolność replikacji wirusa o 89% do 99% w porównaniu z odpowiednim typem dzikim. W testach biochemicznych rekombinowana polimeraza NS5B z genotypów 1b, 2a, 3a i 4a z ekspresją podstawienia S282T wykazywała zmniejszoną wrażliwość na GS-461203 w porównaniu do odpowiednich typów dzikich.

W badaniach klinicznych

W zbiorczej analizie 991 osób otrzymujących sofosbuwir w badaniach III fazy, 226 osób zakwalifikowało się do analizy oporności z powodu niepowodzenia wirusologicznego lub wczesnego przerwania przyjmowania badanego leku i obecności miana RNA HCV $> 1\ 000$ j.m./ml. Sekwencje NS5B po punkcie początkowym były dostępne dla 225 z 226 osób, z danymi z głębokiego sekwencjonowania (wartość graniczna testu 1%) od 221 z tych osób. Podstawienia S282T związanego z opornością na sofosbuwir nie wykryto u żadnej z tych osób metodą głębokiego sekwencjonowania lub sekwencjonowania populacyjnego. Podstawienie S282T w NS5B oznaczono u jednej osoby otrzymującej produkt Sovaldi w monoterapii w badaniu II fazy. U tej osoby znajdowało się $< 1\%$ S282T HCV w punkcie po-

czątkowym i rozwinęło się S282T (> 99%) 4 tygodnie po leczeniu, co prowadziło do 13,5-krotnej zmiany EC50 sofosbuwiru i zmniejszonej zdolności replikacji wirusa. Podstawienie S282T powróciło do typu dzikiego w ciągu następnych 8 tygodni i nie było już oznaczalne metodą głębokiego sekwencjonowania 12 tygodni po leczeniu.

W badaniach klinicznych III fazy w próbkach pobranych od wielu osób zakażonych HCV genotypu 3 z nawrotem po leczeniu, wykryto dwa podstawienia NS5B, L159F i V321A. W izolatach od osób z takimi podstawieniami nie wykryto przesunięcia wrażliwości fenotypowej na sofosbuwir lub rybawiryneę. Ponadto podstawienia S282R i L320F wykryto podczas leczenia metodą głębokiego sekwencjonowania u osób przed przeszczepieniem z częściową odpowiedzią na leczenie. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne sofosbuwiru i głównego, krążącego we krwi metabolitu GS-331007 oceniano u zdrowych osób dorosłych i u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Po podaniu doustnym sofosbuwir był wchłaniany szybko, a maksymalne stężenie w osoczu było obserwowane ~0,5-2 godzin po podaniu dawki, niezależnie od wielkości dawki. Maksymalne stężenie GS-331007 w osoczu było obserwowane między 2 do 4 godzin po podaniu dawki. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji u osób z zakażeniem HCV genotypu 1 do 6 (n = 986) AUC₀₋₂₄ w stanie stacjonarnym dla sofosbuwiru i GS-331007 wynosiło odpowiednio 1 010 ng·h/ml i 7 200 ng·h/ml. W porównaniu do osób zdrowych (n = 284), AUC₀₋₂₄ dla sofosbuwiru i GS-331007 były odpowiednio o 57% większe i 39% mniejsze u osób zakażonych HCV.

Wpływ pożywienia

W przypadku przyjmowania na czczo, podanie dawki pojedynczej sofosbuwiru ze standaryzowanym posiłkiem o dużej zawartości tłuszczów spowolniło szybkość wchłaniania sofosbuwiru. Stopień wchłaniania sofosbuwiru zwiększył się około 1,8-krotnie, z małym wpływem na stężenie maksymalne. Narażenie na GS-331007 nie było zmienione w obecności posiłku o dużej zawartości tłuszczów.

Dystrybucja

Sofosbuwir nie jest substratem transporterów wychwyty wątrobowego, polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP) 1B1 lub 1B3 ani transportera kationów organicznych (OCT) 1. GS-331007 nie jest substratem transporterów nerkowych, w tym transportera anionów organicznych (OAT) 1 lub 3, OCT 2, MRP2, P-gp, BCRP lub MATE1 w czasie gdy podlega czynnemu wydzieleniu ka-

nalikowemu. Sofosbuwir i GS-331007 nie są inhibitorami transporterów leku P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ani OCT1. GS-331007 nie jest inhibitorem OAT1, OCT2 ani MATE1.

Sofosbuwir wiąże się w około 85% z białkami osocza ludzkiego (dane *ex vivo*), a wiązanie jest niezależne od stężenia leku w zakresie od 1 µg/ml do 20 µg/ml. Wiązanie GS-331007 z białkami było minimalne w osoczu ludzkim. Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru znakowanego ¹⁴C u osób zdrowych stosunek radioaktywności ¹⁴C w krwi do osocza wynosił około 0,7.

Metabolizm

Sofosbuwir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie do farmakologicznie czynnej postaci trifosforanu analogu nukleozydu GS-461203. Aktywacyjny szlak metaboliczny obejmuje sekwencyjną hydrolizę reszty karboksyloestrowej katalizowaną przez ludzką katepsynę A (CatA) lub karboksyloesterazę 1 (CES1) i rozpad fosforamidazowy przez białko triady histydynowej wiążące nukleotydy 1 (HINT1), a następnie fosforylację przez szlak biosyntezy nukleotydów pirymidynowych. Defosforylacja prowadzi do utworzenia metabolitu nukleozydowego GS-331007, którego nie można skutecznie poddać ponownej fosforylacji i który nie wykazuje aktywności przeciw HCV *in vitro*. Sofosbuwir i GS-331007 nie są substratami ani inhibitorami enzymów UGT1A1 ani CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg sofosbuwiru znakowanego ¹⁴C, sofosbuwir i GS-331007 stanowiły odpowiednio około 4% i > 90% ogólnoustrojowego narażenia na lek i jego pochodne (suma AUC skorygowanego według masy cząsteczkowej dla sofosbuwiru i jego metabolitów).

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg sofosbuwiru znakowanego ¹⁴C, średni całkowity odzysk dawki był większy niż 92%, z czego około 80%, 14% i 2,5% było odzyskane odpowiednio w moczu, kale i wydychanym powietrzu. Większość dawki sofosbuwiru odzyskanej w moczu stanowił GS-331007 (78%), podczas gdy 3,5% było odzyskane w postaci sofosbuwiru. Dane te wskazują, że klirens nerkowy jest głównym szlakiem eliminacji GS-331007 z dużą częścią aktywnie wydalaną. Mediana końcowych okresów półtrwania sofosbuwiru i GS-331007 wynosiła odpowiednio 0,4 i 27 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Liniowość dawki sofosbuwiru i jego głównego metabolitu GS-331007 była oceniana u osób zdrowych na czczo. AUC dla sofosbuwiru i GS-331007 są prawie proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 200 mg do 400 mg.

Właściwości farmakokinetyczne w specjalnych grupach pacjentów

Płeć i rasa

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce sofosbuwiru i GS-331007 ze względu na płeć lub rasę.

Osoby w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki w populacji osób z zakażeniem HCV wykazała, że w analizowanym zakresie wieku (od 19 do 75 lat) wiek nie miał klinicznie istotnego wpływu na narażenie na sofosbuwir i GS-331007. Badania kliniczne sofosbuwiru obejmowały 65 osób w wieku 65 lat i starszych. Odsetki odpowiedzi obserwowane u osób w wieku powyżej 65 lat były podobne do tych u osób młodszych we wszystkich grupach terapeutycznych.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę sofosbuwiru badano u osób z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV, z łagodnymi ($eGFR \geq 50$ i < 80 ml/min/1,73 m²), umiarkowanymi ($eGFR \geq 30$ i < 50 ml/min/1,73 m²), ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) i u osób z ESRD wymagających hemodializy po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru. W przypadku osób z prawidłową czynnością nerek ($eGFR > 80$ ml/min/1,73 m²), AUC_{0-inf} dla sofosbuwiru było odpowiednio o 61%, 107% i 171% większe w przypadku łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności nerek, podczas gdy AUC_{0-inf} dla GS-331007 było odpowiednio o 55%, 88% i 451% większe. U osób z ESRD, względem osób z prawidłową czynnością nerek, AUC_{0-inf} dla sofosbuwiru było o 28% większe w przypadku podania dawki sofosbuwiru 1 godzinę przed hemodializą w porównaniu z o 60% większym w przypadku podania dawki sofosbuwiru 1 godzinę po hemodializie. Nie było możliwe miarodajne określenie AUC_{0-inf} GS-331007 u osób z ESRD. Jednak dane wskazują odpowiednio co najmniej 10-krotnie i 20-krotnie większe narażenie na GS-331007 u osób z ESRD w porównaniu z osobami zdrowymi jeśli produkt Sovaldi jest podawany 1 godzinę przed hemodializą lub 1 godzinę po hemodializie.

Hemodializa może skutecznie usunąć główny, krążący we krwi metabolit GS-331007 (53% współczynnik ekstrakcji). 4-godzinna hemodializa usuwała około 18% podanej dawki. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. Nie ocenia się bezpieczeństwa stosowania produktu Sovaldi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ESRD.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę sofosbuwiru badano po 7-dniowym podawaniu dawki 400 mg sofosbuwiru u osób zakażonych HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C według klasyfikacji CPT). U osób z prawidłową czynnością wątroby, AUC_{0-24} dla sofosbuwiru było odpowiednio o 126% i 143% większe w przypadku umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności wątroby, podczas gdy AUC_{0-24} dla GS-331007 było odpowiednio o 18% i 9% większe. Analiza farmakokinetyki populacji u osób z zakażeniem HCV wykazała, że marskość wątroby nie miała istotnego klinicznie wpływu na narażenie na sofosbuwir i GS-331007. Nie ma zaleceń odnośnie dostosowania dawki sofosbuwiru u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono farmakokinetyki sofosbuwiru i GS-331007 u dzieci i młodzieży.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wykazano, że skuteczność pod względem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej, jest zależna od narażenia na sofosbuwir i GS-331007. Jednak nie potwierdzono, aby którakolwiek z tych substancji była ogólnym markerem zastępczym skuteczności (SVR12) po podaniu dawki terapeutycznej 400 mg.

1.7.6. Wskazania

Produkt Sovaldi w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych.

1.7.7. Dawkowanie i sposób podawania

Terapia produktem Sovaldi powinna być rozpoczęta i kontrolowana przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z pWZW C.

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletką 400 mg, przyjmowana doustnie, raz na dobę z pożywieniem.

Produkt Sovaldi należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sovaldi w monoterapii (patrz punkt 5.1). Należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Sovaldi. Zalecane produkty lecznicze do stosowania w leczeniu skojarzonym i czas trwania leczenia skojarzonego produktem Sovaldi są podane w tabeli poniżej.

Tabela 13. Zalecane produkty lecznicze do stosowania w leczeniu skojarzonym i czas trwania leczenia skojarzonego produktem Sovaldi.

Populacja pacjentów*	Leczenie	Czas trwania
Pacjenci z pWZW C genotypu 1, 4, 5 lub 6	Sovaldi + rybawiryna + peginterferon alfa	12 tygodni ^{a,b}
	Sovaldi + rybawiryna	24 tygodnie
	Do stosowania tylko u pacjentów niekwalfikujących się lub nietolerujących peginterferonu alfa	
Pacjenci z pWZW C genotypu 2	Sovaldi + rybawiryna	12 tygodni ^b
Pacjenci z pWZW C genotypu 3	Sovaldi + rybawiryna + peginterferon alfa	12 tygodni ^b
	Sovaldi + rybawiryna	24 tygodnie
	Pacjenci z pWZW C oczekujący na przeszczepienie wątroby	Sovaldi + rybawiryna

* obejmuje pacjentów z równoczesnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);

a u uprzednio leczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1 brak jest danych dotyczących leczenia skojarzonego produktem Sovaldi, rybawiryną i peginterferonem alfa;

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

c specjalne grupy pacjentów – pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z produktem Sovaldi dawka rybawiryny jest ustalana w zależności od masy ciała (< 75 kg = 1 000 mg i ≥ 75 kg = 1 200 mg) i podawana doustnie w dwóch dawkach podzielonych, z pożywieniem.

Modyfikacja dawki

Nie zaleca się zmniejszenia dawki produktu leczniczego Sovaldi.

Jeśli sofosbuwir jest stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i u pacjenta wystąpi ciężkie działanie niepożądane potencjalnie związane z tym lekiem, należy zmniejszyć dawkę peginterferonu alfa lub przerwać podawanie. Dodatkowe informacje dotyczące sposobu zmniejszenia dawki i (lub)

przerwania podawania peginterferonu alfa, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego peginterferonu alfa.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie działanie niepożądane potencjalnie związane z rybawiryną, należy zmodyfikować dawkę rybawiryny lub przerwać podawanie, jeśli właściwe, aż do ustąpienia lub zmniejszenia nasilenia działania niepożądanego. W tabeli 2 przedstawiono wytyczne dotyczące modyfikacji dawki i przerwania podawania na podstawie stężenia hemoglobiny i stanu kardiologicznego pacjenta.

Tabela 14. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki rybawiryny podczas równoczesnego podawania z produktem Sovaldi.

Wartości laboratoryjne	Należy zmniejszyć dawkę rybawiryny do 600 mg/dobę, jeśli:	Należy przerwać podawanie rybawiryny, jeśli
Stężenie hemoglobiny u osób bez choroby serca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Stężenie hemoglobiny u osób ze stabilną chorobą serca w wywiadzie	zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w czasie dowolnego 4-tygodniowego okresu leczenia	< 12 g/dl mimo 4 tygodni ze zmniejszoną dawką

Po zaprzestaniu stosowania rybawiryny z powodu nieprawidłowych wyników laboratoryjnych lub objawów klinicznych możliwe jest podjęcie próby ponownego rozpoczęcia stosowania rybawiryny w dawce 600 mg na dobę i następnie zwiększenie dawki do 800 mg na dobę. Jednak nie jest zalecane zwiększenie dawki rybawiryny do dawki początkowej (1 000 mg do 1 200 mg na dobę).

Przerwanie podawania

Jeśli podawanie innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Sovaldi jest przerwane trwale, należy przerwać również podawanie produktu Sovaldi.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Sovaldi u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani odpowiedniej dawki produktu Sovaldi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany współ-

czynnik przesączania kłębuszkowego [ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) lub w krańcowym stadium niewydolności nerek (ang. end stage renal disease, ESRD) wymagających hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Sovaldi u pacjentów z lekką, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (stopień A, B lub C według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte'a [CPT]). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Sovaldi u pacjentów ze zdekompenowaną marskością wątroby.

Pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby

Czas podawania produktu Sovaldi u pacjentów oczekujących na przeszczepienie wątroby powinien być określony na podstawie oceny potencjalnych korzyści i ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Sovaldi u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletka powlekana jest przeznaczona do podania doustnego. Pacjentów należy poinformować, aby połykali tabletkę w całości. Tabletki powlekanej nie należy żuć ani rozgniatać z powodu gorzkiego smaku substancji czynnej. Tabletkę należy przyjmować z pożywieniem.

Należy poinformować pacjentów, że w przypadku wystąpienia wymiotów w ciągu 2 godzin od podania dawki należy przyjąć dodatkową tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią później niż 2 godziny od podania dawki, nie jest konieczna kolejna dawka. Zalecenia te są oparte na kinetyce wchłaniania sofosbuwiru i GS-331007 wskazującej, że większość dawki jest wchłaniana w ciągu 2 godzin od jej podania.

Jeśli pominięto dawkę i nie minęło jeszcze 18 godzin od normalnego czasu przyjmowania, należy poinformować pacjentów, aby przyjęli tabletkę jak najszybciej i wówczas następną dawkę powinni przyjąć o zwykłej porze. Jeśli minęło więcej niż 18 godzin, należy poinformować pacjentów, aby odczekali i przyjęli następną dawkę o zwykłej porze. Należy poinformować pacjentów, aby nie przyjmowali dawki podwójnej.

1.7.8. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

1.7.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Produkt Sovaldi nie jest zalecany do podawania w monoterapii i należy go przepisywać w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi do leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. Jeśli podawanie innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Sovaldi jest przerwane trwale, należy przerwać również podawanie produktu Sovaldi. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Sovaldi należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego przepisanych do równoczesnego stosowania produktów leczniczych.

Uprzednio leczeni pacjenci z zakażeniem HCV genotypu 1, 4, 5 i 6

Produktu Sovaldi nie badano w badaniu III fazy u uprzednio leczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, 4, 5 i 6. Z tego powodu nie określono optymalnego czasu trwania leczenia w tej populacji.

Należy rozważyć leczenie tych pacjentów i ewentualne wydłużenie czasu trwania leczenia sofosbuwirem, peginterferonem alfa i rybawiryną powyżej 12 tygodni i do 24 tygodni; zwłaszcza w przypadku tych podgrup, u których występuje jeden lub kilka czynników historycznie powiązanych z mniejszymi odsetkami odpowiedzi na terapię oparte na interferonie (zaawansowane zwłóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL28B CC).

Leczenie pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 5 lub 6

Dane kliniczne wspierające stosowanie produktu Sovaldi u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 5 i 6 są bardzo ograniczone.

Leczenie bez interferonu zakażenia HCV genotypu 1, 4, 5 i 6

W badaniach III fazy nie badano schematów leczenia produktem Sovaldi niezawierających interferonu u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, 4, 5 i 6. Nie określono optymalnego schematu i czasu trwania leczenia. Takie schematy należy stosować tylko u pacjentów nietolerujących lub niekwalifikujących się do leczenia interferonem i wymagających niezwłocznie leczenia.

Równoczesne podawanie z innymi lekami przeciwwirusowymi działającymi bezpośrednio na HCV

Produkt Sovaldi należy podawać równocześnie z innymi przeciwwirusowymi produktami leczniczymi o bezpośrednim działaniu, jeśli na podstawie dostępnych danych można uznać, że korzyści przeważają nad ryzykiem. Brak jest danych wspierających równoczesne podawanie produktu Sovaldi i telaprewiru lub boceprewiru. Równoczesne podawanie nie jest zalecane.

Ciąża i równoczesne stosowanie z rybawiryną

W przypadku stosowania produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną, kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez okres po leczeniu zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny.

Stosowanie z silnymi induktorami P-gp

Produkty lecznicze, będące silnymi induktorami glikoproteiny-P (P-gp) w jelitach (np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*], karbamazepina i fenytoina), mogą znacznie zmniejszać stężenie sofosbuwiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Nie należy stosować takich produktów leczniczych z produktem Sovaldi.

Zaburzenia czynności nerek

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktu Sovaldi u osób z ciężką niewydolnością nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) lub ESRD wymagającym hemodializy. Ponadto nie określono odpowiedniej dawki. W przypadku stosowania produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną, u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) < 50 ml/min należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny.

Równoczesne zakażenie HCV i HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B)

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Sovaldi u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HCV i HBV.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Sovaldi u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej populacji.

1.7.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja mężczyzn i kobiet

W przypadku stosowania produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną należy zachować nadzwyczajną ostrożność w celu uniknięcia ciąży u pacjentek i u partnerek pacjentów. Istotne działania teratogenne i (lub) embriotoksyczne wykazano u wszystkich gatunków zwierząt narażonych na rybawirynę. Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez okres po zakończeniu leczenia zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania sofosbuwiru u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. U szczurów i królików nie obserwowano wpływu na rozwój płodu po podaniu największych badanych dawek. Jednak nie było możliwe całkowite oszacowanie marginesów narażenia uzyskiwanych dla sofosbuwiru u szczurów względem narażenia u ludzi po podaniu zalecanej dawki klinicznej.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Sovaldi w okresie ciąży.

Jednak w przypadku równoczesnego podawania rybawiryny z sofosbuwirem zastosowanie mają przeciwwskazania dotyczące stosowania rybawiryny w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sofosbuwir i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie metabolitów do mleka.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Dlatego produkt Sovaldi nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych uzyskanych u ludzi dotyczących działania produktu Sovaldi na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność.

1.7.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym. Po podaniu doustnym produktu Sovaldi, sofosbuwir jest szybko wchłaniany i podlega rozległemu metabolizmowi wątrobowemu pierwszego przejścia i jelitowemu. Wewnątrzkomórkowy hydrolytyczny rozpad proleku katalizowany przez enzymy, w tym karboksylesterazę 1, i sekwencyjne etapy fosforylacji katalizowane przez kinazy nukleotydowe, prowadzą do utworzenia farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu nukleozydowego – urydyny. Główny, nieaktywny, krążący we krwi metabolit GS-331007, który stanowi więcej niż 90% ogólnoustrojowego narażenia na lek i jego pochodne, tworzy się szlakami sekwencyjnymi i równoległymi do tworzenia aktywnego metabolitu. Macierzysty sofosbuwir stanowi około 4% ogólnoustrojowego narażenia na lek i jego pochodne. W badaniach klinicznych farmakologii monitorowano sofosbuwir i GS-331007 dla celów analizy farmakokinetycznej.

Sofosbuwir jest substratem transportera leku P-gp i białka oporności raka piersi (z ang. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), natomiast GS-331007 nim nie jest. Produkty lecznicze będące silnymi induktorami P-gp w jelitach (np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego, karbamazepina i fenytoina) mogą zmniejszać stężenie sofosbuwiru w osoczu prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi i tym samym nie należy ich stosować razem z produktem Sovaldi. Równoczesne podawanie produktu Sovaldi z produktami leczniczymi hamującymi P-gp i (lub) BCRP może zwiększać stężenie sofosbuwiru w osoczu bez zwiększenia stężenia GS-331007 w osoczu, zatem produkt Sovaldi można podawać jednocześnie z inhibitorami P-gp i (lub) BCRP. Sofosbuwir i GS-331007 nie są inhibitorami P-gp i BCRP i tym samym nie przewiduje się, że będą zwiększać narażenie na produkty lecznicze będące substratami tych transporterów.

W wewnątrzkomórkowym aktywacyjnym szlaku metabolicznym sofosbuwiru pośredniczy szlak hydrolazy o zasadniczo małym powinowactwie i dużej wydajności i szlak fosforylacji nukleotydów, na które wpływ równocześnie podawanych produktów leczniczych jest mało prawdopodobny.

Inne interakcje

Informacje o interakcjach produktu Sovaldi z potencjalnie równocześnie podawanymi produktami leczniczymi są podsumowane w tabeli poniżej (gdzie 90% przedział ufności (CI) stosunku średnich 7 geometrycznych wyznaczonych metodą najmniejszych kwadratów (z ang. *geometric least-squares*

mean, GLSM) był w zakresie „↔”, większy „↑” lub mniejszy „↓” od wstępnie określonych granic równoważności). Tabela nie zawiera wszystkich interakcji.

Tabela 15. Interakcje między produktem Sovaldi i innymi produktami leczniczymi.

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
Analeptyki		
Modafinil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Oczekiwane: ↓ Sofosbuwir ↓ GS-331007	Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Sovaldi z modafinilem zmniejszy stężenie sofosbuwiru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Równoczesne podawanie nie jest zalecane.
Leki przeciwdrgawkowe		
Karbamazepina Fenytoina Fenobarbital Okskarbazepina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Oczekiwane: ↓ Sofosbuwir ↓ GS-331007	Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Sovaldi z karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitalem lub okskarbazepiną zmniejszy stężenie sofosbuwiru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Równoczesne podawanie nie jest zalecane. Produktu Sovaldi nie należy stosować z karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitalem lub okskarbazepiną, silnymi induktorami P-gp w jelitach .
Leki przeciwprątkowe		
Ryfabutyna Ryfampicyna Ryfapentyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Oczekiwane: ↓ Sofosbuwir ↓ GS-331007	Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Sovaldi z ryfabutyną lub ryfapentyną zmniejszy stężenie sofosbuwiru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Równoczesne podawanie nie jest zalecane. Produktu Sovaldi nie należy stosować z ryfampicyną, silnym induktorem P-gp w jelitach.
Suplementy ziołowe		
Ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Oczekiwane: ↓ Sofosbuwir ↓ GS-331007	Produktu Sovaldi nie należy stosować z ziołem dziurawca zwyczajnego, silnym induktorem P-gp w jelitach.
Leki przeciwwirusowe HCV: inhibitory proteazy HCV		
Boceprewir (BOC) Telaprewir (TPV)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Oczekiwane: ↑ Sofosbuwir (TPV)	Brak danych dotyczących interakcji lekowych dla równoczesnego podawania produktu Sovaldi z boceprewirem lub telaprewirem.

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
↔ Sofosbuwir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV lub BOC)		
Opioidowe leki przeciwbólowe		
Metadon ^f (Leczenie podtrzymujące metadonem [30 do 130 mg/dobę])	R-metadon	
	↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16)	
	↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21)	
	↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14)	
	S-metadon	
	↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13)	
	↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17)	
	↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22)	
	Sofosbuwir	
	↓ C _{max} 0,95 ^c (0,68; 1,33)	
↑ AUC 1,30 ^c (1,00; 1,69)		
C _{min} (nd.)		
GS-331007		
↓ C _{max} 0,73 ^c (0,65; 0,83)		
↔ AUC 1,04 ^c (0,89; 1,22)		
C _{min} (nd.)		
Leki immunosupresyjne		
Cyklosporyna ^e (600 mg dawka pojedyncza)	Cyklosporyna	
	↔ C ^{max} 1,06 (0,94; 1,18)	
	↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)	
	C ^{min} (nd.)	
	Sofosbuwir	
	↑ C ^{max} 2,54 (1,87; 3,45)	
	↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)	
	C ^{min} (nd.)	
	GS-331007	
	↓ C ^{max} 0,60 (0,53; 0,69)	
↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)		
C ^{min} (nd.)		
Takrolimus ^e (5 mg dawka pojedyncza)	Takrolimus	
	↓ C ^{max} 0,73 (0,59; 0,90)	
	↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40)	
	C ^{min} (nd.)	
	Sofosbuwir	
	↓ C ^{max} 0,97 (0,65; 1,43)	
	↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)	
	C ^{min} (nd.)	
	GS-331007	
	↔ C ^{max} 0,97 (0,83; 1,14)	
↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)		
C ^{min} (nd.)		

Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub metadonu w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i metadonu.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub cyklosporyny w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i cyklosporyny.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub takrolimusu w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i takrolimusu.

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
<p>Lopynawir/Rytonawir* (lopynawir w dawce 400 mg / rytonawir w dawce 100 mg dwa razy na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↓ 45% boceprewir C_{max} ↓ 50% boceprewir C_{min} ↓ 57% lopynawir AUC ↓ 34% lopynawir C_{max} ↓ 30% lopynawir C_{min} ↓ 43% rytonawir AUC ↓ 22% rytonawir C_{max} ↓ 12% rytonawir C_{min} ↓ 42%</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lopynawiru/rytonawiru i produktu leczniczego Victrelis.</p>
Leki przeciwvirusowe HIV: inhibitory odwrotnej transkryptazy		
<p>Efawirenz^f (600 mg raz na dobę)^d</p>	<p>Efawirenz ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98) Sofosbuwir ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (nd.) GS-331007 ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (nd.)</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub efawirenz w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i efawirenz.</p>
<p>Emtrycytabina^f (200 mg raz na dobę)^d</p>	<p>Emtrycytabina ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) Sofosbuwir ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (nd.) GS-331007 ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (nd.)</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub emtrycytabiny w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i emtrycytabiny.</p>
<p>Fumaran tenofowiru dizoproksylu^f (300 mg raz na dobę)^d</p>	<p>Tenofowir ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07) Sofosbuwir ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (nd.) GS-331007 ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92)</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub fumaranu tenofowiru dizoproksylu w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i fumaranu tenofowiru dizoproksylu.</p>

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} C _{min} (nd.)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
<p>Rylpiwiryna^f (25 mg raz na dobę)</p>	<p>Rylpiwiryna ↔ C^{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C^{min} 0,99 (0,94; 1,04)</p> <p>Sofosbuwir ↑ C^{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C^{min} (nd.)</p> <p>GS-331007 ↔ C^{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C^{min} (nd.)</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub rylpiwiryny w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i rylpiwiryny.</p>
Leki przeciwwirusowe HIV: inhibitory proteazy HIV		
<p>Darunawir wzmocniony rytonawirem^f (800/100 mg raz na dobę)</p>	<p>Darunawir ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuwir ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (nd.)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (nd.)</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub darunawiru (wzmocnionego rytonawirem) w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i darunawiru.</p>
Leki przeciwwirusowe HIV: inhibitory integrazy		
<p>Raltegrawir^f (400 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Raltegrawir ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p>Sofosbuwir ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (nd.)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (nd.)</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub raltegrawiru w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i raltegrawiru.</p>
Doustne środki antykoncepcyjne		
<p>Norgestymat/etynylo-estradiol</p>	<p>Norgestromin ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20)</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki norgestymatu/etynyloestradolu w przypadku równoczesnego podawania sofosbuwiru i norgestyma-</p>

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
	C _{min} (nd.) Norgestrel ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44)	tu/etynyloestradolu.
	C _{min} (nd.) Etynyloestradol ↔ C _{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C _{min} (nd.)	

nd. niedostępne/nie dotyczy;

a średni stosunek (90% CI) farmakokinetyki równocześnie podawanego leku w przypadku podawania z sofosbuwirem/bez sofosbuwiru i

średni stosunek sofosbuwiru i GS-331007 z jednocześnie podawanym lekiem/bez jednocześnie podawanego leku. Brak wpływu = 1,00

b wszystkie badania interakcji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników;

c porównanie oparte na kontroli historycznej;

d podawane w postaci produktu Atripla;

e granica biorównoważności 80%-125%;

f granica równoważności 70%-143%.

Produkty lecznicze będące silnymi induktorami P-gp w jelitach (ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego, karbamazepina i fenytoina) mogą znacznie zmniejszać stężenie sofosbuwiru w osoczu prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego. Z tego powodu sofosbuwiru nie należy podawać równocześnie ze znanymi induktorami P-gp.

1.7.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Sovaldi wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia sofosbuwirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną zgłaszano zmęczenie i zaburzenia uwagi, zawroty głowy i niewyraźne widzenie.

1.7.13. Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji

Obecnie żadna postać sofosbuwiru nie jest refundowana w warunkach polskich (MZ 24/06/2015).

1.8. Opis interwencji – Rebetol® (rybawiryna)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 10 czerwca 2014 roku (*ChPL Rebetol 2014*).

1.8.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Wielka Brytania.

Numer pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/99/107/001, EU/1/99/107/005, EU/1/99/107/002, EU/1/99/107/003.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 07.05.1999/07.05.2009.

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1.8.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy, nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy).

1.8.3. Kod ATC

J05A B04.

1.8.4. Dostępne preparaty

Rebetol 200 mg kapsułki twarde (poniższy opis odnosi się do tego preparatu).

Rebetol 40 mg/ml roztwór doustny.

1.8.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Rybawiryna (Rebetol) jest syntetycznym analogiem nukleozydowym, który w warunkach *in vitro* wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Mechanizm działania produktu Rebetol stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b na wirusa HCV jest nieznan. Monoterapię doustnymi postaciami produktu Rebetol badano jako metodę leczenia przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C w kilku badaniach klinicznych. Wyniki tych badań wykazały, że Rebetol w monoterapii nie ma wpływu na eliminację wirusa zapalenia wątroby (HCV-

RNA) lub poprawę w badaniu histologicznym wątroby po 6 do 12 miesiącach leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Wchłanianie

Po jednorazowym, doustnym podaniu rybawiryne szybko wchłania się z przewodu pokarmowego (średni $t_{max} = 1,5$ h), z szybką fazą dystrybucji i przedłużoną fazą eliminacji (po podaniu jednej dawki okresy półtrwania wchłaniania, dystrybucji i eliminacji wynoszą odpowiednio 0,05; 3,73 i 79 godzin). Wchłanianie leku jest znaczne. Około 10% dawki znakowanej radioaktywnie wydalane jest z kałem. Jednakże, całkowita biodostępność wynosi około 45% - 65%, co wydaje się, że jest spowodowane efektem pierwszego przejścia. Po jednorazowym podaniu rybawiryne w dawkach od 200 do 1200 mg istnieje liniowa zależność między podaną dawką a $AUC_{0-\infty}$. Objętość dystrybucji wynosi około 5000 l. Rybawiryne nie wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Rybawiryne ma dwie drogi metabolizmu: 1) droga odwracalnej fosforylacji; 2) droga rozkładu, w której dochodzi do odłączenia rybozy i hydrolizy amidowej w wyniku czego powstaje metabolit – triazolowy kwas karboksylowy. Zarówno rybawiryne, jak i jej metabolity pochodne karboksamidu triazolu i triazolowego kwasu karboksylowego są wydalane przez nerki.

Farmakokinetyka rybawiryne po jednorazowym podaniu doustnym cechuje się dużą zmiennością wewnątrz- i międzyosobniczą (zmienność międzyosobnicza wynosi około 30% dla AUC i C_{max}), co może być związane ze znacznym efektem pierwszego przejścia oraz przemieszczeniem wewnątrz i poza kompartment krwi.

Dystrybucja

Transport rybawiryne w kompartmentach nieosoczowych był najdokładniej badany w krwinkach czerwonych. Wykazano, że bierze w nim udział głównie równoważna translokaza nukleozydowa typu e_s . Nośnik ten występuje na błonach komórkowych niemal wszystkich komórek i może odpowiadać za dużą objętość dystrybucji rybawiryne. Stosunek stężenia rybawiryne w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi około 60:1. Nadmiar rybawiryne w pełnej krwi spowodowany jest jej gromadzeniem w erytrocytach.

Eliminacja

Po podaniu wielokrotnym rybawiryna jest gromadzona w osoczu z sześciokrotnym stosunkiem AUC_{12h} dawki wielokrotnej do jednorazowej. Po doustnym podaniu 600 mg dwa razy na dobę, stan równowagi osiągany jest mniej więcej w ciągu 4 tygodni, przy czym średnie stężenie w osoczu w stanie równowagi wynosi około 2200 ng/ml. Po przerwaniu leczenia, okres półtrwania wynosił około 298 h, co prawdopodobnie odzwierciedla powolną eliminację z kompartmentów pozaosoczowych.

Przenikanie do płynu nasiennego

Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennej jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

Wpływ pokarmu

Biodostępność rybawiryny po jednorazowym podaniu zwiększała się po jednoczesnym podaniu posiłku z dużą zawartością tłuszczu (AUC_{tf} i C_{max} zwiększały się o 70%). Być może zwiększona biodostępność w tym badaniu była wynikiem opóźnionego pasażu leku lub zmiany pH. Znaczenie kliniczne wyników uzyskanych w badaniu po podaniu jednej dawki jest nieznanne. W głównym badaniu oceniającym skuteczność kliniczną leku, pacjentów instruowano, aby przyjmowali rybawirynę w czasie posiłków w celu osiągnięcia maksymalnego stężenia rybawiryny w osoczu.

Czynność nerek

Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek była zmieniona (zwiększenie AUC_{tf} i C_{max}) w porównaniu z grupą kontrolną (klirens kreatyniny > 90 ml/minutę). Najprawdopodobniej wynika to ze zmniejszonego klirensu leku u tych pacjentów. Hemodializa zasadniczo nie zmienia stężenia rybawiryny.

Czynność wątroby

Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu pacjentom z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (klasyfikacja Child-Pugh A, B lub C) jest podobna w porównaniu z grupą kontrolną.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie wykonano badań farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku. Jednakże, w badaniach farmakokinetyki populacyjnej, wiek nie był istotnym czynnikiem wpływającym na kinetykę rybawiryny; czynnikiem najważniejszym jest czynność nerek.

Analizę farmakokinetyki populacyjnej wykonano na podstawie wartości stężeń w próbkach surowicy pobranych oddzielnie w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych. Wykazano, że głównymi czynnikami wpływającymi na klirens leku były masa ciała, płeć, wiek oraz stężenie kreatyniny w surowicy. Klirens u mężczyzn był o około 20% większy niż u kobiet. Klirens zwiększał się proporcjonalnie do masy ciała i zmniejszał się po przekroczeniu wieku 40 lat. Wpływ tych zmiennych na klirens rybawiryny wydaje się mieć ograniczone znaczenie kliniczne ze względu na istotną zmienność resztkową nieuwzględnioną przez ten model.

1.8.6. Wskazania

Leczenie skojarzone trójlekowe

Produkt Rebetol, w skojarzeniu z boceprewirem i peginterferonem alfa-2b, jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C), wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i powyżej) z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

W przypadku podjęcia leczenia skojarzonego z zastosowaniem produktu Rebetol należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa-2b i boceprewiru.

Schemat dwulekowy

Produkt Rebetol jest wskazany w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby wywołanego zakażeniem wirusem typu C u dorosłych, dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzieży. Może być stosowany tylko jako część schematu leczenia skojarzonego z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. Nie wolno stosować produktu Rebetol w monoterapii.

W przypadku podjęcia leczenia skojarzonego z zastosowaniem produktu Rebetol należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego interferonu alfa-2b i peginterferonu alfa-2b.

Brak danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności produktu Rebetol z innymi postaciami interferonu (tj. nie alfa-2b).

Pacjenci wcześniej nieleczeni

Pacjenci dorośli (w wieku 18 lat lub powyżej). Produkt Rebetol jest wskazany do stosowania:

w ramach schematu trójleckowego – w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b i boceprewirem w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym wirusem o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby;

w ramach schematu dwulekowego - w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, którzy nie byli wcześniej leczeni, bez cech dekompensacji czynności wątroby, ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALT) i obecnością kwasu rybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV-RNA);

w ramach schematu dwulekowego – w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby.

Pacjenci wcześniej leczeni

Pacjenci dorośli. Produkt Rebetol jest wskazany do stosowania:

w ramach schematu trójleckowego – w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b i boceprewirem w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym wirusem o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby.

w ramach schematu dwulekowego – w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

- w ramach schematu dwulekowego - w skojarzeniu z interferonem alfa-2b u pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie interferonem alfa stosowanym w monoterapii (pod koniec leczenia stwierdzono normalizację aktywności ALT), i u których następnie doszło do nawrotu choroby.

1.8.7. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Produkt Rebetol należy stosować w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b (schemat dwulekowy) lub u osób dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym wirusem o genotypie 1 w skojarzeniu z boceprewirem i peginterferonem alfa-2b (schemat trójlekowy).

Należy zapoznać się także z informacjami zawartymi w Charakterystykach Produktu Leczniczego (ChPL) boceprewir, peginterferon alfa-2b lub interferon alfa-2b.

Stosowana dawka

Dawkę produktu Rebetol ustala się w zależności od masy ciała pacjenta. Kapsułki podaje się codziennie, doustnie, w dwóch dawkach podzielonych podawanych (rano i wieczorem) z posiłkiem.

Dorośli

Dawkę preparatu Rebetol ustala się w zależności od masy ciała pacjenta.

Produkt Rebetol musi być stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień) lub interferonem alfa-2b (3 miliony jednostek międzynarodowych [j.m.] trzy razy na tydzień). Wybór schematu leczenia zależy od stanu klinicznego pacjenta. Wybrany schemat leczenia powinien zależeć od spodziewanej skuteczności i bezpieczeństwa danego leczenia skojarzonego dla indywidualnego pacjenta.

Tabela 16. Dawka preparatu Rebetol, w przeliczeniu na masę ciała, u pacjentów zakażonych wirusem HCV lub zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, niezależnie od genotypu.

Masa ciała (kg)	Rybawiryna w postaci kapsułek	
	Całkowita dawka dobową (mg)	Liczba kapsułek (200 mg)
< 65	800	4 (2 rano, 2 wieczorem)
65-80	1000	5 (2 rano, 3 wieczorem)
81-105	1200	6 (3 rano, 3 wieczorem)
> 105	1400	7 (3 rano, 4 wieczorem)

Preparat Rebetol kapsułki w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

Czas trwania leczenia - pacjenci wcześniej nieleczeni

Schemat trójlekowy

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego boceprewiru i peginterferonu alfa-2b.

Schemat dwulekowy zawierający peginterferon alfa-2b

Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej: U pacjentów z wirusem o genotypie 1, u których brak oznaczalnego HCV-RNA lub nie wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 4. lub 12. tygodniu leczenia, jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Należy rozważyć przerwanie leczenia.

Genotyp 1

U pacjentów, u których po 12 tygodniach brak oznaczalnego HCV-RNA, należy kontynuować leczenie przez dalsze dziewięć miesięcy (tj. łącznie 48 tygodni).

Pacjentów, u których po 12 tygodniach leczenia będzie oznaczalne HCV-RNA, ale wystąpi zmniejszenie HCV-RNA o ≥ 2 log w porównaniu z wartością początkową, należy poddać ponownej ocenie w 24. tygodniu leczenia. U pacjenta, u którego w tym punkcie czasowym HCV-RNA będzie nieoznaczalne, należy zastosować pełen kurs leczenia (tj. w sumie 48 tygodni). Natomiast, jeżeli w 24. tygodniu leczenia, HCV-RNA będzie w dalszym ciągu oznaczalne, należy rozważyć przerwanie leczenia.

W podgrupie pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 i niskim mianie wirusa ($< 600\ 000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, leczenie można przerwać po 24 tygodniach terapii lub przedłużyć o kolejne 24 tygodnie (tj. całkowity czas terapii wyniesie 48 tygodni). Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni.

Genotypy 2 lub 3

Zaleca się, aby pacjenci byli leczeni według schematu dwulekowego przez 24 tygodnie, z wyjątkiem pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV, którzy powinni otrzymywać leczenie trwające 48 tygodni.

Genotyp 4

Uważa się, że pacjentów z wirusem o genotypie 4 jest trudniej leczyć, a ograniczone dane ($n = 66$) wskazują, że czas leczenia z zastosowaniem schematu dwulekowego jest porównywalny z czasem leczenia dla genotypu 1.

Czas trwania leczenia – pacjenci wcześniej nieleczeni, jednoczesne zakażenie wirusem HCV i HIV

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

Przewidywalność uzyskania lub braku odpowiedzi wirusologicznej

Wykazano, że czynnikiem rokowniczym dla uzyskania trwałej odpowiedzi jest wczesna odpowiedź wirusologiczna do 12 tygodnia, definiowana jako dwukrotne obniżenie miana wirusa w skali logarytmicznej (2 log) lub niewykrywalne ilości HCV-RNA. Ujemna przewidywalna wartość dla uzyskania trwałej odpowiedzi u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV leczonych produktem Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b wynosiła 99% (67/68). Dodatnia przewidywalna wartość obserwowana u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, leczonych z zastosowaniem schematu dwulekowego, wynosiła 50% (52/104).

Czas trwania terapii – ponowne leczenieSchemat trójlekowy

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego boceprewiru i peginterferonu alfa-2b.

Schemat dwulekowy zawierający peginterferon alfa-2b

Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Wszyscy pacjenci bez względu na genotyp, u których w 12 tygodniu leczenia miano HCV-RNA w surowicy jest poniżej granicy oznaczalności, powinni otrzymać terapię 48-tygodniową według schematu dwulekowego. U pacjentów z nawrotem choroby (np. HCV-RNA poniżej granicy oznaczalności) w 12. tygodniu leczenia, jest mało prawdopodobne uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 48 tygodniach terapii.

Nie badano terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną, stosowanej powtórnie, dłużej niż 48 tygodni, u pacjentów z genotypem 1, u których nie uzyskano odpowiedzi wirusologicznej.

Preparat Rebetol kapsułki w skojarzeniu z interferonem alfa-2b (schemat dwulekowy)

Czas trwania leczenia

Na podstawie wyników badań klinicznych, zaleca się leczyć pacjenta schematem dwulekowym przez co najmniej 6 miesięcy. W czasie badań klinicznych, w których pacjentów leczono przez 1 rok, pacjenci, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po upływie 6 miesięcy leczenia (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności) mieli małą szansę, aby uzyskać stałą odpowiedź wirusologiczną (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia).

- Genotyp 1: leczenie schematem dwulekowym należy kontynuować przez kolejnych 6 miesięcy (tj. łącznie jeden rok) u pacjentów, u których stwierdza się ujemny wynik badania HCV-RNA po upływie 6 miesięcy leczenia;
- Genotyp nie-1: Decyzja dotycząca wydłużenia leczenia do 1 roku u pacjentów, u których stwierdza się ujemny wynik badania HCV-RNA po 6 miesiącach leczenia powinna być oparta o inne czynniki prognostyczne (np. wiek > 40 lat, mężczyźni, włóknienie z powstawaniem mostków).

Modyfikacja dawkowania u wszystkich pacjentów

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych w czasie leczenia skojarzonego produktem Rebetol i peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b, lub leczenia skojarzonego produktem Rebetol z peginterferonem alfa-2b i boceprewirem należy, w razie potrzeby, zmodyfikować dawkowanie zgodnie ze wskazówkami podanymi w Tabeli 3, aż do ustąpienia działań niepożądanych. Nie zaleca się zmniejszania dawki boceprewiru. Zasady modyfikacji dawkowania opracowano na podstawie badań klinicznych dotyczących dostosowania dawkowania. Dokładne zastosowanie się do zaleceń może mieć wpływ na wyniki leczenia, dlatego też dawka powinna być jak najbardziej zbliżona do zalecanej dawki standardowej. Nie można wykluczyć potencjalnego niekorzystnego wpływu zmniejszenia dawki rybawiryny na skuteczność leczenia.

Tabela 17. Zasady modyfikowania dawkowania na podstawie wyników badań laboratoryjnych.

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć tylko dobową dawkę rybawiryny, jeśli:	Zmniejszyć tylko dawkę peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa -2b, jeśli:	Przerwać leczenie skojarzone, jeśli wystąpiły poniższe wartości badanych parametrów**
Hemoglobina	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Dorośli: hemoglobina u pacjentów ze stabilną chorobą serca w wywiadzie Dzieci i młodzież: nie dotyczy	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl w ciągu dowolnego, 4-tygodniowego okresu w trakcie trwania leczenia (stałe zmniejszenie dawki)		< 12 g/dl po 4 tygodniach od zmniejszenia dawki

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć tylko dobową dawkę rybawiryny, jeśli:	Zmniejszyć tylko dawkę peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa-2b, jeśli:	Przerwać leczenie skojarzone, jeśli wystąpiły poniższe wartości badanych parametrów**
czy			
Leukocyty	-	$< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofile	-	$< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Płytki krwi		$< 50 \times 10^9/l$ (dorośli)	$< 25 \times 10^9/l$ (dorośli)
		$< 70 \times 10^9/l$ (dzieci i młodzież)	$< 50 \times 10^9/l$ (dzieci i młodzież)
Bilirubina związana	-	-	$2,5 \times \text{GGN}^*$ > 4 mg/dl (dorośli)
Bilirubina niezwiązana	> 5 mg/dl	-	> 5 mg/dl (przez > 4 tygodnie) (dzieci i młodzież leczeni interferonem alfa-2b) lub
			> 4 mg/dl (przez > 4 tygodnie) (dzieci i młodzież leczeni peginterferonem alfa-2b)
Kreatynina w surowicy	-	-	> 2,0 mg/dl
Klirens kreatyniny			Należy przerwać leczenie produktem Rebetol, jeśli klirens kreatyniny < 50 ml/minutę
Aminotransferaza alaninowa (ALT) lub Aminotransferaza asparagianowa (AST)			$2 \times$ wartość początkowa i > $10 \times \text{GGN}^*$ lub $2 \times$ wartość początkowa i > $10 \times \text{GGN}^*$

* górna granica normy;

** w celu zmodyfikowania dawki lub przerwania leczenia należy zapoznać się z informacjami zawartymi w ChPL dla pegylowanego interferonu alfa-2b i interferonu alfa-2b.

U pacjentów dorosłych dawka produktu Rebetol zostanie pierwszy raz zmniejszona o 200 mg/dobę (z wyjątkiem pacjentów otrzymujących produkt w dawce 1400 mg; 8 w takim przypadku zmniejszenie dawki powinno wynosić o 400 mg/dobę). W razie potrzeby dawka produktu Rebetol może być zmniejszona po raz drugi o kolejne 200 mg/dobę. Pacjenci, u których dawka produktu Rebetol zostanie zmniejszona do 600 mg/dobę, otrzymują jedną kapsułkę 200 mg rano i dwie kapsułki 200 mg wieczorem.

U dzieci i młodzieży leczonych produktem Rebetol i peginterferonem alfa-2b, dawkę produktu Rebetol najpierw zmniejsza się do 12 mg/kg mc./dobę, a następnie do 8 mg/kg mc./dobę.

U dzieci i młodzieży leczonych produktem Rebetol i interferonem alfa-2b, dawkę produktu Rebetol zmniejsza się do 7,5 mg/kg mc./dobę.

U pacjentów dorosłych leczonych produktem Rebetol i peginterferonem alfa-2b, dawka peginterferonu alfa-2b zostanie pierwszy raz zmniejszona do 1 µg/kg mc./tydzień. W razie potrzeby dawka peginterferonu alfa-2b może być po raz drugi zmniejszona do 0,5 µg/kg mc./tydzień.

U dzieci i młodzieży leczonych produktem Rebetol i peginterferonem alfa-2b, dawkę peginterferonu alfa-2b najpierw zmniejsza się do 40 µg/m² pc./tydzień, a następnie do 20 µg/m² pc./tydzień.

U pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych produktem Rebetol i interferonem alfa-2b, dawkę interferonu alfa-2b zmniejsza się o połowę.

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie w niewydolności nerek

Farmakokinetyka rybawiryny zmienia się u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek z powodu zmniejszenia klirensu kreatyniny. Dlatego, zaleca się, aby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Rebetol ocenić czynność nerek. Nie wolno stosować produktu Rebetol u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/minutę. Pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia niedokrwistości. Jeżeli stężenie kreatyniny w surowicy zwiększa się > 2,0 mg/dl, należy przerwać leczenie produktem Rebetol i peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b.

Stosowanie w niewydolności wątroby

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce rybawiryny u pacjentów z niewydolnością wątroby. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu Rebetol u pacjentów z niewydolnością wątroby. Stosowanie rybawiryny jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub zdekompensowaną marskością wątroby.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Wydaje się, że wiek pacjenta nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę rybawiryny. Jednakże, podobnie jak w przypadku pacjentów młodszych, przed rozpoczęciem podawania produktu Rebetol należy ocenić czynność nerek.

Stosowanie u pacjentów w wieku poniżej 18 lat

Produkt Rebetol może być stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b u dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzieży. Wybór postaci zależy od indywidualnych cech pacjenta. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Rebetol w skojarzeniu z innymi postaciami interferonu (tj. nie alfa-2b) w tej grupie wiekowej.

Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV

U pacjentów, którzy otrzymują leki z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) i jednocześnie są leczeni rybawiryną i interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b, może występować zwiększone ryzyko toksyczności mitochondrialnej, kwasicy mleczanowej i dekompensacji czynności wątroby. Należy zapoznać się także z odpowiednimi Charakterystykami dla produktów przeciwiretrowirusowych.

1.8.8. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Ciąża. Nie wolno rozpoczynać leczenia preparatem Rebetol do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia;
- Laktacja;
- Ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub nie poddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- Pacjenci z ciężkimi, wyniszczającymi chorobami zasadniczymi;
- Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek, pacjenci z klirensiem kreatyniny < 50 ml/minutę i (lub) pacjenci poddawani hemodializie;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasyfikacja Child-Pugh B lub C) lub zdekompensowana marskość wątroby;
- Hemoglobinopatie (np. talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa);
- Rozpoczęcie leczenia peginterferonem alfa-2b jest przeciwwskazane u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali Child-Pugh.

Dzieci i młodzież:

- Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Przeciwwskazania wynikające z jednoczesnego stosowania peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa-2b:

- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie.

1.8.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN):

U niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, szczególnie depresję, myśli samobójcze i próby samobójcze. W czasie leczenia produktem Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne działania niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność). Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zmiany stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia produktem Rebetol i peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie

Jeśli stwierdzono konieczność leczenia produktem Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne w przypadku tego stanu psychicznego.

Stosowanie produktu Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane.

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych

U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich, itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież)

W trakcie leczenia skojarzonego interferonem (standardowym i pegylowanym) z rybawiryną, trwającego do 48 tygodni u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat, często stwierdzano zmniejszenie masy ciała i zahamowanie wzrostu. Dostępne długoterminowe dane dotyczące dzieci leczonych pegylowanym interferonem w skojarzeniu z rybawiryną wskazują na istotne zahamowanie wzrostu. U trzydziestu dwóch procent (30/94) pacjentów po upływie 5 lat od zakończenia leczenia wykazano zmniejszenie wzrostu o ponad 15 percentyli w stosunku do wieku. Dostępne dane z dłuższego okresu, dotyczące dzieci otrzymujących leczenie skojarzone standardowym interferonem z rybawiryną, także wskazują na znaczne spowolnienie wzrostu (zmniejszenie wzrostu > 15 percentyli, w porównaniu do wartości początkowych) u 21% (n = 20) dzieci, pomimo niestosowania leczenia od ponad 5 lat. U 14 spośród tych dzieci dostępne były dane dotyczące ostatecznego wzrostu w wieku dojrzałym, według których w 12 przypadkach niedobór wzrostu > 15 percentyli obserwowano nadal po upływie 10 do 12 lat od zakończenia leczenia.

Jeśli jest to tylko możliwe, dziecko należy leczyć po zakończeniu okresu pokwitania, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Mimo ograniczonej liczby danych, w trwającym 5 lat obserwacyjnym badaniu kontrolnym nie stwierdzono żadnych dowodów wskazujących na długotrwały wpływ na dojrzewanie płciowe.

Monoterapia

Na podstawie wyników badań klinicznych, stosowanie rybawiryny w monoterapii jest nieskuteczne i dlatego sam Rebetol nie powinien być stosowany. Bezpieczeństwo i skuteczność skojarzenia określono tylko dla rybawiryny w postaci kapsułek i peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa-2b w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Biopsja

Wszyscy pacjenci w wybranych badaniach dotyczących przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed włączeniem do badania, jednakże w pewnych przypadkach (np. u pacjentów z genotypem 2 i 3) możliwe jest leczenie bez histologicznego potwierdzenia. Należy poddać pod dyskusję aktualne wytyczne, aby ustalić, czy biopsja wątroby jest konieczna przed rozpoczęciem leczenia.

Hemoliza

W badaniach klinicznych do 14% dorosłych pacjentów i 7% dzieci i młodzieży leczonych produktem Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b miało zmniejszone stężenie hemoglobiny < 10 g/dl. Chociaż rybawiryna nie wywiera bezpośredniego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, niedokrwistość związana z podawaniem produktu Rebetol może być przyczyną niewydolności serca lub zaostrzenia objawów choroby wieńcowej, albo wystąpienia obu tych objawów. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt Rebetol u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. Stan wydolności serca musi być oceniony przed rozpoczęciem leczenia i monitorowany w trakcie leczenia; jeżeli wystąpi pogorszenie, leczenie należy przerwać.

Układ sercowo-naczyniowy

Dorośli pacjenci z zastoinową chorobą serca, zawałem serca i (lub) zaburzeniami rytmu serca stwierdzonymi obecnie lub w wywiadzie muszą być dokładnie monitorowani. U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności serca zaleca się wykonywanie badań elektrokardiograficznych przed i w trakcie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) odpowiadają zazwyczaj na konwencjonalne leczenie, ale mogą wymagać zaprzestania leczenia. Brak danych o dzieciach i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Ostre reakcje nadwrażliwości

W razie wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny) należy natychmiast przerwać podawanie produktu Rebetol i zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia przemijającej wysypki nie ma konieczności przerywania leczenia.

Zmiany dotyczące narządu wzroku

Rybawiryne jest stosowana w leczeniu skojarzonym z interferonami alfa. Istnieją doniesienia, że w rzadkich przypadkach podczas leczenia skojarzonego z interferonami alfa stwierdzano występowanie retinopatii z takimi objawami jak: krwotoki siatkówkowe, wysiękowe zapalenie siatkówki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, neuropatia nerwu wzrokowego oraz zamknięcie tętnicy lub żyły siatkówki, czego skutkiem może być utrata wzroku. Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy pacjenci powinni zostać poddani badaniu okulistycznemu. Każdy pacjent, który zgłasza pogorszenie lub utratę wzroku musi być niezwłocznie poddany całościowemu badaniu okulistycznemu. U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami okulistycznymi (np. w przypadku retinopatii cukrzycowej lub nadciśnieniowej) powinno przeprowadzać się okresowe badania kontrolne w czasie leczenia skojarzonego z interferonami alfa. Leczenie skojarzone z interferonami alfa powinno być przerwane u pacjentów, u których wystąpią zaburzenia okulistyczne lub dojdzie do pogorszenia wcześniej istniejących zaburzeń.

Czynność wątroby

Każdy pacjent, u którego wystąpi znaczne zaburzenie czynności wątroby w czasie leczenia, musi być dokładnie monitorowany. Należy przerwać leczenie u pacjentów, u których dojdzie do zwiększenia wartości wskaźników krzepnięcia, co może wskazywać na dekompensację czynności wątroby.

Potencjalne nasilenie immunosupresji

Jak podano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku kostnego występują w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu peginterferonu i rybawiryne jednocześnie z azatiopryną. Ta mielotoksyczność była odwracalna w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu leczenia przeciwwirusowego HCV z jednocześnie stosowaną azatiopryną i nie powracała po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków.

Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży

U około 12 do 21% dzieci, którym podawano produkt Rebetol i interferon alfa-2b (pegylowany i niepegylowany) w leczeniu skojarzonym, stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę - tyreotropiny (TSH, ang. *thyroid stimulating hormone*). U kolejnych około 4% stwierdzono przemijające zmniejszenie wartości stężenia poniżej dolnej granicy normy. Stężenie TSH należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia interferonem alfa-2b i każdą wykrytą w tym czasie nieprawidłowość czynności tarczycy należy poddać standardowemu leczeniu. Podawanie interferonu alfa-2b (pegylowanego i niepegylowanego) można rozpocząć, jeśli możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w granicach normy za pomocą stosowanego leczenia. Obserwowano zaburzenia czynności tarczycy w czasie leczenia produktem Rebetol i interferonem alfa-2b, a także w czasie leczenia produktem Rebetol i peginterferonem alfa 2-b. Jeśli stwierdzi się zaburzenie czynności tarczycy należy oceniać stan tarczycy pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Współistniejące zakażenie wirusem HCV i HIV***Toksyczność mitochondrialna oraz kwasica mleczanowa***

Należy zachować ostrożność u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i HCV, którzy otrzymują leki z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI, szczególnie ddl i d4T) i jednocześnie są leczeni interferonem alfa-2b i rybawiryną. U pacjentów zakażonych wirusem HIV, otrzymujących leki z grupy NRTI, lekarz powinien w czasie stosowania rybawiryny dokładnie monitorować wskaźniki świadczące o toksyczności mitochondrialnej oraz kwasicy mleczanowej. W szczególności:

- nie zaleca się jednoczesnego stosowania preparatu Rebetol i dydanozyny ze względu na ryzyko wystąpienia toksyczności mitochondrialnej;
- należy unikać jednoczesnego stosowania preparatu Rebetol ze stawudyną w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia toksyczności mitochondrialnej.

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej (z ang. HAART – highly active anti-retroviral therapy), może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu.

Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów. Do innych czynników usposabiających, które mogą być związane z wystąpieniem większego ryzyka dekompensacji czynności wątroby u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, należą leczenie dydanozyną oraz podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy krwi.

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, którzy jednocześnie otrzymują leczenie przeciwretrowirusowe (ARV) oraz przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby powinni być dokładnie monitorowani poprzez ocenianie stopnia nasilenia niewydolności wątroby wg skali Child-Pugh. U pacjentów, u których następuje zwiększenie dekompensacji czynności wątroby należy natychmiast przerwać leczenie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby i ponownie rozpocząć leczenie ARV.

Hematologiczne nieprawidłowości u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV

U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie peginterferonem alfa-2b i rybawiryną oraz HAART, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowości hematologicznych (takich jak neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość) w porównaniu z grupą pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV. Pomimo, że większość tych zaburzeń może być korygowana poprzez zmniejszenie dawki, w tej grupie pacjentów powinno być prowadzone dokładne monitorowanie parametrów hematologicznych.

U pacjentów leczonych rybawiryną i zydowudyną występuje zwiększone ryzyko niedokrwistości; dlatego też, nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i zydowudyny.

Pacjenci z małą liczbą limfocytów CD4+

W przypadku pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV z liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 200 komórek/ μ l dostępny jest ograniczony zasób danych o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia (N = 25). Dlatego też w czasie leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4+ wymagana jest szczególna ostrożność.

Należy odwołać się do odpowiedniej Charakterystyki Produktu Leczniczego z grupy leczniczych produktów przeciwretrowirusowych zgodnie z leczeniem przeciwretrowirusowym, które ma być prowadzone jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu poznania oraz umiejętnego postępowania z działaniem toksycznym właściwym dla każdego z leków oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności produktu Rebetol i peginterferonu alfa-2b.

Zaburzenia zębów i przyzębia

U pacjentów otrzymujących produkt Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego leczenia produktem Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zalecić pacjentowi dokładne wyplukanie jamy ustnej po wymiotach.

Badania laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać standardowe badania morfologii krwi i badania biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek, elektrolity, stężenie kreatyniny w surowicy, testy wątrobowe, kwas moczowy). Wartości początkowe przed rozpoczęciem leczenia preparatem Rebetol, które można uważać za obowiązujące:

- Hemoglobina: Dorośli: ≥ 12 g/dl (kobiety); ≥ 13 g/dl (mężczyźni); Dzieci i młodzież: ≥ 11 g/dl (dziewczeta); ≥ 12 g/dl (chłopcy);
- Płytki krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$;
- Neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$.

Badania laboratoryjne należy wykonać po upływie 2 i 4 tygodni leczenia, a następnie okresowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie. Podczas leczenia należy okresowo oznaczać wiremię HCV-RNA.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć wykonywane rutynowe testy ciążowe co miesiąc w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Partnerki pacjentów muszą mieć wykonywane rutynowe testy ciążowe co miesiąc w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu.

Z powodu hemolizy, w czasie leczenia preparatem Rebetol może zwiększać się stężenie kwasu moczowego. Dlatego pacjentów predysponowanych należy dokładnie monitorować ze względu na możliwość wystąpienia dny moczanowej.

Stosowanie u pacjentów z rzadko występującymi chorobami wrodzonymi: Każda kapsułka preparatu Rebetol zawiera 40 mg laktozy. Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy,

niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego preparatu.

1.8.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjentki. Kobietom w ciąży nie wolno podawać produktu leczniczego Rebetol. Należy zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę przez pacjentkę. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Rebetol do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. W tym okresie należy wykonywać rutynowe, comiesięczne testy ciążowe. Jeżeli w okresie leczenia lub w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu, kobieta zajdzie w ciążę, musi być poinformowana o znacznym ryzyku uszkodzenia płodu przez rybawiryneę.

Pacjenci i ich partnerki. Należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia zajścia w ciążę przez kobiety, będące partnerkami pacjentów przyjmujących Rebetol. Rybawiryne gromadzi się wewnątrz komórek i jest usuwana z organizmu bardzo powoli. Nie wiadomo, czy rybawiryne zawarta w nasieniu może oddziaływać teratogennie lub genotoksycznie na ludzki zarodek i (lub) płód. Wyniki dotyczące prospektywnej obserwacji około 300 ciąż z ojca narażonego na rybawiryneę nie wykazały zwiększonego ryzyka wad rozwojowych w porównaniu z populacją ogólną. Nie zaobserwowano również żadnych charakterystycznych wad rozwojowych. Jednakże, pacjenci lub ich partnerki w wieku rozrodczym powinni być poinformowani o konieczności stosowania skutecznych środków zapobiegania ciąży w czasie leczenia produktem Rebetol i przez siedem miesięcy po jego zakończeniu. Mężczyźni, których partnerki są w ciąży, muszą być poinstruowani, aby w czasie stosunku stosowali prezerwatywy dla zminimalizowania ryzyka przekazania rybawiryne partnerce.

Ciąża

Stosowanie produktu Rebetol jest przeciwwskazane w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy rybawiryne przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia rybawiryneą.

Płodność

Dane przedkliniczne:

- Płodność: W badaniach na zwierzętach rybawiryna ma przemijający wpływ na spermatogenezę.
- Teratogenność: U wszystkich gatunków zwierząt, u których wykonano odpowiednie badania, wykazano, że rybawiryna ma znaczące działanie teratogenne i (lub) może powodować obumarcie zarodka. Działania te obserwowano po podaniu dawek 20-krotnie mniejszych niż dawki zalecane u ludzi.
- Genotoksyczność: Rybawiryna indukuje działanie genotoksyczne.

1.8.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie z udziałem osób dorosłych.

Wyniki badań *in vitro* z zastosowaniem wyizolowanych mikrosomów wątroby ludzkiej i szczurzej wykazały, że metabolizm rybawiryny nie zależy od cytochromu P450. Rybawiryna nie hamuje układu enzymatycznego cytochromu P450. W oparciu o badania toksykologiczne brak dowodów na to, aby rybawiryna pobudzała enzymy wątrobowe. Dlatego ryzyko wystąpienia interakcji związanych z cytochromem P450 jest minimalne.

Rybawiryna, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), który wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną. Należy unikać stosowania pegylowanych interferonów alfa i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. W indywidualnych przypadkach, w których korzyści z podawania rybawiryny jednocześnie z azatiopryną uzasadniają potencjalne ryzyko, zaleca się ścisłą kontrolę hematologiczną podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności i w razie ich wystąpienia zakończyć leczenie tymi lekami.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Rebetol z innymi lekami, poza peginterferonem alfa-2b, interferonem alfa-2b oraz lekami zobojętniającymi.

Interferon alfa-2b. Nie stwierdzono występowania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy produktem Rebetol a peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b w badaniu farmakokinetyki po podaniu wielokrotnym.

Leki zobojętniające. Biodostępność rybawiryny podawanej w dawce 600 mg zmniejszała się po jednoczesnym podaniu leków zobojętniających zawierających magnez, glin i symetykon; AUC_{0-24} zmniejszało się o 14%. Być może zmniejszenie biodostępności wykazane w tym badaniu było spowodowane opóźnieniem pasażu rybawiryny lub zmianą wartości pH. Interakcji tej nie uważa się za klinicznie istotną.

Analogi nukleozydowe. Zastosowanie analogów nukleozydowych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi nukleozydami powodowało wystąpienie kwasicy mleczanowej. W badaniu farmakologicznym *in vitro* rybawiryna zwiększa stężenie fosforylowanych metabolitów nukleozydów purynowych. Działanie to może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej wywołanej stosowaniem analogów nukleozydów purynowych (np. dydanozyny czy abakawiru). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Rebetol i dydanozyny. Istnieją doniesienia o przypadkach toksyczności mitochondrialnej, w szczególności kwasicy mleczanowej i zapalenia trzustki. Niektóre z nich prowadziły do zgonu.

Podczas stosowania rybawiryny, kiedy jednocześnie stosowana była zydowudyna jako część schematu leczenia zakażenia wirusem HIV, obserwowano nasilenie niedokrwistości, chociaż dokładny mechanizm tego działania wymaga wyjaśnienia. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i zydowudyny, z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości. Należy rozważyć zastąpienie zydowudyny, jeśli zdecydowano o skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowym (z ang. anti-retroviral treatment, ART). Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie niedokrwistość wywołaną stosowaniem zydowudyny.

Możliwość wystąpienia interakcji utrzymuje się do 2 miesięcy (pięć okresów półtrwania rybawiryny) po zakończeniu leczenia z powodu długiego okresu półtrwania produktu Rebetol.

Nie ma dowodów, że rybawiryna wchodzi w interakcje z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy czy inhibitorami proteaz.

W literaturze przedstawione są dyskusyjne doniesienia dotyczące jednoczesnego przyjmowania abakawiru i rybawiryny. Niektóre dane sugerują, że pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV, przyjmujący abakawir z ART (terapią przeciwretrowirusową) mogą wykazywać mniejszą odpowiedź na terapię zawierającą pegylowany interferon i rybawirynę. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych dwóch leków.

1.8.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rebetol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, zdolność tę mogą zaburzać peginterferon alfa-2b lub interferon alfa-2b, które stosowane są w leczeniu skojarzonym. Dlatego należy ostrzec pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpi uczucie zmęczenia, senność lub splątanie, żeby nie prowadzili pojazdów mechanicznych i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu.

1.8.13. Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji

W chwili powstawania opracowania rybawiryne dostępna jest bezpłatnie dla pacjentów w ramach programu leczenia przewlekłego WZW typu C, opisanego szczegółowo w załączniku B.2. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 24/06/2015). Refundowany jest lek w postaci kapsułek twardych, 200 mg i 400 mg.

1.9. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C

W celu odnalezienia klinicznych wytycznych stosowania symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem w leczeniu zapalenia wątroby typu C sprawdzone zostały zalecenia następujących organizacji:

- *American College of Gastroenterology (ACG);*
- *British Society of Gastroenterology (BSG);*
- *World Gastroenterology Organisation (WGO);*
- *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID);*
- *Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych;*
- *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD);*
- *European Association for the Study of the Liver (EASL);*
- *Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL);*
- *Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH);*
- *World Health Organization (WHO);*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);*
- *British HIV Association (BHA);*
- *Department of Veterans Affairs (DVA).*

Przeszukano także zasoby sieci Internet przy pomocy wyszukiwarki *google.com*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zalecenia dotyczące stosowania symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem odnaleziono w wytycznych Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, EASL, AASLD, BHA oraz DVA.

Wytyczne *American Association for the Study of Liver Diseases* ze stycznia 2014 roku zalecają stosowanie symeprewiru (150 mg) z sofosbuwirem (400 mg) z lub bez rybawiryny, przez 12 tygodni, u pacjentów:

- bez wcześniejszego leczenia WZW typu C spowodowanego genotypem 1 wirusa (lub z nawrotem po wcześniejszej terapii peg-IFN i rybawiryną), jeżeli występują u nich przeciwwskazania do zastosowania terapii z udziałem interferonu (zalecenie klasy I, poziom B);
- po wcześniejszym niepowodzeniu (odpowiedź częściowa lub brak odpowiedzi) leczenia WZW typu C o genotypie 1 wirusa za pomocą peg-IFN i rybawiryny (zalecenie klasy IIa, poziom B);

- nieleczonych z genotypem 1 HCV (lub z nawrotem po wcześniejszej terapii peg-IFN i rybawiryną), u których występuje współzakażenie HIV oraz przeciwwskazania do stosowania interferonu (zalecenie klasy IIa, poziom C);
- po wcześniejszym niepowodzeniu (odpowiedź częściowa lub brak odpowiedzi) leczenia WZW typu C o genotypie 1 wirusa za pomocą peg-IFN i rybawiryny oraz współzakażeniem HIV, bez konieczności występowania przeciwwskazań do terapii interferonem (zalecenie klasy IIa, poziom C) (AASLD 2014).

Europejska organizacja *European Association for the Study of the Liver* w rekomendacjach leczenia WZW typu C na rok 2014 wskazuje, że terapia symeprewirem (150 mg) w skojarzeniu z sofosbuwirem (400 mg) przez 12 tygodni powinna być podawana chorym z HCV genotypem 1 lub 4, wcześniej nieleczonym lub z niewystarczającą odpowiedzią po terapii peg-IFN i rybawiryną, z przeciwwskazaniami do zastosowania interferonu. Wstępne wyniki badań nie wskazują na dodatkowe korzyści z dodania rybawiryny do skojarzenia symeprewiru i sofosbuwiru – taki schemat terapii trójlekowej należy rozważyć u chorych z niekorzystnymi rokowaniami, zwłaszcza u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie i chorych z marskością wątroby (rekomendacja B1). Dodatkowo skojarzenie symeprewiru i sofosbuwiru jest wskazane u pacjentów z HCV genotyp 1 lub 4, po niepowodzeniu terapii zawierającej daklataswir jako jedyny bezpośrednio działający lek antywirusowy lub skojarzenia daklataswiru i sofosbuwiru (rekomendacja B1) (EASL 2014).

We wrześniu 2014 roku ukazała się aktualizacja do wydanych w 2013 roku rekomendacji **British HIV Association (BHA 2014)**. Według najnowszych wytycznych sofosbuwir w skojarzeniu z symeprewirem zaleca się w grupie pacjentów z HCV genotyp 1 z koinfekcją HIV. U chorych wcześniej nieleczonych lub z nawrotem po wcześniejszym leczeniu powyższa terapia powinna być stosowana przez 12 tygodni, natomiast u pacjentów wcześniej leczonych przez 24 tygodnie (dotyczy to zwłaszcza pacjentów z marskością i/lub wcześniejszym brakiem odpowiedzi na leczenie pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną +/- inhibitory proteiny NS3/4).

Department of Veterans Affairs w wytycznych z 2014 roku wskazuje na możliwość stosowania sofosbuwiru w skojarzeniu z symeprewirem, z lub bez rybawiryny, przez 12 tygodni u chorych z HCV genotyp 1 wcześniej nieleczonych z (stopień dowodu B-II) lub bez marskości (stopień dowodu B-III), wcześniej leczonych z/bez marskości (stopień dowodu B-II). Rekomendacja jednocześnie jednak podkreśla, że taki schemat leczenia nie został rekomendowany przez FDA oraz że skojarzenie sofosbuwiru i rybawiryny nie powinno być stosowane u chorych z marskością wątroby oraz wcześniej leczonych (brak wystarczających dowodów naukowych). Ponadto stwierdzono, że 12-tygodniowe skojarzenie symeprewiru z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) może być opcją terapeutyczną dla chorych z HCV

genotyp 1a bez polimorfizmu Q80K lub genotyp 1b, u których istnieje możliwość stosowania interferonu, a którzy nie wykazywali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN i rybawiryną – takie wskazanie nie jest jednak zatwierdzone przez FDA. Również przy opisie możliwości podawania skojarzenia symeprewiru z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) przez 12 tygodni w populacji chorych z HCV genotyp 1 i 4 oraz współzakażeniem HIV, wcześniej nieleczonych, z marskością wątroby, lub wcześniej leczonych (bez względu na obecność marskości) wytyczne DVA wskazują na liczne ograniczenia spowodowane brakiem dostatecznej ilości danych klinicznych, przeciwwskazania FDA do stosowania symeprewiru u chorych z koinfekcją HCV/HIV oraz podkreślają, że taka opcja leczenia nie została zatwierdzona przez FDA. W wytycznych zaznaczono, że bezinterferonowe schematy leczenia powinny być stosowane tylko u weteranów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu wymagających pilnej terapii, u których opóźnienie wdrożenia leczenia prowadziłyby do zwiększonej zachorowalności lub śmiertelności (*DVA 2014*).

W wytycznych **Polskiej Grupy Ekspertów HCV** na rok 2014 podano, że 12-tygodniowa terapia symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu chorych z HCV genotyp 1 lub 4, z częściowym lub całkowitym brakiem odpowiedzi na peg-IFN i rybawirynę lub na leczenie trójlekowe z IFN, z zaawansowanym włóknieniem (F4) lub niewyrównaną czynnością wątroby w wywiadzie, albo z przeciwwskazaniami lub nietolerancją IFN. Dodatkowo skojarzenie to jest rekomendowane u chorych z HCV genotyp 1 lub 4 po przeszczepieniu wątroby – okres leczenia w tej populacji może wynosić od 12 do 24 tygodni (*Halota 2014*).

Data ostatniego wyszukiwania: 19 grudnia 2014 r.

Aktualizacja wyszukiwania wytycznych klinicznych

Celem wypełnienia wymagań minimalnych, 26 czerwca 2015 r. dokonano aktualizacji przeprowadzonego wyszukiwania wytycznych klinicznych, w którego wyniku odnaleziono opisane poniżej zalecenia. Należy jednak zaznaczyć, że poniższe wytyczne kliniczne ukazały się już po dacie złożenia wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Olysio, czyli po 23 grudnia 2014 r.

Wytyczne **American Association for the Study of Liver Diseases**, zaktualizowane 26 stycznia 2015 r., zalecają stosowanie u pacjentów bez wcześniejszego leczenia WZW typu C spowodowanego genotypem 1a, 1b lub 4 wirusa trzech opcji terapeutycznych, które eksperci określili jako podobnie skuteczne. Opisano je poniżej:

Tabela 18. Zalecenia kliniczne AASLD – chorzy z HCV genotyp 1a, 1b lub 4, wcześniej nieleczeni (AASLD 2015).

Genotyp wirusa HCV	Rekomendowana interwencja
1a	<ul style="list-style-type: none"> sofosbuwir w skojarzeniu z symeprewirem z lub bez rybawiryny u chorych z marskością lub bez marskości wątroby (zalecenie klasy IIa, poziom B); parytaprewir /rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem oraz rybawiryną u chorych z marskością lub bez marskości wątroby (zalecenie klasy I, poziom A); ledipaswir /sofosbuwir (zalecenie klasy I, poziom A)
1b	<ul style="list-style-type: none"> sofosbuwir w skojarzeniu z symeprewirem u chorych z marskością lub bez marskości wątroby (zalecenie klasy IIa, poziom B); parytaprewir /rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem (zalecenie klasy I, poziom A); u chorych z marskością dodatkowo należy stosować rybawirynę (zalecenie klasy I, poziom A); ledipaswir/sofosbuwir (zalecenie klasy I, poziom A)
4	<ul style="list-style-type: none"> sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną (zalecenie klasy IIa, poziom B); parytaprewir /rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z rybawiryną (zalecenie klasy I, poziom B); ledipaswir/sofosbuwir (zalecenie klasy IIb, poziom B). <p><u>Alternatywne schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną i pegylowanym interferonem (zalecenie klasy II, poziom B); sofosbuwir w skojarzeniu z symeprewirem z lub bez rybawiryny (zalecenie klasy IIb, poziom B).

Z kolei u pacjentów po niepowodzeniu wcześniej terapii pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną z HCV genotyp 1a, 1b lub 4 należy stosować (skuteczność wszystkich opcji terapeutycznych eksperci określili jako zbliżoną):

Tabela 19. Zalecenia kliniczne AASLD – chorzy z HCV genotyp 1a, 1b lub 4, po niepowodzeniu wcześniej terapii pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną (AASLD 2015a).

Genotyp wirusa HCV	Stan wątroby	Rekomendowana interwencja
1a	chorzy bez marskości wątroby	<ul style="list-style-type: none"> sofosbuwir w skojarzeniu z symeprewirem z lub bez rybawiryny (zalecenie klasy IIa, poziom B); parytaprewir /rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem oraz rybawiryną (zalecenie klasy I, poziom A); ledipaswir/sofosbuwir (zalecenie klasy I, poziom A)
	chorzy z wyrównaną marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> sofosbuwir w skojarzeniu z symeprewirem z lub bez rybawiryny (zalecenie klasy IIa, poziom B); parytaprewir /rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem i rybawiryną (zalecenie klasy I, poziom A); ledipaswir/sofosbuwir bez (zalecenie klasy I, poziom A) lub w skojarzeniu z rybawiryną (zalecenie klasy I, poziom B)
1b	chorzy bez marskości wątroby	<ul style="list-style-type: none"> sofosbuwir w skojarzeniu z symeprewirem z lub bez rybawiryny (zalecenie klasy IIa, poziom B); parytaprewir /rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem (zalecenie klasy I, poziom A); ledipaswir/sofosbuwir (zalecenie klasy I, poziom A)

Genotyp wirusa HCV	Stan wątroby	Rekomendowana interwencja
	chorzy z wyrównaną marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> sofosbuwir w skojarzeniu z <u>symeprewirem</u> z lub bez rybawiryny (zalecenie klasy IIa, poziom B); parytaprewir /rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem i rybawiryną (zalecenie klasy I, poziom A); ledipaswir/sofosbuwir bez (zalecenie klasy I, poziom A) lub w skojarzeniu z rybawiryną (zalecenie klasy I, poziom B)
4	bd.	<ul style="list-style-type: none"> sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną (zalecenie klasy IIa, poziom B); sofosbuwir w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną (zalecenie klasy IIa, poziom B); ledipaswir/sofosbuwir (zalecenie klasy IIa, poziom B); parytaprewir /rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z rybawiryną (zalecenie klasy IIa, poziom B);

Europejska organizacja **European Association for the Study of the Liver** w zaleceniach zaprezentowanych podczas *50th International Liver Congress* w Wiedniu (22-26.04.2015) rekomenduje stosowanie (w ramach terapii bezinterferonowej) u pacjentów:

- z HCV genotyp 1a lub 1b symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem u pacjentów wcześniej leczonych lub nie, z lub bez marskości (rekomendacja A1); dodatkowo u pacjentów z marskością należy stosować skojarzenie z rybawiryną, jeśli nie ma przeciwwskazań do stosowania rybawiryny (rekomendacja B1);
- z HCV genotyp 1 ledipaswiru/sofosbuwiru bez skojarzenia z rybawiryną u pacjentów wcześniej leczonych lub nie, bez marskości (rekomendacja A1);
- z HCV genotyp 1 ledipaswiru/sofosbuwiru w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów wcześniej leczonych lub nie, z marskością (jeśli nie ma przeciwwskazań do stosowania rybawiryny) (rekomendacja A1);
- z HCV genotyp 1a parytaprewiru /rytonawiru /ombitaswiru w skojarzeniu z dazabuwirem i rybawiryną u pacjentów wcześniej leczonych lub nie, bez marskości lub z HCV genotyp 1a lub 1b wcześniej leczonych lub nie, z marskością (rekomendacja A1);
- z HCV genotyp 1b parytaprewiru /rytonawiru /ombitaswiru w skojarzeniu z dazabuwirem u pacjentów wcześniej leczonych lub nie, bez marskości (rekomendacja A1);
- z HCV genotyp 1a lub 1b sofosbuwiru w skojarzeniu z daklataswirem, u pacjentów wcześniej leczonych lub nie, bez marskości (rekomendacja A1);
- z HCV genotyp 1a lub 1b sofosbuwiru w skojarzeniu z daklataswirem i rybawiryną, u pacjentów wcześniej leczonych lub nie, z marskością (jeśli nie ma przeciwwskazań do stosowania rybawiryny) (rekomendacja B1);
- z HCV genotyp 4 symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem bez skojarzenia z rybawiryną u pacjentów wcześniej leczonych lub nie, bez marskości (rekomendacja B2); dodatkowo u pa-

pacjentów z marskością należy stosować skojarzenie z rybawiryną, jeśli nie ma przeciwwskazań do stosowania rybawiryny (rekomendacja B2);

- z HCV genotyp 4 ledipaswiru/sofosbuwiru bez skojarzenia z rybawiryną u pacjentów wcześniej leczonych lub nie, bez marskości (rekomendacja A1);
- z HCV genotyp 4 ledipaswiru/sofosbuwiru w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów wcześniej leczonych lub nie, z marskością (jeśli nie ma przeciwwskazań do stosowania rybawiryny) (rekomendacja B1);
- z HCV genotyp 4 parytaprewiru /rytonawiru /ombitaswiru w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów wcześniej leczonych lub nie, z (rekomendacja B1) lub bez marskości (rekomendacja A1);
- z HCV genotyp 4 sofosbuwiru w skojarzeniu z daklataswirem u pacjentów wcześniej leczonych lub nie, bez marskości (rekomendacja B2);
- z HCV genotyp 4 sofosbuwiru w skojarzeniu z daklataswirem i rybawiryną u pacjentów wcześniej leczonych lub nie, z marskością (rekomendacja B2) (EASL 2015).

Należy podkreślić, iż zgodnie z rekomendacjami *European Association for the Study of the Liver* skojarzenie symeprewiru i sofosbuwiru jest jedyną opcją terapeutyczną wskazaną u pacjentów z HCV genotyp 1 lub 4, po niepowodzeniu skojarzonej terapii zawierającej sofosbuwir i ledipaswir oraz po niepowodzeniu terapii skojarzonej zawierającej daklataswir, jako jedyny bezpośrednio działający lek antywirusowy (rekomendacja B1) (EASL 2015).

Według **Department of Veterans Affairs** w wytycznych z 2015 roku (ostatnie zmiany wprowadzono 17 lutego 2015 r.) rekomendowanymi opcjami terapeutycznymi u pacjentów z WZW typu C są:

Tabela 20. Schematy leczenia bezinterferonowego WZW typu C rekomendowane przez Department of Veterans Affairs (DVA 2015).

Genotyp wirusa HCV/stan wątroby		Rekomendowana interwencja
Pacjenci wcześniej nieleczeni		
1	bez marskości	<ul style="list-style-type: none"> • <u>symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem</u>²; • ledipaswir/sofosbuwir; • parytaprewir /rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem i rybawiryną^{1,3}.
	z marskością	<ul style="list-style-type: none"> • <u>symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem</u>^{2,4}; • ledipaswir/sofosbuwir; • ledipaswir/sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną; • parytaprewir /rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem i rybawiryną^{1,3}.
Wcześniej leczeni pegylowanym interferonem i rybawiryną		

Genotyp wirusa HCV/stan wątroby		Rekomendowana interwencja
1	bez marskości	<ul style="list-style-type: none"> • <u>symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem</u>²; • ledipaswir/sofosbuwir; • parytaprewir /rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem i rybawiryną^{1,3}.
	z marskością	<ul style="list-style-type: none"> • <u>symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem</u>^{2,4}; • ledipaswir/sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną⁴; • ledipaswir/sofosbuwir; • parytaprewir /rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem i rybawiryną³.
Leczeni/nieleczeni		
4		<ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir/sofosbuwir⁴; • parytaprewir /rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z rybawiryną^{3,4}

1 skojarzenie z rybawiryną stosowane u pacjentów z HCV genotyp 1a;

2 alternatywny schemat leczenia;

3 nie należy stosować u pacjentów z koinfekcją HIV, którzy nie otrzymują terapii antyretrowirusowej;

4 schemat niezatwierdzony przez FDA.

Zgodnie z zaleceniami **Canadian Association for the Study of the Liver** z 2015 r. (publikacja ukazała się *on-line* 13 stycznia 2015 r.) u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C można stosować następujące schematy bezinterferonowe:

Tabela 21. Schematy leczenia bezinterferonowego WZW typu C rekomendowane przez Canadian Association for the Study of the Liver (CASL 2015).

Genotyp wirusa HCV/stan wątroby		Rekomendowana interwencja
Pacjenci wcześniej nieleczeni		
1a	bez marskości	<ul style="list-style-type: none"> • <u>symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem</u>^Δ; • ledipaswir/sofosbuwir; • parytaprewir/rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem i rybawiryną;
	z marskością	<ul style="list-style-type: none"> • <u>symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem</u>^Δ; • ledipaswir/sofosbuwir; • parytaprewiru /rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem i rybawiryną;
1b	bez marskości	<ul style="list-style-type: none"> • <u>symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem</u>^Δ; • ledipaswir/sofosbuwir; • parytaprewir/rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem;
	z marskością	<ul style="list-style-type: none"> • <u>symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem</u>^Δ; • ledipaswir/sofosbuwir; • parytaprewiru /rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem i rybawiryną;
Wcześniej leczeni pegylowanym interferonem i rybawiryną lub pegylowanym interferonem		
1a	bez marskości	<ul style="list-style-type: none"> • <u>symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem</u>^Δ; • ledipaswir/sofosbuwir; • parytaprewir/rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem i rybawiryną;
	z marskością	<ul style="list-style-type: none"> • <u>symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem</u>^Δ;

Genotyp wirusa HCV/stan wątroby		Rekomendowana interwencja
		<ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir/sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną; • ledipaswir/sofosbuwir[^]; • parytaprewir/rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem i rybawiryną;
1b	bez marskości	<ul style="list-style-type: none"> • <u>symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem[^]</u>; • ledipaswir/sofosbuwir; • parytaprewir/rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem;
	z marskością	<ul style="list-style-type: none"> • <u>symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem[^]</u>; • ledipaswir/sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną; • ledipaswir/sofosbuwir[^]; • parytaprewir/rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem i rybawiryną;
Pacjenci z genotypem 4		
	4	<ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir/sofosbuwir; • sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną[^]; • parytaprewir/rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z rybawiryną.

[^] alternatywny schemat leczenia.

W wytycznych **Polskiej Grupy Ekspertów HCV** na rok 2015 podano, iż w leczeniu chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby (F3-F4) oraz przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu można stosować (terapię wymieniono w kolejności alfabetycznej):

- u chorych zakażonych genotypem 1 HCV:
 - parytaprewir/rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem u chorych z HCV genotyp 1b, z włóknieniem F3;
 - parytaprewir/rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z dazabuwirem i rybawiryną:
 - u chorych z HCV genotyp 1b, z włóknieniem F4 i wyrównaną funkcją wątroby lub
 - u chorych z HVC genotyp 1a (także przy nieokreślonym zakażeniu subgenotypem 1, lub mieszanym genotypem 1), z włóknieniem F3 lub
 - u chorych z genotypem 1a (także przy nieokreślonym zakażeniu subgenotypem 1, lub mieszanym genotypem 1), z włóknieniem F4 i wyrównaną funkcją wątroby;
 - sofosbuwir w skojarzeniu z daklataswirem u chorych z włóknieniem F3 lub w skojarzeniu z daklataswirem i rybawiryną u chorych z włóknieniem F4;
 - sofosbuwir w skojarzeniu z ledipaswirem w przypadku włóknienia F3 lub z włóknieniem F4 i wyrównaną funkcją wątroby;
 - sofosbuwir w skojarzeniu z ledipaswirem i rybawiryną u chorych z F4 i niewyrównaną funkcją wątroby;
 - sofosbuwir w skojarzeniu z symeprewirem (i opcjonalnie rybawiryną);

- sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną, przy braku możliwości zastosowania skojarzenia sofosbuwiru z daklataswirem lub symeprewirem;
- u chorych zakażonych genotypem 4 HCV:
 - parytaprewir/rytonawir /ombitaswir w skojarzeniu z rybawiryną, w przypadku włóknienia F3, a także u chorych z włóknieniem F4 i wyrównaną funkcją wątroby;
 - sofosbuwir w skojarzeniu z daklataswirem u chorych z włóknieniem F3;
 - sofosbuwir w skojarzeniu z daklataswirem i rybawiryną u chorych z włóknieniem F4;
 - sofosbuwir w skojarzeniu z ledipaswirem u chorych z włóknieniem F3 lub u chorych z włóknieniem F4 i wyrównaną funkcją wątroby;
 - sofosbuwir w skojarzeniu z ledipaswirem i rybawiryną u chorych z włóknieniem F4 i nie-wyrównaną funkcją wątroby;
 - sofosbuwir w skojarzeniu z symeprewirem (i opcjonalnie rybawiryną).

U chorych zakażonych genotypem 1 HCV możliwe jest również kojarzenie daklataswiru z asuna-prewirem po jego dopuszczeniu do obrotu w Polsce (*PGE HCV 2015*).

1.10. Dobór komparatorów celem porównawczej oceny symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 04/01/2010) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

Obecnie standardowym postępowaniem u chorych z przewlekłym WZW C wywołanym genotypem 1 i 4, mającym na celu wyleczenie zakażenia HCV, jest terapia dwulekowa pegylowanym interferonem i rybawiryną, terapia trójlekowa w skojarzeniu z inhibitorami proteazy wirusowej (telaprewir, boceprewir) a od 1 maja 2015 r. refundowana jest także terapia symeprewirem. W szczególnych przypadkach dopuszczalne jest również zastosowanie interferonów rekombinowanych i naturalnych (leki te finansowane są w Polsce w ramach programu lekowego opisanego w załączniku B.2. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych). Ponadto od 1 lipca 2015 r. w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”, który stanowi załącznika B.71. do powyższego obwieszczenia dostępne będą produkty lecznicze Exviera (dazabuwir) i Viekirax (ombitaswir, parytaprewir, rytonawir).

Alternatywne bezinterferonowe schematy leczenia stanowić mogłyby więc terapia symeprewirem lub produktami leczniczymi Exviera (dazabuwir) i Viekirax (ombitaswir, parytaprewir, rytonawir). Status refundacyjny technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w leczeniu przewlekłego WZW C, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem przedstawiono w załączniku 3.3.

Należy jednak podkreślić, że wymienione opcje terapeutyczne zaczęły być refundowane dla polskich pacjentów po dacie złożenia wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Olysio. Ponadto produkty lecznicze Exviera i Viekirax w momencie złożenia wniosku o refundację produktu leczniczego Olysio były niedostępne na rynku polskim. Leki te zostały bowiem dopuszczone do obrotu przez Eu-

ropejską Agencję Leków w ramach procedury centralnej dopiero 15 stycznia 2015 r. (EU 229 15/-1/2015, EU 226 15/09/2015).

Odnosząc się do pisma (znak AOTMiT-OT-4351-25/KSM/2015) zawierające uwagi Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych do analiz załączonych do wniosku, w którym wskazano brak opisu technologii opcjonalnych Daklinza, Sovaldi, Harvoni i Viekirax/Exviera oraz brak porównania z nimi należy zauważyć, że w przypadku wymienionych produktów leczniczych wnioskodawcy nie przedstawili porównania z produktem leczniczym Olysio, co w ocenie Agencji zostało uznane za zasadne a co podsumowano w poniższej tabeli (AOTMiT-OT-4351-22/2015, AOTMiT-OT-4351-19/2015, AOTMiT-OT-4351-20/2015, AOTMiT-OT-4351-8/2015). Ponadto produkty lecznicze Daklinza, Harvoni oraz Sovaldi są obecnie przedmiotem oceny AOTMiT a decyzja odnośnie ich refundacji nie jest obecnie znana.

Tabela 22. Podsumowano uzasadnienia oraz oceny doboru komparatorów dla produktów leczniczych Daklinza, Harvoni, Sovaldi oraz Viekirax.

Produkt leczniczy	Komparatory	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Daklinza (AOTMiT-OT-4351-22/2015)	<ul style="list-style-type: none"> • BOC + PR, TVR + PR, PR w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych bez przeciwskażeń do interferonu; • <u>terapia objawowa w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych z przeciwskażeniami lub nietolerancją interferonu;</u> • BOC + PR, TVR + PR w przypadku pacjentów nieskutecznie leczonych schematem PR. 	<p>„Terapie refundowane w Polsce.” „PR jest najtańszą opcją leczenia.”</p> <p>„Brak terapii refundowanej w Polsce w tym wskazaniu.”</p> <p>„Terapie refundowane w Polsce.”</p>	Wybór zasadny.
Harvoni (AOTMiT-OT-4351-19/2015)	<ul style="list-style-type: none"> • terapia trójlekowa (PegIFNα + RBV + BOC lub PegIFNα + RBV +TPV) u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej; • brak terapii przeciwwirusowej u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TPV. 	<p>„Aktualnie w leczeniu przewlekłego WZW C z GT1 HCV dostępne są dwie aktywne formy terapii. Pierwsza to standardowa terapia dwulekowa złożona z PegIFNα oraz RBV, która może być stosowana u wszystkich pacjentów niezależnie od stopnia włókienia wątroby oraz genotypu IL28B. W ramach terapii standardowej program lekowy dopuszcza również wykorzystanie interferonów innych niż pegylowane. Niepegylowane IFN stosowane są jednak przy przeciwskażeniach do zastosowania PegIFNα, a także wówczas, gdy terapia interferonami pegylowanymi nie przyniosła oczekiwanych efektów. W praktyce w Polsce bardzo rzadko stosowane są IFN inne niż pegylowane, a zatem interwencje te nie stanowią typowej praktyki klinicznej i nie spełniają wymogów komparatora określonych w wytycznych AOTM. Ponadto w ramach istniejącego programu lekowego dostępna jest również terapia trójlekowa polegająca na dodaniu inhibitora proteazy wirusowej (BOC lub TPV) do standardowej terapii dwulekowej (PegIFNα i RBV). Terapia trójlekowa może być stosowana w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera, którzy spełniają dodatkowo jedno z poniższych kryteriów:</p>	Wybór zasadny.

Produkt leczniczy	Komparatory	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
<p>Sovaldi (AOTMiT-OT-4351-20/2015)</p>	<ul style="list-style-type: none"> PegIFNα + RBV w grupie pacjentów z genotypem 2, 3, 4, 5, 6 wcześniej nieleczonych; <u>brak terapii przeciwwirusowej w grupie pacjentów z genotypem 2, 3 4 5 6 i nietolerancją/przeciwskazaniem do terapii interferonem;</u> brak terapii przeciwwirusowej/ PegIFNα + RBV w grupie pacjentów z genotypem 2, 3, 4, 5, 6 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza nieskuteczna terapia oparta na interferonach; uprzednio nieleczeni, będący nosicielami wariantu TT genu IL28B.” <p>„Aktualnie w leczeniu przewlekłego WZW C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 2-6 dostępna jest jedna aktywna forma terapii złożona z PegIFNα i RBV (standardowa terapia dwulekowa), która może być stosowana u wszystkich pacjentów niezależnie od genotypu wirusa. W ramach terapii standardowej program lekowy dopuszcza również wykorzystanie interferonów innych niż pegylowane. Niepegylowane IFN stosowane są przy przeciwskazaniach do zastosowania PegIFNα, a także wówczas, gdy terapia interferonami pegylowanymi nie przyniosła oczekiwanych efektów. W praktyce w Polsce bardzo rzadko stosowane są IFN inne niż pegylowane (...).”</p> <p>„Ponadto ze środków publicznych nie jest finansowana żadna terapia przeznaczona dla pacjentów z przeciwskazaniem do interferonów, gdyż wszystkie schematy terapeutyczne zawierają w swym składzie IFNα.”</p>	<p>Wybór zasadny.</p>
<p>Viekirax (AOTMiT-OT-4351-8/2015)</p>	<ul style="list-style-type: none"> PegIFNα + RBV, BOC + PegIFNα + RBV, TVR + PegIFNα + RBV w grupie pacjentów nieleczonych z genotypem 1 wirusa; BOC + PegIFNα + RBV, TVR + PegIFNα + RBV w grupie pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z genotypem 1 wirusa; PegIFNα +RBV w grupie pacjentów nieleczonych/po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. 	<p>„Aktualnie w Polsce w leczeniu przewlekłego WZW C dostępne są terapie oparte na interferonach (PegIFNα, rekombinowany IFNα, naturalny IFN) i RBV oraz terapia trójlekowa polegająca na dodaniu inhibitora proteazy wirusowej (BOC lub TVR) do terapii dwulekowej (PegIFNα i RBV). Spośród terapii opartych na interferonach uznanym standardem postępowania jest terapia dwulekowa złożona z PegIFNα (2a lub 2b) i RBV, która może być stosowana u wszystkich pacjentów niezależnie od genotypu wirusa. Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną PegIFNα + RBV stosuje się przede wszystkim u pacjentów nieleczonych, jak również istnieje możliwość jego stosowania u pacjentów, u których terapia PegIFNα innego typu okazała się nieskuteczna i u których obserwuje się progresję choroby. Jest to szczególnie istotne u chorych zakażonych genotypem 4 HCV, dla których w przypadku braku odpowiedzi pozostaje leczenie za pomocą naturalnego IFN o niskiej skuteczności lub leczenie objawowe. Zwraca się jednak uwagę na stosunkowo niską skuteczność ponownej terapii PegIFNα + RBV oraz wysokie ryzyko działań niepożądanych.”</p> <p>„Zgodnie z zapisami programu lekowego terapia trójlekowa z BOC lub TVR może być stosowana wyłącznie u pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV ze stopniem zwłóknienia 2. lub więcej w skali Scheuer, którzy spełniają dodatkowo jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza nieskuteczna terapia oparta na interferonach; uprzednio nieleczeni, będący nosicielami wariantu TT genu dla IL28B.” 	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Analitycy Agencji ocenili dokonany przez wnioskodawcę wybór za „zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych.” <i>Zauważono jednak, iż „od strony klinicznej jako dodatkowe komparatory należy rozważyć (...) schematy terapeutyczne oparte na nowych lekach z grupy DAA: sofosbuwir, symeprewir, lepidaswir, leki o zbliżonych wskazaniach do wnioskowanych leków.”</i></p> <p>Równocześnie analitycy Agencji w swojej opinii podkreślili, że „zaden z wymienionych leków nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych” (AOTMiT-OT-4351-8/2015).</p> <p>Wnioskodawca odnosząc się do uwag analityków Agencji przedstawił szczegółowe wyjaśnienie, w którym podtrzymuje zasadność takiego doboru komparatorów (AOTMiT 05/05/2015), które to wyjaśnienie zostało przyjęte w całości przez AOTMiT i uznane za zasadne, niewpływające na wnioskowanie</p>

Produkt leczniczy	Komparatory	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
			(AOTMiT 2015).
BOC	boceprewir;		
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C;		
PR	pegylowany interferon α + rybawiryna;		
RBV	rybawiryna;		
TPR	telaprewir + pegylowany interferon α + rybawiryna;		
TVR	telaprewir;		
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C.		

W momencie składania analiz przygotowanych w ramach wniosku o refundację produktu leczniczego Olysio (symeprewir) odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej wydane przed końcem 2014 r. Zgodnie z nimi główną opcją terapeutyczną stosowaną w leczeniu pacjentów z WZW C zakażonych genotypem 1 lub 4 wirusa HCV i jednoczesnymi przeciwskazaniem do stosowania interferonu jest skojarzenie symeprewiru z sofosbuwirem (z opcjonalnym dołączeniem rybawiryny). Zalecenia wydane po tej dacie rekomendują, oprócz terapii skojarzonej z symeprewirem, również inne schematy leczenia. Biorąc pod uwagę zapisy Rozporządzenia, wnioskodawca jest zobowiązany do przedstawienia porównania z technologią zalecaną w wytycznych aktualnych na dzień złożenia wniosku, a więc nie musi uwzględniać w swoich analizach danych, które ukazały się po tym terminie.

W tej sytuacji analiza powinna ograniczyć się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii symeprewirem z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) w docelowej populacji chorych z WZW typu C, ewentualnie z uwzględnieniem porównania z populacją chorych uzyskujących samoistną eradykację wirusa (chorzy obserwowani i/lub leczeni objawowo).

1.11. Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny symeprewiru z sofosbuwirem

Celem leczenia przeciwwirusowego w przypadku przewlekłego WZW C jest zanik wirerii i usunięcie zakażenia wirusem HCV. Badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną takich leków jako główny punkt końcowy przyjmują trwałą odpowiedź wirusologiczną SVR (z ang. *sustained virological response*) ocenianą w 12 lub 24 tygodniu po zakończeniu leczenia (obserwuje się silną korelację pomiędzy tymi dwoma pomiarami czasowymi). W analizie klinicznej jako główny punkt końcowy należy zatem również przyjąć SVR12 i SVR24.

Nawiązując do głównego punktu końcowego, jako dodatkowe należy uwzględnić zanik wirerii (nie wykrywalne stężenie RNA HCV) w określonych punktach czasowych (w tym RVR), a także częstość występowania przełomu wirusologicznego i nawrotu wirerii. Analiza bezpieczeństwa powinna szczególnie uwzględniać działania niepożądane obserwowane w przypadku inhibitorów proteazy takie jak nudności, świąd, biegunki, wysypki oraz niedokrwistość.

Przewlekłe WZW C prowadzi do poważnych następstw jak niewyrównana marskość wątroby, konieczność przeszczepienia wątroby i zgonów, jako konsekwencji tych powikłań, należałoby również uwzględnić te twarde punkty końcowe. Ponieważ jednak do ich rozwoju dochodzi na przestrzeni wieloletniego przebiegu choroby, a ocena dotyczy terapii innowacyjnych, niedawno zarejestrowanych do stosowania, należy mieć świadomość, że przeprowadzenie badań z randomizacją o wieloletniej obserwacji jest trudne oraz nie należy oczekiwać na tym etapie badań obserwacyjnych pozwalających na ocenę wpływu inhibitorów na te twarde punkty końcowe (zgony lub chorobowość). Odpowiednim surogatem wyleczenia i usunięcia ryzyka powikłań przewlekłego WZW C stosowanym powszechnie jest SVR (*DAHTA 2003*), w analizie ekonomicznej w ramach modelowania należy przeprowadzić ekstrapolację SVR na takie punkty końcowe jak śmiertelność, niewyrównana marskość wątroby, przeszczepienie wątroby.

Przewlekłe WZW typu C na wszystkich etapach swojego rozwoju, a zwłaszcza w stadium zaawansowanym wywiera znaczny negatywny wpływ na jakość życia chorego (*Guttmeling 2006, Muhlberger 2009*). Biorąc pod uwagę ten fakt, w analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTMiT 04/01/2010*).

1.12. Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania preparatu Olysio® i preparatu Sovaldi®

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących preparatu Olysio, zawierającego substancję czynną symeprewir, oraz preparatu Sovaldi, zawierającego substancję czynną sofosbuwir, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących agencjach oceny technologii medycznych:

- *National Institute for Health and Clinical Excellence;*
- *All Wales Medicines Strategy Group;*
- *Scottish Medicines Consortium;*
- *Haute Autorité de Santé;*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen;*
- *Danish Medicines Agency;*
- *Greater Manchester Medicines Management Group.*

Symeprewir

Brytyjska agencja *National Institute for Health and Clinical Excellence* informuje na swoich stronach internetowych o toczącej się ocenie leku symeprewir, wskazując styczeń 2015 roku jako datę publikacji pełnego stanowiska NICE (*NICE 2014*).

Walijska *All Wales Medicines Strategy Group* odstąpiła od oceny symeprewiru, wskazując jako przyczynę toczące się postępowanie NICE oraz spodziewaną w okresie 12 miesięcy rekomendację tej agencji (*AWMSG 2014*).

Ekspertki szkockiej *SMC* zatwierdziły symeprewir do stosowania w Szkocji w ramach skojarzenia z innymi lekami w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych chorych (*SMC 2014*).

Na stronach francuskiej *HAS* odnaleziono informację o tym, iż z uwagi na znaczący wpływ symeprewiru na koszty ubezpieczenia zdrowotnego, przeprowadzona zostanie kliniczno-ekonomiczna ocena tego leku (*HAS 2014*).

Ekspertki kanadyjskiej agencji *CADTH* rekomendują stosowanie symeprewiru w leczeniu przewlekłego WZW typu C spowodowanego przez genotyp 1 wirusa, w grupie chorych z wyrównaną chorobą wą-

troby, w połączeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, jeżeli spełnione zostaną następujące kryteria:

- wykrywalne RNA-HCV przez co najmniej ostatnie 6 miesięcy;
- włóknienie mięszu wątroby oceniane w badaniu histopatologicznym na F2, F3 lub F4;
- pacjenci z polimorfizmem NS3 Q80K nie powinni być leczeni symeprewirem.

Dodatkowo, spełnione muszą być następujące warunki:

- szczep wirusa HCV będący przyczyną zakażenia powinien być przebadany pod kątem polimorfizmu NS3 Q80K,
- pacjenci nie powinni otrzymywać pełnego cyklu terapeutycznego przy zastosowaniu telaprewiru lub boceprewiru,
- koszt leczenia symeprewirem nie powinien przekraczać kosztów dostępnych obecnie terapii przeciwwirusowych (*CADTH 2014*).

Australijska *PBAC* rekomenduje symeprewir w leczeniu chorych z HCV genotyp 1, wcześniej nieleczonych lub otrzymujących wcześniej terapię peg-IFN i rybawiryną, z wyrównaną chorobą wątroby. Dodatkowo podano, że leczenie symeprewirem nie może trwać więcej niż 12 tygodni i musi zostać przerwane jeżeli stężenie RNA HCV mierzone testem ilościowym jest ≥ 25 IU/ml (*PBAC 2014*).

Eksperti niemieckiej agencji *IQWiG* wskazują, że grupa pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia (brak odpowiedzi lub częściowa odpowiedź na leczenie) zakażonych genotypem 1 HCV może odnieść istotną korzyść ze stosowania symeprewiru w porównaniu do terapii dwulekowej interferonem i rybawiryną oraz terapii trójlekowej z boceprewiru lub telaprewirem. W grupach pacjentów bez wcześniejszego leczenia lub z nawrotem choroby zakażonych genotypem 1 HCV, z koinfekcją typem 1 HCV i HIV oraz zakażonych genotypem 4 HCV nie wykazano dodatkowych korzyści ze stosowania symeprewiru (*IQWiG 2014*).

Na stronach duńskiej *DMA* oraz brytyjskiej *GMMMG* nie odnaleziono rekomendacji dotyczących symeprewiru.

Sofosbuwir

Na stronach brytyjskiej agencji *National Institute for Health and Clinical Excellence* zamieszczono informacje o toczących się konsultacjach projektu wytycznych odnośnie sofosbuwiru – jako datę publikacji pełnego stanowiska NICE wskazano styczeń 2015 roku (*NICE 2014a*).

Walijska *All Wales Medicines Strategy Group* odstąpiła od oceny sofosbuwiru, wskazując jako przyczynę toczące się postępowanie NICE oraz spodziewaną w okresie 12 miesięcy rekomendację tej agencji (*AWMSG 2014a*).

Eksperti szkockiej *SMC* zatwierdzili sofosbuwir do stosowania w Szkocji u pacjentów z WZW typu C z genotypem 1 do 6, ale z następującymi ograniczeniami: u chorych wcześniej nieleczonych z genotypem 2 i 3 wykorzystanie leku jest ograniczone do tych pacjentów, u których wystąpiły przeciwwskazania lub brak tolerancji na peginterferon alfa (sprecyzowano, że u chorych z genotypem 3 wskazane jest skojarzenie sofosbuwiru z rybawiryną podawane przez 24-tygodnie) (*SMC 2014a*).

We Francji *HAS* zarekomendowała umieszczenie sofosbuwiru na liście leków refundowanych, przy ustaleniu refundacji na poziomie 65%. Podano, że lek wykazuje znaczną skuteczność u większości dorosłych chorych z HCV – tylko dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z HCV genotyp 3 odnotowano, że korzyść jest umiarkowana (*HAS 2014a*).

Także kanadyjska agencja *CADTH* dopuściła sofosbuwir w leczeniu chorych z WZW typu C, jednak wskazała dodatkowo, że:

- u chorych z genotypem 1 sofosbuwir można zastosować w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną – pacjenci ci nie mogą być wcześniej leczeni oraz wykazywać stadium zwłóknienia F2, F2 lub F4;
- u chorych z genotypem 2 lub 3 sofosbuwir można zastosować w połączeniu z rybawiryną – pacjenci Ci mogą być wcześniej leczeni peginterferonem i rybawiryną lub mieć przeciwwskazania do takiej terapii oraz wykazywać stadium zwłóknienia F2, F2 lub F4;
- konieczne jest zmniejszenie ceny, a finansowanie terapii nie powinno przekraczać okresu 12 tygodni u chorych z genotypem 1 lub 2 oraz 24 tygodni u chorych z genotypem 3 (*CADTH 2014*).

Australijska *PBAC* wydała negatywną rekomendację dotyczącą sofosbuwiru w leczeniu przewlekłego WZW typu C na podstawie niedopuszczalnie wysokich i prawdopodobnie niedoszacowanych wyników analizy kosztów-efektywności (*PBAC 2014a*).

Eksperti niemieckiej agencji *IQWiG* wskazują, że w grupie pacjentów z genotypem 1 (nieleczonych lub leczonych, z marskością wątroby lub bez niej) i w grupie pacjentów z genotypem 4 nie stwierdzono dodatkowych korzyści ze stosowania sofosbuwiru względem analizowanej terapii referencyjnej (peginterferonu i rybawiryny lub telaprewiru bądź boceprewiru w skojarzeniu z peginterferonem i ryba-

wiryną). Korzyść taką zaobserwowano jedynie u chorych z genotypem 2, wcześniej nieleczonych (IQWiG 2014a).

Na stronach duńskiej DMA i brytyjskiej GMMMG nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących sofosbuwiru.

Podsumowanie wytycznych

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie zagranicznych wytycznych refundacyjnych dotyczących symeprewiru i sofosbuwiru.

Tabela 23. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla symeprewiru i sofosbuwiru.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja				Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna		
symeprewir							
Szkocja	SMC	8 sierpnia 2014 r.	+	x	x		nd.
Kanada	CADTH	18 czerwca 2014 r.	x	+/-	x		dodatkowe warunki kliniczne i ekonomiczne do spełnienia (patrz wyżej)
Niemcy	IQWiG	29 kwietnia 2014 r.	x	+/-	x		korzyść wykazana tylko wśród chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia (brak odpowiedzi lub częściowa odpowiedź na leczenie)
Australia	PBAC	lipiec 2014 r.	x	+/-	x		dodatkowe warunki kliniczne do spełnienia (patrz wyżej)
sofosbuwir							
Szkocja	SMC	9 maja 2014 r.	x	+/-	x		ograniczenia dotyczące populacji docelowej i długości terapii (patrz wyżej)
Kanada	CADTH	18 sierpnia 2014 r.	x	+/-	x		ograniczenia dotyczące populacji docelowej i długości terapii (patrz wyżej)
Niemcy	IQWiG	29 kwietnia 2014 r.	x	x	-		dla analizowanej w raporcie populacji chorych z HCV-1 i HCV-4 (patrz wyżej)
Australia	PBAC	lipiec 2014 r.	x	x	-		na podstawie niedopuszczalnie wysokich i prawdopodobnie niedoszacowanych wyników analizy kosztów-efektywności
Francja	HAS	14 maja 2014 r.	+	x	x		nd.

nd. nie dotyczy.

W żadnej z przeszukanej agencji nie odnaleziono bezpośrednio rekomendacji dotyczących skojarzenia symeprewiru z sofosbuwirem. W ocenie dotyczącej symeprewiru przeprowadzonej przez niemiecką IQWiG (IQWiG 2014) podano jedynie, że badanie COSMOS przedstawione przez podmiot odpowiedzialny ma ograniczenia w ocenie dodatkowych korzyści symeprewiru skojarzonego z sofosbuwirem jako opcjonalnej terapii bezinterferonowej. Podkreślono, że w próbie tej uczestniczyli jedynie pacjenci mogący otrzymywać interferony, bez potwierdzonej nietolerancji oraz u których nie występowała konieczność pilnego zastosowania terapii bezinterferonowej. Ponadto wskazano, że w próbie u części chorych stosowano niezatwierdzony schemat leczenia i nie zastosowano odpowiedniego komparatora. Z kolei w wytycznych PBAC dotyczących symeprewiru odnotowano, że symeprewir może być zastosowany z sofosbuwirem jako terapia bezinterferonowa, na co wskazują wyniki badania COSMOS oraz rekomendacje AASLD odnośnie nieleczonych wcześniej chorych z HCV genotyp 1, którzy nie mogą otrzymać IFN (PBAC 2014).

Data ostatniego wyszukiwania: 19 grudnia 2014 r.

Aktualizacja wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych

Celem wypełnienia wymagań minimalnych 26 czerwca 2015 r. dokonano aktualizacji przeprowadzonego wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych, w którego wyniku odnaleziono poniżej opisane zalecenia.

Symeprewir

Brytyjska agencja *National Institute for Health and Clinical Excellence* w lutym 2015 r. wydała pozytywną decyzję refundacyjną dotyczącą stosowania skojarzenia symeprewiru z peg-IFN i rybawiryną u pacjentów przewlekle chorych z HCV genotyp 1 lub 4 (NICE 2015).

Sofosbuwir

Na stronach brytyjskiej agencji *National Institute for Health and Clinical Excellence* w lutym 2015 r. ukazała się pozytywna rekomendacja refundacyjna, zgodnie z którą sofosbuwir może być stosowany w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną u dorosłych pacjentów z WZW typu C wywołanym zakażeniem HCV:

- o genotyp 1 bez względu na historię wcześniejszego leczenia;
- o genotypem 3 wcześniej nieleczonych z marskością oraz z nieadekwatną odpowiedzią na wcześniejsze leczenie schematami opartymi na peg-IFN;

- z genotypem 4,5 i 6 bez względu na historię wcześniejszego leczenia, z marskością (*NICE 2015a*).

1.13. Zakres analiz

1.13.1. Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego genotypem 1 i 4 HCV, u chorych wcześniej nieleczonych i uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, nie tolerujących lub nie mogących stosować terapii interferonem, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 4/01/2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja** (P, z ang. *population*) – dorośli pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) wywołanym genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem (ponieważ efektywność kliniczna skojarzenia symeprewir + sofosbuwir nie powinna zależeć od współwystępowania przeciwskażeń do terapii interferonami, przy ograniczonej liczbie dostępnych publikacji dopuszczano badania pełnotekstowe, gdzie warunek ten nie został jednoznacznie określony);
- **Interwencja** (I, z ang. *intervention*) – symeprewir w dawce 150 mg raz na dobę podawany w skojarzeniu z sofosbuwirem w dawce 400 mg raz na dobę, z lub bez rybawiryny, przez 12 lub 24 tygodnie (okres leczenia dopuszczony przez ChPL w indywidualnych przypadkach);
- **Komparator** (C, z ang. *comparator*) – brak leczenia (obserwacja chorych) lub leczenie objawowe;

- **Punkty końcowe/miary efektów zdrowotnych** (O, z ang. *outcomes*) – trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), wczesna odpowiedź wirusologiczna (RVR), nawrót wirerii, przełom wirusologiczny, niepowodzenie wirusologiczne, jakość życia oraz bezpieczeństwo.

Ponieważ efektywność kliniczna skojarzenia symeprewir + sofosbuwir nie powinna zależeć od współwystępowania przeciwwskazań do terapii interferonami, przy ograniczonej liczbie dostępnych publikacji dopuszczano badania pełnotekstowe, gdzie warunek ten nie został jednoznacznie określony, jednocześnie należy zaplanować dodatkowe uzupełniające wyszukiwanie doniesień konferencyjnych, celem identyfikacji badań eksperymentalnych lub obserwacyjnych, w których takie kryterium włączenia zostało sprecyzowane. Ponadto, w przypadku braku badań umożliwiających porównanie z brakiem leczenia (obserwacja chorych) lub leczeniem objawowym pacjentów nie mogących otrzymywać terapii przeciwwirusowej, należy rozważyć dodatkowy przegląd systematyczny oceniający prawdopodobieństwo samoistnej eradykacji przewlekłego zakażenia HCV.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

1.13.2. Analiza ekonomiczna

Ze względu na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość, jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego OLYSIO® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 04/01/2010).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniając co najmniej koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem we wskazaniu leczenia zakażeń HCV (genotyp 1 i 4) oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (*AOTMiT 4/01/2010*).

1.13.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu OLYSIO® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia symeprewirem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po wprowadzeniu refundacji produktu OLYSIO® w terapii bez interferonu, w skojarzeniu z sofosbuwirem.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych i/lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej, tj. dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem. W oparciu o zgromadzone dane należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego, np. ze względu na liczebność populacji docelowej. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 04/01/2010*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie leczenia przeciwwirusowego – koszty monitorowania, diagnostyki oraz leczenia działań

niepożądanych, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

2. Piśmiennictwo

- AASLD 2014** Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Dostępne online pod adresem: <http://www.hcvguidelines.org/>
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- AASLD 2015** American Association for the Study of Liver Diseases. Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. Initial treatment of HCV infection. Dostępne online pod adresem: <http://www.hcvguidelines.org/print/71>
Data ostatniego dostępu: 25 czerwca 2015 r.
- AASLD 2015a** American Association for the Study of Liver Diseases. Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. Retreatment of persons in whom prior therapy has failed. Dostępne online pod adresem: <http://www.hcvguidelines.org/print/73>
Data ostatniego dostępu: 25 czerwca 2015 r.
- AOTMiT 04/01/2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT 05/05/2015** Formularz do zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT numer AOTM-OT-4351-8/2015. Data wpływu do AOTM: 05.05.2015 r.
- AOTMiT 2015** Komentarz do uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej. Viekirax, ombitaswir parytaprewir rytonawir, tabletki powlekane, EAN 8054083006888, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2). Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3953-035-2015-zlc>
Data ostatniego dostępu: 24 czerwca 2015 r.
- AOTMiT-OT-4351-19/2015** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku (Harvoni (sofosbuwir, ledipaswir), w ramach programu lekowego: leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2). Analiza Weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4351-19/2015.
- AOTMiT-OT-4351-20/2015** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Sovaldi (sofosbuwir) w ramach programu lekowego: „Leczenie sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2,3,4,5 lub 6 (ICD-10 B 18.2)”. Analiza Weryfikacyjna Nr AOTMiT-OT-4351-20/2015.
- AOTMiT-OT-4351-22/2015** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Daklinza (daklataswir) w ramach programu lekowego „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”. Analiza weryfikacyjna Nr. AOTMiT-OT-4351-22/2015.
- AOTMiT-OT-4351-8/2015** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir) i Exviera (dazabuwir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”. Analiza Weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4351-8/2015.
- AWMSG 2014** Simeprevir (Olysio®). Reference No. 845
Dostępne online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/845>
data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- AWMSG 2014a** Simeprevir (Olysio®). Reference No. 949
Dostępne online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/949>
data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.

- Banerjee 2010** Banerjee A, Ray RB, Ray R. Oncogenic potential of hepatitis C virus proteins. *Viruses* 2010;2(9):2108-2133.
- BHA 2014** BHIVA guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013 Update September 2014: Consensus statement on the guidelines for treating hepatitis C in patients with HIV.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Hepatitis/2013/141022BHIVA-Hepatitis-GL-update.pdf>
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- Budkowska 2009** Budkowska A. Mechanism of cell infection with hepatitis C virus (HCV)-a new paradigm in virus-cell interaction. *Pol. J. Microbiol* 2009;58(2):93-98.
- CADTH 2014** CDEC FINAL RECOMMENDATION. SIMEPREVIR (Galexos—Janssen Inc.) Indication:Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection.
Dostępne on-line pod adresem:
http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0347_complete_Galexos-Jun-20-14.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- CADTH 2014a** CDEC FINAL RECOMMENDATION. SOFOSBUVIR (Sovaldi — Gilead Sciences Canada, Inc.) Indication: Chronic Hepatitis C Infection.
Dostępne on-line pod adresem:
http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_sovaldi_august_20_2014.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- Caraballo Cortés 2011** Caraballo Cortés K, Radkowski M. Wpływ zmienności wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) na skuteczność terapii przeciwwirusowej. *Post. Mikrobiol.* 2011;50(2):131-139.
- CASL 2015** Myers RP, Shah H, Burak KW, Cooper C, Feld JJ. An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jan-Feb;29(1):19-34. Epub 2015 Jan 13
- ChPL Exviera 2015** 15/01/2015 Exviera -EMA/H/C/003837. Charakterystyka produktu leczniczego Exviera z dnia 12 lutego 2015r.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf
Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2015 r.
- ChPL Incivo 2015** 22/01/2015 Incivo -EMA/H/C/002313 -II/0034. Charakterystyka produktu leczniczego Incivo z dnia 6 marca 2015 r.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2015 r.
- ChPL Olysio 2015** 23/01/2015 Olysio -EMA/H/C/002777 -II/0002. Charakterystyka produktu leczniczego Olysio z dnia 7 kwietnia 2015. Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf
Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2015 r.
- ChPL Rebetol 2014** 28/04/2014 Rebetol -EMA/H/C/000246 -PSUSA/10007. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebetol z dnia 10 czerwca 2014 r.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf
Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2015 r.
- ChPL Sovaldi 2015** 26/02/2015 Sovaldi -EMA/H/C/002798 -IG/0521. Charakterystyka produktu leczniczego Sovaldi z dnia 16 marca 2015 r.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-

- ChPL Victrelis 2015** [_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf](#)
Data ostatniego dostępu: 25 czerwca 2015 r.
19/02/2015 Victrelis -EMA/H/C/002332 -PSUV/0031. Charakterystyka produktu leczniczego Victrelis z dnia 9 marca 2015 r.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf
Data ostatniego dostępu: 25 czerwca 2015 r.
- ChPL Viekirax 2015** 15/01/2015 Viekirax -EMA/H/C/003839. Charakterystyka produktu leczniczego Viekirax z dnia 9 mara 2015 r.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf
Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2015 r.
- Czepiel 2008 DAHTA 2003** Czepiel J, Biesiada G, Mach T. Viral hepatitis C. Pol. Arch. Med. Wewn 2008;118(12):734-740. Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland. Medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie mit Interferon / Peginterferon und Ribavirin.
Dostępne online pod adresem: <http://www.dimdi.de/static/de/hta/>
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- DVA 2014** Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center Program and the Office of Public Health.
Dostępne online pod adresem: <http://www.hepatitis.va.gov/pdf/2014hcv.pdf>
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- DVA 2015** Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center Program and the Office of Public Health
Dostępne online pod adresem: <http://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2015-02.pdf>
Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2015 r.
- EASL 2014** EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C
Dostępne online pod adresem: http://www.easl.eu/_newsroom/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- EASL 2015** EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015
Dostępne online pod adresem:
http://ilc-congress.eu/cpgs/may_2015/EASL_HCV_July2015_FULL_1.6.pdf
Data ostatniego dostępu: 6 lipca 2015 r.
- ECDC 2010a** European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC; 2010.
- ECDC 2010b** European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010.

- ECDC 2013** European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data Stockholm: ECDC, 2013. Dostępne online pod adresem: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2013.pdf>
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- ECDC 2014** European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C. Dostępne online pod adresem: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/hepatitis_c/pages/index.aspx
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- EU 226
15/09/2015** European Commission. Community register of medicinal products for human use. Viekirax. Dostępne online pod adresem: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h982.htm>
Data ostatniego dostępu: 24 czerwca 2015 r.
- Flisiak 2011** Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczak J, Pawłowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011;23(12):1213-7.
- Fukasawa 2010** Fukasawa M. Cellular lipid droplets and hepatitis C virus life cycle. Biol. Pharm. Bull. 2010;33(3):355-359.
- Guido 2011** Guido M, Mangia A, Faa G. Chronic viral hepatitis: The histology report. Digestive and Liver Disease 2011;43(Supplement 4):S331-S343.
- Gutteling 2006** Gutteling JJ, de Man RA, van der Plas SM, Schalm SW, Busschbach JVV, Darlington A-SE. Determinants of quality of life in chronic liver patients. Aliment. Pharmacol. Ther 2006;23(11):1629-1635.
- Halota 2004** Halota W, Pawłowska M, Andrejczyn M. Interferony alfa w leczeniu przewlekłych zakażeń HCV. Przegl. Epidemiol. 2004;58:405-411.
- Halota 2010** Halota W, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J, Flisiak R, Juszczak J, Madaliński K, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Woynarowski M. Leczenie przeciwwirusowe wirusowych zapaleń wątroby typu C. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV na rok 2010. Medycyna Praktyczna 2010; 232(6): 62-64.
- Halota 2011** Halota W, Flisiak R, Juszczak J, Cianciara J, Pawłowska M, Simon K, Małkowski P. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV, 2011 rok. Zakażenia 2011;(6):3-7.
- Halota 2014** Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, Juszczak J, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K, Małkowski P. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2014.
Dostępne online pod adresem: <http://www.choroby-zakazne.pl/uploads/HCV%20PGE%202014%20-%20FINAL.pdf>
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- Halota 2015** Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, Juszczak J, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K, Małkowski P. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2015.
Dostępne online pod adresem: http://www.pteilchz.org.pl/data/standardy/rekomendacje_2015.pdf
Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2015 r.
- HAS 2014** Décision n° 2014.0121/DC/SEESP du 11 juin 2014 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit OLYSIO® 150 mg sur les dépenses de l'assurance maladie. Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/c_2014_0121_olysio.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- HAS 2014a** HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. SOVALDI 400 mg. Dostępne online pod adresem: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT->

- 13392_SOVALDI_Insc_PIC_Avis%201_CT13392.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Inglot 2007** Inglot M, Szymczak A, Gładysz A, Małyszczak K, Zalewska M. Chronic hepatitis C in patients with HIV/HCV coinfection with high CD4+ lymphocytes count. *Przegl Epidemiol* 2007;61(3):535-543.
- IQWiG 2014** Simeprewir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV.
Dostępne online pod adresem: https://www.iqwig.de/download/A14-18_Simeprewir_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- IQWiG 2014a** Sofosbuwir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV.
Dostępne online pod adresem: https://www.iqwig.de/download/A14-05_Sofosbuvir_Extract-of-dossier-assessment.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- Juszczak 2014** Juszczak J, Walewska-Zielecka B, Boroń-Kaczmarska A, Wawrzynowicz-Syczewska M, Mili-kiewicz P, Mach T, Biesiada G, Krawczyk M, Patkowski W. Choroby wątroby. W: Szczeklik A (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014, 1049-1132.
- Mertens 2010** Mertens JC, Geier A, Müllhaupt B. Therapie der chronischen Hepatitis B und C - Update 2010. *Praxis (Bern 1994)* 2010;99(17):1015-1028.
- Muhlberger 2009** Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczyński G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health* 2009;9:34.
- Munir 2010** Munir S, Saleem S, Idrees M, Tariq A, Butt S, Rauff B, Hussain A, Badar S, Naudhani M, Fatima Z, Ali M, Ali L, Akram M, Aftab M, Khubaib B, Awan Z. Hepatitis C treatment: current and future perspectives. *Virol. J* 2010;7:296.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 2007** Załącznik do uchwały Nr. 90/2007 Rady Ministrów z dnia 15 maja 2007 r. w sprawie Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007 - 2015. Ministerstwo Zdrowia 2007.
- MZ 24/06/2015** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27).
- NICE 2014** Hepatitis C (chronic) – simeprewir [ID668].
Dostępne online pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG455>
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- NICE 2014a** Hepatitis C (chronic) - sofosbuvir [ID654]
Dostępne online pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG445>
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- NICE 2015** NICE technology appraisal guidance 331. Simeprewir in combination with peginterferon alfa and ribavirin for treating genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.nice.org.uk/guidance/ta331/resources/guidance-simeprewir-in-combination-with-peginterferon-alfa-and-ribavirin-for-treating-genotypes1-and4-chronic-hepatitisc-pdf>
Data ostatniego dostępu: 26 czerwca 2015 r.

- NICE 2015a** NICE technology appraisal guidance 330. Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. Dostępne online pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta330/resources/guidance-sofosbuvir-for-treating-chronic-hepatitisc-pdf>
Data ostatniego dostępu: 26 zerwa 2015 r.
- Orlewska 2003** Orlewska E, Zaborowski P. Koszty i efekty terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa-2a z rybawiryną w porównaniu do standardowej terapii skojarzonej interferonem alfa-2b z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C u dorosłych w Polsce. *Farmakoekonomika* 2003;(4):3-15.
- Panasiuk 2013** Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A, Tyczyno M, Halota W, Pawłowska M, Stańczak J, Berak H, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boroń-Kaczmarska A, Łapiński TW, Grzeszczuk A, Piekarska A, Tomasiewicz K, Jabłkowski M, Kryczka W, Zarebska-Michaluk D, Stepień P, Garlicki AM, Kozłowska J, Wiercińska-Drapała A, Zasik E, Mazur W, Dobracka B, Dobracki W, Simon K, Ryzko J, Pawłowska J, Dzierzanowska-Fangrat K, Januszkiewicz-Lewandowska D, Szenborn L, Zaleska I, Rokitka M, Strawieńska E, Balinowska K, Smiatacz T, Stalke P, Sikorska K, Lakomy A, Zdrojewski M, Lachowicz A. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegl Epidemiol.* 2013;67(1):11-6, 99-103.
- Pawlotsky 2011** Pawlotsky J-M. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology* 2011;53(5):1742-1751.
- PBAC 2014** Public Summary Document– July 2014 PBAC Meeting. SIMEPREVIR, 150 mg capsule, Olysio®, Janssen-Cilag Pty Ltd. Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/simeprevir-psd-07-2014>
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- PBAC 2014a** Public Summary Document– July 2014 PBAC Meeting. SIMEPREVIR, 150 mg capsule, Olysio®, Janssen-Cilag Pty Ltd. Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/sofosbuvir-psd-07-2014.pdf>
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- PPL 2014** Projekt program lekowego “Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”. 2014 r.
- PUO 2009** Popiela T, Drews M, Jeziorski A, Kołodziejczyk P, Kowalska T, Krawczyk M, Kulig J, Lampe P, Legutko J, Murawa P, Nowak W, Pawlicki M, Polkowski W, Richter P, Sierżęga M, Skuciński J. Nowotwory żołądka, brodawki Vatera, jelita cienkiego, trzustki, wątroby, przewodów żółciowych i pęcherzyka żółciowego w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Polska Unia Onkologii* 2009: 135-140. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- PZH 2013** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny. Zakład Epidemiologii. Główny Inspektorat Sanitarny. Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2013 roku. Podstawowe tablice robocze – wstępne dane, stan w dniu 17.03.2014 r.
Dostępne online pod adresem: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014 r.
- PZH 2014** Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2013 roku. Listopad 2014. Dostępne online pod adresem: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/Ch_2013.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- PZH 2014a** Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. Styczeń 2014. Dostępne online pod adresem: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_3.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- Rumi 2010** Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D’Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peg-interferon-alpha2a plus ribavirin vs peg-interferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138(1):108-115.

- SMC 2014** Simeprevir 150mg hard capsules (Olysio®). Dostępne online pod adresem: www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/simeprevir_Olysio_FINAL_August_2014_for_website.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- SMC 2014a** Sofosbuvir 400mg tablet (Sovaldi®). Dostępne online pod adresem: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M__Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.6_-_June_2014_sofosbuvir__Sovaldi__FINAL_May_2014_for_website.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- Spiegel 2005** Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005;41(4):790-800.
- STA SMV 2014** Simeprevir for the treatment of genotype 1 and genotype 4 chronic hepatitis C. Single technology appraisal. NICE, 2014.
Dostęp on-line: <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag455/documents>
Data ostatniego dostępu: 16 grudnia 2014 r.
- Stefanova-Petrova 2007** Stefanova-Petrova DV, Tzvetanska AH, Naumova EJ, Mihailova AP, Hadjiev EA, Dikova RP, Vukov MI, Tchernev KG. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. *World J. Gastroenterol* 2007;13(48):6518-6528.
- Talal 2013** Talal AH, LaFleur J, Hoop R, Pandya P, Martin P, Jacobson I, Han J, Korner EJ. Absolute and relative contraindications to pegylated-interferon or ribavirin in the US general patient population with chronic hepatitis C: results from a US database of over 45 000 HCV-infected, evaluated patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;37(4):473-481.
- TenCate 2010** TenCate V, Sainz B, Cotler SJ, Uprichard SL. Potential treatment options and future research to increase hepatitis C virus treatment response rate. *Hepat Med* 2010;2010(2):125-145.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Watanabe 2009** Watanabe H, Saito T, Nishise Y, Sasaki Y, Sato C, Ishii R, Haga H, Sanjo M, Okumoto K, Ito J, Saito K, Shinzawa H, Kawata S. Natural clearance of hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: A long-term cohort study in an endemic area of HCV infection in Japan. *Hepatology* 2009;50(suppl. 4):1053A.
- Watanabe 2011** Watanabe H, Saito T, Sato C, Ishii R, Haga H, Okumoto K, Nishise Y, Shinzawa H, Kawata S. A polymorphism near il28b is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus (HCV) RNA in a population-based, long-term cohort study of chronic HCV carriers. *Hepatology* 2011;54(suppl. 1):569A.
- WHO 2014** World Health Organisation. Guidelines for the screening, care and treatment of person with hepatitis infection. Kwiecień 2014.
Dostępne online pod adresem: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- Yu 2010** Yu CI, Chiang B-L. A new insight into hepatitis C vaccine development. *J. Biomed. Biotechnol* 2010;2010:548280.
- Zignego 2007** Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 2007;39(1):2-17.

Załączniki

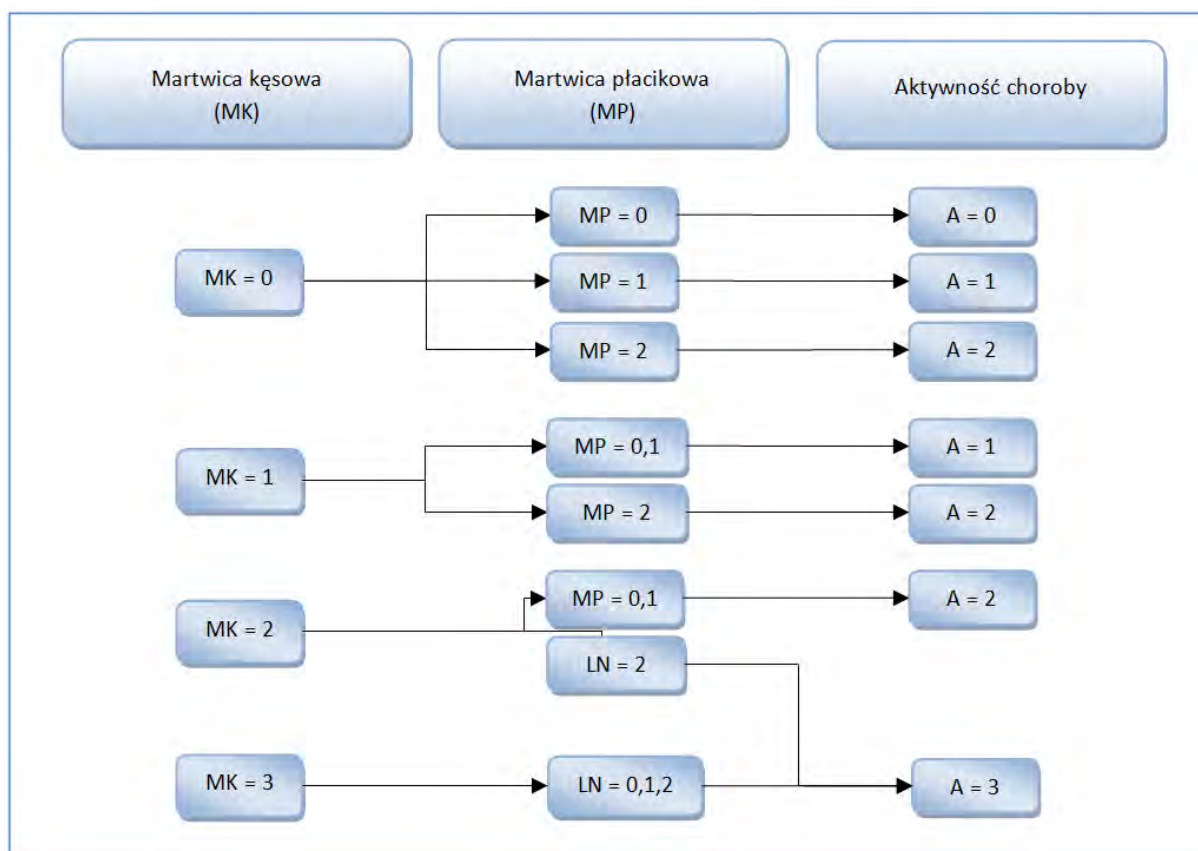
Rozdział

III

3.1. Opis skal histopatologicznej oceny zmian w przebiegu WZW C

3.1.1. Skala METAVIR

Wykres 7. Algorytm oceny histologicznej aktywności WZW C Metavir (Guido 2011).



Ocena według powyższego algorytmu pozwala na określenie stopnia ciężkości choroby (*grading*). Parametrami branyymi pod uwagę są martwica kęsowa (MK) oraz martwica płacikowa (MP). Nasilenie poszczególnych cech z przyporządkowanymi wartościami punktowymi zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Ocena punktowa martwicy według skali Metavir (Guido 2011).

Cecha	Zaawansowanie włóknienia (<i>stage</i>)	Ocena punktowa
	Brak	0
Martwica kęsowa (z ang. <i>piecemeal necrosis</i>)	Ogniskowe zmiany w obszarze okołowrotnym w niektórych przestrzeniach wrotnych	1
	Rozlane zmiany przestrzeni okołowrotnych lub zmiany ogniskowe wokół wszystkich przestrzeni wrotnych	2
	Rozlana przebudowa w obrębie wszystkich przestrzeni wrotnych	3

Cecha	Zaawansowanie włóknienia (<i>stage</i>)	Ocena punktowa
Martwica płacikowa (z ang. <i>lobular necrosis</i>)	Poniżej jednego ogniska martwiczo-zapalnego na płacik	0
	Co najmniej jedno ognisko martwiczo-zapalne na płacik	1
	Kilka ognisk martwiczo-zapalnych na płacik lub martwica przęsłowa	2

3.1.2. Skala Scheuer'a

Tabela 25. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuer'a (Guido 2011).

Aktywność procesu zapalno-martwiczego (<i>grade</i>)		Zaawansowanie włóknienia (<i>stage</i>)	Ocena punktowa
Okołowrotna/wrotna	Płacikowa		
Brak	Brak	Brak włóknienia	0
Samodzielny stan zapalny w przestrzeniach wrotnych	Stan zapalny bez martwicy	Poszerzone, włókniste przestrzenie wrotne	1
Łagodna martwica kęsowa	Ogniskowa martwica lub ciałka kwasochłonne	Włóknienie około wrotne lub przegrody wrotno-wrotne bez zaburzenia architektury narządu	2
Umiarkowana martwica kęsowa	Zaawansowane ogniskowe uszkodzenie komórek	Włóknienie z zaburzeniem architektury narządu bez ewidentnej marskości	3
Ciężka martwica kęsowa	Uszkodzenie obejmujące martwicę przęsłową	Prawdopodobna lub pewna marskość	4

3.1.3. Skala Ishaka

Tabela 26. Kryteria histopatologiczne oceny wg Ishaka (Guido 2011).

Cecha	Charakterystyka obrazu	ocena punktowa
Okołowrotne zapalenie wątroby (martwica kęsowa)	Brak	0
	Łagodna (ogniskowa, pojedyncze przestrzenie wrotne)	1
	Łagodna/umiarkowana (ogniskowa, większość przestrzeni wrotnych)	2
	Umiarkowana (ciągła, poniżej 50% dróg żółciowych lub przegród)	3
	Ciężka (ciągła, ponad 50% dróg żółciowych lub przegród)	4
Martwica zlewna (z ang. <i>confluent necrosis</i>)	Brak	0
	Ogniskowa martwica zlewna	1
	Martwica strefy 3 w części obszarów	2
	Martwica strefy 3 w większości obszarów	3
	Martwica strefy 3 oraz miejscowo mostki wrotno-centralne (z ang. <i>portal-central bridging</i>)	4
	Martwica strefy 3 oraz mnogie mostki wrotno-centralne (z ang. <i>portal-</i>	5

Cecha	Charakterystyka obrazu	ocena punktowa
	<i>central bridging</i>)	
	Martwica całego zrazika lub mnogich zrazików	6
	Brak	0
Ogniskowa martwica rozplywna, apoptoza oraz ogniskowy stan zapalny	1 lub mniej ognisk na 10 pól widzenia	1
	2-4 ognisk na 10 pól widzenia	2
	5-10 ognisk na 10 pól widzenia	3
	ponad 10 ognisk na 10 pól widzenia	4
Stan zapalny w przestrzeniach wrotnych (z ang. <i>portal inflammation</i>)	Brak	0
	Łagodny w pojedynczych lub wszystkich przestrzeniach wrotnych	1
	Umiarkowany w pojedynczych lub wszystkich przestrzeniach wrotnych	2
	Umiarkowany/zaznaczony (z ang. <i>marked</i>) we wszystkich przestrzeniach wrotnych	3
	Zaznaczony (z ang. <i>marked</i>) we wszystkich przestrzeniach wrotnych	4
Włóknienie	Brak	0
	Rozrost tkanki włóknistej w niektórych przestrzeniach wrotnych, bez lub z krótkimi przegrodami włóknistymi	1
	Rozrost tkanki włóknistej w większości przestrzeniach wrotnych, bez lub z krótkimi przegrodami włóknistymi	2
	Rozrost tkanki włóknistej w większości przestrzeniach wrotnych, z pojedynczymi przegrodami międzywrotnymi (z ang. <i>portal to portal</i>)	3
	Rozrost tkanki włóknistej w większości przestrzeniach wrotnych, z przegrodami międzywrotnymi (z ang. <i>portal to portal</i>) oraz wrotno-centralnymi (z ang. <i>portal to central</i>)	4
	Zaznaczone włóknienie międzywrotne oraz wrotno-centralne z pojedynczymi guzkami regeneracyjnymi (z ang. <i>nodules</i>)	5
	Marskość prawdopodobna lub pewna	6

3.2. Uzgodniony program lekowy leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1)

1.1.

1.2.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1)

[Redacted text block]

1.3.

1)

2)

3)

4)

[Redacted text block]

1)

2)

[Redacted text block]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.4.

[Redacted text block]

[REDACTED]	1.5.	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1.6.	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
1) [REDACTED]	1.7.	[REDACTED]	[REDACTED]
2) [REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
3) [REDACTED]	1.8.	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



3.3. Status refundacyjny technologii opcjonalnych

Tabela 27. Status refundacyjny technologii opcjonalnych leczenia WZW typu C dostępnych w Polsce (MZ 24/06/2015).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dasabuvirum	Exviera, tabl. powł., 250 mg, 56 tabl.	1135.1, Leki przeciw-wirusowe - dazabuwir	4 672,10	4 905,71	4 905,71	B.71.	bezpłatne	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Ombitasvirum + paritaprevirum + ritonavirum</i>	Viekirax, tabl. powł., 12,5+75+50 mg, 56 tabl.	1135.0, Leki przeciw-wirusowe - ombitaswir, parytaprewir, rytonawir	53 729,17	56 415,63	56 415,63	B.71.	bezpłatne	0 zł

B.71. Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2).”

3.4. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis tabel

Tabela 1. Pozawątrobowe manifestacje przewlekłego WZW typu C (Stefanova-Petrova 2007, zmodyfikowane).....	14
Tabela 2. Czynniki ryzyka szybkiej progresji WZW do marskości wątroby (Juszczik 2014).....	15
Tabela 3. Klasyfikacja Child-Pugh niewydolności wątroby (Juszczik 2014).....	16
Tabela 4. Definicje stanów związanych z leczeniem WZW C (Halota 2010, Halota 2014).....	22
Tabela 5. Częstości występowania poszczególnych przeciwwskazań do stosowania peg-IFN lub rybawiryny (Talał 2013).....	25
Tabela 6. Czas leczenia przeciwwirusowego przewlekłego WZW C w terapii dwulekowej (Halota 2010, Halota 2011).....	27
Tabela 7. Zalecane produkty lecznicze do podawania w skojarzeniu z parytaprewirem /rytonawirem /ombitaswirem i czas trwania leczenia w określonych populacjach pacjentów (ChPL Viekirax 2015, ChPL Exviera 2015).....	32
Tabela 8. Program lekowy „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” (MZ 24/06/2015).....	34
Tabela 9. Program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu c terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2) (MZ 24/06/2015).....	42
Tabela 10. Zalecane produkty lecznicze do skojarzonej terapii oraz czas trwania skojarzonej terapii produktem OLYSIO.....	53
Tabela 11. Wytyczne dotyczące przerwania leczenia u pacjentów otrzymujących produkt OLYSIO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia.....	54
Tabela 12. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawkowania.....	62
Tabela 13. Zalecane produkty lecznicze do stosowania w leczeniu skojarzonym i czas trwania leczenia skojarzonego produktem Sovaldi.....	77
Tabela 14. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki rybawiryny podczas równoczesnego podawania z produktem Sovaldi.....	78
Tabela 15. Interakcje między produktem Sovaldi i innymi produktami leczniczymi.....	84
Tabela 16. Dawka preparatu Rebetol, w przeliczeniu na masę ciała, u pacjentów zakażonych wirusem HCV lub zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, niezależnie od genotypu.....	94
Tabela 17. Zasady modyfikowania dawkowania na podstawie wyników badań laboratoryjnych.....	97
Tabela 18. Zalecenia kliniczne AASLD – chorzy z HCV genotyp 1a, 1b lub 4, wcześniej nieleczeni (AASLD 2015).....	115
Tabela 19. Zalecenia kliniczne AASLD – chorzy z HCV genotyp 1a, 1b lub 4, po niepowodzeniu wcześniej terapii pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną (AASLD 2015a).....	115
Tabela 20. Schematy leczenia bezinterferonowego WZW typu C rekomendowane przez Department of Veterans Affairs (DVA 2015).....	117

Tabela 21. Schematy leczenia bezinterferonowego WZW typu C rekomendowane przez Canadian Association for the Study of the Liver (CASL 2015).....	118
Tabela 22. Podsumowano uzasadnienia oraz oceny doboru komparatorów dla produktów leczniczych Daklinza, Harvoni, Sovaldi oraz Viekirax.....	122
Tabela 23. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla symeprewiru i sofosbuwiru.....	129
Tabela 24. Ocena punktowa martwicy według skali Metavir (Guido 2011).	144
Tabela 25. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuer'a (Guido 2011).....	145
Tabela 26. Kryteria histopatologiczne oceny wg Ishaka (Guido 2011).....	145
Tabela 27. Status refundacyjny technologii opcjonalnych leczenia WZW typu C dostępnych w Polsce (MZ 24/06/2015).	155

Spis wykresów

Wykres 1. Struktura genomu wirusa HCV (wg Banerjee 2010).....	10
Wykres 2. Etapy cyklu życiowego wirusa zapalenia wątroby typu C (wg Fukasawa 2010).....	13
Wykres 3. Schemat algorytmu postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu WZW typu C (Juszczak 2014).	20
Wykres 4. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem boceprewiru (ChPL Victrelis 2015).	29
Wykres 5. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem telaprewiru (ChPL Incivo 2015).	29
Wykres 6. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem symeprewiru (ChPL Olysio 2015).	30
Wykres 7. Algorytm oceny histologicznej aktywności WZW C Metavir (Guido 2011).	144