



Agencija za kvalitetu i
akreditaciju u zdravstvu
i socijalnoj skrbi

Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije

**Sofosbuvir u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C
(engl. Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C): Procjena
zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 13/2015.**

Lipanj 2015. godine

Naziv: Sofosbuvir u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C (engl. Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 13/2015.

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autori: dr. sc. Mirjana Huić*, dr. med., mr. sc. Romana Tandara Haček, dr. med. Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, *E. mirjana.huic@aaz.hr

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik ovog dokumenta.

Dostupno na web stranici, <http://aaz.hr/hr/procjena-zdravstvenih-tehnologija/baza>

Citirani kao: Huić M., Tandara Haček R. Sofosbuvir u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C (engl. Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 13/2015. Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije. Zagreb, lipanj 2015.

Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

Planinska 13, 10000 Zagreb, Croatia

P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. aaz@aaz.hr

Sadržaj

Sažetak	5
I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj	9
II Procjena zdravstvene tehnologije: Sofosbuvir u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C	11
1. Uvod i metode	11
2. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	12
2.1. Kronični hepatitis C	12
2.2. Liječenje kroničnog hepatitisa C	14
3. Opis zdravstvene tehnologije: Sofosbuvir u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C	17
3.1. Sofosbuvir	28
3.2. Simeprevir	33
3.3. Telaprevir	36
3.4. Boceprevir	38
3.5. Ribavirin	44
3.6 Peginterferon alfa-2b	54
3.7 Peginterferon alfa-2a	59
4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	61
4.1. Sustavni pregled s/bez meta-analize randomiziranih kontroliranih ispitivanja	61
4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs) i nerandomizirana, nekontrolirana klinička ispitivanja	64
4.3. Studije u tijeku	70
5. Troškovi i ekonomske analize	71
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	71
5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza	72
5.3. Hrvatska	74
6. Organizacijski, legalni i etički aspekti	75
6.1. Organizacijski aspekti	75
6.1.1. Smjernice i preporuke međunarodnih profesionalnih stručnih društava	75

6.2. Etički i legalni aspekti	86
7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije	87
8. Zaključak i preporuke	93
9. Literatura	96
Dodatak I EASL preporuke za liječenje kroničnog hepatitisa C (2015.)	100

Sažetak

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zatražio je procjenu zdravstvene tehnologije: sofosbuvira (Sovaldi) zbog zaprimljenog prijedloga nositelja odobrenja za stavljanje na osnovnu listu lijekova Zavoda, a uzimajući u obzir terapiju kojom se bolesnici već danas liječe (lijekovi koji su stavljeni na važeće liste lijekova Zavoda) i novu terapiju (novoregistrirani peroralni lijekovi za HCV), s posebnim osvrtom na tip genotipa za koji bi određena terapija (inicijalna dvojna, trojna u nastavku ili nova interferon free) bila najučinkovitija i u kojoj fazi fibroze. Temeljem zamolbe Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje zaprimljene putem pošte 12. veljače 2015. godine, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije pripremila je završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik.

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija, već objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, kritički su procijenjeni i nadopunjeni rezultatima studija novijeg datuma (posljednji pregled Baza podataka, s posebnim osvrtom na kliničke smjernice učinjen je u lipnju 2015.): sustavnih pregleda randomiziranih kliničkih ispitivanja, randomiziranih kontroliranih ispitivanja, ekonomskih analiza, uz prilagodbu na nacionalnu razinu. U svrhu dobivanja službenih podataka potrebnih za navedenu procjenu u Republici Hrvatskoj podaci o pojedinim lijekovima preuzeti su iz SmPC-a objavljenih na službenim web stranicama EMA-e.

Hepatitis C virus spada u hepaciviruse (podgrupa flavivirusa) koji napada stanice jetre. Inkubacija varira od dva tjedna do šest mjeseci. Akutna infekcija, odnosno akutni hepatitis najčešće ima blage i neprimjetne simptome, a u nekih se ljudi može razviti inapetencija, slabost, mučnina, bolovi u zglobovima i mišićima, rijetko se javlja žutica. U otprilike 50-80% zaraženih javlja se kronični hepatitis, a kao posljedica istog i ciroza jetre (oko 20-30%) odnosno hepatocelularni karcinom (5-10%). Kronična infekcija može trajati i dvadeset godina prije nego što dovede do razvoja ciroze ili raka jetre. Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije oko 1 % stanovništva zaraženo je virusom hepatitis C. Prevalencija infekcije u europskim zemljama kreće se od 0,5 % do 2 %, a u nekim dijelovima Afrike prelazi 4 % (u Egiptu oko 15 % stanovništva). Procjenjuje se da je oko 1,500.000 osoba u Europi zaraženo virusom hepatitisa C, a globalno oko 150 milijuna ljudi.

Na temelju podataka o seroprevalenciji anti-HCV protutijela u različitim podskupinama stanovništva procijenjeno je da je u **Hrvatskoj** između 35000 i 45000 stanovnika kronično zaraženo virusom hepatitisa C. Prema podacima iz Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2014. godinu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u Hrvatskoj je najveći broj prijava zabilježen 2007. godine (302 osobe), a 2014. godine prijavljeno je 111 osoba s hepatitisom C. Prema genotipu prevladava HCV **genotip 1 (63.5%)** te **genotip 3 (33.1%)**.

Liječenje kroničnog hepatitisa C

Do 2011. godine liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C provodilo se kombinacijom pegiliranog interferona alfa i ribavirina (dvojna terapija) tijekom 24 ili 48 tjedana. Navedenim liječenjem bolesnici s HCV genotipom 1 razvili su trajni virusološki odgovor, SVR, oko 40% u Sjevernoj Americi te 50% u zapadnoj Europi. Više stope SVR postizale su se kod bolesnika s HCV genotipom 2, 3, 5 i 6, a vrijednosti između, postignute su kod genotipa 4.

2011. registrirani su lijekovi boceprevir i telalprevir za peroralnu terapiju, inhibitori proteaze prve generacije, za liječenje HCV genotipa 1, u kombinaciji s pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom (trojna terapija). Navedenom trojnom terapijom, u odnosu na dvojni terapiju, postignut je SVR kod 65%-75% bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

U 2014. u Europskoj uniji odobreni su inhibitori proteaze druge generacije za peroralnu primjenu, sofosbuvir, simeprevir i daklatasvir, a kasnije još i sofosbuvir+ledipasvir, dasabuvir, te ombitasvir + paritaprevir + ritonavir, za različite HCV genotipove. Navedeni lijekovi imaju visoku kliničku učinkovitost (SVR12 od 80%-95%), sigurnost, ali i visoku cijenu, s velikim utjecajem na proračun. Danas postoje protokoli liječenja bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji sadrže interferon i protokoli liječenja koji ne sadrže interferon. Literaturni podatci ukazuju na superiornost liječenja kombinacija dva ili više inhibitora proteaze u usporedbi s primjenom jednog inhibitora proteaze, ali još nema dovoljno kliničkih dokaza za različitu kliničku učinkovitost navedenih kombinacija.

Cilj liječenja je eradicirati HCV infekciju kako bi se prevenirale komplikacije bolesti jetre i ekstrahepatalne bolesti povezane s HCV-om, uključujući fibrozu, cirozu, dekompenzaciju ciroze jetre, hepatocelularni karcinom (HCC) i smrt. U bolesnika s napredovalom fibrozom i cirozom, eradikacija HCV-a smanjuje stopu dekompenzacije, te smanjuje, ali ne uklanja u potpunosti, rizik od HCC-a. Kod takvih bolesnika nadzor na HCC treba se nastaviti. U bolesnika s dekompenziranom cirozom, eradikacija HCV smanjuje potrebu za transplantacijom jetre.

Prije početka liječenja potrebno je **odrediti HCV genotip i podtipove genotipa 1 (1a/1b) HCV** jer navedeno određuje izbor liječenja.

Prema najnovijim europskim smjernicama iz 2015. svi bolesnici, prethodno neliječeni kao i prethodno liječeni, s kompenziranom ili dekompenziranom jetrenom bolesti zbog HCV-a trebaju biti razmotreni za liječenje. Prioritet trebaju imati bolesnici sa značajnom fibrozom ili cirozom (METAVIR F3-F4). Bolesnici s dekompenziranom cirozom (Child-Pugh B i C) trebaju biti hitno liječeni protokolom koji ne sadrži interferon. Prioritet trebaju imati bolesnici s ko-infekcijom HBV ili HIV, bez obzira na stupanj fibroze, bolesnici prije i nakon transplantacije jetre, bolesnici sa značajnim ekstrahepatalnim manifestacijama bolesti (npr. simptomatskim vaskulitisom i krioglobulinemijom, nefropatijom zbog imunih kompleksa, non-Hodgkin B limfomom) i bolesnici sa značajnim umorom.

Na Osnovnoj listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, u primjeni od 30.05.2015. nalaze se lijekovi koji se primijenjuju per os (s indikacijama/smjernicama): ribavirin, ritonavir, telaprevir, boceprevir, simeprevir, te lijekovi za parenteralnu primjenu: interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a i peginterferon alfa-2b.

Za inhibitor proteaze druge generacije **sofosbuvir**, podnesen je zahtjev za stavljanjem na listu lijekova HZZO, sukladno odobrenim indikacijama.

Literaturni podatci (sustavni pregledi s/bez meta-analize, randomizirana kontrolirana ispitivanja kao i nerandomizirana nekontrolirana ispitivanja) ukazala su na visoku kliničku učinkovitost sofosbuvira u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C kao i nisku učestalost nuspojava, zbog čega je navedeni lijek **potrebno staviti na listu lijekova HZZO, sukladno odobrenim indikacijama**. U određenim zemljama pokazao se i troškovno učinkovit. S obzirom na visoku cijenu i troškove liječenja određene europske zemlje postavile su ograničenja njegove primjene kod bolesnika s određenim HCV genotipom, a s obzirom na prethodno liječenje ili prisutnost ciroze jetre.

Prema **najnovijim europskim kliničkim smjernicama** (2015.) za liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C kod HCV **genotipa 1** moguće je (uz iste najviše razine dokaza i snage preporuke) primijeniti *protokole liječenja koji sadrže interferon* /kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za težinu < 75 kg, 1200 mg za težinu \geq 75 kg) i dnevne doze 400 mg sofosbuvira u trajanju 12 tjedana; ili

kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini i dnevne doze 150 mg simeprevira)/ kao i *protokole liječenja koji ne sadrže interferon* /kombinacijom doze sofosbuvira (400 mg) i ledipasvira (90 mg) u jednoj tableti jednom dnevno; ili kombinacijom doze ombitasvira (75 mg), paritaprevira (12.5 mg) i ritonavira (50 mg) u jednoj tableti na način da se dvije tablete uzimaju jednom dnevno uz obrok te 250 mg dasabuvira (jedna tableta, dva puta dnevno); ili kombinacijom dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze simeprevira (150 mg) 12 tjedana; ili kombinacijom dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze daklatasvira (60 mg) 12 tjedana/.

Za liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C kod HCV **genotipa 2** moguće je uz najviše razine dokaza i snage preporuke primijeniti liječenje dnevnom dozom ribavirina prilagođenoj tjelesnoj težini i dnevnom dozom sofosbuvira (400 mg) u trajanju 12 tjedana. Druge dvije mogućnosti imaju nešto nižu razinu dokaza (kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini i dnevne doze 150 mg simeprevira; pacijenti kod kojih je prisutna ciroza i/ili su prethodno bili liječeni mogu biti liječeni protokolom koji ne sadži interferon, kombinacijom dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze daklatasvira (60 mg) u trajanju od 12 tjedana/.

Za liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C kod HCV **genotipa 3** moguće je uz najviše razine dokaza i snage preporuke primijeniti liječenje dnevnom dozom ribavirina prilagođenom tjelesnoj težini pacijenata i dnevnom dozom sofosbuvira (400 mg) u trajanju od 24 tjedna ili kombinacijom koja ne sadrži interferon, dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze daklatasvira (60 mg) u trajanju od 12 tjedana. Treća mogućnost ima nešto nižu razinu dokaza /kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta i dnevne doze sofosbuvira (400 mg) u trajanju 12 tjedana/.

Za liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C kod HCV **genotipa 4** moguće je (uz nešto niže razine dokaza) primijeniti *protokole liječenja koji sadrže interferon* /kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini i dnevne doze 400 mg sofosbuvira u trajanju 12 tjedana; ili kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini i dnevne doze 150 mg simeprevira)/ kao i *protokole liječenja koji ne sadrže interferon* uz najviše razine dokaza i snage preporuke / kombinacijom doze sofosbuvira (400 mg) i ledipasvira (90 mg) u jednoj tableti koja se uzima jednom dnevno; ili kombinacijom doze ombitasvira (75 mg), paritaprevira (12.5 mg) i ritonavira (50 mg) u jednoj tableti na način da se dvije tablete uzimaju jednom dnevno uz obrok bez dasabuvira; ili kombinacijom dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze simeprevira (150 mg) 12 tjedana; ili kombinacijom dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze daklatasvira (60 mg) 12 tjedana/.

Za liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C kod HCV **genotipa 5 i 6** moguće je uz najviše razine dokaza i snage preporuke primijeniti liječenje *protokolom koji ne sadrži interferon* koji se sastoji od kombinacije doze sofosbuvira (400 mg) i ledipasvira (90 mg) u jednoj tableti koja se uzima jednom dnevno kao i (uz nešto niže razine dokaza) liječenje kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini i dnevne doze 400 mg sofosbuvira u trajanju 12 tjedana ili kombinacijom dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze daklatasvira (60 mg) 12 tjedana.

Američke smjernice za liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C (2015.) malo se razlikuju od europskih, jer gotovo svo liječenje temelje na peroralnoj terapiji, bez interferona.

Novi protokoli liječenja visoko su učinkoviti, uz nisku učestalost neželjenih događaja, ali imaju visoku cijenu zbog čega je potreban dijalog između različitih dionika, kako bi se navedena učinkovita, ali skupa terapija učinila dostupnom zdravstvenom sustavu odnosno bolesnicima s kroničnim hepatitisom C. Zbog navedenog potrebno je **odrediti prioritetne skupine bolesnika** kako bi se prvo omogućilo liječenje naugroženijim skupinama bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

Napominjeno da su **u izradi procjene zdravstvenih tehnologija na europskoj razini** (u kojoj sudjeluje i naša Agencija) i **Kanadi**, a koje uključuju sustavne preglede i mrežne meta-analize svih trenutno dostupnih lijekova za liječenje kroničnog hepatitis C (engl. Network Meta-Analysis, NMA) zbog uključivanja indirektnih dokaza u slučajevima gdje ne postoje direktna usporedna ispitivanja. Završni dokumenti bit će objavljeni i dostavljeni u zadnjem trimestru 2015. godine.

S obzirom na literaturne podatke, najnovije kliničke smjernice i preporuke HTA ustanova, **potrebno je promijeniti smjernice u Osnovnoj listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje vezane uz liječenje kroničnog hepatitisa C.**

I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (*lijekova, medicinskih proizvoda, kirurških procedura, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije*), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutačnom, uobičajenom praksom, uzimajući u obzir etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. *Evidence-based health care policy and decision-making*, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni proizvod procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji sadržava slijedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije, kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

2007. godine Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite (NN 107/2007., Članak 24.) definirana je uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; "Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija,..... te osigurava bazu podataka vezano uz akreditiranje, unaprjeđivanje kvalitete zdravstvene zaštite, edukaciju i procjenjivanje medicinskih tehnologija...." (<http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/329378.html>).

6. listopada 2010. donesen je Plan i program mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite kojim se utvrđuje što sve obuhvaća procjena zdravstvenih tehnologija (NN 114/2010.): uspostavu sustava za procjenu zdravstvenih tehnologija (lijekovi, medicinski proizvodi, zdravstveni postupci); određivanje pokazatelja za procjenu i uvođenje novih zdravstvenih tehnologija; davanje mišljenja Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu (u daljnjem tekstu: Agencija) u postupku provođenja javne nabave zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku provođenja javne nabave nove zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku javnog oglašavanja zdravstvene tehnologije koje mora biti sastavni dio oglasa o zdravstvenoj tehnologiji; davanje mišljenja Agencije Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (u daljnjem tekstu: HZZO) o zdravstvenoj tehnologiji za sve izvorne lijekove, medicinske proizvode i zdravstvene postupke za koje

mišljenje Agencije zatraže povjerenstva i stručne službe HZZO (<http://narodne-novine.nn.hr/default.aspx>). Navedeni je na snazi do donošenja novog Plana i programa mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite.

Od 12. studenog 2011. godine, novim Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi, NN 124/11, http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011_11_124_2472.html, dodatno je definirana uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“

Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravlje na prijedlog Agencije.

U suradnji Službe za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarnih Radnih grupa za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting“ objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije, <http://aaz.hr/hr/procjena-zdravstvenih-tehnologija/smjernice>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom praktičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.

II Procjena zdravstvene tehnologije: Sofosbuvir u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C

1. Uvod i metode

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zatražio je procjenu zdravstvene tehnologije: sofosbuvira (Sovaldi) zbog zaprimljenog prijedloga nositelja odobrenja za stavljanje na osnovnu listu lijekova Zavoda, a uzimajući u obzir terapiju kojom se bolesnici već danas liječe (lijekovi koji su stavljeni na važeće liste lijekova Zavoda) i novu terapiju (novoregistrirani peroralni lijekovi za HCV), s posebnim osvrtom na tip genotipa za koji bi određena terapija (inicijalna dvojna, trojna u nastavku ili nova interferon free) bila najučinkovitija i u kojoj fazi fibroze (KLASA: UP/I-530-02/14-01/716, URBROJ: 338-01-12-14-02, od 30. siječnja 2015. g.).

Temeljem zamolbe Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje zaprimljene putem pošte 12. veljače 2015. godine, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije pripremila je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik.

Napominjemo kako je ova procjena i završni dokument procjene zdravstvene tehnologije pripremljen tijekom uspostave procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj, uz još uvijek nedostatan zakonski okvir (nije definiran Pravilnik za procjenu zdravstvenih tehnologija, a važeći pravilnici ne definiraju ulogu HTA u procesima donošenja odluka u zdravstvenoj politici, dok neki onemogućavaju dobivanje službenih podataka), nedostatak zaposlenika u Službi i nedostatna financijska sredstva.

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija, već objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, kritički su procijenjeni i nadopunjeni rezultatima studija novijeg datuma (posljednji pregled Baza podataka, s posebnim osvrtom na kliničke smjernice učinjen je u lipnju 2015.): sustavnih pregleda randomiziranih kliničkih ispitivanja, randomiziranih kontroliranih ispitivanja, ekonomskih analiza uz prilagodbu na nacionalnu razinu. U svrhu dobivanja službenih podataka potrebnih za navedenu procjenu u Republici Hrvatskoj podaci o pojedinim lijekovima preuzeti su iz SmPC-a objavljenih na službenim web stranicama EMA-e, <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Zahvaljujemo Jeleni Barbarić, dr. med., Maji Boban, mag. psych. i Dariji Erčević, mag. chem., pri izradi navedene procjene.

2. Bolest u kojoj se primjenjuje navedena zdravstvena tehnologija (1-12)

2.1. Kronični hepatitis C

Hepatitis C virus (HCV)

Hepatitis C virus spada u hepaciviruse (podgrupa flavivirusa) koji napada stanice jetre. Inkubacija varira od dva tjedna do šest mjeseci. Akutna infekcija, odnosno akutni hepatitis najčešće ima blage i neprimjetne simptome, a u nekih se ljudi može razviti inapetencija, slabost, mučnina, bolovi u zglobovima i mišićima, rijetko se javlja žutica. U otprilike 50%-80% zaraženih javlja se kronični hepatitis, a kao posljedica istog i ciroza jetre (oko 20%-30%) odnosno hepatocelularni karcinom (5%-10%). Kronična infekcija može trajati i dvadeset godina prije nego što dovede do razvoja ciroze ili raka jetre. Inficirana osoba je zarazna tjedan dana prije početka prvih simptoma i može ostati zarazna doživotno. Osjetljivost na infekciju je univerzalna, a stupanj zaštite nakon preboljenja nije poznat.

Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije oko 1% stanovništva zaraženo je virusom hepatitisa C. Prevalencija infekcije u europskim zemljama kreće se od 0,5% do 2%, a u nekim dijelovima Afrike prelazi 4% (u Egiptu oko 15% stanovništva). Procjenjuje se da je oko 1,500.000 osoba u Europi zaraženo virusom hepatitisa C, a globalno oko 150 milijuna ljudi. Rezervoar virusa su ljudi: prenosi se ponajprije parenteralnim putem, ali zabilježen je prijenos hepatitisa C i spolnim kontaktom.

Prema literaturnim podacima Kaića i sur. 2013., te drugim literaturnim podacima Hrvatska ima nisku prevalenciju (manje od 2% stanovnika ima anti-HCV protutijela). Prema serološkim istraživanjima u Hrvatskoj kod skupina stanovništva koje se mogu smatrati manje-više reprezentativnima za opću populaciju, seroprevalencija anti-HCV se kreće zadnjih godina od 0,5% (95% interval pouzdanosti: 0,0% - 1,5%) kod trudnica do 0,9% (95% interval pouzdanosti: 0,5% - 1,4%) kod osoba koje su upućene na određivanje biljega virusnih hepatitisa u sklopu preoperativne obrade ili radi pripreme za postupak medicinski potpomognute oplodnje. Seroprevalencija anti-HCV protutijela u osoba koje prvi puta dobrovoljno doniraju krv u Hrvatskoj je krajem devedesetih godina prošlog stoljeća iznosila oko 0,2%, a zadnjih godina iznosila je oko 0,1%. Neke podskupine stanovništva imaju znatno višu prevalenciju anti-HCV protutijela: intravenski korisnici droga u kojih je u Hrvatskoj utvrđena prevalencija i do 65%, ovisno o dizajnu istraživanja, a u većini istraživanja na velikim skupinama ispitanika, kreće se od 30%-50%. Incidencija novootkrivenih anti-HCV pozitivnih osoba u Hrvatskoj, na temelju obveznih prijava zaraznih bolesti, tijekom devedesetih godina je postupno rasla, u razdoblju od 2000. - 2007. godine incidencija je bila relativno stabilna s oko 400 prijava godišnje, a nakon 2008. godine dolazi do postupnog pada broja prijava. Na temelju podataka o seroprevalenciji anti-HCV protutijela u različitim podskupinama stanovništva procijenjeno je da je u Hrvatskoj između 35000 i 45000 stanovnika kronično zaraženo virusom hepatitisa C. Gruba procjena broja osoba zaraženih HCV-om u Hrvatskoj, temeljena na podacima o seroprevalenciji anti-HCV u različitim populacijskim skupinama prikazana je u tablici 2.1.1.

Tablica 2.1.1. Procjena broja osoba kroničnih nositelja virusa hepatitisa C u Hrvatskoj (Kaić i sur., 2013.)

Kategorija stanovništva	Novi dobrovoljni davatelji krvi	Trudnice	Opća odrasla populacija	Intravenski ovisnici o drogama	Djeca do 18 godina starosti	Ukupno
Procjena veličine populacije	9.000	60.000	3.420.000	11.000	800.000	4.300.000
Procijenjena prevalencija anti-HCV	0,1%	0,5%	0,9%	40%	0,5%	
Procjena broja nositelja	9	300	30.780	4.400	4.000	39.489

Kretanje hepatitisa C u općoj populaciji prema podacima iz Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2014. godinu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo prikazano je u tablici 2.1.2.

Tablica 2.1.2. Kretanje hepatitisa C u općoj populaciji u Hrvatskoj od 2003.-2014. temeljem pojedinačnih prijava oboljenja

Godina	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.
Hepatitis C	223	251	200	225	302	208	172	147	153	124	160	111

U Hrvatskoj je najveći broj prijava zabilježen 2007. godine (302 osobe), a 2014. godine prijavljeno je 111 osoba s hepatitisom C. Prema genotipu prevladava HCV genotip 1 (63.5%) te genotip 3 (33.1%).

Serološka i molekularna dijagnostika hepatitisa C (EASL, 2015.)

Dijagnoza **kroničnog hepatitisa C** temelji se na detekciji i HCV protutijela i HCV RNA u prisutnosti bioloških ili histoloških znakova kroničnog hepatitisa.

Obzirom da je u novonastale infekcije HCV-om spontana eliminacija virusa jako rijetka četiri do šest mjeseci nakon infekcije, dijagnoza kroničnog hepatitisa može se postaviti nakon tog vremenskog razdoblja.

Preporuke

Anti-HCV protutijela prva su linija dijagnostičkog testiranja HCV infekcije **(A1)**;

U slučaju sumnje na akutni hepatitis C ili kod imunokompromitiranih bolesnika, HCV RNA testiranje treba biti dio početne procjene **(A1)**;

Ako se detektiraju anti-HCV protutijela, HCV RNA treba odrediti osjetljivom molekularnom metodom **(A1)**;

Pojedinci pozitivni na anti-HCV protutijela, a negativni na HCV RNA trebaju biti ponovo testirani na HCV RNA nakon 3 mjeseca, a kako bi se potvrdio oporavak od infekcije **(A1)**.

Probir na kronični hepatitis C (EASL, 2015.)

S obzirom da su se na tržištu pojavili visoko učinkoviti lijekovi preporuča se uvođenje **probira na kronični hepatitis C** jer određeni postotak bolesnika nije svjestan infekcije.

Preporuke

Probir je potrebno preporučiti ciljanoj populaciji imajući u vidu lokalnu epidemiološku situaciju, u okviru nacionalnih planova **(A1)**;

Probir treba temeljiti na detekciji anti-HCV protutijela **(A1)**;

Brzi dijagnostički testovi mogu se koristiti umjesto enzimskih imunotestova kako bi poboljšali probir i dostupnost liječenju **(B1)**;

Ako se detektiraju anti-HCV protutijela, HCV RNA treba odrediti osjetljivom molekularnom metodom **(A1)**.

2.2. Liječenje kroničnog hepatitisa C (EASL, 2015.)

Do 2011. godine liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C (HCV genotip 1-6) provodilo se kombinacijom pegiliranog interferona alfa i ribavirina tijekom 24 ili 48 tjedana. Navedenim liječenjem bolesnici s HCV genotipom 1 postizali su trajni virusološki odgovor, SVR, oko 40% u Sjevernoj Americi te 50% u zapadnoj Europi. Više stope SVR postizale su se kod bolesnika s HCV genotipom 2,3, 5 i 6, a vrijednosti između, postignute su kod genotipa 4.

2011. registrirani su lijekovi boceprevir i telaprevir, inhibitori proteaze prve generacije, za liječenje HCV genotipa 1, u kombinaciji s pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom. Navedenom trojnom terapijom, u odnosu na dvojni terapiju, postignut je SVR kod 65%-75% bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

U 2014. u Europi odobreni su sofosbuvir, simeprevir i daklatasvir, a kasnije i sofosbuvir+ledipasvir, dasabuvir, te ombitasvir + paritaprevir + ritonavir.

Cilj liječenja

Cilj terapije je eradicirati HCV infekciju kako bi se prevenirale komplikacije bolesti jetre i ekstrahepatalne bolesti povezane s HCV-om, uključujući fibrozu, cirozu, dekompenzaciju ciroze jetre, HCC i smrt.

Završna točka liječenja - trajni virusološki odgovor (SVR, "sustained viral response") definiran je nemjerljivom HCV RNA u serumu bolesnika 12 tjedana (SVR12) ili 24 tjedna (SVR24) nakon završetka liječenja, procijenjen osjetljivom molekularnom metodom s donjom granicom detekcije <15 IU/ml. Studije s dugim trajanjem praćenja pokazale su da SVR odgovara definitivnom izliječenju HCV infekcije u više od 99% slučajeva. Oba trajna virusološka odgovora, SVR12 i SVR24 prihvaćena su od strane regulatornih tijela SAD-a i Europe, obzirom na njihovu podudarnost od 99%.

Preporuke

Cilj terapije je eradicirati infekciju HCV-om kako bi se spriječila ciroza jetre, HCC i smrtni ishod **(A1)**;

Završna točka terapije - trajni virusološki odgovor, SVR, je nemjerljiva HCV RNA pomoću osjetljivog testa (<15 IU/ml) 12 i 24 tjedna nakon završetka liječenja (odnosno SVR) **(A1)**;

U bolesnika s napredovalom fibrozom i cirozom, eradikacija HCV-a smanjuje stopu dekompenzacije, te smanjuje, ali ne uklanja u potpunosti, rizik od HCC-a. Kod takvih bolesnika nadzor na HCC treba se nastaviti **(A1)**;

U bolesnika s dekompenziranom cirozom, eradikacija HCV smanjuje potrebu za transplantacijom jetre. Nepoznat je učinak na srednje-dugo i dugotrajno preživljenje **(B2)**.

Procjena prije početka terapije

Preporuke

Potrebno je utvrditi uzročnu povezanost između infekcije HCV-om i bolesti jetre **(A1)**;

Potrebno je procijeniti doprinos komorbiditetnih stanja progresiji bolesti jetre te poduzeti odgovarajuće korektivne mjere **(A1)**;

Potrebno je utvrditi težinu bolesti jetre prije početka liječenja. Identifikacija bolesnika s cirozom je od posebne važnosti, obzirom da je njihova prognoza drugačija, a plan liječenja može se prilagoditi **(A1)**;

Stadij fibroze može se procijeniti pomoću ne-invazivnih metoda, a biopsija jetre rezervirana je za nesigurne slučajeve ili moguće dodatne etiologije **(A1)**;

Detekciju i kvantifikaciju HCV RNA treba učiniti pomoću osjetljivog testa (donja granica detekcije <15 IU/ml) **(A1)**;

Potrebno je odrediti HCV genotip i podtipove genotipa 1 (1a/1b) HCV prije početka liječenja jer će navedeno odrediti izbor liječenja **(A1)**;

Genotipizacija IL28B nije preduvjet za liječenje hepatitisa C s novim inhibitorima proteaze **(A1)**;

Testiranje HCV rezistencije nije potrebno prije početka liječenja, s obzirom na visok trajni virusološki odgovor (iznimka su bolesnici s podtipom 1a koji dobivaju kombinaciju peginterferona alfa, ribavirina i simeprevira **(A1)**)

Genotip IL-28 važan je prediktor SVR-a u bolesnika liječenih kombinacijom IFN i ribavirina kao i u bolesnika zaraženih genotipom 1 liječenih trojnom terapijom.

Genotip IL-28B posebno je značajan dijagnostički parametar u terapijski-naivnih bolesnika s kroničnim hepatitisom C prilikom dvojbe u odnosu na dvojni ili trojni terapiju.

Indikacije za liječenje: koje bolesnike treba liječiti?

Svi bolesnici, prethodno neliječeni kao i prethodno liječeni, s kompenziranom ili dekompenziranom jetrenom bolesti zbog HCV-a trebaju biti razmotreni za liječenje **(A1)**;

Prioritet trebaju imati bolesnici sa značajnom fibrozom ili cirozom (METAVIR F3-F4) **(A1)**;

Bolesnici s dekompenziranom cirozom (Child-Pugh B i C) trebaju biti hitno liječeni protokolom koji ne sadrži interferon **(A1)**;

Prioritet trebaju imati bolesnici s ko-infekcijom HBV ili HIV, bez obzira na stupanj fibroze, bolesnici prije i nakon transplantacije jetre, bolesnici sa značajnim ekstrahepatalnim manifestacijama bolesti

(npr. simpotomatskim vaskulitisom i krioglobulinemijom, nefropatijom zbog imunih kompleksa, non-Hodgkin B limfomom) i bolesnici sa značajnim umorom (**A1**);

Prioritet trebaju imati bolesnici, bez obzira na stupanj fibroze, visokog rizika za prijenos HCV, uključujući intravenske ovisnike /engl. *People who inject drugs* (PWID)/, muškarce koji imaju homoseksualne i/ili biseksualne spolne odnose /engl. *Men who have sex with men* (MSM)/, žene generativne dobi koje žele zatrudnjeti, bolesnici na hemodijalizi, zatvorenici (**B1**);

Liječenje je opravdano kod bolesnika s umjerenom fibrozom (METAVIR F2) (**A2**);

U bolesnika s blagom bolesti (METAVIR F0-F1) ili bez ekstrahepatalnih manifestacija bolesti indikacija i početak liječenja mogu se individualizirati (**B1**);

Liječenje se ne preporuča kod bolesnika s ograničenim trajanjem života zbog komorbiditeta (**B1**).

3. Opis zdravstvene tehnologije: Sofosbuvir u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C

Podaci o pojedinim lijekovima preuzeti su iz njihovih SmPC-a objavljenih na službenim web stranicama EMA-e, <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Na Osnovnoj listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, u primjeni od 30.05.2015. nalaze se lijekovi koji se primijenjuju per os: **ribavirin, ritonavir, telaprevir, boceprevir, simeprevir**, te lijekovi za parenteralnu primjenu: **interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a i peginterferon alfa-2b** s indikacijama/smjernicama navedenim u Tablici 3.1.

Za **sofosbuvir** podnesen je **zahtjev za stavljanjem na listu lijekova HZZO**, sukladno odobrenim indikacijama.

Tablica 3.1. Osnovna lista lijekova HZZO, u primjeni od 30.05.2015.: ribavirin, ritonavir, telaprevir, boceprevir, simeprevir, interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a i peginterferon alfa-2b, HZZO indikacije/smjernice

Lijek	HZZO Lista lijekova	HZZO Indikacije/smjernice
Ribavirin/Rebetol Caps tvrda 200 mg	Osnovna	
Ribavirin/Copegus Tbl film obl. 200 mg, 400 mg	Osnovna	
Ritonavir	Osnovna	NJ501 Za liječenje oboljelih od HIV-infekcija. Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.
Telaprevir/Incivo Tabl fil obl 375 mg	Osnovna	NJ508 I. Za liječenje relapsa- trojna terapija (telaprevir uz pegilirani interferon alfa2a ili 2b uz ribavirin) je indicirana za bolesnike s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 koji su imali medicinski dokumentiran relaps infekcije nakon primjene dvojne terapije, u dobi 18-70 godina, imaju kompenziranu bolest jetre, uz dokaz prisutnosti HCV RNK u serumu, uz dokaz histološke aktivnosti kroničnog hepatitisa u biopsiji učinjenoj prije dvojne terapije, uključujući sve stadije fibroze F1-4 po Metaviru, ili aktualnu vrijednost fibroelastografije >7 kPa (unutar tri mjeseca od početka liječenja). Potrebna je apstinencija od i.v. droga i abuzusa alkohola unatrag 12 mjeseci. Bolesnici koji su ovisnici o drogama moraju imati dokaz da apstiniraju najmanje 1 godinu, a dokaz su dokumentirani nalaz psihijatra i rezultati toksikoloških ispitivanja tijekom tretmana svaka 3 mjeseca. Terapijski protokol- Liječenje se započinje telaprevirom u dozi 3x750 mg uz pegilirani interferon alfa2a/2b i ribavirin prema TT, uz provjeru HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja. Ako je u 4. tjednu HCV RNK >1000 IU /ml seruma, liječenje se prekida. Ako je HCV RNK nedetektabilna u 4. tjednu, liječenje se nastavlja trojnom terapijom daljnjih 8 tjedana, te nastavlja dvojnomo terapijom slijedećih 12 tjedana u ukupnom trajanju 24 tjedna, uz uvjet nedetektabilne HCV RNK u 12. tjednu (extended RVR). Ako je HCV RNK detektabilna u 4. tjednu, a manja od 1000 IU /ml

		<p>seruma, liječenje se nastavlja trojnom terapijom 8 tjedana, te nastavlja dvojn timerapijom daljnjih 36 tjedana, uz uvjet HCV RNK<1000 IU/ml seruma u 12. tjednu i nedetektabilnu HCV RNK u 24. tjednu liječenja.</p> <p>II. Za liječenje parcijalnih respondera- trojna terapija (telaprevir uz pegilirani interferon afa 2a/2b i ribavirin prema TT) je indicirana kod bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 koji su imali medicinski dokumentiran parcijalni virološki odgovor na prethodnu dvojn timerapiju, u dobi 18-70 godina, imaju kompenziranu bolest jetre, uz dokaz prisutnosti HCV RNK u serumu, uz stadij fibroze F3 i 4 po Metaviru na biopsiji učinjenoj prije dvojn timerapije, ili aktualnu vrijednost fibroelastografije >9.5 kPa. Potrebna je apstinencija od i.v. droga i abuzusa alkohola unatrag 12 mjeseci. Bolesnici koji su ovisnici o drogama moraju imati dokaz da apstiniraju najmanje 1 godinu, a dokaz su dokumentirani nalaz psihijatra i rezultati toksikoloških ispitivanja tijekom tretmana svaka 3 mjeseca. Terapijski protokol- Liječenje se započinje telaprevirom u dozi 3x750 mg uz pegilirani interferon alfa2a/2b i ribavirin prema TT, uz provjeru HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja. Ako je HCV RNK>1000 IU /ml seruma, liječenje se prekida. Ako je HCV RNK manja od 1000 IU/ml seruma u 4. tjednu, liječenje se nastavlja trojnom terapijom daljnjih 8 tjedana, te nastavlja dvojn timerapijom slijedećih 36 tjedana u ukupnom trajanju 48 tjedna, uz uvjet HCV RNK<1000 IU/ml seruma u 12. tjednu i nedetektabilnu HCV RNK u 24. tjednu liječenja.</p> <p>III. Za liječenje non respondera- trojna terapija (telaprevir uz pegilirani interferon afa 2a/2b i ribavirin prema TT) je indicirana kod bolesnika u dobi 18-70 godina, uz medicinsku dokumentaciju o slabom virološkom odgovoru (<2log10x u 12. tjednu dvojn timerapije), u dobi 18-70 godina, imaju kompenziranu bolest jetre, uz dokaz prisutnosti HCV RNK u serumu, uz stadij fibroze F3 i 4 po Metaviru na biopsiji učinjenoj prije dvojn timerapije, ili aktualnu vrijednost fibroelastografije >9.5 kPa. Potrebna je apstinencija od i.v. droga i abuzusa alkohola unatrag 12 mjeseci. Bolesnici koji su ovisnici o drogama moraju imati dokaz da apstiniraju najmanje 1 godinu, a dokaz su dokumentirani nalaz psihijatra i rezultati toksikoloških ispitivanja tijekom tretmana svaka 3 mjeseca. Liječenje se započinje tzv. Lead-in fazom s dvojn timerapijom kroz 4 tjedna, a ukoliko ne dođe do sniženja HCV RNK>10x(1log10) liječenje se prekida. Ukoliko dođe do sniženja HCV RNK>10x(1log10), liječenje se nastavlja trojnom terapijom prema protokolu za parcijalne respondere.</p> <p>IV. Terapijski protokol za bolesnike s kompenziranom cirozom (F4, Fibroscan>14.5 kPa), bez obzira na prethodni odgovor na dvojn timerapiju- Liječenje se započinje telaprevirom u dozi 3x750 mg uz pegilirani interferon alfa2a/2b i ribavirin prema TT, uz provjeru HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja. Ako je viremija>1000 IU HCV RNA/ml seruma, liječenje se prekida. Ako je HCV RNK <1000 IU/ml seruma u 4. tjednu, liječenje se nastavlja trojnom terapijom daljnjih 8 tjedana, te nastavlja dvojn timerapijom slijedećih 36 tjedana, uz uvjet HCV RNK<1000 IU/ml seruma u 12. tjednu i nedetektabilnu HCV RNK u 24. tjednu liječenja. Liječenje na prijedlog Bolničkog povjerenstva za lijekove odobrava stručno povjerenstvo Zavoda. Liječenje se može provoditi samo u bolničkim ustanovama koje mogu osigurati rezultate provjere HCV RNK unutar 7 dana od uzimanja krvi, imaju 24-satnu Hitnu službu i Jedinicu za intenzivno liječenje bolesnika.</p>
<p>Boceprevir/Victrelis Caps tvrda 200 mg</p>	<p>Osnovna</p>	<p>NJ502</p> <p>I. Za liječenje relapsa- trojna terapija (boceprevir uz pegilirani interferon alfa2a ili 2b uz ribavirin) je indicirana za bolesnike s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 koji su imali medicinski dokumentiran relaps infekcije nakon primjene dvojn timerapije, u dobi 18-70 godina, imaju kompenziranu bolest jetre, uz dokaz prisutnosti HCV RNK u serumu, uz dokaz histološke aktivnosti kroničnog hepatitisa u biopsiji učinjenoj prije dvojn timerapije, uključujući sve stadije fibroze F1-4 po Metaviru, ili aktualnu vrijednost fibroelastografije >7 kPa (unutar tri mjeseca od početka liječenja). Potrebna je apstinencija od i.v.</p>

		<p>droga i abuzusa alkohola unatrag 12 mjeseci. Bolesnici koji su ovisnici o drogama moraju imati dokaz da apstiniraju najmanje 1 godinu, a dokaz su dokumentirani nalaz psihijatra i rezultati toksikoloških ispitivanja tijekom tretmana svaka 3 mjeseca. Terapijski protokol- Liječenje se započinje dvojn timerapijom pegiliranim interferonom alfa-2a ili 2b uz ribavirin prema TT kroz 4 tjedna. Nakon 4 tjedna liječenja dodaje se boceprevir u dozi 3x800 mg. Liječenje trojnom terapijom nastavlja se 32 tjedna, a zatim još 12 tjedana dvojn timerapijom, uz provjeru HCV RNK u 8., 12. i 24. tjednu od početka liječenja. Liječenje se prekida ako je HCV RNK u 8. tjednu ≥ 1000 IU/ml seruma ili ako je u 12. tjednu HCV RNK ≥ 100 IU/ml ili ako je u 24. tjednu HCV RNK detektabilna. Terapija traje ukupno 48 tjedana.</p> <p>II. Za liječenje parcijalnih respondera- trojna terapija (boceprevir uz pegilirani interferon alfa 2a/2b i ribavirin prema TT) je indicirana kod bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 koji su imali medicinski dokumentiran parcijalni virološki odgovor na prethodnu dvojn timerapiju, u dobi 18-70 godina, imaju kompenziranu bolest jetre, uz dokaz prisutnosti HCV RNK u serumu, uz stadij fibroze F3 i 4 po Metaviru na biopsiji učinjenoj prije dvojn timerapije, ili aktualnu vrijednost fibroelastografije >9.5 kPa. Potrebna je apstinencija od i.v. droga i abuzusa alkohola unatrag 12 mjeseci. Bolesnici koji su ovisnici o drogama moraju imati dokaz da apstiniraju najmanje 1 godinu, a dokaz su dokumentirani nalaz psihijatra i rezultati toksikoloških ispitivanja tijekom tretmana svaka 3 mjeseca. Terapijski protokol- Liječenje se započinje dvojn timerapijom pegiliranim interferonom alfa-2a/2b uz ribavirin prema TT kroz 4 tjedna. Nakon 4 tjedna liječenja dodaje se boceprevir u dozi 3x800 mg. Liječenje trojnom terapijom nastavlja se 32 tjedna, a zatim još 12 tjedana dvojn timerapijom, uz provjeru HCV RNK u 8., 12. i 24. tjednu od početka liječenja. Liječenje se prekida ako je HCV RNK u 8. tjednu ≥ 1000 IU/ml seruma ili ako je u 12. tjednu HCV RNK ≥ 100 IU/ml ili ako je u 24. tjednu HCV RNK detektabilna. Terapija traje ukupno 48 tjedana.</p> <p>III. Za liječenje non respondera- trojna terapija (boceprevir uz pegilirani interferon alfa 2a/2b i ribavirin prema TT) je indicirana kod bolesnika u dobi 18-70 godina, uz medicinsku dokumentaciju o slabom virološkom odgovoru ($<2\log_{10}x$ u 12. tjednu dvojn timerapije), u dobi 18-70 godina, imaju kompenziranu bolest jetre, uz dokaz prisutnosti HCV RNK u serumu, uz stadij fibroze F3 i 4 po Metaviru na biopsiji učinjenoj prije dvojn timerapije, ili aktualnu vrijednost fibroelastografije >9.5 kPa. Potrebna je apstinencija od i.v. droga i abuzusa alkohola unatrag 12 mjeseci. Bolesnici koji su ovisnici o drogama moraju imati dokaz da apstiniraju najmanje 1 godinu, a dokaz su dokumentirani nalaz psihijatra i rezultati toksikoloških ispitivanja tijekom tretmana svaka 3 mjeseca. Liječenje se započinje tzv. Lead-in fazom s dvojn timerapijom kroz 4 tjedna, a ukoliko ne dođe do sniženja HCV RNK $>10x(1\log_{10})$ liječenje se prekida. Ukoliko u 4. tjednu dođe do sniženja HCV RNK $>10x(1\log_{10})$, liječenje se nastavlja trojnom terapijom 44 tjedna. Liječenje treba prekinuti ako je HCV RNK u 8. tjednu ≥ 1000 IU/ml seruma, ili ako je u 12. tjednu HCV RNK ≥ 100 IU/ml ili ako je HCV RNK detektabilna u 24. tjednu. Terapija traje ukupno 48 tjedana.</p> <p>IV. Terapijski protokol za bolesnike s kompenziranom cirozom (F4, Fibroscan >14.5 kPa), bez obzira na prethodni odgovor na dvojn timerapiju- Liječenje se započinje dvojn timerapijom pegiliranim interferonom alfa-2a/2b uz ribavirin prema TT kroz 4 tjedna. Nakon 4 tjedna liječenja dodaje se boceprevir u dozi 3x800 mg. Liječenje trojnom terapijom nastavlja se 44 tjedna, uz provjeru HCV RNK u 8., 12. i 24. tjednu od početka liječenja. Liječenje se prekida ako je HCV RNK u 8. tjednu ≥ 1000 IU/ml seruma, te ako je u 12. tjednu HCV RNK ≥ 100 IU/ml ili ako je u 24. tjednu HCV RNK detektabilna. Terapija traje ukupno 48 tjedana. Liječenje na prijedlog Bolničkog povjerenstva za lijekove odobrava stručno povjerenstvo Zavoda. Liječenje se može provoditi samo u bolničkim ustanovama koje mogu osigurati rezultate provjere HCV RNK unutar 7 dana od uzimanja krvi, imaju 24-satnu Hitnu službu i Jedinicu za intenzivno liječenje bolesnika.</p>
--	--	---

<p>Simeprevir/Olysio</p> <p>Caps tvrda 150 mg</p>	<p>Osnovna</p>	<p>NJ509</p> <p>Za liječenje relapsa- s HCV genotipom 1 ili 4 (uključuje bolesnike sa ili bez ciroze) - trojna terapija (simeprevir uz pegilirani interferon alfa2a ili 2b uz ribavirin) je indicirana za bolesnike s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 ili 4 koji su imali medicinski dokumentiran relaps infekcije nakon primjene dvojne terapije, u dobi 18-70 godina, imaju kompenziranu bolest jetre, uz dokaz prisutnosti HCV RNK u serumu, uz dokaz histološke aktivnosti kroničnog hepatitisa u biopsiji učinjenoj prije dvojne terapije, uključujući sve stadije fibroze F1-4 po Metaviru, ili aktualnu vrijednost fibroelastografije >7 kPa (unutar tri mjeseca prije početka liječenja). Potrebna je apstinencija od i.v. droga i abuzusa alkohola unatrag 12 mjeseci. Bolesnici koji su ovisnici o drogama moraju imati dokaz da apstiniraju najmanje 1 godinu, a dokaz su dokumentirani nalaz psihijatra i rezultati toksikoloških ispitivanja tijekom tretmana svaka 3 mjeseca. Terapijski protokol- Liječenje se započinje simeprevirom u dozi 1x150 mg uz pegilirani interferon alfa2a/2b i ribavirin prema TT, uz provjeru HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja. Ako je u 4. tjednu HCV RNK >=25 IU /ml seruma, liječenje se prekida. Ako je HCV RNK u 4. tjednu <25 IU/ml seruma, liječenje se nastavlja trojnom terapijom daljnjih 8 tjedana. Ako je HCV RNK u 12. tjednu liječenja nedetektabilna liječenje lijekom peginterferonom alfa i ribavirinom se nastavlja slijedećih 12 tjedana (liječenje lijekom simeprevir završeno je u 12. tjednu). Ako je u 12. tjednu liječenja HCV RNK detektabilna liječenje lijekom peginterferonom alfa i ribavirinom se prekida (liječenje lijekom simeprevir završeno je u 12. tjednu). Ukupno trajanje liječenja svih bolesnika s relapsom bolesti je 24 tjedna.</p> <p>II. Za liječenje parcijalnih respondera- s HCV genotipom 1 ili 4 (uključuje bolesnike sa ili bez ciroze) - trojna terapija (simeprevir uz pegilirani interferon afa 2a/2b i ribavirin prema TT) je indicirana kod bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 ili 4 koji su imali medicinski dokumentiran parcijalni virološki odgovor na prethodnu dvojni terapiju, u dobi 18-70 godina, imaju kompenziranu bolest jetre, uz dokaz prisutnosti HCV RNK u serumu, uz stadij fibroze F3 i 4 po Metaviru na biopsiji učinjenoj prije dvojne terapije, ili aktualnu vrijednost fibroelastografije >9.5 kPa. Potrebna je apstinencija od i.v. droga i abuzusa alkohola unatrag 12 mjeseci. Bolesnici koji su ovisnici o drogama moraju imati dokaz da apstiniraju najmanje 1 godinu, a dokaz su dokumentirani nalaz psihijatra i rezultati toksikoloških ispitivanja tijekom tretmana svaka 3 mjeseca. Terapijski protokol- Liječenje se započinje simeprevirom u dozi 1x150 mg uz pegilirani interferon alfa2a/2b i ribavirin prema TT, uz provjeru HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja. Ako je u 4. tjednu HCV RNK >=25 IU /ml seruma, liječenje se prekida. Ako je HCV RNK u 4. tjednu <25 IU/ml seruma, liječenje se nastavlja trojnom terapijom daljnjih 8 tjedana. Ako je HCV RNK u 12. tjednu liječenja nedetektabilna liječenje lijekom peginterferonom alfa i ribavirinom se nastavlja još 36 tjedana (liječenje lijekom simeprevir završeno je u 12. tjednu). Ukupno trajanje liječenja parcijalnih respondera je 48 tjedna. Ako je HCV RNK detektabilna u 12. ili 24. tjednu liječenja- liječenje peginterferonom alfa i ribavirinom se prekida.</p> <p>III. Za liječenje non respondera- s HCV genotipom 1 ili 4 (uključuje bolesnike sa ili bez ciroze) - trojna terapija (simeprevir uz pegilirani interferon afa 2a/2b i ribavirin prema TT) je indicirana kod bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 ili 4 uz medicinsku dokumentaciju o slabom virološkom odgovoru (<2log10x u 12. tjednu dvojne terapije), u dobi 18-70 godina, imaju kompenziranu bolest jetre, uz dokaz prisutnosti HCV RNK u serumu, uz stadij fibroze F3 i 4 po Metaviru na biopsiji učinjenoj prije dvojne terapije, ili aktualnu vrijednost fibroelastografije >9.5 kPa. Potrebna je apstinencija od i.v. droga i abuzusa alkohola unatrag 12 mjeseci. Bolesnici koji su ovisnici o drogama moraju imati dokaz da apstiniraju najmanje 1 godinu, a dokaz su dokumentirani nalaz psihijatra i rezultati toksikoloških ispitivanja tijekom tretmana svaka 3 mjeseca. Terapijski protokol- Liječenje se započinje simeprevirom u dozi 1x150 mg uz pegilirani interferon alfa2a/2b i ribavirin prema TT, uz provjeru HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja. Ako je u 4. tjednu HCV RNK >=25 IU /ml seruma, liječenje se prekida. Ako je HCV RNK u 4. tjednu</p>
--	----------------	--

		<p><25 IU/ml seruma, liječenje se nastavlja trojnom terapijom daljnjih 8 tjedana. Ako je HCV RNK u 12. tjednu liječenja nedetektabilna liječenje lijekom peginterferonom alfa i ribavirinom se nastavlja još 36 tjedana (liječenje lijekom simeprevir završeno je u 12. tjednu). Ukupno trajanje liječenja non respondera je 48 tjedna. Ako je HCV RNK detektabilna u 12. ili 24. tjednu liječenja- liječenje peginterferonom alfa i ribavirinom se prekida.</p> <p>IV. Terapijski protokol za bolesnike s kompenziranom cirozom (F4, Fibroscan>14 kPa), liječi se ovisno o odgovoru na prethodno liječenje (relaps, parcijalni odgovor, bez odgovora), a prema terapijskom protokolu opisanom u točkama I, II, III. Liječenje na prijedlog Bolničkog povjerenstva za lijekove odobrava Stručno povjerenstvo Zavoda. Liječenje se može provoditi samo u bolničkim ustanovama koje mogu osigurati rezultate provjere HCV RNK unutar 7 dana od uzimanja krvi, imaju 24-satnu Hitnu službu i Jedinicu za intenzivno liječenje bolesnika.</p>
<p>Interferon alfa-2b/Intron A</p> <p>Otop za inj 18 M i 30 M i.j</p>	Osnovna	<p>NL302</p> <p>I. 1. Kronični HEPATITIS B bolesnici koji apstiniraju od i.v. droga i alkohola najmanje 12 mjeseci u dobi do 70 godina, a. serološki profil- WILD type (HBeAg poz., HBV DNA poz), precore mutante (HBV DNA poz), b. prisutna viralna replikacija > 6 mjeseci, c. biokemijski perzistentno povišen ALT, d. histološki ili fibroscanom dokaz kronične upale, e. isključiti bolesnike s prisutnim kontraindikacijama za terapiju interferonom, Terapijski protokol HEPATITIS B- lijek se primjenjuje u monoterapiji, pozitivni prediktivni čimbenici liječenja monoterapijom su HBeAg pozitivan KHB, visoka razina ALT- a, niža viremija, genotipovi A i D. Interferon alfa 5 MU svakodnevno ili 10 MU 3x tjedno kroz 16 tjedana, djeca >2g 5 MU/m2 3x tjedno kroz 6 mjeseci.</p> <p>2. Kronični HEPATITIS C bolesnici koji apstiniraju od i.v. droga i alkohola najmanje 12 mjeseci u dobi do 70 godina. a) serološki profil- anti HCV pozitivan, HCV RNA (PCR) pozitivan, b) biokemijski- povišen ALT c) histološki ili fibroscanom verifikacija stadija fibroze, d) isključiti bolesnike s kontraindikacijama za terapiju interferonom. Terapijski protokol HEPATITIS C- za bolesnike s viralnim genotipom 2 i 3, kombinirana terapija interferon alfa 3 MU 3x tjedno u kombinaciji s ribavirinom (lijek na teret osigurane osobe) tijekom 48 tjedana, s tim da se nakon 24-tjedne terapije učini HCV RNA (PCR), ako je test negativan, terapiju nastaviti još 24 tjedna, odnosno prekinuti terapiju ako je test pozitivan. II. Kronična mijeloična leukemija,</p> <p>III.Trihroleukemija,</p> <p>IV. Održavanje remisije multiplog mijeloma.</p> <p>Liječenje pod I., II, III. i IV. odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.</p>
<p>Peginterferon alfa-2b/Pegintron</p> <p>Injektor s napunj. Stakl. Patr. 50 mcg, 80 mcg, 100 mcg, 120 mcg, 150 mcg</p>	Osnovna	<p>NL304</p> <p>Indikacije- Kronični hepatitis C kod bolesnika u dobi od 18 do 70 godina koji zadovoljavaju sljedeće kriterije- HCV RNA PCR pozitivan (najmanje 2 mj prije početka terapije), povišene vrijednosti ALT u dva uzastopna mjerenja uz nalaz genotipa i histološki dokaz kronične upale ili fibroelastografski nalaz (fibroscan) veći od 8 kPa. Kod bolesnika s normalnim vrijednostima ALT terapija je indicirana kod stadija fibroze F >= od 2 (pod Ishak Knodellovom indexu) ili vrijednostima fibroscana većim od 8 kPa. Potrebna je apstinencija od i.v. droga i abuzusa alkohola unatrag 12 mjeseci. Bolesnici koji su ovisnici o drogama moraju imati dokaz da apstiniraju najmanje 1 godinu, a dokaz su dokumentirani nalaz psihijatra i rezultati toksikoloških ispitivanja tijekom tretmana svaka 3 mjeseca. Terapija se primjenjuje kod- I. bolesnika koji do sada nisu bili liječeni pegiliranim interferonom i ribavirinom u odgovarajućem trajanju te kod non respondera i kod relapsa bolesti na konvencionalni interferon. Kod bolesnika u kojih postoji klinička sumnja na akutni hepatitis potrebno je odrediti HCV RNA u serumu dva puta u razmaku od 3 mjeseca</p>

		<p>prije početka terapije.</p> <p>Terapijske smjernice- 1. Bolesnici s genotipom 1 i 4 i viremijom većom od 600000 IU/ml liječe se 48 tjedana. Primjenjuje se pegilirani interferon alfa-2b u dozi od 1,5 mcg /kg TT 1x tjedno uz ribavirin 800 do 1400 mg ovisno o TT podjeljeno u dvije dnevne doze. Provjera viremije u 12 tjednu terapije uz prekid ako ne dođe do sniženja viremije za više od 100x (2 log) IU HCV RNA. Kod bolesnika u kojih je reducirana viremija za više od 2 log, ali imaju detektabilnu HCV RNA u 12. tjednu, vrši se provjera HCV RNA PCR nakon 24 tjedna terapije i prekida ukoliko je viremija prisutna. 2. Bolesnici s genotipom 1 i 4 i viremijom manjom od 600000 IU/ml liječe se 24 tjedna. Primjenjuje se pegilirani interferon alfa-2b u dozi od 1,5 mcg /kg TT 1x tjedno uz ribavirin 800 do 1400 mg ovisno o TT podijeljeno u dvije dnevne doze. Provjera viremije nakon 4 tjedna terapije (RVR) kod bolesnika koji su tada HCV RNA PCR negativni terapija se provodi 24 tjedna. Ukoliko se ne postigne RVR liječenje se nastavlja dalje kao kod visoke viremije iz stavke 1. Bolesnici sa stadijem fibroze >= od F5 po Ishak Knodellu (ili Metavir F4) ili fibroscan veći od 14 kPa liječe se obvezno 48 tjedana po terapijskom protokolu za visoku viremiju (stavka 1). 3. Bolesnici s genotipom 2, 3, 5 i 6 liječe se neovisno o viremiji 24 tjedna. Primjenjuje se pegilirani interferon alfa-2b u dozi od 1,5 mcg /kg TT 1x tjedno uz ribavirin 800 do 1400 mg ovisno o TT podjeljeno u dvije dnevne doze. Bolesnici sa stadijem fibroze >= od F5 po Ishak Knodellu (ili Metavir F4) ili fibroscan veći od 14 kPa liječe se obvezno 48 tjedana po terapijskom protokolu za visoku viremiju kao kod genotipa 1 i 4 (stavka 1). II. bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 prethodno liječenih pegiliranim interferonom, a koji imaju dokazani relaps bolesti pozitivnim nalazom HCV-RNA (PCR metodom) kao dio trojne terapije s lijekom boceprevir ili telaprevir sukladno smjernicama za njihovu primjenu. Liječenje se odobrava iz sredstava posebno skupih lijekova. Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.</p>
<p>Peginterferon alfa-2a/Pegasys</p> <p>Štrc 135 mcg/0,5 ml, 180 mcg/0,5 ml; otop za inj, štrc napunij 135 mcg/0,5 ml s pričvršćenom iglom, 180 mcg/0,5 ml s pričvršćenom iglom</p>	<p>Osnovna</p>	<p>NL305</p> <p>Indikacije- I. Kronični hepatitis C kod bolesnika u dobi od 18 do 70 godina koji zadovoljavaju sljedeće kriterije- HCV RNA PCR pozitivan (najmanje 2 mj prije početka terapije), povišene vrijednosti ALT u dva uzastopna mjerenja uz nalaz genotipa i histološki dokaz kronične upale ili fibroelastografski nalaz (fibroscan) veći od 8 kPa. Kod bolesnika s normalnim vrijednostima ALT terapija je indicirana kod stadija fibroze F >= od 2 (pod Ishak Knodellovom indexu) ili vrijednostima fibroscana većim od 8 kPa. Potrebna je apstinencija od i.v. droga i abuzusa alkohola unatrag 12 mjeseci. Bolesnici koji su ovisnici o drogama moraju imati dokaz da apstiniraju najmanje 1 godinu, a dokaz su dokumentirani nalaz psihijatra i rezultati toksikoloških ispitivanja tijekom tretmana svaka 3 mjeseca. Terapija se primjenjuje kod- a. bolesnika koji do sada nisu bili liječeni pegiliranim interferonom i ribavirinom u odgovarajućem trajanju te kod non respondera i kod relapsa bolesti na konvencionalni interferon. Kod bolesnika u kojih postoji klinička sumnja na akutni hepatitis potrebno je odrediti HCV RNA u serumu dva puta u razmaku od 3 mjeseca prije početka terapije. Terapijske smjernice- 1. Bolesnici s genotipom 1 i 4 i viremijom većom od 600000 IU/ml liječe se 48 tjedana. Primjenjuje se pegilirani interferon alfa-2a u dozi od 180 mcg 1x tjedno uz ribavirin 800 do 1400 mg ovisno o TT podjeljeno u dvije dnevne doze. Provjera viremije u 12. tjednu terapije uz prekid ako ne dođe do sniženja viremije za više od 100x (2 log) IU HCV RNA. Kod bolesnika u kojih je reducirana viremija za više od 2 log, ali imaju detektabilnu HCV RNA u 12. tjednu, vrši se provjera HCV RNA PCR nakon 24 tjedna terapije i prekida ukoliko je viremija prisutna. 2. Bolesnici s genotipom 1 i 4 i viremijom manjom od 600000 IU/ml liječe se 24 tjedna. Primjenjuje se pegilirani interferon alfa-2a u dozi od 180 mcg 1x tjedno uz ribavirin 800 do 1400 mg ovisno o TT podjeljeno u dvije dnevne doze. Provjera viremije nakon 4 tjedna terapije (RVR) kod bolesnika koji su tada HCV RNA PCR negativni terapija se provodi 24 tjedna. Ukoliko se ne postigne RVR liječenje se nastavlja dalje kao kod visoke viremije iz stavke 1. Bolesnici sa stadijem fibroze >= od F5 po Ishak Knodellu (ili Metavir F4) ili fibroscan veći od</p>

		<p>14 kPa liječe se obvezno 48 tjedana po terapijskom protokolu za visoku viremiju (stavka 1). 3. Bolesnici s genotipom 2, 3, 5 i 6 liječe se neovisno o viremiji 24 tjedna. Primjenjuje se pegilirani interferon alfa-2a u dozi od 180 mcg 1x tjedno uz ribavirin 800 do 1400 mg ovisno o TT podjeljeno u dvije dnevne doze. Bolesnici sa stadijem fibroze \geq od F5 po Ishak Knodellu (ili Metavir F4) ili fibroscan veći od 14 kPa liječe se obvezno 48 tjedana po terapijskom protokolu za visoku viremiju kao kod genotipa 1 i 4 (stavka 1). b. bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 prethodno liječenih pegiliranim interferonom, a koji imaju dokazani relaps bolesti pozitivnim nalazom HCV-RNA (PCR metodom) kao dio trojne terapije s lijekom boceprevir ili telaprevir sukladno smjernicama za njihovu primjenu.</p> <p>II. Kronični HEPATITIS B - peginterferon alfa-2a HBSAg poz (bez obzira na HBeAg status), uz slijedeće kriterije- HBV DNA veći od 2000 IU/ml (10000 kopija/ml seruma), povišene vrijednosti ALT u dva uzastopna mjerenja, uz dokaz histološke aktivnosti fibroza \geq od F2 (po Ishak Knodellovom indexu) ili vrijednosti fibroelastografskog mjerenja (fibroscan) više od 8 kPa. Bolesnici s viremijom manjom od 2000 IU/ml i normalnim vrijednostima ALT liječe se ukoliko imaju histološki ili fibroelastografski pokazatelj uznapredovale fibroze pod Ishak Knodellu F \geq od 4, odnosno fibroscan veći od 14 kPa. Terapija se primjenjuje u bolesnika koji 12 mjeseci apstiniraju od i.v. droga i abuzusa alkohola te nemaju dekompenziranu cirozu i druge poznate kontraindikacije za primjenu pegiliranog interferona. Bolesnici koji su ovisnici o drogama moraju imati dokaz da apstiniraju najmanje 1 godinu, a dokaz su dokumentirani nalaz psihijatra i rezultati toksikoloških ispitivanja tijekom tretmana svaka 3 mjeseca. Terapija uključuje bolesnike u dobi od 18 do 70 godina. Terapijske smjernice- Liječenje se provodi u dozi 180 mcg 1x tjedno sc. kroz 48 tjedana uz provjeru HBV DNA nakon 24 tjedna (ukoliko se ne postigne redukcija viremije za 100x od početne vrijednosti terapija se prekida). Liječenje pod I. i pod II. odobrava se iz sredstava posebno skupih lijekova. Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.</p>
--	--	--

U **Europskoj uniji**, uz **sofosbuvir** i **simeprevir**, odobreni su i nalaze se na tržištu i slijedeći novi lijekovi (primjena per os) za liječenje kroničnog hepatitisa C: **sofosbuvir+ledipasvir**, **daklatasvir**, **dasabuvir**, **ombitasvir + paritaprevir + ritonavir**, za različite genotipove HCV (pojednostavljeni prikaz u Tablici 3.2).

Tablica 3.2. Odobreni peroralni lijekovi za liječenje kroničnog hepatitisa C u Europskoj uniji, prema HCV genotipu (sofosbuvir, sofosbuvir+ledipasvir, simeprevir, daklatasvir, ombitasvir + paritaprevir + ritonavir, dasabuvir)

Genotip	Lijek	Lijek	Lijek	Lijek	Lijek	Lijek
1	sofosbuvir+ledipasvir	sofosbuvir	daklatasvir	ombitasvir + paritaprevir + ritonavir	dasabuvir	simeprevir
2		sofosbuvir				
3	sofosbuvir+ledipasvir	sofosbuvir	daclatasvir			
4	sofosbuvir+ledipasvir	sofosbuvir	daclatasvir	ombitasvir + paritaprevir + ritonavir		simeprevir
5		sofosbuvir				
6		sofosbuvir				

U dolje navedenoj tablici 3.3. navedeni su osnovni podatci za gore navede lijekove iz Sažetaka opisa svojstava lijeka Europske agencije za lijekove (EMA).

Tablica 3.3. Osnovni podatci iz Sažetaka opisa svojstava lijeka Europske agencije za lijekove, EMA

sofosbuvir+ledipasvir (HARVONI) 90 mg ledipasvir and 400 mg sofosbuvir	Therapeutic indications Harvoni is indicated for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults <i>Treatment-naïve and treatment experienced patients</i>	1 tablet once daily, taken orally
Patient population*	Treatment	Duration
<i>Patients with genotype 1 or genotype 4 CHC</i>		
Patients without cirrhosis	Harvoni	12 weeks. - 8 weeks may be considered in previously untreated genotype 1-infected patients. - 24 weeks should be considered for previously treated patients with uncertain subsequent retreatment options.
Patients with compensated cirrhosis	Harvoni	- 12 weeks may be considered for patients deemed at low risk for clinical disease progression and who have subsequent retreatment options
Patients with decompensated cirrhosis or who are pre-/post-liver transplant	Harvoni + ribavirin	24 weeks
<i>Patients with genotype 3 CHC</i>		
Patients with cirrhosis and/or prior treatment failure	Harvoni + ribavirin	24 weeks
daclatasvir (DAKLINZA) daclatasvir dihydrochloride equivalent to 30 mg daclatasvir	Therapeutic indications Daklinza is indicated in combination with other medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in adults <i>Treatment-naïve and treatment experienced patients</i>	60 mg once daily, taken orally
Patient population**	Treatment	Duration
Genotype 1 or 4 without cirrhosis	Daklinza + sofosbuvir	12 weeks Consider prolongation of treatment to 24 weeks for patients with prior treatment including a NS3/4A protease inhibitor
Genotype 1 or 4 with compensated cirrhosis	Daklinza + sofosbuvir	24 weeks Shortening treatment to 12 weeks may be considered for previously untreated patients with cirrhosis and positive prognostic factors such

		as IL28B CC genotype and/or low baseline viral load. Consider adding ribavirin for patients with very advanced liver disease or with other negative prognostic factors such as prior treatment experience.
Genotype 3 with compensated cirrhosis and/or treatment experienced	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin	24 weeks
Genotype 4	Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin	24 weeks of Daklinza in combination with 24-48 weeks of peginterferon alfa and ribavirin. If the patient has HCV RNA undetectable at both treatment weeks 4 and 12, all 3 components of the regimen should be continued for a total duration of 24 weeks. If the patient achieves HCV RNA undetectable, but not at both treatment weeks 4 and 12, Daklinza should be discontinued at 24 weeks and peginterferon alfa and ribavirin continued for a total duration of 48 weeks.
sofosbuvir (SOVALDI) 400 mg of sofosbuvir	Therapeutic indications Sovaldi is indicated in combination with other medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults <i>Treatment-naïve and treatment experienced patients</i>	one 400 mg tablet once daily, taken orally
Patient population*	Treatment	Duration
Patients with genotype 1, 4, 5 or 6 CHC	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 weeks ^{a,b}
	Sovaldi + ribavirin Only for use in patients ineligible or intolerant to peginterferon alfa	24 weeks
Patients with genotype 2	Sovaldi + ribavirin	12 weeks ^b
Patients with genotype 3	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 weeks ^b
	Sovaldi + ribavirin	24 weeks
Patients with CHC awaiting liver transplantation	Sovaldi + ribavirin	Until liver transplantation ^c

ombitasvir + paritaprevir + ritonavir (Viekirax) 12.5 mg of ombitasvir, 75 mg of paritaprevir and 50 mg of ritonavir	Therapeutic indications Viekirax is indicated in combination with other medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults <i>Treatment-naïve and treatment experienced patients</i>	two 12.5 mg / 75 mg / 50 mg tablets once daily, taken orally
Patient population	Treatment	Duration
Genotype 1b, without cirrhosis	Viekirax + dasabuvir	12 weeks
Genotype 1b, with compensated cirrhosis	Viekirax + dasabuvir + ribavirin	12 weeks
Genotype 1a, without cirrhosis	Viekirax + dasabuvir + ribavirin***	12 weeks
Genotype 1a, with compensated cirrhosis	Viekirax + dasabuvir + ribavirin***	24 weeks
Genotype 4, without cirrhosis	Viekirax + ribavirin	12 weeks
Genotype 4, with compensated cirrhosis	Viekirax + ribavirin	24 weeks
dasabuvir (Exviera) 250 mg of dasabuvir	Therapeutic indications Exviera is indicated in combination with other medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults <i>Treatment-naïve and treatment experienced patients</i>	250 mg (one tablet) twice daily (morning and evening), taken orally
Patient population	Treatment	Duration
Genotype 1b, without cirrhosis	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 weeks
Genotype 1b, with compensated cirrhosis	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin	12 weeks
Genotype 1a, without cirrhosis	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin***	12 weeks
Genotype 1a, with compensated cirrhosis	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin***	24 weeks
simeprevir (Olysio) 150 mg of simeprevir	Therapeutic indications OLYSIO is indicated in combination with other medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adult patients <i>Treatment-naïve and treatment experienced patients</i>	one capsule of 150 mg once daily for 12 weeks, taken orally

Patient population	Treatment	Duration
Treatment-naïve and prior relapse ¹ patients with HCV genotype 1 or 4		
with or without cirrhosis, who are not co-infected with HIV without cirrhosis, who are co-infected with HIV	OLYSIO + peginterferon alfa + ribavirin ²	24 weeks ³ Treatment with OLYSIO must be initiated in combination with peginterferon alfa and ribavirin and administered for 12 weeks and then followed by an additional 12 weeks of peginterferon alfa and ribavirin.
with cirrhosis, who are co-infected with HIV	OLYSIO + peginterferon alfa + ribavirin ²	48 weeks ³ Treatment with OLYSIO must be initiated in combination with peginterferon alfa and ribavirin and administered for 12 weeks and then followed by an additional 36 weeks of peginterferon alfa and ribavirin.
Prior non-responder ⁴ patients (including partial and null responders) with HCV genotype 1 or 4, with or without cirrhosis, with or without HIV co-infection	OLYSIO + peginterferon alfa + ribavirin ²	48 weeks ³ Treatment with OLYSIO must be initiated in combination with peginterferon alfa and ribavirin and administered for 12 weeks and then followed by an additional 36 weeks of peginterferon alfa and ribavirin.
Treatment-naïve, prior relapse ¹ and prior non-responder ⁴ patients (including partial and null responders) with HCV genotype 1 or 4, with or without cirrhosis, with or without HIV co-infection	OLYSIO + sofosbuvir (+/- ribavirin) ⁵	12 weeks ⁶

* Includes patients co-infected with human immunodeficiency virus (HIV).

**For the regimen of Daklinza + sofosbuvir, data for 12-week treatment duration are available only for treatment-naïve patients with genotype 1 infection. For Daklinza + sofosbuvir with or without ribavirin, data are available for patients with advanced liver disease (≥F3) without cirrhosis. The recommended use of Daklinza + sofosbuvir in genotype 4 is based on extrapolation from genotype 1. For the regimen of Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin, data are available for treatment-naïve patients.

- For previously treated patients with HCV genotype 1 infection, no data exists with the combination of Sovaldi, ribavirin and peginterferon alfa.
- Consideration should be given to potentially extending the duration of therapy beyond 12 weeks and up to 24 weeks; especially for those subgroups who have one or more factors historically associated with lower response rates to interferon-based therapies (e.g. advanced fibrosis/cirrhosis, high baseline viral concentrations, black race, IL28B non CC genotype, prior null response to peginterferon alfa and ribavirin therapy).
- See Special patient populations – Patients awaiting liver transplantation.

***Note: Follow the genotype 1a dosing recommendations in patients with an unknown genotype 1 subtype or with mixed genotype 1 infection.

1 Relapse following prior treatment with interferon (pegylated or non-pegylated), with or without ribavirin.

2 When considering OLYSIO combination treatment with peginterferon alfa and ribavirin in HCV genotype 1a patients, testing for NS3 Q80K polymorphism should be performed before starting treatment.

3 Recommended duration of treatment provided that patient does not meet a stopping rule 4 Non-response following prior treatment with interferon (pegylated or non-pegylated), with or without ribavirin.

5 OLYSIO with sofosbuvir should only be used in patients who are intolerant to or ineligible for interferon therapy, and are in urgent need of treatment. Ribavirin could be added based on a clinical assessment of each individual patient. The recommended treatment duration is 12 weeks. A longer treatment duration (up to 24 weeks) of OLYSIO with sofosbuvir (with or without ribavirin) could be considered based on an individual basis.

6 No stopping rules apply to the combination of OLYSIO with sofosbuvir.

3.1 Sofosbuvir (Sovaldi, 400 mg filmom obložene tablete)

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijek s izravnim djelovanjem; ATK oznaka: nije još dodijeljena

Mehanizam djelovanja

Sofosbuvir je pan-genotipski inhibitor HCV NS5B RNK-ovisne RNK polimeraze, koja je neophodna za umnažanje virusa. Sofosbuvir je nukleotidni predlijek iz kojeg unutarstaničnim metabolizmom nastaje farmakološki djelatni uridinu analogni trifosfat (GS-461203), koji se može ugraditi u RNK HCV-a pomoću NS5B polimeraze i djelovati kao terminator lanca. U biokemijskom testu, GS-461203 inhibirao je aktivnost rekombinantne polimeraze NS5B HCV-a genotipa 1b, 2a, 3a i 4a uz 50% inhibitorne koncentracije (IC50) u rasponu od 0,7 do 2,6 μM . GS-461203 (djelatni metabolit sofosbuvira) nije inhibitor ljudskih DNK- i RNK-polimeraza niti je inhibitor mitohondrijske RNK-polimeraze.

Antivirusno djelovanje

U testu s replikonima HCV-a, vrijednosti učinkovite koncentracije (EC50) sofosbuvira protiv replikona pune duljine iz genotipova 1a, 1b, 2a, 3a i 4a bile su 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 odnosno 0,04 μM , a vrijednosti EC50 sofosbuvira protiv kimeričnih replikona 1b koji kodiraju NS5B iz genotipova 2b, 5a ili 6a bile su 0,014 do 0,15 μM . Srednja vrijednost \pm SD EC50 sofosbuvira za kimerične replikone koji kodiraju sekvence NS5B iz kliničkih izolata iznosila je $0,068 \pm 0,024 \mu\text{M}$ za genotip 1a (n = 67), $0,11 \pm 0,029 \mu\text{M}$ za genotip 1b (n = 29), $0,035 \pm 0,018 \mu\text{M}$ za genotip 2 (n = 15) i $0,085 \pm 0,034 \mu\text{M}$ za genotip 3a (n = 106). U ovim testovima, antivirusno djelovanje sofosbuvira *in vitro* protiv manje čestih genotipova 4, 5 i 6 bilo je slično onome opaženom za genotipove 1, 2 i 3.

Prisutnost 40% ljudskog seruma nije imala učinka na djelovanje sofosbuvira protiv HCV-a.

Rezistencija

U staničnoj kulturi

Replikoni HCV-a sa smanjenom osjetljivošću na sofosbuvir odabrani su u staničnoj kulturi za više genotipova uključujući 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a i 6a. Smanjena osjetljivost na sofosbuvir bila je povezana s primarnom S282T supstitucijom u NS5B u svim ispitanim genotipovima replikona. Ciljana mutageneza u vidu supstitucije S282T u replikonima 8 genotipova dovela je do 2 do 18 puta smanjene osjetljivosti na sofosbuvir i smanjila je kapacitet umnažanja virusa za 89% do 99% u usporedbi s odgovarajućim divljim tipom. U biokemijskim testovima, rekombinantna polimeraza NS5B genotipova 1b, 2a, 3a i 4a koji su izražavali supstituciju S282T pokazala je smanjenu osjetljivost na GS-461203 u usporedbi s odgovarajućim divljim tipovima.

U kliničkim ispitivanjima

U analizi objedinjenih podataka o 991 ispitanika koji su primali sofosbuvir u ispitivanjima faze 3, 226 ispitanika zadovoljilo je mjerila za analizu rezistencije zbog virološkog neuspjeha ili ranog prekida primjene lijeka tijekom ispitivanja i imalo je HCV RNK > 1000 IU/ml. Sekvence NS5B nakon početka ispitivanja bile su dostupne za 225 od 226 ispitanika, s podacima detaljnog sekvenciranja (granična vrijednost testa od 1%) za 221 od tih ispitanika. Supstitucija S282T povezana s rezistencijom na sofosbuvir nije otkrivena ni u jednog od ovih ispitanika bilo detaljnim sekvenciranjem ili populacijskim sekvenciranjem. Supstitucija S282T u NS5B bila je otkrivena u jednog ispitanika koji je primao monoterapiju Sovaldijem u ispitivanju faze 2. Taj je ispitanik na početku nosio < 1% S282T HCV-a i razvio S282T (> 99%) 4 tjedna nakon liječenja, što je promijenilo vrijednost EC50 sofosbuvira 13,5 puta i smanjilo kapacitet umnažanja virusa. Supstitucija S282T vratila se na divlji tip tijekom sljedećih 8 tjedana i više se nije mogla otkriti detaljnim sekvenciranjem 12 tjedana nakon liječenja.

U kliničkim ispitivanjima faze 3 su u uzorcima mnogih ispitanika zaraženih genotipom 3 HCV-a s relapsom nakon liječenja bile otkrivene dvije NS5B supstitucije, L159F i V321A. Nije otkriven nikakav pomak u fenotipskoj osjetljivosti na sofosbuvir ili ribavirin u izolata ispitanika s ovim supstitucijama. Nadalje, S282R i L320F supstitucije bile su otkrivene detaljnim sekvenciranjem tijekom liječenja i prije transplantacije u ispitanika s djelomičnim terapijskim odgovorom. Nije poznat klinički značaj tih nalaza.

Utjecaj početnih HCV polimorfizama na ishod liječenja

Početne sekvence NS5B dobivene su populacijskim sekvenciranjem za 1292 ispitanika u ispitivanjima faze 3, a S282T supstitucija nije bila otkrivena ni u jednog ispitanika s dostupnom početnom sekvencom. U analizi kojom se procjenjivao učinak početnih polimorfizama na ishod liječenja nije bila opažena statistički značajna povezanost između prisutnosti bilo koje početne varijante NS5B HCV-a i ishoda liječenja.

Ukrižena rezistencija

Replikoni HCV-a s S282T supstitucijom povezanom s rezistencijom na sofosbuvir bili su potpuno osjetljivi na druge skupine lijekova protiv HCV-a. Sofosbuvir je zadržao djelovanje protiv NS5B supstitucija L159F i L320F povezanih s rezistencijom na druge nukleozidne inhibitore. Sofosbuvir je bio potpuno djelatan protiv supstitucija povezanih s rezistencijom na druge antivirusne lijekove izravnog djelovanja s različitim mehanizmima djelovanja, kao što su NS5B ne-nukleozidni inhibitori, NS3 inhibitori proteaze i NS5A inhibitori.

Terapijske indikacije

Sovaldi je indiciran u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje kroničnog hepatitisa C (CHC) u odraslih.

Doziranje i način primjene Liječenje lijekom Sovaldi treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju pacijenata s CHC-om.

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta od 400 mg, koja se uzima peroralno jedanput na dan s hranom. Sovaldi treba uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima. Ne preporučuje se monoterapija Sovaldijem. Preporučeni lijekovi za istovremenu primjenu i trajanje liječenja kombiniranom terapijom sa Sovaldijem prikazani su u tablici 3.1.1.

Tablica 3.1.1: Preporučeni lijek(ovi) za istovremenu primjenu i trajanje liječenja kombiniranom terapijom sa sofosbuvvirom

Populacija pacijenata*	Liječenje	Trajanje
Pacijenti s CHC-om uzrokovanim genotipom 1, 4, 5 ili 6	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 tjedana ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirin Samo za primjenu u pacijenata koji nisu pogodni ili ne podnose peginterferon alfa	24 tjedna
Pacijenti s CHC-om uzrokovanim genotipom 2	Sovaldi + ribavirin	12 tjedana ^b
Pacijenti s CHC-om uzrokovanim genotipom 3	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 tjedana ^b
	Sovaldi + ribavirin	24 tjedna
Pacijenti s CHC-om koji čekaju transplantaciju jetre	Sovaldi + ribavirin	Do transplantacije jetre ^c

* Uključuje pacijente istovremeno zaražene virusom humane imunodeficijencije (HIV).

Za prethodno liječene pacijente s infekcijom HCV-om genotipa 1 ne postoje podaci za kombinaciju Sovaldija, ribavirina i peginterferona alfa.

b. Potrebno je razmotriti mogućnost produljenja trajanja terapije na više od 12 tjedana do najviše 24 tjedna, osobito u podskupina s jednim ili više čimbenika koji se otprije povezuju s nižim stopama odgovora na terapiju na bazi interferona (npr. uznapredovala fibroza/ciroza, visoke početne koncentracije virusa, crna rasa, ne-CC genotip IL28B, prethodni izostanak odgovora na terapiju peginterferonom alfa i ribavirinom).

c. Posebne populacije pacijenata – Pacijenti koji čekaju transplantaciju jetre.

Ako se sofosbuvir primjenjuje u kombinaciji s peginterferonom alfa, a pacijent ima ozbiljnu nuspojavu potencijalno povezanu s tim lijekom, dozu peginterferona alfa potrebno je sniziti ili prekinuti njegovu primjenu.

Ako pacijent ima ozbiljnu nuspojavu potencijalno povezanu s ribavirinom, dozu ribavirina potrebno je prilagoditi ili prekinuti njegovu primjenu, ako je to primjereno, sve dok se nuspojava ne povuče ili se ne smanji težina nuspojave.

Način primjene

Filmom obložene tablete primjenjuju se peroralno. Pacijentima treba savjetovati da tabletu progutaju cijelu. Filmom obložena tableta ne smije se žvakati niti drobiti, zbog gorkog okusa djelatne tvari. Tabletu treba uzeti s hranom.

Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Sovaldi se ne preporučuje primjenjivati kao monoterapiju, nego ga treba propisivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje infekcije hepatitisom C. Ako se trajno prekine primjena drugih lijekova koji se primjenjuju u kombinaciji sa Sovaldijem, potrebno je također prekinuti primjenu Sovaldija.

Prethodno liječeni pacijenti s infekcijom HCV-om genotipa 1, 4, 5 i 6

Sovaldi nije ispitan u kliničkom ispitivanju faze 3 u liječenju prethodno liječenih pacijenata s infekcijom HCV-om genotipa 1, 4, 5 i 6. Stoga, optimalno trajanje liječenja ove populacije nije ustanovljeno.

Potrebno je razmotriti liječenje tih pacijenata i mogućnost produljenja trajanja terapije sofosbuvvirom, peginterferonom alfa i ribavirinom na više od 12 tjedana do najviše 24 tjedna, osobito u podskupina s jednim ili

više čimbenika koji se otprije povezuju s nižim stopama odgovora na terapiju temeljenu na interferonu (uznapredovala fibroza/ciroza, visoke početne koncentracije virusa, crna rasa, ne-CC genotip IL28B).

Liječenje pacijenata s infekcijom HCV-om genotipa 5 ili 6

Klinički podaci koji mogu poduprijeti primjenu Sovaldija u pacijenata s infekcijom HCV-om genotipa 5 i 6 vrlo su ograničeni.

Terapija bez interferona za infekciju HCV-om genotipa 1, 4, 5, i 6

Režimi bez interferona za pacijente s infekcijom HCV-om genotipa 1, 4, 5 i 6 sa Sovaldijem nisu ispitani u kliničkim ispitivanjima faze 3. Optimalni režim i trajanje liječenja nisu ustanovljeni. Takvi režimi smiju se primjenjivati samo u pacijenata koji ne podnose ili nisu pogodni za terapiju interferonom, a hitno im je potrebno liječenje.

Istovremena primjena s drugim antivirusnim lijekovima s izravnim djelovanjem protiv HCV-a

Sovaldi se smije primjenjivati istovremeno s drugim antivirusnim lijekovima s izravnim djelovanjem samo ako se, na temelju dostupnih podataka, korist smatra većom od rizika. Nema podataka koji podupiru istovremenu primjenu Sovaldija i telaprevira ili boceprevira. Ne preporučuje se njihova istovremena primjena.

Trudnoća i istodobna primjena ribavirina

Kad se Sovaldi primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom ili peginterferonom alfa / ribavirinom, žene reproduktivne dobi ili njihovi partneri moraju koristiti učinkoviti oblik kontracepcije tijekom liječenja i u razdoblju nakon završetka liječenja kako je preporučeno u Sažetku opisa svojstava lijeka za ribavirin.

Oštećenje bubrega

Sigurnost Sovaldija nije procijenjena u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ili u završnom stadiju bolesti bubrega koje zahtijeva hemodijalizu. Nadalje, odgovarajuća doza nije ustanovljena. Kad se Sovaldi primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom ili peginterferonom alfa / ribavirinom, pročitajte također Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin za pacijente s klirensom kreatinina (CrCl) < 50 ml/min.

Istovremena infekcija HCV/HBV (virus hepatitisa B)

Nema podataka o primjeni Sovaldija u pacijenata s istovremenom infekcijom virusima HCV/HBV.

Pedijatrijska populacija

Sovaldi se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata u dobi do 18 godina zato što njegova sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene u ovoj populaciji.

Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sovaldi umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pacijente treba obavijestiti da su tijekom liječenja sofosbuvikom u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom zabilježeni umor i poremećaj pozornosti, omaglica i zamagljen vid.

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom liječenja sofosbuvikom u kombinaciji s ribavirinom ili peginterferonom alfa i ribavirinom, najčešće zabilježene nuspojave bile su sukladne očekivanom sigurnosnom profilu kod liječenja ribavirinom i peginterferonom alfa, bez povećanja učestalosti ili težine tih očekivanih nuspojava na lijek.

Procjena nuspojava temelji se na objedinjenim podacima iz pet kliničkih ispitivanja faze 3 (i kontroliranih i nekontroliranih).

Udio ispitanika u kojih je liječenje trajno prekinuto zbog nuspojava iznosio je 1,4% među ispitanicima koji su primali placebo, 0,5% među ispitanicima koji su primali sofosbuvir + ribavirin tijekom 12 tjedana, 0% među ispitanicima koji su primali sofosbuvir + ribavirin tijekom 16 tjedana, 11,1% među ispitanicima koji su primali

peginterferon alfa + ribavirin tijekom 24 tjedna i 2,4% među ispitanicima koji su primali sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin tijekom 12 tjedana.

Sovaldi je uglavnom ispitan u kombinaciji s ribavirinom, s peginterferonom alfa ili bez njega. U tom kontekstu nisu utvrđene nikakve nuspojave specifične za sofosbuvir. Najčešće nuspojave na lijek koje su nastajale u ispitanika koji su primali sofosbuvir i ribavirin ili sofosbuvir, ribavirin i peginterferon alfa bile su umor, glavobolja, mučnina i nesanica.

Sljedeće nuspojave utvrđene su za sofosbuvir u kombinaciji s ribavirinom ili u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom (tablica 3.1.2.). Nuspojave su navedene niže prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 3.1.2: Nuspojave utvrđene uz sofosbuvir u kombinaciji s ribavirinom ili peginterferonom alfa i ribavirinom

Učestalost	SOFa + RBVb	SOF + PEGc + RBV
<i>Infekcije i infestacije:</i>		
Često	nazofaringitis	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>		
Vrlo često	smanjeni hemoglobin	anemija, neutropenija, smanjeni broj limfocita, smanjeni broj trombocita
Često	anemija	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>		
Vrlo često		smanjeni apetit
Često		gubitak na tjelesnoj težini
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>		
Vrlo često	nesanica	nesanica
Često	depresija	depresija, anksioznost, agitacija
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>		
Vrlo često	glavobolja	omaglica, glavobolja
Često	poremećaj pozornosti	migrena, oštećenje pamćenja, poremećaj pozornosti
<i>Poremećaji oka:</i>		
Često		zamagljen vid
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:</i>		
Vrlo često		dispneja, kašalj
Često	dispneja, dispneja u naporu, kašalj	dispneja u naporu
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>		
Vrlo često	mučnina	proljevanje, mučnina, povraćanje
Često	nelagoda u abdomenu, konstipacija, dispepsija	konstipacija, suha usta, gastroezofagealni refluks
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>		
Vrlo često	povišen bilirubin u krvi	povišen bilirubin u krvi
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>		
Vrlo često		osip, pruritus
Često	alopecija, suha koža, pruritus	alopecija, suha koža
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>		
Vrlo često		artralgija, mialgija
Često	artralgija, bol u leđima, mišićni grčevi, mialgija	bol u leđima, mišićni grčevi
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>		
Vrlo često	umor, razdražljivost	zimica, umor, bolest nalik gripi, razdražljivost, bol, pireksija
Često	pireksija, astenija	bol u prsima, astenija

Istovremena infekcija HIV/HCV

Sigurnosni profil sofosbuvira i ribavirina kod ispitanika istovremeno zaraženih HCV/HIV-om bio je sličan onome opaženom kod ispitanika zaraženih samo HCV-om koji su bili liječeni sofosbuvikom i ribavirinom u kliničkim ispitivanjima faze 3.

Pacijenti koji čekaju transplantaciju jetre

Sigurnosni profil sofosbuvira i ribavirina kod ispitanika zaraženih HCV-om prije transplantacije jetre bio je sličan onome opaženom u ispitanika liječenih sofosbuvikom i ribavirinom u kliničkim ispitivanjima faze 3.

3.2. Simeprevir (Olysio, tvrde kapsule 150 mg)

Lijek je odobren centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka.

Farmakoterapijska skupina: antivirusnih lijekova za sistemsku primjenu, antivirusni lijekovi izravnog učinka, ATK oznaka: J05AE14

Mehanizam djelovanja

Simeprevir je specifični inhibitor NS3/4A serin proteaze HCV-a, koja je esencijalna za replikaciju virusa. Dokazana je antivirusna aktivnost simeprevira *in vitro*, te *in vivo*, u dozi od od 200 mg u monoterapiji (ispitivanja C201 i C202) za genotipove virusa 1,2,3,4,5 i 6 različite učinkovitosti.

Terapijske indikacije

Olysio je u kombinaciji s drugim lijekovima indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C u odraslih pacijenata, uz preporučenu dozu od 150mg jedanput na dan (uzeta s hranom), tijekom 12 tjedana. Olysio se ne smije koristiti kao monoterapija, nego isključivo u kombinaciji s drugim lijekovima, uz prethodno ispitivanje bolesnika na prisutnost virusa s polimorfizmom NS3 Q80K. Ovisno o subpopulaciji pacijenata (prethodno liječenje i odgovor, te genotip virusa), Olysio se može primjeniti u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u ukupnom trajanju od 24, odnosno 48 tjedana, te u kombinaciji sa sobosfuvirom (sa ili bez ribavirina) u trajanju od 12 tjedana (tablica 3.2.1). Za pojedine kombinacije postoje i pravila o prekidu liječenja koja se temelje na HCV RNK u 4., 12. i 24. tjednu za bolesnike koji se liječe lijekom OLYSIO, peginterferonom alfa i ribavirinom. Za prekid liječenja kombinacijom simeprevira i sofosbuvira ne postoje pravila.

Tablica 3.2.1: Preporučeni lijek(ovi) za istovremenu primjenu i trajanje liječenja kombiniranom terapijom sa simeprevikom

Populacija bolesnika	Liječenje	Trajanje
Bolesnici koji prethodno nisu liječeni i bolesnici s prethodnim relapsom s	OLYSIO + peginterferon alfa +	24 tjedna ³ Liječenje lijekom OLYSIO mora se započeti u kombinaciji s peginterferonom alfa i

HCV genotipom 1 ili 4 ¹	ribavirin ²	ribavirinom i primijeniti tijekom 12 tjedana, nakon čega slijedi dodatnih 12 tjedana peginterferona alfa i ribavirina.
Bolesnici koji prethodno nisu imali odgovor (uključujući bolesnike koji su prethodno djelomično odgovorili ili uopće nisu odgovorili) s HCV genotipom 1 ili 4 ¹	OLYSIO + peginterferon alfa + ribavirin ²	48 tjedna Liječenje lijekom OLYSIO mora se započeti u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom i primijeniti tijekom 12 tjedana, nakon čega slijedi dodatnih 36 tjedana peginterferona alfa i ribavirina.
Bolesnici s HCV genotipom 1 ili 4, bez obzira na povijest prethodnog liječenja ⁴	OLYSIO +sofosbuvir (+/- ribavirin) ⁵	12 tjedana

1 Uključuje bolesnike s ili bez ciroze i one koinficirane s virusom humane imunodeficijencije (HIV). Relaps ili bez odgovora nakon prethodnog liječenja interferonom (pegiliranim ili nepegiliranim) sa ili bez ribavirina

2 Kada se razmatra kombinirano liječenje lijekom OLYSIO s peginterferonom alfa i ribavirinom u bolesnika s HCV genotipom 1a, prije početka liječenja treba provesti ispitivanje na NS3 Q80K polimorfizam

3 Bolesnici koji prethodno nisu liječeni i bolesnici s prethodnim relapsom s cirozom koji su istodobno inficirani s HIV-om moraju primiti liječenje tijekom 48 tjedana. Liječenje lijekom OLYSIO mora se započeti u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom i primjenjivati 12 tjedana nakon čega slijedi dodatnih 36 tjedana peginterferona alfa i ribavirina. Vidjeti Posebne populacije bolesnika – istodobna infekcija HCV-om/virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1).

4 Uključuje bolesnike koji prethodno nisu liječeni ili bolesnike koji nisu imali odgovor na liječenje peginterferonom alfa i ribavirinom sa ili bez ciroze.

5 OLYSIO sa sofosbuvikom smije se koristiti samo u bolesnika koji ne podnose ili nisu pogodni za liječenje interferonom i potrebno im je hitno liječenje. Ribavirin se može dodati na temelju kliničke procjene svakog pojedinog bolesnika. Preporučeno trajanje liječenja je 12 tjedana. Dulje trajanje liječenja (do 24 tjedna) lijekom OLYSIO sa sofosbuvikom (sa ili bez ribavirina) može se razmotriti na individualnoj osnovi .

Ograničeni podaci dostupni su o sigurnosti i učinkovitosti lijeka u bolesnicima istočno-azijskog porijekla, a za pedijatrijsku populaciju nema podataka. Bolesnike s koinfekcijom HCV-om i HIV-om potrebno je liječiti jednako kao i pacijente samo s HCV infekcijom, s tim da se kod pacijenata s cirozom jetre liječenje peginterferonom alfa i ribavirinom produžuje na 36 tjedana nakon inicijalnog liječenja OLYSIO u kombinaciji s ta dva lijeka od 12 tjedana (ukupno trajanje liječenja 48 tjedana).

Doziranje i način primjene

Preporučenu dozu od 150mg jedanput na dan (uzeta s hranom), tijekom 12 tjedana, u kombinaciji s drugim lijekovima. Doza Olysio lijeka se ne smije smanjivati niti prekidati, a u slučaju prekida liječenja zbog nuspojava ili neadekvatnog odgovora tijekom liječenja, liječenje se ne smije ponovo započinjati. Ukoliko se liječenje lijekovima koji se koriste u kombinaciji s lijekom Olysio za liječenje hepatitisa C prekine iz bilo kojeg razloga, liječenje Olysio se također mora prekinuti. Doze propuštene u vremenu kraćem od 12 sati od uobičajenog nadoknađuju se s hranom što je moguće prije, a iduća doza se uzima prema uobičajenom rasporedu. Doze propuštene u vremenu dužem od 12 sati propuštena doza se ne nadoknađuje te se nastavlja uzimati prema uobičajenom rasporedu. Nije potrebna prilagodba doze za starije osobe, te osobe s blagim ili umjerenim oštećenjima bubrega ili jetre. Potreban je oprez u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjima jetre ili bubrega.

Kontraindikacije

Kontraindikacije za uzimanje lijeka su preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari.

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Obzirom da djelotvornost lijeka OLYSIO nije ispitana u bolesnika s virusnim genotipovima 2, 3, 5 ili 6; Olysio se ne smije primjenjivati u tih bolesnika. Olysio se ne smije primjenjivati kao monoterapija, već isključivo u kombinaciji s drugim lijekovima. Nema kliničkih podataka o djelotvornosti kod bolesnika kod kojih je terapija temeljena na NS3-4A inhibitorima proteaze HCV-a bila neuspješna. Djelotvornost simeprevira u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom značajno je snižena u bolesnika s virusom genotipa 1a s polimorfizmom NS3 Q80K na početku, u usporedbi s bolesnicima s genotipom 1a bez polimorfizma Q80K. Za režime liječenja lijekom Olysiom bez interferona nisu provedena klinička ispitivanja faze 3. Za inhibitore proteaze HCV-a telaprevir ili boceprevir nema podataka o djelotvornosti istovremeno liječenja, a očekuje se da će biti križno rezistentni, te se istovremena primjena ne preporučuje.

Rezistencija na simeprevir bila je okarakterizirana in vitro kod stanica koje sadrže replikone HCV-a genotipa 1a i 1b. U objedinjenoj analizi bolesnika liječenih sa 150 mg simeprevira u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom koji nisu postigli SVR u kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 2b i faze 3, nastale supstitucije aminokiselina na položajima NS3 proteaze 80, 122, 155 i/ili 168 bile su uočene u 180 od 197 (91%) bolesnika. Najčešće su nastale supstitucije D168V i R155K same ili u kombinacijama s drugim mutacijama na tim položajima. Nađeno je da su specifični obrasci supstitucija aminokiselina različiti za pojedine genotipove virusa. U kliničkim studijama ustrajnost supstitucija aminokiselina NS3 proteaze koje uzrokuju rezistenciju na simeprevir bila je procijenjena nakon neuspjeha liječenja. Nije poznat dugotrajni klinički utjecaj nastanka ili trajanja supstitucija povezanih s rezistencijom na simeprevir. Također su provedene analize radi istraživanja povezanosti između početnih NS3/4A supstitucija aminokiselina (polimorfizmi) koje se prirodno pojavljuju i ishoda liječenja. U objedinjenoj analizi ispitivanja faze 3 C208 i C216, i u ispitivanju HPC3007, prisutnost Q80K na početku bila je povezana s nižim stopama SVR u bolesnika s HCV genotipom 1a liječenih simeprevirom u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u usporedbi s bolesnicima s HCV genotipom 1a bez Q80K polimorfizma koji su bili liječeni simeprevirom u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom. Pokazalo se također da je moguća križna reakcija i smanjenje anti-HCV aktivnosti telaprevira, boceprevira i drugih NS3/4A inhibitora proteaze.

Trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju. U trudnoći i u žena generativne dobi Olysio se smije uzimati jedino ako korist primjene opravdava rizik, a kod dojilja se ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Nepoznati su učinci na plodnost.

Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Sažetak sigurnosnog profila

Objedinjeni podaci iz 2 klinička ispitivanja faze 2b (ispitivanja C205 i C206) i 3 klinička ispitivanja faze 3 (ispitivanja C208, C216 i HPC3007) su poslužila za stvaranje sveukupni sigurnosni profil simeprevira u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u bolesnika s infekcijom HCV genotipa 1 koji prethodno nisu bili liječeni ili koji su doživjeli neuspjeh u prethodnom liječenju interferonom sa ili bez ribavirina. Uključeni su podaci iz ispitivanja faze 2b i faze 3 od ukupno 1486 pacijenta koji su primili simeprevir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom (od kojih je 924 pacijenata primalo simeprevir od 150 mg jedanput na dan tijekom 12 tjedana) i 540 pacijenata koji su primali placebo s peginterferonom alfa i ribavirinom. U objedinjenim sigurnosnim podacima faze 3, većina nuspojava koje su prijavljene tijekom 12 tjedana liječenja sa simeprevirom bile su težine stupnja 1 do 2. Nuspojave stupnja 3 ili 4 bile su prijavljene u 3,1% bolesnika koji su primali simeprevir s peginterferonom alfa i ribavirinom naspram 0,5% bolesnika koji su primali placebo s peginterferonom alfa i ribavirinom. Ozbiljne nuspojave bile su prijavljene u 0,3% bolesnika liječenih

simeprevirom (2 događaja fotoosjetljivosti koja su zahtijevala hospitalizaciju) i niti u jednog bolesnika koji je primao placebo s peginterferonom alfa i ribavirinom. Tijekom prvih 12 tjedana liječenja, najčešće prijavljene nuspojave (incidencija $\geq 5\%$) bile su mučnina, osip, pruritus, dispneja, povišen bilirubin u krvi i reakcije fotoosjetljivosti. Prekid primjene simeprevira zbog nuspojava dogodio se kod 0,9% bolesnika koji su primali simeprevir s peginterferonom alfa i ribavirinom.

3.3. Telaprevir (Incivo, 375 mg filmom obložene tablete)

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi izravnog učinka, ATK oznaka: J05AE11.

Mehanizam djelovanja:

Incivo je lijek iz skupine inhibitora NS3-4A proteaze koji djeluje protiv virusa hepatitisa C **genotipa 1**. Lijek Incivo primjenjuje se u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom.

Rezistencija

Varijante HCV-a povezane s virološki neuspješnim liječenjem ili relapsom procijenile su se pomoću ciljane mutageneze (engl. *site-directed mutagenesis*) u replikonskom testu. Varijante V36A/M, T54A/S, R155K/T i A156S pokazale su *in vitro* nižu razinu rezistencije na telaprevir (povećanje IC50 telaprevira za 3 do 25 puta), dok su varijante A156V/T i V36M+R155K *in vitro* pokazale više razine rezistencije na telaprevir (povećanje IC50 telaprevira za > 25 puta). Varijante replikona stvorene iz sekvenca deriviranih iz virusa izoliranih u bolesnika pokazale su slične rezultate.

Varijante rezistentne na telaprevir imale su niži kapacitet replikacije od virusa divljeg tipa *in vitro*.

Ukrižena rezistencija

Za varijante rezistentne na telaprevir bila je ispitana ukrižena rezistencija na reprezentativne inhibitore proteaze u HCV replikonskom sustavu. Replikoni s jednom supstitucijom na položaju 155 ili 156 i dvostruke varijante sa supstitucijama na reziduama 36 i 155 pokazali su ukriženu rezistenciju na sve inhibitore proteaze ispitane u širokom rasponu osjetljivosti. Sve ispitane varijante rezistentne na telaprevir ostale su potpuno osjetljive na interferon-alfa, ribavirin i nukleozidne i nenukleozidne reprezentativne inhibitore HCV polimeraze u replikonskom sustavu. Ne postoje klinički podaci o ponovnom liječenju bolesnika u kojih terapija inhibitorom proteaze HCV NS3-4A kao što je telaprevir, nije bila uspješna, a ne postoje ni podaci o ponovnom liječenju telaprevirom.

Terapijske indikacije

INCIVO® lijek je indiciran u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom za liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 i kompenziranom bolešću jetre (uključujući cirozu): koji prethodno nisu bili liječeni; koji su prethodno bili liječeni samo interferonom alfa (pegiliranim ili nepegiliranim) ili u kombinaciji s ribavirinom, uključujući bolesnike s relapsom, s djelomičnim terapijskim odgovorom i one koji nisu odgovorili na ranije liječenje.

Liječenje INCIVOM® treba započeti i pratiti liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C.

Doziranje i način primjene

INCIVO treba uzimati u dozi od 1125 mg (tri filmom obložene tablete od 375 mg) peroralno dva puta na dan uz obrok. Alternativno, može se uzimati 750 mg (dvije tablete od 375 mg) peroralno svakih 8 sati uz obrok. Ukupna dnevna doza je 6 tableta (2250 mg). Uzimanje INCIVA bez hrane ili nepridržavanje preporučenog doziranja može dovesti do smanjene koncentracije telaprevira u plazmi te smanjenja terapijskog učinka INCIVA.

INCIVO treba primijeniti zajedno s ribavirinom i peginterferonom alfa-2a ili -2b.

Trajanje liječenja – Odrasli bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni i bolesnici s relapsom nakon prethodnog liječenja

INCIVO se mora početi uzimati u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom i primjenjivati tijekom 12 tjedana.

Bolesnici u kojih ribonukleinska kiselina virusa hepatitisa C (HCV RNK) nije mjerljiva (cilj nije izmjeren) u 4. i 12. tjednu liječenja nastaviti će primati samo peginterferon alfa i ribavirin još 12 tjedana, tako da liječenje traje ukupno 24 tjedna.

- Bolesnici u kojih je mjerljiva HCV RNK u 4. ili 12. tjednu liječenja nastaviti će primati samo peginterferon alfa i ribavirin još 36 tjedana, tako da liječenje traje ukupno 48 tjedana.

- Svim bolesnicima s cirozom, bez obzira na to je li u njih mjerljiva HCV RNK (cilj nije izmjeren) u 4. ili 12. tjednu liječenja, preporučuje se davati samo peginterferon alfa i ribavirin tijekom dodatnih 36 tjedana, tako da liječenje traje ukupno 48 tjedana.

Trajanje liječenja – Prethodno liječeni odrasli bolesnici s djelomičnim terapijskim odgovorom i oni koji nisu odgovorili na ranije liječenje

INCIVO se mora početi uzimati u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom i primjenjivati tijekom 12 tjedana, a nakon toga se liječenje nastavlja samo peginterferonom alfa i ribavirinom (bez INCIVA) do ukupnog trajanja liječenja od 48 tjedana.

Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. Istodobna primjena s djelatnim tvarima čiji klirens uvelike ovisi o CYP3A i čije su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima. Istodobna primjena s antiaritmikima skupine Ia ili III, osim intravenskog lidokaina. Istodobna primjena INCIVA s djelatnim tvarima koje snažno induciraju CYP3A, npr. rifampicin, gospina trava (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenitoin i fenobarbital, i stoga mogu dovesti do smanjene izloženosti i prestanka djelotvornosti INCIVA. Za popis kontraindikacija za peginterferon alfa i ribavirin, potrebno je vidjeti odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka, budući da se INCIVO mora primjenjivati u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom.

Posebna upozorenja

INCIVO® (Telaprevir) se ne preporuča za vrijeme trudnoće te kod žena sa reproduktivnim potencijalom koje ne koriste kontracepciju. Još važnije, ribavirin koji se uzima sa INCIVO® (Telaprevirom) se NIKADA ne bi smio uzimati za vrijeme trudnoće. Zbog toga bi pacijenti trebali koristiti 2 učinkovite kontraceptivne metode za vrijeme liječenja INCIVO® (Telaprevirom).

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) i kategoriji učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Vrlo često zabilježene su anemija, mučnina, proljev, povraćanje, hemoroidi, proktalgija, svrbež, osip, a često slijedeće nuspojave: oralna kandidijaza, trombocitopenija, limfopenija, hopotireoza, hiperuricemija, hipokalemija, disgeuzija, sinkopa, analni svrbež, rektalno krvarenje, analna fisura, hiperbilirubinemija, ekcem, oticanje lica, ekfolijativni osip, periferni edem, abnormalan okus proizvoda.

3.4. Boceprevir (Victrelis, 200 mg tvrde kapsule)

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za sistemsko liječenje virusnih infekcija, inhibitori proteaze, ATK oznaka: J05AE12

Mehanizam djelovanja:

Boceprevir je inhibitor NS3 proteaze virusa hepatitisa C (HCV). Boceprevir se kovalentno, ali reverzibilno, veže na aktivno mjesto NS3 serinske proteaze (Ser139) pomoću (alfa)-ketoamidne funkcionalne skupine, kako bi spriječio replikaciju virusa u HCV-om zaraženim stanicama domaćina.

Terapijske indikacije

Victrelis je indiciran za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C (CHC) **genotipa 1** u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u odraslih bolesnika **s kompenziranom bolešću jetre** koji prethodno **nisu bili liječeni** ili **nisu odgovorili na prethodnu terapiju**.

Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Victrelis treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Victrelis je 800 mg peroralno triput na dan, s hranom (uz obrok ili lagani međuobrok). Najviša dnevna doza lijeka Victrelis iznosi 2400 mg. Primjena bez hrane mogla bi rezultirati neto gubitkom djelotvornosti zbog suboptimalne izloženosti.

Bolesnici bez ciroze koji prethodno nisu bili liječeni ili koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju

Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni

Razina HCV-RNK : U 8. tjednu liječenja nije mjerljiva i u 24. tjednu liječenja nije mjerljiva

Trajanje liječenja = 28 tjedana

1. Primijenite peginterferon alfa i ribavirin tijekom 4 tjedna, a zatim
2. Nastavite sa sva tri lijeka (peginterferon alfa i ribavirin [PR] + Victrelis) i završite tijekom 28. Tjedna liječenja (TL 28).

Razina HCV-RNK : U 8. tjednu liječenja mjerljiva i u 24. tjednu liječenja nije mjerljiva

Trajanje liječenja = 48 tjedana

1. Primijenite peginterferon alfa i ribavirin tijekom 4 tjedna, a zatim
2. Nastavite sa sva tri lijeka (PR + Victrelis) i završite tijekom TL 36; a zatim
3. Primijenite peginterferon alfa i ribavirin i završite tijekom TL 48.

Bolesnici koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju

Razina HCV-RNK : U 8. tjednu liječenja nije mjerljiva i u 24. tjednu liječenja nije mjerljiva

Razina HCV-RNK : U 8. tjednu liječenja mjerljiva i u 24. tjednu liječenja nije mjerljiva

Trajanje liječenja = 48 tjedana

1. Primijenite peginterferon alfa i ribavirin tijekom 4 tjedna, a zatim
2. Nastavite sa sva tri lijeka (PR + Victrelis) i završite tijekom TL 36; a zatim
3. Primijenite peginterferon alfa i ribavirin i završite tijekom TL 48.

Pravila za prekid liječenja

Ako bolesnik ima nalaz ribonukleinske kiseline virusa hepatitisa C (HCV-RNK) veći ili jednak 1000 IU/ml u TL 8; tada prekinite trojnu terapiju.

Ako bolesnik ima nalaz HCV-RNK veći ili jednak 100 IU/ml u TL 12; tada prekinite trojnu terapiju.
Ako bolesnik ima potvrđenu mjerljivu HCV-RNK u TL 24; tada prekinite trojnu terapiju.

Svi bolesnici s cirozom i bolesnici bez odgovora na liječenje:

Preporučeno trajanje liječenja je 48 tjedana: 4 tjedna dvojne terapije peginterferon alfa + ribavirin + 44 tjedna trojne terapije peginterferon alfa + ribavirin + Victrelis.

Propuštene doze

Ako bolesnik propusti dozu, a do sljedeće je doze ostalo manje od 2 sata, propuštenu dozu treba preskočiti.

Ako bolesnik propusti dozu, a do sljedeće je doze ostalo 2 sata ili više, bolesnik treba uzeti propuštenu dozu s hranom i nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Snižene doze

Ne preporučuje se sniženje doze lijeka Victrelis.

Ako bolesnik ima ozbiljnu nuspojavu koja može biti povezana s peginterferonom alfa i/ili ribavirinom, treba smanjiti dozu peginterferona alfa i/ili ribavirina.

Pravila za prekid liječenja

Prekid liječenja preporučuje se svim bolesnicima koji: 1.) u 8. tjednu liječenja imaju razine HCV-RNK veće ili jednake vrijednosti od 1000 IU po ml, ili 2.) u 12. tjednu liječenja imaju razine HCV-RNK veće ili jednake vrijednosti od 100 IU po ml, ili 3.) u 24. tjednu liječenja imaju potvrđene i mjerljive razine HCV-RNK.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Victrelis u bolesnika s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije Bubrege.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Victrelis u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Victrelis nije ispitivan u bolesnika s dekompenziranom cirozom.

Pedijatrijska populacija

Još nisu ustanovljene sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Victrelis u djece mlađe od 18 godina. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

U klinička ispitivanja s lijekom Victrelis nije bio uključen dovoljan broj ispitanika u dobi od 65 godina i starijih da bi se moglo odrediti reagiraju li oni na liječenje drugačije od mlađih ispitanika. Ostalo kliničko iskustvo nije pokazalo razlike u odgovoru na liječenje između starijih i mlađih bolesnika.

Način primjene

Victrelis se mora uzimati peroralno, s hranom (uz obrok ili lagani međuobrok).

Kontraindikacije

Victrelis u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom kontraindiciran je:

U bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. U bolesnika s autoimunim hepatitisom. Ako se istodobno primjenjuju lijekovi čiji se klirens velikim dijelom odvija putem CYP3A4/5 i kod kojih su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim nuspojavama poput peroralno primijenjenog midazolama i triazolama, bepridila, pimizida, lumefantrina, halofantrina, inhibitora tirozin kinaze, simvastatina, lovastatina, kvetiapina, alfuzosina, silodosina i derivata ergota (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina). U trudnoći.

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Anemija

Kod liječenja peginterferonom alfa i ribavirinom nastup anemije prijavljen je do 4. tjedna liječenja. Dodavanje lijeka Victrelis peginterferonu alfa i ribavirinu povezano je s dodatnim sniženjem koncentracije hemoglobina od približno 1 g/dl do 8. tjedna liječenja u usporedbi sa standardnim liječenjem. Treba napraviti kompletnu krvnu sliku (uz diferencijalnu bijelu krvnu sliku) prije početka liječenja te u 2., 4., 8. i 12. tjednu liječenja, a potrebno je i pažljivo praćenje u drugim vremenskim točkama, prema kliničkoj potrebi. Ako je koncentracija hemoglobina < 10 g/dl (ili < 6,2 mmol/l), možda će biti potrebno liječiti anemiju. Snižavanje doze ribavirina je strategija kojoj se daje prednost u liječenju anemije koja se javlja pri liječenju.

Neutropenija

Učestalost teških ili po život opasnih infekcija veća je u skupinama koje su primale Victrelis nego u kontrolnoj skupini. Treba napraviti kompletnu krvnu sliku (uz diferencijalnu bijelu krvnu sliku) prije početka liječenja te u 2., 4., 8. i 12. tjednu liječenja, a potrebno je i pažljivo praćenje u drugim vremenskim točkama, prema kliničkoj potrebi. Smanjenje broja neutrofila može zahtijevati smanjenje doze peginterferona alfa ili prekid liječenja. Ako je nužno trajno obustaviti liječenje peginterferonom alfa, tada se također mora prekinuti primjena ribavirina i lijeka Victrelis. Preporučuje se odmah procijeniti infekciju i započeti s liječenjem.

Kombinacija s peginterferonom alfa-2a u usporedbi s alfa-2b:

U usporedbi s primjenom lijeka Victrelis u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b i ribavirinom, kombinacija lijeka Victrelis s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom povezana je s većom stopom neutropenije (uključujući neutropeniju stupnja 4) i većom stopom infekcija.

Pancitopenija

U bolesnika koji su primali Victrelis u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom prijavljeni su slučajevi pancitopenije. Potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku (uz diferencijalnu bijelu krvnu sliku) prije početka liječenja te u 2., 4., 8. i 12. tjednu liječenja, a potrebno je i pažljivo praćenje u drugim vremenskim točkama, prema kliničkoj potrebi.

Preosjetljivost

Tijekom kombinirane terapije lijekom Victrelis, peginterferonom alfa i ribavirinom primijećene su ozbiljne, akutne reakcije preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem). Ako se pojave takve reakcije, treba prekinuti kombiniranu terapiju i odmah uvesti odgovarajuće liječenje.

Bolesnici s uznapredovalom bolešću jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Victrelis, u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom, nisu ispitivane u bolesnika s dekompenziranom cirozom.

Hipoalbuminemija i nizak broj trombocita, kao i teške infekcije prepoznati su kao prediktivni faktori teških komplikacija jetrene bolesti.

Primjena lijeka Victrelis u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom ne preporučuje se u bolesnika koji na početku liječenja imaju broj trombocita < 100 000/mm³ i/ili vrijednost albumina u serumu < 35 g/l i/ili znakove koagulopatije (INR (International Normalized Ratio) > 1,7). Ako se terapija uvede, neophodan je vrlo poman nadzor kako bi se uočili eventualni znakovi infekcija ili pogoršanja jetrene funkcije.

Lijekovi koji sadrže drospirenol

Potreban je oprez u bolesnika koji uzimaju lijekove koji sadrže drospirenol i imaju tegobe zbog kojih postoji predispozicija za razvoj hiperkalijemije kao i u bolesnika koji uzimaju diuretike koji štede kalij. Treba razmotriti primjenu nekog drugog kontraceptiva.

Monoterapija inhibitorom HCV proteaze

Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja, Victrelis se ne smije primjenjivati samostalno zbog velike vjerojatnosti povećane rezistencije bez kombinacije s drugim lijekovima protiv HCV-a. Nije poznato koji će učinak terapija lijekom Victrelis imati na djelovanje naknadno primijenjenih inhibitora HCV proteaze, uključujući i ponovno liječenje lijekom Victrelis.

Laboratorijske pretrage

hematološke i biokemijske pretrage (uključujući testove jetrene funkcije) te testiranje na trudnoću. Razine HCV-RNK potrebno je kontrolirati u 8., 12. i 24. tjednu liječenja, a u drugim vremenskim točkama prema kliničkoj potrebi.

Kompletnu krvnu sliku (s diferencijalnom krvnom slikom leukocita) potrebno je odrediti prije liječenja te u 2., 4., 8. i 12. tjednu liječenja, a pomno je nadzirati u drugim vremenskim točkama, prema kliničkoj potrebi.

Primjena u bolesnika s istodobnom HIV infekcijom

Victrelis u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom procijenjen je u ukupno 98 bolesnika (64 ih je primalo Victrelis) koji su istodobno bili zaraženi virusom humane imunodeficiencije (HIV) i HCV-om genotipa 1 i koji prethodno nisu bili liječeni zbog kronične HCV infekcije (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Za podatke o interakcijama s antiretrovirusnim lijekovima vidjeti dio 4.5.

Primjena u bolesnika s istodobnom HBV infekcijom

Nisu ispitivane sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Victrelis primijenjenog samostalno ili u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u liječenju kroničnog hepatitisa C genotipa 1 u bolesnika koji su istodobno zaraženi virusom hepatitisa B (HBV) i HCV-om.

Primjena u bolesnika s transplantiranim organom

Nisu ispitivane sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Victrelis primijenjenog samostalno ili u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u liječenju kroničnog hepatitisa C genotipa 1 u primatelja presatka jetre ili nekog drugog organa.

Primjena u bolesnika s HCV infekcijom drugog genotipa osim genotipa 1

Nisu ustanovljene sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Victrelis primijenjenog samostalno ili u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u liječenju kroničnog hepatitisa C drugog genotipa osim genotipa 1.

Primjena u bolesnika koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju nekim inhibitorom HCV proteaze

Nisu ispitivane sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Victrelis primijenjenog samostalno ili u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u liječenju kroničnog hepatitisa C genotipa 1 u bolesnika koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju lijekom Victrelis ili drugim inhibitorom HCV proteaze.

Snažni induktori CYP3A4

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Victrelis sa snažnim induktorima CYP3A4 (rifampicinom, karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom).

Antagonisti alfa-1 adrenoreceptora

Istodobna primjena lijeka Victrelis s alfuzozinom i silodozinom je kontraindicirana.

Istodobna primjena lijeka Victrelis s doksazozinom i tamsulozinom se ne preporučuje.

Primjena u bolesnika s rijetkim nasljednim poremećajima

Victrelis sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Proaritmijski učinci:

Dostupni podaci upućuju na oprez u bolesnika s rizikom od produljenja QT-intervalu (urođeni dugi QT, hipokalijemija).

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Victrelis u kombinaciji s ribavirinom i peginterferonom alfa kontraindiciran je u trudnica.

Zbog kombiniranog liječenja peginterferonom alfa i ribavirinom neophodan je izniman oprez kako bi se izbjegla trudnoća u bolesnica ili partnerica bolesnika. Stoga bolesnice reproduktivne dobi moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja i 4 mjeseca po njegovu završetku. Bolesnici muškog spola ili njihove partnerice moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja i 7 mjeseci po njegovu završetku.

Dojenje

Boceprevir/metaboliti izlučuju se u mlijeko štakorica (vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuje li se

boceprevir u majčino mlijeko u ljudi.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Mora se donijeti odluka treba li prekinuti dojenje ili privremeno/trajno prekinuti liječenje lijekom Victrelis, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku lijeka Victrelis na plodnost u ljudi.

Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Liječenje kombinacijom lijeka Victrelis, peginterferona alfa i ribavirina može u nekih bolesnika utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba reći da su prijavljeni umor, omaglica, sinkopa, fluktuacije krvnog tlaka i zamagljen vid.

Sažetak sigurnosnog profila

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Općenito: glavobolja; zimica, vrućica; mučnina; simptomi nalik gripi; osjećaj omaglice; nedostatak energije; nemogućnost spavanja; slabi tek; smanjenje tjelesne težine; nedostatak zraka

Usta, nos ili grlo: kašalj; suha usta; čudan okus

Koža i kosa: suha koža, svrbež, osip; ispadanje ili stanjivanje kose

Zglobovi i mišići: neuobičajena slabost; bolni, otečeni zglobovi; tupi bol u mišićima koja nije posljedica vježbanja

Želudac i crijeva: proljev; povraćanje

Psihičke bolesti: osjećaj tjeskobe; osjećaj duboke tuge ili bezvrijednosti (depresija); osjećaj razdražljivosti, napetosti i nemira

Krv: nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija), pad broja crvenih krvnih stanica – znakovi mogu obuhvaćati umor, glavobolje, nedostatak zraka u naporu; nizak broj neutrofila (neutropenija); mali broj bijelih krvnih stanica – znakovi mogu obuhvaćati češće infekcije nego obično - uključujući vrućicu, jaku zimicu, grlobolju ili vrijedove u ustima.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Općenito: tresavica; nesvjestica; otežano disanje; žeđ; poteškoće sa spavanjem; pulsirajuća glavobolja; opće loše osjećanje; osjećaj kao da se vrtite

Oči ili uši: suhe oči; zvonjenje u ušima; promjene vida

Usta, nos ili grlo: bol u ustima, zubobolja; bol pri gutanju; krvarenje iz nosa, začepljen nos; promjene osjeta mirisa; bolne uzdignute površine u ustima; osjećaj jake žeđi uz suha usta ili suhu kožu; oticanje štitnjače, vrata ili glasnica; smanjena aktivnost štitnjače; bol ili oteklina u ustima, osjećaj žarenja jezika; osjećaj napetosti ili začepljenosti u nosu, obrazima i iza očiju – ponekad uz pulsirajuću bol, vrućicu ili začepljen nos (sinusitis)

Koža i kosa: bolni mjehurići obično nakon povišene temperature, trnci ili utrnulost kože; oslabljeni osjećaj ili osjet dodira; osip kože, mrljasti osip kože, crvenilo kože; crveni uzdignuti osip kože, ponekad s gnojnim mjehurićima; vruća, osjetljiva i crvena koža, ponekad uz vrućicu i zimicu; pojačano znojenje; kožna bolest sa zadebljalim crvenim mrljama na koži – često sa srebrnkastim ljuskama

Zglobovi i mišići: grčevi u mišićima; osjećaj umora, slabost mišića, osjećaj hladnoće; bol u leđima, bol u vratu, bol u rukama ili nogama

Želudac i crijeva: bol u trbuhu i na gornjoj desnoj strani trbuha ili leđa; osjećaj žarenja u želucu, nelagoda u želucu; nadutost, podrigivanje

Anus: vjetrovi; hemoroidi; otežana stolica (zatvor)

Mokraćni sustav: mokrenje češće nego uobičajeno

Spolni život: smanjena spolna želja; otežano postizanje ili održavanje erekcije

Psihičke bolesti: promjene raspoloženja, uznemirenost; gubitak pamćenja, poteškoće u koncentraciji

Prsni koš: otežano disanje; nelagoda u prsima, bol u prsima; osjećaj težine u prsima uz otežano

disanje ili piskanje pri disanju

Srce ili cirkulacija: brzo ili nepravilno kucanje srca; visok ili nizak krvni tlak

Krv: smanjenje broja krvnih pločica – znakovi mogu obuhvaćati krvarenje ili neuobičajenu pojavu modrica; visoka razina šećera (glukoze) u krvi; visoka razina triglicerida u krvi; visoka razina mokraćne kiseline u krvi; kombinacija premalog broja krvnih pločica, crvenih krvnih stanica i bijelih krvnih stanica (pancitopenija); znatan pad broja neutrofila (agranulocitoza)

Manje česte (mogu se javiti se u do 1 na 100 osoba)

Općenito: ošamućenost, artritis; povećana sklonost krvarenju; otečene žlijezde u vratu, pod pazuhom ili u preponama; jaka žareća ili probadajuća bol; pojačana osjetljivost na svjetlost, zvukove, dodir ili na okus hrane; šećerna bolest

Oči ili uši: crvene oči; bol u oku; gluhoća; otežan sluh; oticanje oko vjeđa, pojačano suzenje; iscjedak iz uha ili oka; neuobičajen osjećaj oko očiju, crvena mrlja na bjeloočnici; žutilo bjeloočnica ili kože

Usta, nos ili grlo: promuklost, suho grlo ili usne; bol ili krvarenje iz desni; osjetljivi zubi ili zubobolja; otečen jezik, promjena boje jezika ili ranice na jeziku; mjehurići uz jezik; jaka bol pri gutanju; bol u prsima u blizini pluća; pojačana bol u prsima pri dubokom disanju; nekontrolirano izlučivanje slina, prekomjerna aktivnost štitnjače

Koža i kosa: koprivnjača; otvorene rane; nepodnošenje vrućine; zamjetno crvenilo lica; bljedilo lica; žutilo kože; osip izazvan sunčevim svjetlom; rane koje otežano zacjeljuju

Stopala ili šake ili noge ili ruke: osjećaj boli, utrnulosti, trnaca ili bockanja; krvni ugrušak u veni; osjećaj hladnoće u rukama ili nogama; bolna upala zglobova, najčešće u stopalu (giht)

Želudac i crijeva: bol u donjem dijelu trbuha; upala gušterače

Mokraćni sustav: bol pri mokrenju; žarenje pri mokrenju ili otežano mokrenje; ustajanje više puta noću radi mokrenja

Debelo crijevo ili anus: svrbež u analnom području; nemogućnost stolice ili promjena boje stolice; učestala stolica; krvarenje iz anusa

Spolni život: izostanak mjesečnice; jaka ili produljena mjesečnica; krvarenje iz maternice (tj. krvarenje koje traje više od 7 dana ili prekomjerno krvarenje u neredovitim intervalima ili češće nego inače, krvarenje u žena u menopauzi koje se javlja najmanje 6 mjeseci do godinu dana nakon prestanka mjesečnica)

Psihičke bolesti: ljutnja; neprijateljski stav ili ponašanje; prijeteće ponašanje; problemi sa zlouporabom lijeka ili droga, neuobičajeno ponašanje; zbunjenost; razmišljanje o samoubojstvu; iznenađan intenzivan strah ili predosjećaj; osjećaj proganjanja; otežano rješavanje problema

Mišići: bol u kostima; lokalizirana bol ili bol koja se širi

Prsni koš: upala pluća

Srce i cirkulacija: neuobičajeno ili vrlo brzo kucanje srca; srčana bolest uzrokovana slabim protokom krvi u srcu

Krv: niska razina kalija u krvi; visoka razina kalcija u krvi

Rijetke (mogu se javiti se u do 1 na 1000 osoba)

Općenito: otežano disanje i gutanje; tumor štitnjače; infekcija krvi; oticanje ili kvržice u organima tijela; bolest koja dovodi do sve jače paralize mišića; bolest mozga – znakovi mogu obuhvaćati glavobolju i vrućicu, paralizu dijela tijela, ukočen vrat ili osjetljivost na svjetlost

Oči ili uši: bol u uhu

Koža i kosa: crvenilo kože; bakterijska infekcija kože

Želudac i crijeva: poteškoće pri probavljanju hrane; povraćanje krvi; povraćanje; proljev i jaka bol u gornjem desnom dijelu trbuha (abdomena)

Spolni život: smanjena količina sperme

Psihičke bolesti: promjene raspoloženja; osjećaj da Vam se život raspada; halucinacije (kada vidite, osjećate ili čujete stvari koje nisu stvarne); razmišljanje o samoubojstvu, pokušaj samoubojstva; osjećaj velike sreće (manija), a nakon toga osjećaj duboke tuge ili bezvrijednosti

Prsni koš: nedostatak zraka pri ležanju na ravnom; teška infekcija pluća poput upale pluća; oštra bol u prsima koja se pogoršava pri disanju; bol iza prsne kosti koja se može širiti u vrat i

ramena

Krv ili cirkulacija: srčani udar; prestanak disanja, krvni ugrušak u nozi ili ruci, smanjen dotok krvi u dijelove mozga (npr. omaglica, dvostruke slike ili slabost na obje strane tijela)

Nepoznate (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Koža i kosa: težak osip, uz koji se mogu javiti vrućica, umor, oticanje lica ili limfnih žlijezda, povećan broj eozinofila (jedne vrste bijelih krvnih stanica), učinci na jetru, bubrege ili pluća (reakcija koja se naziva DRESS); ozbiljna kožna reakcija, uključujući nastanak mjehurića ili ljuštenje kože (reakcija koja se naziva Stevens-Johnsonovim sindromom)

3.5. Ribavirin (Rebetol 200 mg tvrde kapsule(Merck Sharp & Dohme Limited); Rebetol 40 mg/ml oralna otopina(Merck Sharp & Dohme Limited); Ribavirin Mylan 200 mg tvrde kapsule (Generics [UK] Limited, Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL Ujedinjeno Kraljevstvo) - generik Rebetola; Ribavirin Teva 200 mg tvrde kapsule - generik Rebetola; Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmom obložene tablete(Teva B.V. Nizozemska) - generik Rebetola; Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmom obložene tablete(Teva B.V. Nizozemska) - generik Rebetola)

Farmakoterapijska skupina: antivirusni koji djeluju direktno, nukleozidi i nukleotidi (osim inhibitora reverzne transkriptaze), ATK oznaka J05A B04

Mehanizam djelovanja

Ribavirin (Rebetol) je sintetski analog nukleozida koji je pokazao aktivnost *in vitro* protiv nekih RNK i DNK virusa. Nije poznat mehanizam putem kojega Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b djeluje na HCV. Peroralni oblici lijeka Rebetol ispitivani su u nekoliko kliničkih ispitivanja kao monoterapija za kronični hepatitis C. Rezultati tih ispitivanja pokazali su da monoterapija lijekom Rebetol nije imala učinka na uklanjanje virusa hepatitisa (HCV-RNK) niti na poboljšanje histološkog stanja jetre nakon 6 do 12 mjeseci liječenja i 6 mjeseci naknadnog praćenja.

Terapijske indikacije

Trojna terapija:

Ribavirin je u kombinaciji s boceprevirom i peginterferonom alfa-2b indiciran za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C genotipa 1 u odraslih bolesnika (18 godina i starijih) s kompenziranom bolešću jetre koji prethodno nisu bili liječeni ili nisu uspješno odgovorili na prethodnu terapiju.

Dvojna terapija:

Ribavirin je indiciran za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C u odraslih, djece u dobi od 3 ili više godina i adolescenata, a mora se koristiti isključivo u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b. Rebetol se ne smije primjenjivati kao monoterapija.

Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni

Odrasli bolesnici (u dobi od 18 ili više godina):

u trojnoj terapiji - u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b i boceprevirom za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C genotipa 1 u odraslih bolesnika s kompenziranom bolešću jetre.

u dvojnjoj terapiji - u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, koji nemaju dekompenziranu funkciju jetre, imaju povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i pozitivan nalaz ribonukleinske kiseline virusa hepatitisa C (HCV-RNK).

u dvojnjoj terapiji - za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b u bolesnika s kompenziranom cirozom i/ili klinički stabilnom istodobnom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijski bolesnici (djeca u dobi od 3 ili više godina i adolescenti):

Dvojna terapija

Rebetol je u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b indiciran za liječenje djece u dobi od 3 ili više godina i adolescenata koji imaju kronični hepatitis C, prethodno nisu bili liječeni, nemaju dekompenziranu funkciju jetre i imaju pozitivan nalaz HCV-RNK.

Prethodno liječeni bolesnici

Odrasli bolesnici:

trojna terapija - u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b i boceprevirom za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C genotipa 1 u odraslih bolesnika s kompenziranom bolešću jetre.

dvojna terapija - u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C u bolesnika koji nisu odgovorili na prethodno liječenje interferonom alfa (pegiliranim ili nepegiliranim) u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom (vidjeti dio 5.1).

dvojna terapija - u kombinaciji s interferonom alfa-2b za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C u bolesnika koji su odgovorili na prethodnu monoterapiju interferonom alfa (uz normalizaciju ALT-a na kraju liječenja), ali u kojih je nakon toga došlo do relapsa.

Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C.

Rebetol se mora koristiti u kombinaciji ili s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b (dvojna terapija) odnosno, u odraslih bolesnika s kroničnom infekcijom virusom hepatitisa C genotipa 1, u kombinaciji s boceprevirom i peginterferonom alfa-2b (trojna terapija).

Doza koju treba primijeniti

Doza lijeka Rebetol određuje se na temelju tjelesne težine bolesnika. Rebetol kapsule primjenjuju se peroralno svakoga dana, u dvije odvojene doze (ujutro i navečer), uz obrok.

Odrasli bolesnici:

Ribavirin **se mora uzimati u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b** (1,5 mikrograma/kg/tjedan) **ili s interferonom alfa-2b** (3 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] triput na tjedan). Izbor terapijske kombinacije ovisi o osobinama pojedinog bolesnika. Terapijsku kombinaciju treba odabrati na temelju očekivane djelotvornosti i sigurnosti kombinacije za pojedinog bolesnika

Rebetol kapsule u kombinaciji s boceprevirom i peginterferonom alfa-2b ili s peginterferonom alfa-2b:

Trajanje liječenja – bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni

Trojna terapija:

Razina HCV-RNK - u 8. i 24. tjednu liječenja nije mjerljiva:

Trajanje liječenja = 28 tjedana

1. Peginterferon alfa i ribavirin tijekom 4 tjedna
2. Nastaviti sa sva tri lijeka (peginterferon alfa i ribavirin [PR] + boceprevir, Victrelis) i završiti tijekom 28. tjedna liječenja.

Razina HCV-RNK - u 8. mjerljiva a u 24. tjednu liječenja nije mjerljiva:

Trajanje liječenja = 48 tjedana

1. Peginterferon alfa i ribavirin tijekom 4 tjedna,
2. Nastaviti sa sva tri lijeka (PR + boceprevir, Victrelis) i završiti tijekom TL 36;
3. Peginterferon alfa i ribavirin i završiti tijekom TL 48.

Dvojna terapija s peginterferonom alfa-2b:

Predvidljivost trajnog virološkog odgovora: U bolesnika zaraženih virusom genotipa 1 koji nisu uspjeli postići nemjerljivu razinu HCV-RNK ili primjeren virološki odgovor u 4. ili 12. tjednu vrlo je mala vjerojatnost da će postići trajan virološki odgovor i treba razmotriti mogućnost prekida liječenja (vidjeti i dio 5.1).

Genotip 1:

U bolesnika koji imaju nemjerljivu razinu HCV-RNK u 12. tjednu liječenja, liječenje treba nastaviti još sljedećih 9 mjeseci (tj. ukupno 48 tjedana).

Bolesnike s mjerljivom razinom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja, ali smanjenom za ≥ 2 log od početne vrijednosti, treba ponovno testirati u 24. tjednu liječenja i ako je razina HCV-RNK nemjerljiva, trebaju nastaviti s cjelokupnom terapijom (tj. ukupno 48 tjedana). Međutim, ako je u 24. tjednu liječenja razina HCV-RNK još uvijek mjerljiva, treba razmotriti prekid liječenja.

U podskupini bolesnika zaraženih virusom genotipa 1 i niskim virusnim opterećenjem (< 600 000 IU/ml) koji postanu HCV-RNK negativni u 4. tjednu liječenja i ostanu HCV-RNK negativni u 24. tjednu liječenja, liječenje se može ili prekinuti nakon ta 24 tjedna ili nastaviti tijekom dodatna 24 tjedna (tj. ukupno trajanje liječenja od 48 tjedana). Međutim, liječenje u ukupnom trajanju od 24 tjedna može biti povezano s većim rizikom od relapsa nego liječenje u trajanju od 48 tjedana (vidjeti dio 5.1).

Genotipovi 2 ili 3: Preporučuje se da svi bolesnici primaju dvojnu terapiju tijekom 24 tjedna, osim bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om, čije liječenje treba trajati 48 tjedana.

Genotip 4:

Općenito se smatra da se bolesnici inficirani virusom genotipa 4 teže liječe, a ograničeni podaci iz ispitivanja (n=66) pokazuju da im odgovara trajanje dvojne terapije kao za genotip 1.

Trajanje liječenja - prethodno neliječeni bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om**Dvojna terapija:**

Preporučeno trajanje liječenja lijekom Rebetol doziranim na temelju tjelesne težine u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om iznosi **48 tjedana bez obzira na genotip**.

Trajanje liječenja – ponovljeno liječenje**Trojna terapija:**

Razina HCV-RNK - u 8. i 24. tjednu liječenja nije mjerljiva/u 8. mjerljiva a u 24. tjednu liječenja nije mjerljiva:

Trajanje liječenja = 48 tjedana

1. Peginterferon alfa i ribavirin tijekom 4 tjedna,
2. Nastaviti sa sva tri lijeka (PR + boceprevir, Victrelis) i završiti tijekom TL 36;
3. Peginterferon alfa i ribavirin i završiti tijekom TL 48.

Dvojna terapija s peginterferonom alfa-2b:

Predvidljivost trajnog virološkog odgovora: Svi bolesnici, bez obzira na genotip virusa kojim su zaraženi, a u kojih su razine HCV-RNK u serumu ispod granice detekcije u 12. tjednu, trebaju primati dvojni terapiju u trajanju od 48 tjedana. Bolesnici u kojih se liječenje ponavlja, a nisu postigli virološki odgovor (tj. HCV-RNK ispod razine detekcije) u 12. tjednu, vjerojatno neće postići trajan virološki odgovor nakon 48 tjedana liječenja (vidjeti i dio 5.1).5

U bolesnika s genotipom 1 u kojih nije postignut virološki odgovor nije se ispitivalo ponovljeno liječenje kombiniranom terapijom pegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom u trajanju duljem od 48 tjedana.

Dvojna terapija s interferonom alfa-2b (isključivo za dvojni terapiju):

Trajanje liječenja s interferonom alfa-2b:

Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja preporučuje se bolesnike liječiti dvojnog terapijom najmanje 6 mjeseci. Tijekom tih kliničkih ispitivanja u kojima su bolesnici liječeni godinu dana, nije bilo vjerojatno da će bolesnici koji nisu pokazali virološki odgovor nakon 6 mjeseci liječenja (HCV-RNK ispod najniže razine detekcije) postići trajan virološki odgovor (HCV-RNK ispod najniže razine detekcije 6 mjeseci nakon prestanka liječenja).

Genotip 1: Liječenje dvojnog terapijom treba nastaviti tijekom sljedećih 6 mjeseci (tj. do ukupno godinu dana) u bolesnika koji imaju negativan nalaz HCV-RNK nakon 6 mjeseci liječenja.

Ostali genotipovi: Odluku o produljenju liječenja na godinu dana u bolesnika s negativnim nalazom HCV-RNK nakon 6 mjeseci liječenja treba donijeti na temelju drugih prognostičkih faktora (npr. dob > 40 godina, muški spol, premoštavajuća fibroza).

Pedijatrijska populacija (dvojna terapija):

Za bolesnike tjelesne težine < 47 kg ili bolesnike koji ne mogu progutati kapsule, treba primijeniti ribavirin 40 mg/ml oralnu otopinu.

Za djecu i adolescente se doziranje lijeka Rebetol određuje prema tjelesnoj težini, a doza peginterferona alfa-2b i interferona alfa-2b prema tjelesnoj površini.

Doza koju treba primijeniti u kombiniranoj terapiji s peginterferonom alfa-2b u pedijatrijskih bolesnika:

Preporučena doza peginterferona alfa-2b je 60 µg/m²/tjedan, primijenjeno supkutano u kombinaciji s lijekom Rebetol u dozi od 15 mg/kg/dan

Trajanje liječenja u pedijatrijskih bolesnika

Genotip 1: Preporučeno trajanje dvojne terapije je godinu dana. Ekstrapolacija iz kliničkih podataka o kombiniranoj terapiji sa standardnim interferonom u pedijatrijskih bolesnika (negativna prediktivna vrijednost 96% za interferon alfa-2b/Rebetol) ukazuje na to da bolesnici koji nisu postigli virološki odgovor u 12. tjednu vrlo vjerojatno neće postići trajan virološki odgovor.

Genotipovi 2 ili 3: Preporučeno trajanje dvojne terapije je 24 tjedna.

Genotip 4: Samo je petero djece i adolescenata s genotipom 4 liječeno u kliničkom ispitivanju kombinacijom lijekova peginterferon alfa-2b/Rebetol. Preporučeno trajanje dvojne terapije je godinu dana.

Prilagodba doze za sve bolesnike

Kombinirana terapija

Ako tijekom liječenja lijekom Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b odnosno lijekom Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b i boceprevirom nastupe teške nuspojave ili poremećaji laboratorijskih nalaza, po potrebi treba **prilagoditi dozu pojedinog lijeka dok se nuspojave ne povuku. Ne preporučuje se smanjivati dozu boceprevira.** U kliničkim su ispitivanjima utvrđene smjernice za prilagodbu doze. Budući da pridržavanje preporučenih doza može biti od važnosti za ishod liječenja, treba davati dozu što sličniju preporučenoj standardnoj dozi.

Posebne populacije

Primjena kod oštećenja funkcije bubrega: Bolesnici s klirensom kreatinina < 50 ml/min ne smiju se liječiti lijekom Rebetol. Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom moraju se pažljivije nadzirati zbog mogućeg razvoja anemije. Ako serumski kreatinin poraste na > 2 mg/dl, liječenje lijekom Rebetol i peginterferonom alfa-2b/interferonom alfa-2b mora se prekinuti.

Primjena kod oštećenja funkcije jetre: Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka. Primjena ribavirina je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre ili dekompenziranom cirozom.

Primjena u starijih (≥ 65 godina): Čini se da nema značajnog utjecaja dobi na farmakokinetiku ribavirina.

Primjena u bolesnika mlađih od 18 godina: Rebetol se može primjenjivati u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b u djece u dobi od 3 ili više godina i adolescenata.

Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om: Bolesnici koji primaju nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (eng. *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*, NRTI) zajedno s ribavirinom i interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b mogu imati povećan rizik od mitohondrijske toksičnosti, laktacidoze i dekompenzacije jetre.

Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari; Trudnice - Liječenje lijekom Rebetol ne smije se započeti dok se ne dobije negativan rezultat testa na trudnoću neposredno prije početka liječenja; Dojenje; Teška srčana bolest u anamnezi, uključujući nestabilnu ili neliječenu srčanu bolest u prethodnih 6 mjeseci; Bolesnici s teškim, iscrpljujućim bolestima; Bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrega, bolesnici s klirensom kreatinina < 50 ml/min i/ili bolesnici na hemodijalizi; Teško oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B ili C) ili dekompenzirana ciroza jetre; Hemoglobinopatije (npr. talasemija, anemija srpastih stanica); Uvođenje liječenja peginterferonom alfa-2b kontraindicirano je u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji imaju cirozu i Child-Pugh rezultat ≥ 6. Djeca i adolescenti: postojeći ili u anamnezi zabilježen teški psihijatrijski poremećaj, osobito teška depresija, suicidalne misli ili pokušaj samoubojstva. Kod istodobne primjene peginterferona alfa-2b ili interferona alfa-2b: autoimuni hepatitis ili autoimuna bolest u anamnezi.

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Psihijatrijski poremećaji i poremećaji središnjeg živčanog sustava (SŽS):

U nekih su bolesnika primijećeni jaki učinci na SŽS, osobito depresija, suicidalne misli i pokušaj samoubojstva za vrijeme liječenja lijekom Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b, pa čak i nakon prekida liječenja i to uglavnom tijekom šestomjesečnog razdoblja praćenja. Bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi ili simptomi psihijatrijskih poremećaja.

Rast i razvoj (djeca i adolescenti):

Za vrijeme liječenja kombiniranom terapijom interferonom (standardnim i pegiliranim) i ribavirinom u trajanju do 48 tjedana u bolesnika u dobi od 3 do 17 godina čest je bio gubitak tjelesne težine i zastoj u rastu.

Kad god je to moguće, dijete treba liječiti nakon pubertetskog zamaha rasta kako bi se smanjio rizik od zastoja u rastu. Iako su podaci ograničeni, u 5-godišnjem opservacijskom ispitivanju praćenja nisu zabilježeni dokazi dugoročnih učinaka na spolno sazrijevanje.

Hemoliza: Sniženje koncentracije hemoglobina na < 10 g/dl opaženo je u najviše 14% odraslih bolesnika i 7% djece i adolescenata liječenih lijekom Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b. Rebetol može dovesti do slabljenja srčane funkcije ili pogoršanja simptoma koronarne bolesti, ili oboje. ili interferonom alfa-2b u kliničkim ispitivanjima.

Kardiovaskularni sustav: Odrasle bolesnike s kongestivnim zatajenjem srca ili infarktom miokarda u anamnezi i/ili prethodnim ili postojećim poremećajima srčanog ritma mora se pomno nadzirati.

Akutna preosjetljivost: Ako se razvije akutna reakcija preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija), odmah se mora prekinuti davanje lijeka Rebetol i započeti odgovarajuće liječenje. Prolazni osipi ne zahtijevaju prekid liječenja.

Očne promjene: U kombiniranom liječenju s alfa interferonima prijavljeni su rijetki slučajevi retinopatije, uključujući retinalna krvarenja, retinalne eksudate, edem papile, optičku neuropatiju te okluziju retinalne arterije ili vene koja može dovesti do gubitka vida.

Funkcija jetre: Svaki bolesnik koji razvije značajan poremećaj jetrene funkcije tijekom liječenja mora se strogo nadzirati. Prekinite liječenje u bolesnika u kojih se razvije produljenje koagulacijskih parametara, što može ukazivati na dekompenzaciju jetre.

Mogućnost pogoršanja imunosupresije: U literaturi je prijavljena pojava pancitopenije i supresije koštane srži unutar 3 do 7 tjedana nakon početka davanja peginterferona i ribavirina istodobno s azatioprinom. Ova je mijelotoksičnost bila reverzibilna u roku od 4 do 6 tjedana nakon ukidanja istodobne primjene antivirusne terapije protiv HCV-a i azatioprina i nije se ponovila nakon ponovnog uvođenja bilo koje od te dvije terapije zasebno.

Dodatno praćenje funkcije štitnjače specifično za djecu i adolescente:

U približno 12 do 21% djece liječene lijekom Rebetol i interferonom alfa-2b (pegiliranim ili nepegiliranim) došlo je do porasta vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču (TSH). Još je oko 4% djece imalo prolazno sniženje vrijednosti TSH-a ispod donje granice normale. Djecu i adolescente treba kontrolirati svaka 3 mjeseca kako bi se uočili znakovi poremećaja funkcije štitnjače (npr. TSH).

Istodobna infekcija HCV-om i HIV-om:

Mitohondrijska toksičnost i laktacidoza:

U HIV-pozitivnih bolesnika koji primaju nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI, osobito ddI i d4T.) liječnici moraju pažljivo kontrolirati pokazatelje mitohondrijske toksičnosti i laktacidoze nakon uvođenja terapije ribavirinom.

Dekompenzacija jetre u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om i uznapredovalom cirozom:

Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om s uznapredovalom cirozom jetre koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju (eng. *Highly Active Anti-retoviral Therapy*, HAART) mogu biti izloženi povećanom riziku od dekompenzacije jetre i smrti. Uvođenje alfa interferona u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom može povećati rizik u ovoj podskupini bolesnika.

Hematološki poremećaji u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om:

U odnosu na bolesnike inficirane samo HCV-om, bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji primaju peginterferon alfa-2b/ribavirin i HAART mogu imati povećan rizik za razvoj hematoloških poremećaja (kao što su neutropenija, trombocitopenija i anemija).

Bolesnici s malim brojem CD4 stanica:

Među bolesnicima istodobno zaraženima HCV-om i HIV-om malo je podataka o djelotvornosti i sigurnosti (N=25) za ispitanike s brojem CD4 stanica manjim od 200 stanica/ μ l. Stoga se nalaže oprez u liječenju bolesnika s malim brojem CD4 stanica.

Bolesti zuba i parodonta: U bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju lijekom Rebetol s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b prijavljene su bolesti zuba i parodonta koje mogu dovesti do gubitka zuba. Uz to, i suhoća usta može štetno djelovati na zube i sluznicu usta tijekom dugotrajnog liječenja kombinacijom lijeka Rebetol s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b. Osim toga, neki bolesnici mogu i povraćati. U tom slučaju bolesnicima treba savjetovati da nakon povraćanja temeljito isperu usta.

Laboratorijski nalazi: U svih se bolesnika prije početka liječenja moraju provesti standardne hematološke i biokemijske pretrage (kompletna krvna slika [KKS], diferencijalna krvna slika, broj trombocita, elektroliti, serumski kreatinin, testovi jetrene funkcije, mokraćna kiselina).

Laboratorijske pretrage moraju se napraviti u 2. i 4. tjednu liječenja, a kasnije povremeno, prema kliničkoj procjeni. Periodički tijekom liječenja treba mjeriti razinu HCV-RNK.

Za žene reproduktivne dobi: U bolesnica se moraju provoditi rutinski testovi na trudnoću jedanput mjesečno za vrijeme liječenja i tijekom 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. Žene čiji partneri uzimaju Rebetol moraju provoditi rutinski test na trudnoću jedanput mjesečno za vrijeme liječenja partnera i tijekom 7 mjeseci nakon prestanka njegova liječenja.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena lijeka Rebetol kontraindicirana je tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ribavirin u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti razvoja nuspojava u dojenčadi, dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja.

Plodnost

Pretklinički podaci:

Plodnost: u istraživanjima na životinjama ribavirin je imao reverzibilne učinke na spermatogenezu

Teratogenost: ribavirin je pokazao značajan teratogeni i/ili embriocidni potencijal u svih životinjskih vrsta na kojima su provedena odgovarajuća ispitivanja, pri dozama koje su iznosile samo 1/20 doze koja se preporučuje u ljudi

Genotoksičnost: ribavirin inducira genotoksičnost

Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike u kojih se pojavi umor, somnolencija ili konfuzija tijekom liječenja mora se upozoriti da izbjegavaju vožnju ili rukovanje strojevima.

Sažetak sigurnosnog profila

Sljedeće su nuspojave prijavljene kod primjene kombinacije ovog lijeka **s alfa interferonima u odraslih:**

Vrlo često prijavljene nuspojave: smanjenje broja crvenih krvnih stanica (to može uzrokovati umor, nedostatak daha, omaglicu), smanjenje broja neutrofila (zbog čega možete biti osjetljiviji na razne infekcije), poteškoće s koncentracijom, osjećaj tjeskobe ili nervoze, promjene raspoloženja, depresivnost ili razdražljivost, umor, poteškoće s uspavlivanjem ili održavanjem sna, kašalj, suha usta, faringitis (upala grla), proljev, omaglica, vrućica, simptomi nalik gripi, glavobolja, mučnina, tresavica zbog zimice, virusna infekcija, povraćanje, slabost, gubitak teka, gubitak tjelesne težine, bol u trbuhu, suha koža, iritacija, bol ili crvenilo na mjestu injekcije, gubitak kose, svrbež, bol u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, osip.

Često prijavljene nuspojave: smanjenje broja krvnih pločica (trombocita) koje sudjeluju u zgrušavanju krvi, što može imati za posljedicu lako nastajanje modrica i spontano krvarenje, smanjenje broja određenih bijelih krvnih stanica koje se zovu limfociti, koje pomažu u borbi protiv infekcije, smanjenje aktivnosti štitnjače (zbog

čega se možete osjećati umorno, depresivno te biti osjetljiviji na hladnoću ili imati druge simptome), povišena razina šećera ili mokraćne kiseline u krvi (kao kod gihta), niska razina kalcija u krvi, teška anemija; gljivične ili bakterijske infekcije, plačljivost, agitiranost, gubitak pamćenja, poremećaj pamćenja, nervoza, neuobičajeno ponašanje, agresivno ponašanje, ljutnja, zbunjenost, manjak interesa, psihički poremećaj, promjene raspoloženja, neuobičajeni snovi, želja za samoozljeđivanjem, pospanost, poteškoće sa spavanjem, gubitak spolnog nagona ili impotencija, vrtoglavica (osjećaj vrtnje); zamagljen vid ili poremećaj vida, iritacija, bol ili infekcija oka, suhe ili suzne oči, promjene sluha ili sluha ili glasa, zvonjenje u ušima, infekcija uha, bol u uhu, pojava herpetičnih mjehurića (herpes simpleks), promjene osjeta okusa, gubitak osjeta okusa, krvarenje iz desni ili ranice u ustima, osjećaj pečenja na jeziku, ranice na jeziku, upaljene desni, problemi sa zubima, migrena, infekcija dišnog sustava, upala sinusa, krvarenje iz nosa, neproduktivan kašalj, brzo ili otežano disanje, začepljen nos ili curenje iz nosa, žeđ, promjene na zubima; šum na srcu (neuobičajeni zvuk kucanja srca), bol ili osjećaj nelagode u prsištu, osjećaj nesvjestice, opće loše osjećanje, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, pojačano znojenje, nepodnošenje topline i prekomjerno znojenje, nizak ili visok krvni tlak, palpitacije (lupanje srca), ubrzano kucanje srca; nadutost, zatvor, loša probava, crijevni plinovi (vjetrovi), pojačan tek, iritacija debelog crijeva, iritacija prostate, žutica (žuta koža), mekana stolica, bol pod desnim rebrenim lukom, povećana jetra, želučane smetnje, česta potreba za mokrenjem, obilnije mokrenje, infekcija mokraćnih puteva, promjena mokraće; teške, neredovite mjesečnice ili gubitak mjesečnice, neuobičajeno obilne i dugotrajne mjesečnice, bolne mjesečnice, poremećaj jajnika ili rodnice, bol u dojka, tegobe s erekcijom; promijenjena kvaliteta kose, akne, artritis, modrice, ekcem (upaljena, crvena i suha koža koja svrbi, ponekad s ranicama iz kojih se cijedi tekući sadržaj), koprivnjača, pojačana ili smanjena osjetljivost na dodir, promjene na noktima, grčevi mišića, osjećaj utrnutosti ili trnaca, bol u udovima, bol na mjestu injekcije, bol u zglobovima, drhtanje ruku, psorijaza, otečene ili nabrekle šake i nožni zglobovi, osjetljivost na sunčevu svjetlost, osip s mjestimičnim uzdignućima, crvenilo kože ili promjene na koži, otečeno lice, otečene žlijezde (otečeni limfni čvorovi), napetost mišića, tumor (nespecificiran), nesiguran hod, narušena ravnoteža vode u organizmu.

Manje često prijavljene nuspojave: opažanje zvukova ili predmeta koji nisu stvarni, srčani udar, napad panike, reakcija preosjetljivosti na lijek, upala gušterače, bol u kostima, šećerna bolest, mišićna slabost.

Rijetko prijavljene nuspojave: napadaji (konvulzije), upala pluća, reumatoidni artritis, tegobe s bubrezima, tamne ili krvave stolice, jaka bol u trbuhu, sarkoidoza (bolest koju prati stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i povećanje limfnih čvorova), vaskulitis.

Vrlo rijetko prijavljene nuspojave: samoubojstvo, moždani udar (cerebrovaskularni događaji).

Nuspojave nepoznate učestalosti: misli o ugrožavanju života drugih, manija (pretjerano ili bezrazložno ushićenje), perikarditis (upala srčane ovojnice), perikardijalni izljev (nakupljanje tekućine između srčane ovojnice i samog srca), promjena boje jezika.

Nuspojave u djece i adolescenata

Sljedeće su nuspojave prijavljene tijekom liječenja kombinacijom ovog lijeka i interferona alfa-2b u djece i adolescenata:

Vrlo često prijavljene nuspojave: smanjenje broja crvenih krvnih stanica (koje može uzrokovati umor, nedostatak zraka, omaglicu), smanjenje broja neutrofila (zbog čega možete biti osjetljiviji na razne infekcije), smanjenje aktivnosti štitnjače (zbog čega se možete osjećati umorno, depresivno te biti osjetljiviji na hladnoću ili imati druge simptome); depresivnost ili razdražljivost, osjećaj mučnine u želucu, opće loše osjećanje, promjene raspoloženja, umor, poteškoće s uspavlivanjem ili održavanjem sna, virusna infekcija, slabost; proljev, omaglica, vrućica, simptomi nalik gripi, glavobolja, gubitak ili povećanje teka, gubitak tjelesne težine, smanjenje brzine rasta (visina i težina), bol pod desnim rebrenim lukom, faringitis (upala grla), zimica i drhtavica, bol u trbuhu, povraćanje; suha koža, gubitak kose, iritacija, bol ili crvenilo na mjestu injekcije, svrbež, bol u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, osip.

Često prijavljene nuspojave: smanjenje broja krvnih pločica (trombocita) koje sudjeluju u zgrušavanju krvi (što može imati za posljedicu lako nastajanje modrica i spontano krvarenje); povišena razina triglicerida u krvi, povišena razina mokraćne kiseline u krvi (kao kod gihta), povećana aktivnost štitnjače (što može uzrokovati nervozu, nepodnošenje topline i prekomjerno znojenje, gubitak tjelesne težine, lupanje srca, drhtanje); agitiranost, ljutnja, agresivno ponašanje, poremećaj ponašanja, poteškoće s koncentracijom, emocionalna nestabilnost, nesvjestica, tjeskoba ili nervoza, osjećaj hladnoće, smetenost, nemir, pospanost, gubitak interesa ili pažnje, promjene raspoloženja, bol, slaba kvaliteta sna, mjesečarenje, pokušaj samoubojstva, poteškoće sa spavanjem, neuobičajeni snovi, želja za samoozljeđivanjem; bakterijske infekcije, obična prehlada, gljivične infekcije, poremećaj vida, suhe ili suzne oči, infekcija uha, iritacija, bol ili infekcija oka, promjena osjeta okusa, promjene u glasu, herpetični mjehurići, kašalj, upaljene desni, krvarenje iz nosa, iritacija nosa, bol u ustima, faringitis (upala grla), ubrzano disanje, infekcije dišnih puteva, ljuštenje usana i pucanje kutova usana, nedostatak zraka, upala sinusa, kihanje, ranice u usnoj šupljini, ranice na jeziku, začepljen nos ili curenje iz nosa, bol u grlu, zubobolja, apsces zuba, promjene na zubima, vrtoglavica (osjećaj vrtnje), slabost; bol u prsištu, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, palpitacije (lupanje srca), ubrzano kucanje srca; poremećena funkcija jetre; povrat (refluks) želučane kiseline, bol u leđima, mokrenje u krevet, zatvor, poremećaj jednjaka i želuca ili poremećaj rektuma, inkontinencija, pojačan tek, upala želučane i crijevne sluznice, želučane smetnje, mekana stolica; poremećaji mokrenja, infekcija mokraćnih puteva; teške, neredovite mjesečnice ili gubitak mjesečnice, obilne i dugotrajne mjesečnice, poremećaji rodnice, upala rodnice, bol u testisima, razvoj muških obilježja na tijelu; akne, modrice, ekcem (upaljena, crvena i suha koža koja svrbi, ponekad s ranicama iz kojih se cijedi tekući sadržaj), povećana ili smanjena osjetljivost na dodir, pojačano znojenje, pojačani pokreti mišića, napetost mišića, iritacija ili svrbež na mjestu injekcije, bol u udovima, promjene na noktima, utrnulost ili trnci, blijeda koža, osip s točkastim uzdignućima, drhtanje šaka, crvenilo kože ili kožne promjene, promjena boje kože, koža osjetljiva na sunčevu svjetlost, rana na koži, oticanje zbog prekomjernog nakupljanja vode, otečene žlijezde (otečeni limfni čvorovi), nevoljno drhtanje, tumor (nespecificiran).

Manje često prijavljene nuspojave: neuobičajeno ponašanje, emocionalni poremećaj, strah, noćne more, krvarenje iz sluznice koja oblaže unutarnju površinu kapaka, zamagljen vid, pospanost, nepodnošenje svjetla, svrbež očiju, bol lica, upaljene desni, osjećaj nelagode u prsištu, otežano disanje, infekcija pluća, osjećaj nelagode u nosu, upala pluća, piskanje u plućima, nizak krvni tlak, povećana jetra, bolne mjesečnice, svrbež analnog područja (dječje gliste ili askaridi), mjehuričasti pojasasti osip (herpes zoster), smanjena osjetljivost na dodir, grčevi mišića, bol u koži, bljedilo, ljuštenje kože, crvenilo, otekline.

Nuspojave kod trojne terapije

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Općenito: glavobolja; zimica, vrućica; mučnina; simptomi nalik gripi; osjećaj omaglice; nedostatak energije; nemogućnost spavanja; slabi tek; smanjenje tjelesne težine; nedostatak zraka

Usta, nos ili grlo: kašalj; suha usta; čudan okus

Koža i kosa: suha koža, svrbež, osip; ispadanje ili stanjivanje kose

Zglobovi i mišići: neuobičajena slabost; bolni, otečeni zglobovi; tupa bol u mišićima koja nije posljedica vježbanja

Želudac i crijeva: proljev; povraćanje

Psihičke bolesti: osjećaj tjeskobe; osjećaj duboke tuge ili bezvrijednosti (depresija); osjećaj razdražljivosti, napetosti i nemira

Krv: nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija), pad broja crvenih krvnih stanica – znakovi mogu obuhvaćati umor, glavobolje, nedostatak zraka u naporu; nizak broj neutrofila (neutropenija); mali broj bijelih krvnih stanica – znakovi mogu obuhvaćati češće infekcije nego obično - uključujući vrućicu, jaku zimicu, grlobolju ili vrijedove u ustima.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Općenito: tresavica; nesvjestica; otežano disanje; žeđ; poteškoće sa spavanjem; pulsirajuća glavobolja; opće loše osjećanje; osjećaj kao da se vrtite

Oči ili uši: suhe oči; zvonjenje u ušima; promjene vida

Usta, nos ili grlo: bol u ustima, zubobolja; bol pri gutanju; krvarenje iz nosa, začepljen nos; promjene osjeta mirisa; bolne uzdignute površine u ustima; osjećaj jake žeđi uz suha usta ili suhu kožu; oticanje štitnjače, vrata ili glasnica; smanjena aktivnost štitnjače; bol ili otekline u ustima, osjećaj žarenja jezika; osjećaj napetosti ili začepljenosti u nosu, obrazima i iza očiju – ponekad uz pulsirajuću bol, vrućicu ili začepljen nos (sinusitis)

Koža i kosa: bolni mjehurići obično nakon povišene temperature, trnci ili utrnulost kože; oslabljeni osjećaj ili osjet dodira; osip kože, mrljasti osip kože, crvenilo kože; crveni uzdignuti osip kože, ponekad s gnojnim mjehurićima; vruća, osjetljiva i crvena koža, ponekad uz vrućicu i zimicu; pojačano znojenje; kožna bolest sa zadebljalim crvenim mrljama na koži – često sa srebrnkastim ljuskama

Zglobovi i mišići: grčevi u mišićima; osjećaj umora, slabost mišića, osjećaj hladnoće; bol u leđima, bol u vratu, bol u rukama ili nogama

Želudac i crijeva: bol u trbuhu i na gornjoj desnoj strani trbuha ili leđa; osjećaj žarenja u želucu, nelagoda u želucu; nadutost, podrigivanje

Anus: vjetrovi; hemoroidi; otežana stolica (zatvor)

Mokraćni sustav: mokrenje češće nego uobičajeno

Spolni život: smanjena spolna želja; otežano postizanje ili održavanje erekcije

Psihičke bolesti: promjene raspoloženja, uznemirenost; gubitak pamćenja, poteškoće u koncentraciji

Prsni koš: otežano disanje; nelagoda u prsima, bol u prsima; osjećaj težine u prsima uz otežano disanje ili piskanje pri disanju

Srce ili cirkulacija: brzo ili nepravilno kucanje srca; visok ili nizak krvni tlak

Krv: smanjenje broja krvnih pločica – znakovi mogu obuhvaćati krvarenje ili neuobičajenu pojavu modrica; visoka razina šećera (glukoze) u krvi; visoka razina triglicerida u krvi; visoka razina mokraćne kiseline u krvi; kombinacija premalog broja krvnih pločica, crvenih krvnih stanica i bijelih krvnih stanica (pancitopenija); znatan pad broja neutrofila (agranulocitoza)

Manje česte (mogu se javiti se u do 1 na 100 osoba)

Općenito: ošamućenost, artritis; povećana sklonost krvarenju; otečene žlijezde u vratu, pod pazuhom ili u preponama; jaka žareća ili probadajuća bol; pojačana osjetljivost na svjetlost, zvukove, dodir ili na okus hrane; šećerna bolest

Oči ili uši: crvene oči; bol u oku; gluhoća; otežan sluh; oticanje oko vjeđa, pojačano suzenje; iscjedak iz uha ili oka; neuobičajen osjećaj oko očiju, crvena mrlja na bjeloočnici; žutilo bjeloočnica ili kože

Usta, nos ili grlo: promuklost, suho grlo ili usne; bol ili krvarenje iz desni; osjetljivi zubi ili zubobolja; otečen jezik, promjena boje jezika ili ranice na jeziku; mjehurići uz jezik; jaka bol pri gutanju; bol u prsima u blizini pluća; pojačana bol u prsima pri dubokom disanju; nekontrolirano izlučivanje sline, prekomjerna aktivnost štitnjače

Koža i kosa: koprivnjača; otvorene rane; nepodnošenje vrućine; zamjetno crvenilo lica; bljedilo lica; žutilo kože; osip izazvan sunčevim svjetlom; rane koje otežano zacjeljuju

Stopala ili šake ili noge ili ruke: osjećaj boli, utrnulosti, trnaca ili bockanja; krvni ugrušak u veni; osjećaj hladnoće u rukama ili nogama; bolna upala zglobova, najčešće u stopalu (giht)

Želudac i crijeva: bol u donjem dijelu trbuha; upala gušterače

Mokraćni sustav: bol pri mokrenju; žarenje pri mokrenju ili otežano mokrenje; ustajanje više puta noću radi mokrenja

Debelo crijevo ili anus: svrbež u analnom području; nemogućnost stolice ili promjena boje stolice; učestala stolica; krvarenje iz anusa

Spolni život: izostanak mjesečnice; jaka ili produljena mjesečnica; krvarenje iz maternice (tj. krvarenje koje traje više od 7 dana ili prekomjerno krvarenje u neredovitim intervalima ili češće nego inače, krvarenje u žena u menopauzi koje se javlja najmanje 6 mjeseci do godinu dana nakon prestanka mjesečnica)

Psihičke bolesti: ljutnja; neprijateljski stav ili ponašanje; prijeteće ponašanje; problemi sa

zloruporabom lijeka ili droga, neuobičajeno ponašanje; zbunjenost; razmišljanje o samoubojstvu; iznenadan intenzivan strah ili predosjećaj; osjećaj proganjanja; otežano rješavanje problema

Mišići: bol u kostima; lokalizirana bol ili bol koja se širi

Prsni koš: upala pluća

Srce i cirkulacija: neuobičajeno ili vrlo brzo kucanje srca; srčana bolest uzrokovana slabim protokom krvi u srcu

Krv: niska razina kalija u krvi; visoka razina kalcija u krvi

Rijetke (mogu se javiti se u do 1 na 1000 osoba)

Općenito: otežano disanje i gutanje; tumor štitnjače; infekcija krvi; oticanje ili kvržice u organima tijela; bolest koja dovodi do sve jače paralize mišića; bolest mozga – znakovi mogu obuhvaćati glavobolju i vrućicu, paralizu dijela tijela, ukočen vrat ili osjetljivost na svjetlost

Oči ili uši: bol u uhu

Koža i kosa: crvenilo kože; bakterijska infekcija kože

Želudac i crijeva: poteškoće pri probavljanju hrane; povraćanje krvi; povraćanje; proljev i jaka bol u gornjem desnom dijelu trbuha (abdomena)

Spolni život: smanjena količina sperme

Psihičke bolesti: promjene raspoloženja; osjećaj da Vam se život raspada; halucinacije (kada vidite, osjećate ili čujete stvari koje nisu stvarne); razmišljanje o samoubojstvu, pokušaj samoubojstva; osjećaj velike sreće (manija), a nakon toga osjećaj duboke tuge ili bezvrijednosti

Prsni koš: nedostatak zraka pri ležanju na ravnom; teška infekcija pluća poput upale pluća; oštra bol u prsima koja se pogoršava pri disanju; bol iza prsne kosti koja se može širiti u vrat i ramena

Krv ili cirkulacija: srčani udar; prestanak disanja, krvni ugrušak u nozi ili ruci, smanjen dotok krvi u dijelove mozga (npr. omaglica, dvostruke slike ili slabost na obje strane tijela)

Nepoznate (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Koža i kosa: težak osip, uz koji se mogu javiti vrućica, umor, oticanje lica ili limfnih žlijezda, povećan broj eozinofila (jedne vrste bijelih krvnih stanica), učinci na jetru, bubrege ili pluća (reakcija koja se naziva DRESS); ozbiljna kožna reakcija, uključujući nastanak mjehurića ili ljuštenje kože (reakcija koja se naziva Stevens-Johnsonovim sindromom).

3.6. Peginterferon alfa-2b (PegIntron, 50 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju)

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, Interferoni, ATK oznaka: L03AB10.

Mehanizam djelovanja

Interferoni u stanicama djeluju vezivanjem za specifične membranske receptore na površini stanice. Nakon što se veže za staničnu membranu, interferon započinje složeni slijed događaja unutar stanice koji uključuju i indukciju određenih enzima. Smatra se da je taj proces barem djelomično odgovoran za različite stanične odgovore na interferon, uključujući inhibiciju replikacije virusa u stanicama inficiranim virusom, supresiju stanične proliferacije te imunomodulirajuća djelovanja poput pojačanja fagocitne aktivnosti makrofaga i povećanja specifične citotoksičnosti limfocita za ciljne stanice. Pojedino ili sva ova djelovanja mogu pridonijeti terapijskim učincima interferona. Rekombinantni interferon alfa-2b također inhibira virusnu replikaciju in vitro i in vivo. Iako točan način protuvirusnog djelovanja rekombinantnog interferona alfa-2b nije poznat, čini se da on mijenja metabolizam stanice domaćina. Takvo djelovanje inhibira replikaciju virusa ili, ako do replikacije dođe, sprječava novonastale virione da napuste stanicu.

Terapijske indikacije

Odrasli (trojna terapija)

U kombinaciji s ribavirinom i boceprevirom indiciran je za liječenje kroničnog hepatitisa C genotipa 1 u odraslih bolesnika (18 godina i starijih) s kompenziranom bolešću jetre koji prethodno nisu bili liječeni ili nisu uspješno odgovorili na prethodno liječenje

Odrasli (dvojna terapija i monoterapija)

Indiciran je za liječenje odraslih bolesnika (18 godina i starijih) s kroničnim hepatitisom C koji imaju pozitivan nalaz RNK virusa hepatitisa C (HCV-RNK), uključujući bolesnike s kompenziranom cirozom i/ili klinički stabilnom istodobnom infekcijom HIV-om.

Indiciran je u kombinaciji s ribavirinom (dvojna terapija) za liječenje kroničnog hepatitisa u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, uključujući bolesnike s klinički stabilnom istodobnom infekcijom HIV-om te u odraslih bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na prethodno liječenje kombinacijom interferona alfa (pegiliranog ili nepegiliranog) i ribavirina ili na monoterapiju interferonom alfa.

Monoterapija interferonom je indicirana uglavnom kod nepodnošenja ribavirina ili kada je njegova primjena kontraindicirana.

Pedijatrijska populacija (dvojna terapija)

Indiciran u kombiniranom režimu s ribavirinom za liječenje djece u dobi od 3 i više godina te adolescenata koji imaju kronični hepatitis C, prethodno nisu bili liječeni, nemaju dekompenzaciju jetre i imaju pozitivan nalaz HCV-RNK. Kad se odlučuje da se liječenje ne odgađa do odrasle dobi, bitno je uzeti u obzir da je kombinirana terapija dovela do zastoja u rastu, koji u nekih bolesnika može biti ireverzibilan.

Doziranje i način primjene

Primjenjuje se supkutanom injekcijom jedanput na tjedan, a doza u odraslih ovisi o tome primjenjuje li se u kombiniranoj terapiji ili kao monoterapija. Dvojna terapija (PegIntron s ribavirinom): vrijedi za sve odrasle i pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 godine i starije. Trojna terapija (PegIntron s ribavirinom i boceprevirom): vrijedi za odrasle bolesnike s kroničnim hepatitisom C genotipa 1.

Odrasli – doza koju treba primijeniti

PegIntron 1,5 mikrograma/kg na tjedan u kombinaciji s ribavirin kapsulama. Potrebna doza od 1,5 µg/kg lijeka PegIntron koja će se primijeniti u kombinaciji s ribavirinom određuje se prema kategorijama tjelesne težine i odgovarajućim jačinama lijeka PegIntron. Ribavirin kapsule primjenjuju se peroralno svaki dan u dvije odvojene doze (ujutro i navečer), s hranom.

Odrasli – trajanje liječenja – bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni

Trojna terapija: prema uputama za lijek boceprevir.

Dvojna terapija: Predvidljivost trajnog virološkog odgovora – bolesnici zaraženi virusom genotipa 1 koji nisu uspjeli postići nemjerljivu HCV-RNK ili pokazati odgovarajući virološki odgovor u 4. ili 12. tjednu, imaju vrlo malu vjerojatnost da će postići trajan virološki odgovor te treba razmotriti obustavu liječenja. Trajanje terapije treba prilagoditi prema genotipu HCV i odgovoru pojedinog pacijenta.

Odrasli – trajanje liječenja - istodobna infekcija HCV-om i HIV-om

Dvojna terapija: Preporučeno trajanje liječenja za bolesnike s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om iznosi 48 tjedana dvojne terapije, bez obzira na genotip.

Odrasli – trajanje liječenja – ponovljeno liječenje

Trojna terapija: prema uputama za lijek boceprevir.

Dvojna terapija: Predvidljivost trajnog virološkog odgovora – svi bolesnici, bez obzira na genotip, u kojih su HCV-RNK u serumu bile ispod granice detekcije u 12. tjednu, trebaju primiti dvojni terapiju u trajanju od 48 tjedana. Bolesnici u kojih se liječenje ponovilo, a nisu postigli virološki odgovor (tj. HCV-RNK ispod granice detekcije) u 12. tjednu, vjerojatno neće postići trajan virološki odgovor nakon 48 tjedana liječenja

Pedijatrijska populacija (samo dvojna terapija) – doza koju treba primijeniti

Za djecu u dobi od 3 i više godina i adolescente doziranje lijeka PegIntron se određuje prema tjelesnoj površini, a ribavirina prema tjelesnoj težini. Preporučena doza lijeka PegIntron je 60 µg/m² na tjedan, primijenjena supkutano u kombinaciji s 15 mg/kg na dan ribavirina, primijenjenog peroralno, uz obrok, u dvije odvojene doze (ujutro i navečer).

Pedijatrijska populacija (samo dvojna terapija) – trajanje liječenja

Genotip 1: Preporučeno trajanje liječenja dvojnou terapijom je godinu dana.

Genotipovi 2 ili 3: Preporučeno trajanje liječenja dvojnou terapijom je 24 tjedna.

Genotip 4: Samo je petero djece i adolescenata s genotipom 4 liječeno u kliničkom ispitivanju kombinacije PegIntron/ribavirin. Preporučeno trajanje liječenja dvojnou terapijom je godinu dana.

PegIntron u monoterapiji – odrasli

Doza koju treba primijeniti: 0,5 ili 1,0 µg/kg na tjedan. Najmanja dostupna jačina lijeka PegIntron je 50 µg/0,5 ml pa se u bolesnika kojima je propisana doza od 0,5 µg/kg na tjedan volumen doze mora prilagoditi. Monoterapija lijekom PegIntron nije ispitivana u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om.

Trajanje liječenja

U bolesnika koji su pokazali virološki odgovor u 12. tjednu, liječenje treba nastaviti još najmanje tri mjeseca (tj. ukupno šest mjeseci). Odluku o produljenju liječenja na godinu dana treba temeljiti na prognostičkim čimbenicima (npr. genotip, dob > 40 godina, muški spol, premoštavajuća fibroza).

Prilagođavanje doze za sve bolesnike (monoterapija i kombinirana terapija)

Ako tijekom liječenja lijekom PegIntron u monoterapiji ili kombiniranoj terapiji nastupe teške nuspojave ili poremećaji laboratorijskih nalaza, doza lijeka PegIntron i/ili ribavirina mora se na odgovarajući način prilagoditi dok se nuspojave ne povuku. Ne preporučuje se smanjivati dozu boceprevira. Boceprevir se ne smije primijeniti bez lijeka PegIntron i ribavirina.

Budući da pridržavanje preporučenih doza može biti važno za ishod liječenja, potrebno je održavati dozu lijeka PegIntron i ribavirina što bliže preporučenoj standardnoj dozi. U kliničkim ispitivanjima utvrđene su smjernice za prilagodbu doze.

Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, bilo koji interferon ili neku od pomoćnih tvari; teška srčana bolest u anamnezi, uključujući nestabilnu ili nekontroliranu srčanu bolest u prethodnih šest mjeseci teške, iscrpljujuće bolesti; autoimuni hepatitis ili autoimuna bolest u anamnezi; teški poremećaj funkcije jetre ili dekompenzirana ciroza jetre; postojeća bolest štitnjače, osim ako se može kontrolirati konvencionalnom terapijom; epilepsija i/ili ugrožena funkcija središnjeg živčanog sustava (SŽS); bolesnici istodobno zaraženi HCV-om i HIV-om koji imaju cirozu i Child-Pugh rezultat ≥ 6 ; kombinirana primjena lijeka PegIntron i telbivudina;
Pedijatrijska populacija: postojeće ili u anamnezi teško psihijatrijsko stanje, osobito teška depresija, suicidalne misli ili pokušaj samoubojstva

Kombinirana terapija: prema uputi za lijek ribavirin i boceprevir ako će se PegIntron primjenjivati u kombiniranom liječenju u bolesnika s kroničnim hepatitisom C

Posebna upozorenja i mjere opreza: Psihijatrijski poremećaji i bolesti središnjeg živčanog sustava (SŽS); Rast i razvoj (djeca i adolescenti); Akutna preosjetljivost; Kardiovaskularni sustav; Jetrena funkcija; Pireksija; Hidratacija; Promjene na plućima; Autoimuna bolest; Očne promjene; Poremećaji štitnjače; Metabolički poremećaji; Istodobna infekcija HCV-om i HIV-om; Bolesti zuba i parodonta; Primatelji presatka organa; Ostalo; Laboratorijske pretrage; Dugotrajna monoterapija održavanja; Važne informacije o nekim sastojcima lijeka PegIntron.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Primjena lijeka PegIntron u plodnih žena preporučuje se samo ako tijekom liječenja koriste učinkovitu kontracepciju. Potreban je izniman oprez kako bi se izbjegla trudnoća u žena koje primaju PegIntron u kombinaciji s ribavirinom kao i u partnerica muških bolesnika koji se liječe lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom. Nema odgovarajućih podataka o primjeni interferona alfa-2b u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Kad se primjenjuje u trudnoći, ribavirin uzrokuje ozbiljne prirodene anomalije te je stoga liječenje ribavirinom u trudnica kontraindicirano. Nije poznato izlučuju li se sastojci ovog lijeka u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti razvoja nuspojava u dojenčadi, dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja. Nema dostupnih podataka o mogućim učincima liječenja lijekom PegIntron na plodnost muškaraca ili žena.

Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike koji tijekom liječenja lijekom PegIntron osjete umor, somnolenciju ili konfuziju treba upozoriti da izbjegavaju upravljanje motornim vozilima i rad sa strojevima.

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli

Trojna terapija: prema Sažetku opisa svojstava lijeka za boceprevir.

Dvojna terapija i monoterapija: Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima, povezane s liječenjem lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom u odraslih bolesnika i opažene u više od polovice ispitanika, bile su umor, glavobolja i reakcije na mjestu injiciranja. Ostale nuspojave prijavljene u više od 25% ispitanika uključivale su mučninu, zimicu, nesanicu, anemiju, pireksiju, mialgiju, asteniju, bol, alopeciju, anoreksiju,

gubitak tjelesne težine, depresiju, osip i razdražljivost. Najčešće prijavljene nuspojave bile su uglavnom blagog do umjerenog intenziteta i mogle su se zbrinuti bez potrebe za prilagođavanjem doze ili obustavom liječenja. Umor, alopecija, pruritus, mučnina, anoreksija, gubitak tjelesne težine, razdražljivost i nesаница javljaju se zamjetno rjeđe u bolesnika liječenih lijekom PegIntron u monoterapiji u odnosu na bolesnike liječene kombiniranom terapijom.

Opis odabranih nuspojava u odraslih osoba

U većini su slučajeva neutropenija i trombocitopenija bile blagog intenziteta (SZO stupanj 1 ili 2). Bilo je slučajeva teže neutropenije u bolesnika liječenih preporučenim dozama lijeka PegIntron u kombinaciji s ribavirinom (SZO stupnja 3 u 39 od 186 bolesnika [21%] i SZO stupnja 4 u 13 od 186 bolesnika [7%]).

U jednom su kliničkom ispitivanju prijavljeni po život opasni psihijatrijski događaji u približno 1,2% bolesnika liječenih lijekom PegIntron ili interferonom alfa-2b u kombinaciji s ribavirinom. Ti su događaji uključivali suicidalne misli i pokušaj suicida.

Kardiomiopatija, koja se može povući nakon obustave interferona alfa, prijavljena je rijetko u bolesnika u kojih nije bilo utvrđeno postojanje srčane bolesti.

Oftalmološki poremećaji koji su rijetko prijavljeni kod primjene alfa interferona obuhvaćaju retinopatije (uključujući makularni edem), retinalna krvarenja, okluziju retinalne arterije ili vene, retinalne eksudate, gubitak oštrine vida ili vidnog polja, optički neuritis i edem papile.

Kod primjene alfa interferona prijavljen je širok raspon različitih autoimunih bolesti i bolesti posredovanih imunološkim sustavom, uključujući poremećaje štitnjače, sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis (novonastali ili pogoršanje postojećeg), idiopatsku i trombocitnu trombocitopeničnu purpuru, vaskulitis te neuropatije uključujući mononeuropatije i sindrom Vogt-Koyanagi-Harada.

Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

U bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji su primali PegIntron u kombinaciji s ribavirinom ostali neželjeni učinci (koji nisu prijavljeni u bolesnika inficiranih samo jednim virusom) prijavljeni u većim kliničkim ispitivanjima s učestalošću od > 5% uključuju: oralnu kandidijazu (14%), stečenu lipodistrofiju (13%), smanjen broj CD4 limfocita (8%), oslabljen tek (8%), povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze (9%), bol u leđima (5%), povišene vrijednosti amilaze u krvi (6%), povišene vrijednosti mliječne kiseline u krvi (5%), citolitički hepatitis (6%), povišene vrijednosti lipaze (6%) i bol u udovima (6%).

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju sa 107 djece i adolescenata (3 do 17 godina) liječenih kombiniranom terapijom lijekom PegIntron i ribavirinom bilo je potrebno prilagoditi dozu u 25% bolesnika, najčešće zbog anemije, neutropenije i gubitka tjelesne težine. Profil nuspojava u djece i adolescenata općenito je bio sličan onom zabilježenom u odraslih bolesnika, uz problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoj u rastu. Tijekom kombinirane terapije lijekom PegIntron i ribavirinom u razdoblju do 48 tjedana zabilježen je zastoj u rastu, koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom visinom (vidjeti dio 4.4). Gubitak težine i zastoj u rastu su tijekom liječenja bili vrlo česti (na kraju liječenja zabilježeno je prosječno smanjenje od 15 percentila za težinu i 8 percentila za visinu u odnosu na početne vrijednosti), a brzina rasta je bila usporena (70% bolesnika ispod 3. percentile).

U fazi liječenja u sklopu ovoga ispitivanja nuspojave koje su se najčešće pojavljivale u svih ispitanika bile su pireksija (80%), glavobolja (62%), neutropenija (33%), umor (30%), anoreksija (29%) i eritem na mjestu injiciranja (29%). Samo je 1 ispitanik prekinuo liječenje zbog nuspojave (trombocitopenije). Većina nuspojave prijavljenih u ispitivanju bila je blagog do umjerenog intenziteta. Teške nuspojave prijavljene su u 7% svih ispitanika (8/107) i uključivale su bol na mjestu injiciranja (1%), bol u udovima (1%), glavobolju (1%),

neutropeniju (1%) i pireksiju (4%). Važne nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja u ovoj populaciji bolesnika su nervoza (8%), agresivnost (3%), ljutnja (2%), depresija/depresivno raspoloženje (4%) i hipotireoza (3%), a 5 je ispitanika uzimalo levotiroksin za liječenje hipotireoze/povišenih razina TSH-a.

Opis odabranih nuspojava u djece i adolescenata

Promjene u laboratorijskim vrijednostima u kliničkom ispitivanju kombinacije PegIntron/ribavirin bile su većinom blage ili umjerene. Smanjenje razine hemoglobina, bijelih krvnih stanica, trombocita i neutrofila te povišenje razine bilirubina mogu zahtijevati smanjivanje doze ili trajnu obustavu liječenja (vidjeti dio 4.2). Iako su u nekih bolesnika liječenih lijekom PegIntron u kombinaciji s ribavirinom tijekom kliničkog ispitivanja opažene promjene laboratorijskih vrijednosti, te su se vrijednosti vratile na početnu razinu unutar nekoliko tjedana od prestanka terapije.

3.7. Peginterferon alfa-2a (Pegasys, 180 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici)

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, interferoni

Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar, peginterferon alfa-2a, kovalentni je spoj proteina interferona alfa-2a proizvedenog rekombinantnom DNK tehnologijom iz *Escherichia coli* s bis-[monometoksi-polietilen-glikolom]. Djeluje antivirusno i antiproliferativno *in vitro*.

Terapijske indikacije

Kronični hepatitis B

Pegasys je indiciran u liječenju kroničnog hepatitisa B pozitivnog na antigen ovojnice virusa hepatitisa B (HBeAg-pozitivnog) ili HBeAg-negativnog, u odraslih bolesnika s kompenziranom bolešću jetre i dokazom replikacije virusa, povećanom razinom ALT-a i histološki dokazanom upalom jetre i/ili fibrozom.

Kronični hepatitis C

Odrasli bolesnici

Pegasys je indiciran u kombinaciji s drugim lijekovima, za liječenje kroničnog hepatitisa C u bolesnika s kompenziranom bolesti jetre.

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 5 godina i stariji:

Pegasys je u kombinaciji s ribavirinom indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C u djece i adolescenata u dobi od 5 ili više godina koji prethodno nisu bili liječeni i koji imaju pozitivan nalaz HCV RNK u serumu.

Doziranje i način primjene

Liječenje smije započeti samo liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika s hepatitisom B ili C.

Kronični hepatitis B – odrasli bolesnici

Preporučena doza i trajanje liječenja lijekom Pegasys kako HBeAg-pozitivnog tako i HBeAg-negativnog kroničnog hepatitisa B iznosi 180 mikrograma jedanput tjedno tijekom 48 tjedana, primijenjenog supkutano u predjelu trbuha ili bedra.

Monoterapija za hepatitis C treba biti razmatrana samo u slučajevima kada postoje kontraindikacije za primjenu drugih lijekova.

Kronični hepatitis C – kod odraslih bolesnika koji po prvi puta započinju liječenje

Preporučena doza za Pegasys je 180 mikrograma jedanput tjedno, supkutano u predjelu trbuha ili bedra u kombinaciji s peroralno primijenjenim ribavirinom ili kao monoterapija.

Trajanje liječenja – dvojna terapija lijekom Pegasys i ribavirinom

Trajanje kombiniranoga liječenja kroničnoga hepatitisa C lijekom Pegasys i ribavirinom ovisi o genotipu i količini virusa.

Dokazano je da se kao pokazatelj trajnog odgovora javlja rani virološki odgovor do 12. tjedna, definiran kao smanjenje količine virusa za 2 log ili nemjerljiva razina HCV RNK.

Kada je zbog umjerenih do jakih nuspojava (kliničkih i/ili laboratorijskih) potrebno prilagoditi početnu dozu, njezino smanjenje na 135 mikrograma uglavnom je dovoljno za odrasle bolesnike. U nekim je slučajevima, međutim, potrebno smanjenje doze na 90 mikrograma odnosno 45 mikrograma.

Kontraindikacije: preosjetljivost na djelatnu tvar, alfa interferone ili neku od pomoćnih tvari navedenih udijelu; autoimuni hepatitis; teško oštećenje funkcije jetre ili dekompenzirana ciroza jetre; prethodna teška bolest srca uključujući nestabilnu ili nekontroliranu bolest srca u prethodnih šest mjeseci; bolesnici koinficirani HIV-om i HCV-om s cirozom i Child-Pugh indeksom ≥ 6 , osim ako se radi o indirektnoj hiperbilirubinemiji uzrokovanoj lijekovima kao što su atazanavir i indinavir; kombinacija lijeka Pegasys i telbivudina; novorođenčad i mala djeca do 3 godine starosti zbog pomoćne tvari benzilni alkohol; u pedijatrijskih bolesnika postojeće ili teško psihijatrijsko stanje u anamnezi, osobito teškad epresija, suicidalne ideje ili pokušaj samoubojstva.

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Psihijatrijski poremećaji i središnji živčani sustav (SZS): depresija, samoubilačke sklonosti i pokušaji samoubojstva, agresivno ponašanje (ponekad usmjereno prema drugima kao pomisao na ubojstvo), bipolarni poremećaji, manija, konfuzija i promjene mentalnog stanja. Primjena lijeka Pegasys u djece i adolescenata s postojećim ili teškim psihijatrijskim stanjima u anamnezi je kontraindicirana. Bolesnici zaraženi HCV-om koji istodobno uzimaju sredstva ovisnosti (alkohol, kanabis i sl.) izloženi su povećanom riziku za razvoj psihijatrijskih poremećaja ili pogoršanje postojećih psihijatrijskih poremećaja kad se liječe interferonom alfa. *Rast i razvoj (djeca i adolescenti):* u bolesnika u dobi od 5 do 17 godina, često je smanjenje tjelesne težine i zastoj u rastu.

Trudnoća i dojenje Podataka o učincima peginterferona alfa-2a na *plodnost žena, trudnoći i dojenje* su ograničeni.

Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pegasys malo ili umjereno utječe na *sposobnost upravljanja vozilima* i rada sa strojevima. Bolesnike sa simptomima omaglice, konfuzije, pospanosti ili zamora treba upozoriti da ne voze odnosno da ne upravljaju strojevima.

Prije početka, ali i tijekom, liječenja lijekom Pegasys, za sve se bolesnike preporučuju standardne hematološke i biokemijske laboratorijske pretrage.

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su: gubitak apetita, glavobolja, nesanica, iritabilnost, depresija, anksioznost, vrtoglavica, loša koncentracija, dispneja, kašalj, mučnina, dijareja, abdominalna bol, alopecija, dermatitis, pruritus, suha koža, mijalgija, artralgiya, umor, astenija, pireksija.

4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života (13-34)

4.1. Sustavni pregledi kliničke učinkovitosti i sigurnosti (engl. Systematic Review, SR)

Yang i sur. 2015. meta-analizom 8 randomiziranih kontroliranih ispitivanja faze III koji su uključili bolesnike s kroničnim hepatitisom C genotipa 1-4 liječenih **sofosbuvikom** pokazali su SVR12 od 74.3% u usporedbi 66.7%, $p < 0.05$ kada je umjesto peginterferona, uz ribavirin primijenjen sofosbuvir. Kada je sofosbuvir dodan peginterferonu i ribavirinu SVR12 bio je 90.8% u usporedbi s bolesnicima liječenih samo peginterferonom i ribavirinom, 66.7%, $p < 0.0001$. Tzv. Odds ratio, OR za SVR12 bio je 3.66 (95% CI 3.00-4.46) uz liječenje sofosbuvikom u usporedbi s liječenjem samo peginterferonom i ribavirinom. Neželjeni događaji u skupini liječenih sofosbuvikom javili su se kod 83.61% bolesnika, a u skupini liječenih bez sofosbuvira kod 87.22% bolesnika. Autori su zaključili da je liječenje sofosbuvikom učinkovito i sigurno kod bolesnika s HCV genotipom 1-4.

Bansal i sur. 2015., objavili su rezultate sustavnog pregleda i meta-analize **oralne terapije kroničnog hepatitisa C, s ili bez peginterferona alfa 2a, i/ili ribavirina**, kod bolesnika s **HCV genotipom 1**. Pretraživanje literature na engleskom jeziku učinjeno je u razdoblju od siječnja 1975. do travnja 2014. Od 134 studije, 23 randomizirana kontrolirana ispitivanja faze II, III ili IV uključena su u analizu (Tablica 4.1.1). Podatci o kliničkoj učinkovitosti i sigurnosti analizirani su prema podgrupama 1) bolesnici **liječeni peginterferonom i ribavirinom**; 2) liječeni 1. generacijom inhibitora proteaze **telaprevikom ili boceprevikom u kombinaciji s peginterferonom i ribavirinom**; 3) liječeni 2. generacijom inhibitora proteaze (**sofosbuvir, simeprevir, ledipasvir, daklatasvir**) u kombinaciji s ribavirinom, bez peginterferona ili s dva lijeka 2. generacije u kombinaciji s ribavirinom, bez peginterferona; 5) liječenih s dva lijeka 2. generacije bez peginterferona i ribavirina. Broj uključenih bolesnika kretao se od 40 do 1097, a ukupan broj bolesnika bio je 9354, od toga 62% muškaraca i 11% bolesnika s cirozom jetre. Prosječna dob bolesnika bila je 50 godina, a indeks mase 27.

Prethodno neliječeni bolesnici

SVR nakon 24 tjedna liječenja peginterferonom i ribavirinom imalo je samo 49.4% bolesnika (CI 42.7%-56.2%), uz visok postotak ozbiljnih neželjenih događaja 10.1 (7.2%-14.0%) i prekida terapije, 9 (5.3%-14.9%).

Dodatak boceprevira ili telaprevira povećava SVR na 74.5% (67.8%-80.2%), uz i dalje visok postotak ozbiljnih neželjenih događaja 9.4% (6.7%-13.0%) i prekida terapije 11.9% (6.5%-20.7%).

Liječenje s dva lijeka 2. generacije pokazalo je visok SVR, 90.3% (81.6%-94.4%), manje ozbiljnih nuspojava, 5.4% (1.9%-12.5%) i prekida liječenja, 2.5% (1.1%-5.4%).

Oralna terapija

Ova skupina uključila je bolesnike liječene inhibitorima proteaze s ili bez ribavirina. Lijekovi 2. generacije (sofosbuvir, simeprevir, ledipasvir) s ribavirinom (jedan inhibitor proteaze ili kombinacija dva inhibitora proteaze) pokazala su SVR od 92.3% (82.9%-96.7%), uz niski postotak ozbiljnih neželjenih događaja, 3.1% (1.3%-6.8%) i prekida liječenja, 0.9% (0.3%-2.6%).

Kombinacija dva inhibitora proteaze bez ribavirina dovela je do SVR od 96.4% (93.6%-98.0%), uz niski postotak ozbiljnih neželjenih događaja, 1.9 (0.6%-5.7%) i prekida liječenja, 0.9% (0.3%-2.7%).

Usporedbom s ili bez ribavirina pokazano je da dodatak ribavirina ne utječe jako na SVR, ali povećava nastanak ozbiljnih neželjenih događaja.

Prethodno liječeni bolesnici

Bolesnici koji nisu odgovorili na liječenje kombinacijom peginterferona i ribavirina, ponovnim istim liječenjem dovode do vrlo male stope izliječenja, SVR 18.5% (15.2%-22.4%), s ozbiljnim neželjenim događajima od 7.9% (5.5%-11.3%) i prekidom liječenja 3.5% (2.1%-5.7%).

Dodatak boceprevira ili telaprevira povećava SVR na 62.6% (55.9%-68.7%), uz i dalje visok postotak ozbiljnih neželjenih događaja 13.7% (11.3%-16.5%) i prekida terapije (9.8%-15.8%). Kombinacija dva inhibitora proteaze pokazala je SVR od 95.9% (91.5%-98.1%), ozbiljne neželjene događaje, 6.8 (1.1%-12.8%) i prekid liječenja, 1.9 (0.5%-7.1%).

Oralna terapija

Lijekovi 2. generacije (sofosbuvir, simeprevir, ledipasvir) s ribavirinom (jedan inhibitor proteaze ili kombinacija dva inhibitora proteaze) doveli su do SVR od 95.9% (91.5%-98.1%), neželjenih događaja 3.3 (1.1%-9.9%) i prekida liječenja, 1.9% (0.5%-7.1%).

Kombinacija dva inhibitora proteaze bez ribavirina dovela je do SVR od 94.1% (88.9%-97.0%) uz niski postotak ozbiljnih neželjenih događaja, 2.3% (0.6%-8.8%) i prekida liječenja, 1.4% (0.3%-6.5%).

Veća učinkovitost i sigurnost inhibitora proteaze povezana je i s porastom troškova (\$6000 uz jedan inhibitor proteaze, oko \$12000 s dva inhibitora proteaze u usporedbi s \$900 za primjenu P + R tjedno).

Regimen	Type	n	SVR (%)	SAE (%)	DDR (5)	Cost/wk \$	Cost/SVR \$
P+R	Naive	14	49.4 (42.7-56.2)	10.1 (7.2-14.0)	9 (5.3-14.9)	900	87449
P+R	NR	5	18.5 (15.2-22.4)	7.9 (5.5-11.3)	3.5 (2.1-5.7)	900	233514
TEL or BOC based with P/R	Naive	8	74.5 (67.8-80.2)	9.4 (6.7-13.0)	11.9 (6.5-20.7)	2300	148188
TEL or BOC based with P/R	NR	4	62.6 (55.9-68.7)	13.7 (11.3-16.5)	12.5 (9.8-15.8)	2300	176358
SOF or SIM based with P/R	Naive	9	90.3 (83.6-94.4)	5.4 (1.9-12.5)	2.5 (1.1-5.4)	6900	91694
SOF or SIM based with P/R	NR	4	95.9 (91.5-98.1)	6.8 (1.1-12.8)	1.9 (0.5-7.1)	6900	86340
DAA + R	Naive	5	92.3 (82.9-96.7)	3.1 (1.3-6.8)	0.9 (0.3-2.6)	12200	158613
DAA + R	NR	4	95.9 (91.5-98.1)	3.3 (1.1-9.9)	1.9 (0.5-7.1)	12200	152659
2 DAA, No P/R	Naive	4	96.4 (93.6-98.0)	1.9 (0.6-5.7)	0.9 (0.3-2.7)	12200	149378
2 DAA, No P/R	NR	3	94.1 (88.9-97.0)	2.3 (0.6-8.8)	1.4 (0.3-6.5)	12200	153029

DAA: Direct acting antivirals; P: Peg interferon; R: Ribavirin; TEL: Telaprevir; BOC: Boceprevir; SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; NR: Non-responders; SVR: Sustained viral response; SAE: Serious adverse events; DDR: Drug discontinuation rate.

Tablica 4.1.1. Studije uključene u sustavni pregled i meta-analizu

Afdhal N , Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. <i>N Engl J Med</i> 2014; 370 : 1483-14
Afdhal N , Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT,

McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. <i>N Engl J Med</i> 2014; 370 : 1889-1898
Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. <i>N Engl J Med</i> 2011; 364 : 1207-1217
Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourlière M, Hezode C, Vierling JM, Bacon BR, Niederau C, Sherman M, Goteti V, Sings HL, Barnard RO, Howe JA, Pedicone LD, Burroughs MH, Brass CA, Albrecht JK, Poordad F. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2013; 11 : 81-87.
Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, Marcellin P, Manns M, Nikitin I, Poordad F, Sherman M, Zeuzem S, Scott J, Gilles L, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Beumont-Mauviel M. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. <i>Hepatology</i> 2013; 58 :1918-1929
Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. <i>N Engl J Med</i> 2009; 360 : 1839-1850
Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. <i>N Engl J Med</i> 2011; 364 : 2405-2416
Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, Schiff E, Ghalib R, Ryan M, Rustgi V, Chojkier M, Herring R, Di Bisceglie AM, Pockros PJ, Subramanian GM, An D, Svarovskaia E, Hyland RH, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Pound D, Fried MW. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. <i>N Engl J Med</i> 2014; 370 : 1879-1888
Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, Bernstein DE, Afdhal N, Vierling JM, Gordon SC, Anderson JK, Hyland RH, Dvory-Sobol H, An D, Hindes RG, Albanis E, Symonds WT, Berrey MM, Nelson DR, Jacobson IM. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. <i>Lancet</i> 2013; 381 : 2100-2107
Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. <i>J Hepatol</i> 2012; 56 : 78-84
Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, Galati JS, Gordon SC, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson FH, Jacobson IM, Rubin R, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Chaudhri E, Albrecht JK. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. <i>Lancet</i> 2010; 376 : 705-716
Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. <i>N Engl J Med</i> 2013; 368 : 1878-1887
Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. <i>Lancet</i> 2014; 383 : 515-523
Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, Dreth JP, Serfaty L, De Backer K, Van Heeswijk R, Luo D, Picchio G, Beumont M. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. <i>Gastroenterology</i> 2011; 140 : 459-468.
McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. <i>N Engl J Med</i> 2009; 360 : 1827-1838
McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, Zeuzem S, Reesink HW, Garg J, Bsharat M, George S, Kauffman RS, Adda N, Di Bisceglie AM. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. <i>N Engl J Med</i> 2010; 362 : 1292-1303
Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, Sneller M, Kohli A, Barrett L, Proschan M, Herrmann E, Shivakumar B, Gu W, Kwan R, Teferi G, Talwani R, Silk R, Kotb C, Wroblewski S, Fishbein D, Dewar R, Highbarger H, Zhang X, Kleiner D, Wood BJ, Chavez J, Symonds WT, Subramanian M, McHutchison J, Polis MA, Fauci AS, Masur H, Kottlilil S. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. <i>JAMA</i> 2013; 310 : 804-811
Pearlman BL, Ehleben C. Hepatitis C genotype 1 virus with low viral load and rapid virologic response to peginterferon/ribavirin obviates a protease inhibitor. <i>Hepatology</i> 2014; 59 : 71-77
Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. Boceprevir for untreated chronic HCV

genotype 1 infection. <i>N Engl J Med</i> 2011; 364 : 1195-1206
Rodríguez-Torres M. Sofosbuvir (GS-7977), a pan-genotype, direct-acting antiviral for hepatitis C virus infection. <i>Expert Rev Anti Infect Ther</i> 2013; 11 : 1269-1279
Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. <i>N Engl J Med</i> 2011; 365 : 1014-1024
Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. <i>N Engl J Med</i> 2011; 364 : 2417-2428
Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, Hezode C, Hirschfield GM, Jacobson I, Nikitin I, Pockros PJ, Poordad F, Scott J, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. <i>Gastroenterology</i> 2014; 146 :430-41

Kohli i sur. 2014., objavili su rezultate sustavnog pregleda liječenja kroničnog hepatitisa C. Pretraživanje literature na engleskom jeziku učinjeno je u razdoblju od siječnja 2009. do 30. svibnja 2014. 41 randomizirano kontrolirano ispitivanje faze II, III ili IV uključeno je u analizu, s ukupno 19063 odraslih bolesnika. Bolesnici s HCV **genotipom 1** čine 60-75% HCV infekcije u SAD-u. Bolesnike s navedenim genotipom teže je izliječiti nego bolesnike s genotipom 2 ili 3. Bolesnici s HCV genotipom 1 trebaju dobiti liječenje **sofosbuvir + peginterferon + ribavirin** zbog kraćeg trajanja liječenja i većeg SVR (89%-90%). Alternativna terapija je **simeprevir + peg interferon + ribavirin** za bolesnike HCV genotipe 1 (SVR, 79%-86%). Bolesnici s HCV **genotipom 2 i 3** (20-29% populacije s HCV infekcijom u SAD) trebaju biti liječeni sa **sofosbuvinom + ribavirinom** (SVR za genotip 2, 12 tjedana liječenja: 82%-93%; SVR za genotip 3, 24 tjedana liječenja, 80%-95%). Bolesnici s HIV koinfekcijom i bolesnici s dekompenziranom cirozom trebaju biti liječeni kao i bolesnici s HCV.

Koff, 2014., literaturnim pregledom (do 15 studenog 2014.) učinkovitosti i sigurnosti sofosbuvira u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C, ukazao je na visoku **učinkovitost sofosbuvira u dozi 400 mg dnevno, uz peginterferon i ribavirin, u genotipu 1** nakon 12 tjedana liječenja (SVR oko 90%), s nešto manjom učinkovitosti kog genotipa 1b i bolesnika s cirozom jetre. Kod **genotipa 2**, sofosbuvir i ribavirin kroz 12 tjedana pokazali su visok SVR od 90%, za razliku od **genotipa 3**, pogotovo kod bolesnika s cirozom jetre.

4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs) i nerandomizirana, nekontrolirana klinička ispitivanja

Klinička učinkovitost i sigurnost

Lawitz i sur. 2013. objavili su rezultate FISSION kliničkog ispitivanja: randomizirano, otvoreno ispitivanje, faze III, kod pacijenata koji nisu prethodno primali terapiju koje je procjenjivalo liječenje sofosbuvinom (400 mg jednom dnevno) i ribavirinom (doza prilagođena težini pacijenta: 1000 mg za osobe čija je težina <75 kg i 1200 mg za osobe čija je težina > 75 kg) u trajanju od 12 tjedana u usporedbi s liječenjem peginterferonom alfa 2a (180 µg subkutano jednom tjedno) i ribavirinom (400 mg dva puta dnevno) u trajanju od 24 tjedna. Ispitanici su stratificirani prema cirozi (prisutna ili ne), genotipu (2 ili 3) i početnoj razini HCV RNA. Ispitivanjem nije dokazana inferiornost sofosbuvira i ribavirina nad peginterferonom i ribavirinom. Razlika u ukupnoj stopi stalnog virološkog odgovora između skupina iznosila je 0.3 %.

Rezultati SVR12 prema genotipu i prisutnosti ciroze

	Liječenje	SVR12 Ukupno	SVR12 Bez Ciroze	SVR12 Ciroza
Svi pacijenti	SOF+RBV 12 tj.	67%	72%	46%
	PEG + RBV 24 tj.	67%	74%	38%
Genotip 2	SOF+RBV 12 tj.	94%	97%	83%
	PEG + RBV 24 tj.	78%	82%	62%
Genotip 3	SOF+RBV 12 tj.	56%	61%	34%
	PEG + RBV 24 tj.	62%	71%	30%

Jacobson i sur. 2013. objavili su rezultate kliničkog ispitivanja faze III, POSITRON: randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje pacijenta koji nisu podnosili, nisu pogodni ili nisu pristali na liječenje interferonom koje je uključivalo liječenje s 400 mg sofosbuvira jednom dnevno uz dozu ribavirina prilagođenu težini pacijenta ili placebo u trajanju od 12 tjedana. Ispitanici su randomizirani u omjeru 3:1 i stratificirani s obzirom na prisutnost ili odsutnost ciroze.

Rezultati SVR12 prema genotipu i prisutnosti ciroze

	Liječenje	SVR12 Ukupno	SVR12 Bez ciroze	SVR12 Ciroza
Svi pacijenti	SOF+RBV 12 tj.	78%	81%	61%
Genotip 2	SOF+RBV 12 tj.	93%	92%	94%
Genotip 3	SOF+RBV 12 tj.	61%	68%	21%

Jacobson i sur. 2013. objavili su rezultate kliničkog ispitivanja faze III, FUSION: randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kod pacijenata koji nisu postigli odgovor na prethodno liječenje interferonom koje je uključivalo liječenje s 400 mg sofosbuvira jednom tjedno uz dozu ribavirina prilagođenu ovisno o težini pacijenta u trajanju od 12 tjedana nakon koje je uslijedilo primanje placeba 4 tjedna ili 400 mg sofosbuvira jednom tjedno uz dozu ribavirina prilagođenu ovisno o težini pacijenta u trajanju od 16 tjedana. Ispitanici su bili randomizirani u omjeru 1:1 i stratificirani prema cirozi i genotipu.

Rezultati SVR12 prema genotipu i prisutnosti ciroze

	Liječenje	SVR12 Ukupno	SVR12 Bez Ciroze	SVR12 Ciroza
Svi pacijenti	SOF+RBV 12 tj.	50%	60%	31%
	SOF + RBV 16 tj.	71%	74%	66%
Genotip 2	SOF+RBV 12 tj.	82%	90%	60%
	SOF + RBV 16 tj.	89%	92%	78%
Genotip 3	SOF+RBV 12 tj.	30%	37%	19%
	SOF + RBV 16 tj.	62%	62%	61%

Zeuzem i sur. 2013. objavili su rezultate kliničkog ispitivanja faze III, VALENCE: randomizirano ispitivanje koje je uključivalo pacijente koji nisu prethodno liječeni i pacijente koji su prethodno bili podvrgnuti liječenju. Uspoređivano je liječenje s 400 mg sofosbuvira jednom dnevno uz dozu ribavirina prilagođenu ovisno o težini pacijenta naspram placeba u tijekom 12 tjedana.

Rezultati SVR12 prema genotipu i prisutnosti ciroze

	Liječenje	SVR 12 Ukupno	SVR12 Bez ciroze	SVR12 Ciroza
Genotip 2	SOF+RBV 12 tj.	97%	97%	100%
Genotip 2	SOF+RBV 12 tj.	90%	90%	91%
Genotip 3	SOF+RBV 12 tj.	27%	33%	0%
Genotip 3	SOF+RBV 12 tj.	93%	94%	92%
Genotip 3	SOF+RBV 12 tj.	77%	85%	60%

Lawitz i sur. 2013. objavili su rezultate kliničkog ispitivanja NEUTRINO: otvoreno ispitivanje koje je uključivalo 327 odraslih osoba koje prethodno nisu bile liječene s kroničnom infekcijom genotipa 1, 4, 5 ili 6. Ispitanici su primali 400 mg sofosbuvira jednom dnevno, 180 µg peginterferona alfa jednom tjedno i dozu ribavirina prilagođenu ovisno tjelesnoj težini tijekom 12 tjedana. Stopu virološkog odgovora postiglo je 91% ispitanika čime je pokazana učinkovitost terapije. Kod osoba s cirozom stopa virološkog odgovora (SVR12) iznosila je 93%, dok je kod osoba bez ciroze iznosila 80%. Stopa SVR12 prema genotipu iznosila je: 92% za genotip 1 a, 83% za genotip 1 b, 96% za genotip 4 te 100% za genotip 5 i 6.

Sulkowski i sur. 2013. objavili su rezultate kliničkog ispitivanja PHOTON-1: otvoreno kliničko ispitivanje u kojem su 223 odrasle osobe s kroničnim hepatitisom C uzrokovanim virusom genotipa 1, 2 ili 3 i istovremenom infekcijom virusom HIV-a, primale 400 mg sofosbuvira jednom dnevno uz dozu ribavirina prilagođenu ovisno o težini pacijenta 24 tjedna. Osobe s genotipom 2 ili 3 koje prethodno nisu bile liječene primale su terapiju 12 tjedana. Virološki neuspjeh kod većine pacijenata bio je relaps.

Rezultati SVR12 prema genotipu

	Liječenje	SVR12 Ukupno
Genotip 1	SOF+RBV 24 tj.	76%
Genotip 2	SOF+RBV 12 tj.	89%
Genotip 3	SOF+RBV 12 tj.	67%
Genotip 2	SOF+RBV 24 tj.	93%
Genotip 3	SOF+RBV 12 tj.	92%

Lawitz i sur. 2015. ispitivali su učinkovitost i sigurnost sofosbuvira s peginterferonom i ribaviriom tijekom 12 tjedana kod bolesnika s **kroničnim hepatitisom C genotipa 2 i 3, s ili bez ciroze jetre, a prethodno liječenih.** Otvoreno, nerandomizirano, nekontrolirano ispitivanje faze II uključilo je 47 bolesnika, a terapijski učinak, SVR12 postignut je kod njih 89% (95% CI: 77-97). Veći SVR12 postignut je kod bolesnika s HCV genotipom 2 nego s HCV genotipom 3 /96% (95% CI: 78-100) : 83% (95% CI: 62-95)/. SVR12 bio je sličan kod bolesnika s cirozom ili bez ciroze jetre, za genotip 2, 93% bolesnika s cirozom i 100% bolesnika bez ciroze postiglo je SVR12; za genotip 3, SVR12 bio je 83% kod bolesnika s ili bez ciroze jetre. Samo jedan bolesnik prekinuo je liječenje zbog neželjenog događaja; 4 bolesnika imalo je ozbiljni neželjeni događaj. Najčešći neželjeni događaji bili su bolest slična gripi, umor, anemija i neutropenija. Autori su zaključili kako je liječenje SOF+Peg-IFN+RBV tijekom 12 tjedana visoko učinkovito i sigurno kod prethodno liječenih bolesnika s HCV genotipom 2 i 3, bez obzira na postojanje ili nepostojanje ciroze jetre.

Wehmeyer i sur. 2015. objavili su rezultate prospektivno praćenih bolesnika s **genotipom 4** liječenih trojnom terapijom koja je uključivala sofosbuvir (n=24) u usporedbi s bolesnicima genotipa 4 liječenih peginterferonom/ribavirinom (n=63). SVR postignut je kod 83.3% liječenih sofosbuvikom, u usporedbi s 47.6% liječenih peginterferonom/ribavirinom (p=0.003). Neželjeni događaji bili su značajno češći u skupini liječenih peginterferonom/ribavirinom, kao što su slabost, simptomi slični gripi, gastrointestinalni, dermatološki i psihijatrijski simptomi.

Pol i sur. 2015. proveli su otvoreno, nerandomizirano, nekontrolirano ispitivanje **prethodno liječenih** (s inhibitorima proteaze uz peginterferon i ribavirin) bolesnika s kroničnim hepatitisom C **genotipa 1**, njih 80 iz 40 centara, sada liječenih **sofosbuvikom** 400 mg, **peginterferonom alfa** 180 mcg/tjedno te **ribavirinom** (1000 ili 1200 mg dnevno) tijekom 12 tjedana. SVR12 postignut je u 63 (79%) bolesnika. Njih 89% imalo je barem jedan neželjeni događaj, većinom blagog do umjerenog stupnja, a najčešći neželjeni događaji bili su umor, glavobolja i mučnina. Nije bilo prekida liječenja zbog neželjenih događaja. Autori su zaključili kako je liječenje SOF/PEGIFN/RBV tijekom 12 tjedana učinkovito i sigurno liječenje prethodno liječenih bolesnika HCV genotipom 1.

Molina i sur. 2015., proveli su otvoreno, nerandomizirano, nekontrolirano ispitivanje u 45 centara sedam zemalja Europe i Australije, na odraslim bolesnicima s **kroničnim hepatitisom C genotipa 1-4, uz HIV ko-infekciju, uključujući i bolesnike s kompenziranom cirozom jetre**. Liječenje sofosbuvikom (400 mg) uz ribavirin dva puta dnevno (1000 mg u bolesnika <75 kg i 1200 mg u bolesnika ≥75 kg) tijekom 24 tjedna provedeno je kod svih bolesnika osim prethodno neliječenih bolesnika s genotipom 2, koji su liječeni tijekom 12 tjedana. Od 275 bolesnika, njih 262 (95%) završilo je liječenje. Od 274 bolesnika uključenih u završnu analizu, SVR12 imalo je njih 85% (95% CI 77-91) s genotipom 1; 88% (69-98) bolesnika s HVC genotipom 2; 89% (81-94) bolesnika s HVC genotipom 3 te 84% (66-95) bolesnika s HVC genotipom 4. Terapijski odgovor u prethodno neliječenih s HCV genotipom 2 ili 3 bio je sličan onom bolesnika prethodno liječenih, a istog HCV genotipa / (89% [95% CI 67-99] i 91% [81-97] : (83% [36-100] i 86% [73-94]/. Najčešći neželjeni događaji bili su slabost, insomnija, astenija i glavobolja. Šest bolesnika (2%) prekinulo je liječenje zbog neželjenih događaja. Četvero (1%) imalo je ozbiljne neželjene događaje. Autori su zaključili kako je liječenje sofosbuvikom i ribavirinom učinkovito, uz visok SVR12 u prethodno neliječenih ili liječenih bolesnika, s ko-infekcijom HIV-om, HCV genotipa 1-4.

Mizokami i sur. 2015. proveli su otvoreno, randomizirano kontrolirano ispitivanje faze III (RCT) u 19 centara u Japanu, **prethodno neliječenih i prethodno liječenih bolesnika s/bez ciroze jetre**, s HCV **genotipom 1**. Bolesnici (njih 341) liječeni su fiksnim dozama **ledipasvira** 90 mg i **sofosbuvira** 400 mg **s ili bez ribavirina** tijekom 12 tjedana. SVR12 od 100% (95% CI 98-100) postignut je kod 171 bolesnika liječenih LDV/SOF (83 od 83 prethodno neliječenih bolesnika te 88 od 88 prethodno liječenih bolesnika). SVR12 postignut je kod 167 od 170 (98%, 95% CI 95-100) bolesnika liječenih LDV/SOF/RBV (80 od 83 prethodno neliječenih te 87 od 87 prethodno liječenih). Od 76 bolesnika s NS5A rezistentnim inačicama njih 75 (99%) postiglo je SVR12. Dvoje bolesnika (1.2%) od 170 bolesnika liječenih LDV/SOF/RBV prekinulo je liječenje zbog neželjenih događaja. Najčešći neželjeni događaji bili su nazofaringitis (50/171, 29.2%); glavobolja (12/171, 7.0%); slabost (9/171, 5.3%) tijekom liječenja LDV/SOF, te nazofaringitis 23.5%, anemija 13.5% i glavobolja 8.8% u skupini

liječenih LDV/SOF/RBV. Autori su zaključili kako je kombinacija ledipasvira i sofosbuvira učinkovita i sigurna opcija za liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 u Japanu.

Algahtani i sur. 2015. proveli su analizu podataka o neželjenim događajima iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja faze III fiksnih kombinacija **ledipasvira/sofosbuvira s ili bez ribavirina**, kod bolesnika s kroničnim hepatitisom C **genotipa 1**, uključujući i bolesnike s kompenziranom cirozom jetre, tijekom 8, 12 ili 24 tjedna liječenja. Analizirani su podatci ukupno 1952 bolesnika (872 liječenih LDV/SOF/RBV te 1080 liječenih LDV/SOF). Neželjeni događaji javili su se kod 71% bolesnika liječenih LDV/SOF/RBV, te 45% bolesnika liječenih LDV/SOF. Ozbiljni neželjeni događaji, kao i prekid liječenja bili su podjednaki u skupinama, <1%. SVR12 u obje skupine bio je 97%. Autori su zaključili kako je dodatak ribavirina ledipasviru i sofosbuviru povezan s većom incidencijom neželjenih događaja, a bez povećanja učinka SVR12.

Backus i sur. 2015. objavili su rezultate istraživanja iz stvarnog života, u stvarnoj medicinskoj praksi, 4026 veterana s **genotipom 1** (n=3203) i **genotipom 2** (n=823), liječenih protokolima koji su uključivali sofosbuvir tijekom 12 tjedana. SVR12 za bolesnike genotipa 1 bio je 66.8% za liječene **SOF + peginterferon + ribavirin (RBV)**; 75.3% liječenih **SOF + simeprevir (SIM)**; 74.1% liječenih **SOF + SIM + RBV**. Za bolesnike s genotipom 2 SVR 12 bio je 79.0% u skupini liječenih **SOF + RBV**. Bolesnici s genotipom 1 koji su imali manju vjerojatnost postizanja SVR12 bili su oni s BMI ≥ 30 (OR 0.64, 95% CI 0.49-0.84, $P < 0.001$), anamnezom dekompenzirane jetrene bolesti (OR 0.51, 95% CI 0.36-0.71, $P < 0.001$), prethodno liječeni (OR 0.58, 95% CI 0.48-0.71, $P < 0.001$), s APRI > 2 (OR 0.44, 95% CI 0.36-0.55, $P < 0.001$) te liječeni SOF + PEG + RBV u usporedbi sa SOF + SIM (OR 0.50, 95% CI 0.40-0.62, $P < 0.001$). Dob, spol, rasa, dijabetes ili genotip nisu bili prediktori za SVR12. Vjerojatnost postizanja SVR sa SOF + SIM + RBV nije se razlikovala u usporedbi sa SOF + SIM (OR 1.03, 95% CI 0.75-1.44, $P = 0.86$). Bolesnici s genotipom 2 koji su imali manju vjerojatnost postizanja SVR bili su prethodno liječeni bolesnici (OR 0.55, 95% CI 0.35-0.88, $P = 0.009$) te oni s APRI > 2 (OR 0.39, 95% CI 0.25-0.62, $P < 0.001$). Autori su zaključili kako je udio bolesnika sa SVR manji u stvarnom životu nego u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Bolesnici s HCV genotipom 1 i 2 koji imaju uznapredovalu jetrenu bolest APRI >2 ili FIB-4 > 3.25 značajno manje postižu SVR. Za bolesnike genotipa 1, liječenje SOF+SIM±RBV povezano je s većom vjerojatnošću SVR.

Reddy i sur. proveli su tzv. post-hoc analizu podataka iz 7 kliničkih ispitivanja koja su ispitivala učinkovitost i sigurnost fiksnih doza **ledipasvira i sofosbuvira, s ili bez ribavirina**, tijekom 12 ili 24 tjedna, u 513 prethodno **neliječenih ili prethodno liječenih bolesnika s kompenziranom cirozom jetre, HCV genotipom 1**.

Od 513 bolesnika (69% prethodno liječenih od kojih 47% nije odgovorilo na prethodno liječenje inhibitorima proteaze) njih 493 (96%, 95% CI 94-98) postiglo je SVR12; njih 98% prethodno neliječenih i 95% prethodno liječenih.

SVR12 udio nije znatno varirao tijekom 12 ili 24 tjedna liječenja (95% bolesnika : 98% bolesnika) ili dodatkom ribavirina (95% na LDV-SOF : 97% na LDV-SOF/RBV), dok su prethodno liječeni bolesnici tijekom 12 tjedana liječenja LDV-SOF imali SVR12 udio od 90%.

Najčešće zabilježeni neželjeni događaji bili su glavobolja, 23%, umor 16-19% te astenija 14-16%.

Jedan bolesnik na LDV/SOF te četvero bolesnika na LDV/SOF/RBV razvilo je ozbiljni neželjeni događaj. Autori su zaključili kako je LDV/SOF tijekom 12 tjedana učinkovito i sigurno liječenje prethodno neliječenih bolesnika s kompenziranom cirozom jetre, HCV genotipa 1.

Wyles i sur. 2015. proveli su otvoreno, nerandomizirano ispitivanje na 54 **prethodno liječena bolesnika** (sofosbuvikom i ribavirinom s/bez peginterferona) u SAD, s HCV **genotipom 1**, fiksnom dozom **ledipasvira i sofosbuvira uz ribavirin** tijekom 12 tjedana.

Od 51 uključenih bolesnika, 25 (49%) prethodno je liječeno SOF/Peg-IFN/RBV; 20 (39%) SOF/RBV; njih 5 (10%) liječeno je SOF placebo + Peg-IFN/RBV, and 1 (2%) dobilo je monoterapiju GS-0938. Njih 14 (27%) imalo je kompenziranu cirozu jetre. Njih 50 od 51 (98%) postiglo je SVR12. Od 45 bolesnika koji su prethodno liječeni sofosbuvikom njih 44 (98%) postiglo je SVR12. Barem jedan neželjeni događaj razvilo je 80% bolesnika, najčešće umor, glavobolja i proljev.

Autori su zaključili kako je liječenje LDV/SOF/RBV učinkovito i sigurno u bolesnika prethodno liječenih protokolima koji su uključivali sofosbuvir.

Osinusi i sur. 2015. proveli su otvoreno, nerandomizirano, nekontrolirano ispitivanje faze 2b, u jednom centru, uključivši 50 prethodno neliječenih bolesnika s **HCV genotipom 1 i HIV ko-infekcijom**, koji su liječeni fiksnom kombinacijom **ledipasvira 90 mg i sofosbuvira 400 mg tijekom 12 tjedana**. SVR 12 (HCV RNA <12 IU/ml) postignuto je kod 49 od 50 bolesnika (98%, 95% CI 89-100%). Najčešći neželjeni događaji bili su kongestija nosa, 16% te mijalgija, 14%. Nije bilo prekida liječenja zbog neželjenih događaja.

Bourliere i sur. 2015., objavili su rezultate liječenja bolesnika s **kroničnim hepatitisom C, genotipa 1, i kompenziranom cirozom jetre, koji nisu imali odgovor na prethodno liječenje peginterferonom i inhibitorima proteaze**. Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze II provedeno je od 21. listopada 2013. do 30. listopada 2014. u 20 centara u Francuskoj. Bolesnici su randomizirani u skupinu liječenu fiksnom kombinacijom ledipasvira 90 mg i 400 mg **sofosbuvira** uz ribavirin tijekom 12 tjedana ili u skupinu liječenu ledipasvirom i sofosbuvikom (uz placebo umjesto ribavirina) tijekom 24 tjedna. Od 172 pregledana bolesnika, njih 155 je randomizirano (77 na LDV/SOF/RBV, 78 bolesnika na LDV/SOF). Muškarci su činili 74% bolesnika, njih 97% bili su bijele rase, a njih 63% imalo je genotip 1a.

Kod 96% bolesnika liječenih LDV/SOF/RBV (95% CI 89-99) i 97% bolesnika liječenih LDV/SOF ((95% CI 91-100) postignut je SVR12. Najčešći neželjeni događaji bili su astenija, glavobolja, svrbež i umor. LDV/SOF/RBV tijekom 12 tjedana i LDV/SOF tijekom 24 tjedna imali su jednako visok SVR12 u prethodno liječenih bolesnika s cirozom jetre HCV genotipa 1. Ukoliko nije moguće provesti liječenje tijekom 24 tjedna, moguće je liječenje tijekom 12 tjedana uz ribavirin.

Nelson i sur. 2015., u ALLY-3 kliničkom ispitivanju koje je uključilo 152 bolesnika s **kroničnim hepatitisom C, genotipa 3** (101 prethodno neliječenih te 51 prethodno liječenih), liječenih tijekom 12 tjedana sa **60 mg daklatasvira i 400 mg sofosbuvira** jednom dnevno, postigli su SVR12 od 90% (91 od 101 bolesnika) te 86% (44 od 51 bolesnika). Veći SVR12 postignut je kod bolesnika bez ciroze jetre (96%, 105/109) nego s cirozom jetre (63%, 20/32 bolesnika). Zabilježen je samo jedan ozbiljni neželjeni događaj (SAE), te nije bilo prekida liječenja zbog neželjenih događaja. Autori su zaključili kako je liječenje daklatasvirom i sofosbuvikom tijekom 12 tjedana visoko učinkovito i sigurno kod bolesnika s kroničnim hepatitisom C, genotipa 3, bez ciroze jetre (SVR 12, 96% liječenih).

Kvaliteta života

Younossi i sur., 2015., objavili su rezultate praćenih ishoda koji su prijavljeni odnosno zabilježeni sa strane bolesnika (engl. Patient-reported outcome, PRO) u kliničkim ispitivanjima ION-1, ION-2 i ION-3, liječenih **ledipasvirom i sofosbuvvirom, s/bez ribavirina**. Bolesnici s kroničnim hepatitisom C **genotipa 1** ispunjavali su četiri različita PRO-upitnika prije liječenja, tijekom i po završetku liječenja (njih ukupno 1952, tijekom 8 tjedana (n=431), 12 tjedana (n=867) ili 24 tjedna liječenja (n=654), LDV/SOF (n=1080) ili LDV/SOF + RBV (n=872). Bolesnici liječeni LDV/SOF imali su značajno poboljšanje PRO bodova tijekom liječenja ($p < 0.0001$), dok su bolesnici liječeni LDV/SOF + RBV imali značajan pad PRO bodova tijekom liječenja ($p < 0.0001$). Nakon završetka liječenja svi bolesnici koji su postigli SVR, neovisno o skupini u kojoj su liječeni, imali su statistički značajno poboljšanje PRO bodova ($p < 0.0001$).

Younossi i sur., 2015., objavili su rezultate mjerenja kvalitete života i radne produktivnosti u kliničkim ispitivanjima ION-1, ION-2 i ION-3, liječenih **ledipasvirom i sofosbuvvirom, s/bez ribavirina**. Ukupno 1005 bolesnika s HCV **genotipom 1** i utvrđenom fibrozom jetre biopsijom (METAVIR stadij fibroze F0, n=91; F1, n=311; F2, n=301; F3, n=197; F4, n=102) ispunilo je 4 vrste Upitnika o kvaliteti života /Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV (CLDQ-HCV), Short Form-36 (SF-36), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Work Productivity and Activity Index:Specific Health Problem (WPAI:SHP)/. Nakon završetka liječenja svi bolesnici koji su postigli SVR, neovisno o skupini u kojoj su liječeni, imali su statistički značajno poboljšanje kvalitete života i radne produktivnosti, neovisno o stupnju fibroze jetre.

4.3. Studije u tijeku

Klinička istraživanja u tijeku registrirana u ClinicalTrial.gov mogu se vidjeti na internet stranici <https://prsinfo.clinicaltrial.gov/>.

5. Troškovi i ekonomske analize

5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA, Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA, Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina.

U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA* ili analiza troška i probitaka, engl. *CUA*), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. *Budget Impact Analysis, BIA*.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu *CEA* i *CUA*, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije.

Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)

CEA se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutačno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje *CEA* odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod (učinak) intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}}$$

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (*ICER*) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim *ICER*-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA korisiti tzv. granicu isplativosti. U praktičnom smislu, ICER se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$$

gdje v označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom.

U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza (35-40)

Pfeil i sur. 2015. objavili su rezultate analize troškovne učinkovitosti liječenja sofosbuvikom u usporedbi s trenutnim standardnim liječenjem bolesnika s kroničnim hepatitisom C (uključujući telaprevit i boceprevir), HCV genotipa 1-4 u Švicarskoj, s perspektive švicarskog zdravstvenog sustava, uz cjeloživotni Markov model. Liječenje bolesnika s cirozom ili bez ciroze jetre, HCV genotipa 1-4, koje je uključivalo sofosbuvir pokazalo je omjer razlike troškova i učinkovitosti dvije intervencije (engl. Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) između CHF 10,337 i CHF 91,570/QALY, što je

troškovno učinkovito liječenje ako se pretpostavi granica isplativosti od CHF 100,000/QALY u Švicarskoj.

Cure i sur. 2015. objavili su rezultate analize troškovne učinkovitosti, Markovog modela, liječenja sofosbuvikom, unutar odobrenih indikacija, HCV genotipa 1-6, u Velikoj Britaniji, uz perspektivu NHS-a. Sofosbuvir je uspoređen s telaprevikom, boceprevikom, peginterferonom i ribaviriom ili bez liječenja.

Liječenje temeljeno na sofosbuviru je troškovno učinkovito u većine bolesnika, uz ICER od £11836/QALY i £7292/QALY prema telapreviru i bocepreviru. Kod bolesnika genotipa 3, sofosbuvir imao je ICER od £18761/QALY.

Cure i sur. 2015. objavili su rezultate analize troškovne učinkovitosti, Markovog modela, u bolesnika s kroničnim hepatitisom C, genotipa 1-6, liječenih sofosbuvikom i ribavirinom s ili bez peginterferona u Italiji, u usporedbi s PEGINF/RBV u svim genotipovima, plus telaprevir ili boceprevir u genotipu 1, ili bez liječenja.

Sofosbuvir je bio troškovno učinkovit u Italiji, u svim populacijama, pogotovo bolesnika s cirozom jetre, uz ICER 40000 €/QALY. Izuzetak je bila kohorta s genotipom 2 uz ICER 68500 €/QALY te kod genotipa 4,5 i 6 s cirozom jetre uz ICER 68434 €/QALY.

Linaz i sur. 2015. objavili su rezultate analize troškovne učinkovitosti liječenja protokolima koji uključuju sofosbuvir, bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 2 ili 3 u SAD-u, s perspektive osiguravatelja, cjeloživotni horizont, Monte Carlo simulaciju, te determinističke i probabilističke analize osjetljivosti.

Analizirane su podgrupe prethodno liječeni-neliječeni; s ili bez ciroze jetre, HCV genotip 2 ili 3, sada liječni sofosbuvikom u odnosu na peginterferon/ribavirin ili bez liječenja. Omjer razlike troškova i učinkovitosti dvije intervencije (engl. Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) liječenja sofosbuvikom, za bolesnike s cirozom jetre genotipa 2 ili 3 prethodno liječene ili neliječene, kao i za prethodno liječene bolesnike bez ciroze jetre iznosi <100000\$/QALY, dok je za prethodno neliječene bolesnike bez ciroze jetre ICER >200000\$/QALY. U analizama osjetljivosti ukoliko je smanjena cijena sofosbuvira za 40-60% postiže se ICER<100000\$ i za bolesnike prethodno neliječene, bez ciroze jetre, dakle liječenje sofosbuvikom postaje troškovno učinkovito.

Chhatwal i sur. 2015. objavili su rezultate analize troškovne učinkovitosti i analize utjecaja na proračun, s perspektive osiguravatelja u SAD-u, cjeloživotnog horizonta, liječenja sofosbuvira s ledipasvirom u odnosu na terapiju koja sadrži interferon.

ICER se kretao od 9700\$ do 284300\$/QALY, ovisno o bolesnikovom statusu, genotipu i prisutnosti ciroze jetre. Pri granici isplativosti od 100000\$/QALY liječenje temeljeno na sofosbuviru bilo je troškovno učinkovito kod 83% bolesnika prethodno neliječenih i 81% prethodno liječenih bolesnika. U usporedbi s terapijom koja sadrži interferon, liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C u SAD novim lijekom sofosbuvikom donosi novi trošak od 65 milijardi dolara tijekom idućih pet godina.

Najafzadeh i sur. 2015. objavili su rezultate analize troškovne učinkovitosti u SAD-u, prethodno neliječenih bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1, 2 i 3, uz cjeloživotni horizont i perspektivu društva u cjelini.

Analizirana je terapija boceprevir/ribavirin/peginterferon; sofosbuvir/ribavirin/peginterferon; sofosbuvir/simeprevir; sofosbuvir/daklatasvir; sofosbuvir/ledipasvir.

Uz cijene sofosbuvira, simeprevira, daklatasvira i ledipasvira od 7000\$, 5500\$, 5500\$ i 875\$ tjedno, liječenje sofosbuvir/ledipasvir bilo je troškovno učinkovito za genotip 1.

Za genotip 2, sofosbuvir/ribavirin i sofosbuvir/daklatasvir imali su ICER 110000\$/QALY i 691000\$/QALY.

Za genotip 3, sofosbuvir/ledipasvir/ribavirin imali su ICER 73000\$/QALY, a sofosbuvir/daklatasvir 396000\$/QALY.

Analizama osjetljivosti sofosbuvir/ledipasvir bilo je optimalno liječenje bolesnika s genotipom 1, a ukoliko cijena sofosbuvira bude manja od 5500\$ navedeno liječenje dovest će do uštede.

U genotipu 2, sofosbuvir/ribavirin/peginterferon dovest će do uštede ukoliko cijena sofosbuvira bude manja od 2250\$ tjedno.

U genotipu 3, sofosbuvir/ledipasvir/ribavirin dovest će do uštede ukoliko cijena sofosbuvira bude manja od 1500\$ tjedno.

Autori su zaključili kako iz perspektive društva u cjelini liječenje novim lijekovima sofosbuvinom i ledipasvirom troškovno je učinkovito u genotipu 1, i vjerojatno genotipu 3, ali ne i genotipu 2, u odnosu na dosadašnju praksu.

5.3. Hrvatska

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Provode se nakon dokaza relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti.

Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti zbog nepostojanja stručnjaka za iste. Zbog nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih.

U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

6. Organizacijski, socijalni i etički aspekti

6.1. Organizacijski aspekti

6.1.1. Smjernice i stajališta profesionalnih stručnih društava (2-4)

Smjernice (europske, američke ili nacionalne) za liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C prikazane su u dolje navedenim tablica. Prikazan je sažetak preporuka liječenja, a za donošenje odluka o liječenju pojedinog bolesnika potreban je detaljan uvid u navedene kliničke smjernice.

EASL, 2015.

GENOTIP 1	
Protokoli liječenja koji sadrže interferon	
Preporuka	Razine dokaza i snaga preporuke
<i>Mogućnost 1</i>	
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 1 mogu biti liječeni kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina \geq 75 kg) i dnevne doze od 400 mg sofosbuvira u trajanju od 12 tjedana.	A1
<i>Mogućnost 2</i>	
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 1 mogu biti liječeni kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina \geq 75 kg) i dnevne doze od 150 mg simeprevira.	A1
Navedena kombinacija nije preporučena kod pacijenata s podtipom bolesti 1a kod kojih je na početku metodom direktne analize sekvenci određena prisutnost Q80K zamjene u sekvenci serinske proteaze NS3.	A1
Simeprevir je potrebno uzimati 12 tjedana u kombinaciji s pegiliranim interferonom- α i ribavirinom. Pegilirani interferon- α i ribavirin potrebno je potom uzimati samostalno dodatnih 12 tjedana (ukupno trajanje terapije: 24 tjedna) u slučajevima pacijenata koji nisu prethodno bili liječeni ili kod kojih je došlo do relapsa, uključujući i pacijente s cirozom, te dodatnih 36 tjedana (ukupno trajanje terapije: 48 tjedana) u slučajevima pacijenata koji su prethodno imali djelomični odgovor ili kod njih nije bilo odgovora, uključujući pacijente s cirozom.	B1
Tijekom liječenja potrebno je kontrolirati razinu HCV RNA. Liječenje je potrebno prekinuti ukoliko je razina HCV RNA \geq 25 IU/ml u 4., 12. ili 24. tjednu liječenja.	A2
Protokoli liječenja koji ne sadrže interferon	
<i>Mogućnost 1</i>	
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 1 mogu biti liječeni kombinacijom stalne doze sofosbuvira (400 mg) i ledipasavira (90 mg) u jednoj tableti koja se uzima jednom dnevno.	A1
Pacijente kod kojih nije došlo do razvoja ciroze, uključujući i pacijente koji nisu prethodno bili liječeni te pacijente koji su prethodno liječeni potrebno je liječiti navedenom kombinacijom stalne doze 12 tjedana, bez ribavirina.	A1
Liječenje može biti skraćeno na 8 tjedana kod pacijenata koji nisu prethodno bili liječeni i kod kojih nije došlo do razvoja ciroze ukoliko je početna razina HCV RNA ispod 6 milijuna (6.8 Log) IU/mL. U tom je slučaju potreban oprez, posebice kod pacijenata s fibrozom stupnja F3 kod kojih se očekuje da je razina HCV RNA navedenog raspona vrijednosti te da je 8 tjedana liječenja dostatno za postizanje visokih stopa trajnog virološkog odgovora (SVR).	B1
Pacijente s kompenziranom cirozom, uključujući i pacijente koji nisu prethodno liječeni te one	A1

koji su prethodno liječeni, potrebno je liječiti navedenom kombinacijom stalne doze 12 tjedana uz dnevnu dozu ribavirina prilagođenu tjelesnoj težini pacijenata (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina ≥ 75 kg).	
Pacijenti s kompenziranom cirozom kod kojih postoje kontraindikacije za uporabu ribavirina ili koji slabo podnose ribavirin trebali bi primati kombinaciju stalne doze sofosbuvira i ledipasvira 24 tjedana bez uporabe ribavirina.	B1
Liječenje stalnom dozom sofosbuvira i ledipasvira uz ribavirin može biti produženo na 24 tjedna kod pacijenata koji su prethodno bili liječeni koji imaju kompenziranu cirozu, a kod kojih su prisutni predviđajni faktori negativnog odgovora kao što su: broj trombocita < 75·10 ³ /μl.	B2
<i>Mogućnost 2</i>	
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 1 mogu biti liječeni prema protokolu koji ne sadrži interferon koji se sastoji od kombinacije stalne doze ombitasvira (75 mg), paritaprevira (12.5 mg) i ritonavira (50 mg) u jednoj tableti na način da se dvije tablete uzimaju jednom dnevno uz obrok te 250 mg dasabuvira (jedna tableta, dva puta dnevno).	A1
Pacijenti s genotipom podtipa 1b kod kojih nije došlo do razvoja ciroze trebali bi primati navedenu kombinaciju 12 tjedana bez dodatka ribavirina.	A1
Pacijenti s genotipom podtipa 1b kod kojih je prisutna ciroza trebali bi primati navedenu kombinaciju 12 tjedana uz dnevnu dozu ribavirina prilagođenu tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina ≥ 75 kg).	A1
Pacijenti s HCV infekcijom podtipa 1a kod kojih nije prisutna ciroza trebali bi primati navedenu kombinaciju 12 tjedna uz dnevnu dozu ribavirina prilagođenu tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina ≥ 75 kg).	A1
Pacijenti s HCV infekcijom podtipa 1a kod kojih je prisutna ciroza trebali bi primati navedenu kombinaciju 24 tjedana uz dnevnu dozu ribavirina prilagođenu tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina ≥ 75 kg).	A1
<i>Mogućnost 3</i>	
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 1 mogu biti liječeni kombinacijom dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze simeprevira (150 mg) 12 tjedana.	A1
Na temelju podataka ostalih kombinacija koje ne sadrže interferon, dodatak dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina ≥ 75 kg) preporučuje se kod pacijenata kod kojih je prisutna ciroza.	B1
Kod pacijenata s cirozom kod kojih su prisutne kontraindikacije za liječenje ribavirinom mora se razmotriti produljenje trajanja liječenja na 24 tjedna.	B1
<i>Mogućnost 4</i>	
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 1 mogu biti liječeni kombinacijom dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze daklatasavira (60 mg) 12 tjedana.	A1
Na temelju podataka ostalih protokola koji ne sadrže interferon, dodatak dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina ≥ 75 kg) preporučuje se kod pacijenata kod kojih je prisutna ciroza.	B1
Kod pacijenata s cirozom kod kojih su prisutne kontraindikacije za liječenje ribavirinom mora se razmotriti produljenje trajanja liječenja na 24 tjedna.	B1
GENOTIP 2	
Preporuka	Razine dokaza i snaga preporuke
<i>Mogućnost 1</i>	
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 2 moraju biti liječeni dnevnom dozom ribavirina prilagođenoj tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina ≥ 75 kg) i dnevnom dozom sofosbuvira (400 mg) u trajanju od 12 tjedana.	A1
Terapiju je potrebno produljiti na 16 ili 20 tjedana kod pacijenata s cirozom, posebice onih koji su prethodno bili liječeni.	B1
<i>Mogućnost 2</i>	
Pacijenti kod kojih je prisutna ciroza i/ili su prethodno bili liječeni mogu primati tjednu dozu pegiliranog interferona-α (PegIFN-α), dnevnu dozu ribavirina prilagođenu tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina ≥ 75 kg) i	B1

dnevnu dozu sofosbuvira (400 mg) u trajanju od 12 tjedana.	
<i>Mogućnost 3</i>	
Pacijenti kod kojih je prisutna ciroza i/ili su prethodno bili liječeni mogu biti liječeni protokolom koji ne sadži interferon koji se sastoji od kombinacije dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze daklatasvira (60 mg) u trajanju od 12 tjedana.	B1
GENOTIP 3	
Preporuka	Razine dokaza i snaga preporuke
<i>Mogućnost 1</i>	
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 3 mogu biti liječeni kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina \geq 75 kg) i dnevne doze sofosbuvira (400 mg) u trajanju od 12 tjedana.	B1
Navedena je kombinacija vrijedna opcija za liječenje pacijenata koji nisu uspjeli postići stalan virološki odgovor (SVR) nakon liječenja sofosbuvikom i ribavirinom.	B1
<i>Mogućnost 2</i>	
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 3 mogu biti liječeni dnevnom dozom ribavirina prilagođenom tjelesnoj težini pacijenata (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina \geq 75 kg) i dnevnom dozom sofosbuvira (400 mg) u trajanju od 24 tjedna.	A1
Ova je terapijska mogućnost suboptimalna za liječenje pacijenata s cirozom koji su prethodno bili liječeni te za liječenje pacijenata koji nisu postigli trajni virološki odgovor nakon liječenja sofosbuvikom i ribavirinom te je njima potrebno ponuditi alternativnu opciju liječenja.	B1
<i>Mogućnost 3</i>	
Pacijenti s HCV genotipom 3 bez ciroze mogu biti liječeni kombinacijom koja ne sadrži interferon koja se sastoji od dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze daklatasvira (60 mg) u trajanju od 12 tjedana.	A1
Pacijenti s genotipom 3 s cirozom koji prethodno nisu bili liječeni i oni koji su prethodno bili liječeni trebali bi primati navedenu kombinaciju uz dnevnu dozu ribavirina prilagođenu tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina \geq 75 kg) 24 tjedana. Kod ove skupine pacijenata u toku su usporedbe liječenja ribavirinom od 12 tjedana i 24 tjedna liječenja uz i bez ribavirina.	B1
GENOTIP 4	
Protokoli liječenja koji sadrže interferon	
Preporuka	Razine dokaza i snaga preporuke
<i>Mogućnost 1</i>	
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 4 mogu biti liječeni kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina > 75 kg) i dnevne doze od 400 mg sofosbuvira u trajanju od 12 tjedana.	B1
<i>Mogućnost 2</i>	
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 4 mogu biti liječeni kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina \geq 75 kg) i dnevne doze od 150 mg simeprevira.	B1
Simeprevir je potrebno uzimati 12 tjedana u kombinaciji s pegiliranim interferonom- α i ribavirinom. Pegilirani interferon- α i ribavirin potrebno je potom uzimati samostalno dodatnih 12 tjedana (ukupno trajanje terapije: 24 tjedna) u slučajevima pacijenata koji nisu prethodno bili liječeni ili kod kojih je došlo do relapsa, uključujući i pacijente s cirozom, te dodatnih 36 tjedana (ukupno trajanje terapije: 48 tjedana) u slučajevima pacijenata koji su prethodno imali	B1

djelomični odgovor ili kod njih nije bilo odgovora, uključujući pacijente s cirozom.	
Tijekom liječenja potrebno je kontrolirati razinu HCV RNA. Liječenje je potrebno prekinuti ukoliko je razina HCV RNA \geq 25 IU/ml u 4., 12. ili 24. tjednu liječenja.	A2
Protokoli liječenja koji ne sadrže interferon	
<i>Mogućnost 1</i>	
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 4 mogu biti liječni kombinacijom stalne doze sofosbuvira (400 mg) i ledipasvira (90 mg) u jednoj tableti koja se uzima jednom dnevno.	A1
Pacijente kod kojih nije došlo do razvoja ciroze, uključujući pacijente koji nisu prethodno bili liječeni i pacijente koji su prethodno liječeni potrebno je liječiti navedenom kombinacijom stalne doze 12 tjedana bez ribavirina.	A1
Temeljem podataka o liječenju pacijenata s genotipom 1, pacijente s kompenziranom cirozom, uključujući pacijente koji nisu bili prethodno liječeni i one koji su bili prethodno liječeni, potrebno je liječiti navedenom stalnom dozom 12 tjedana uz dnevnu dozu ribavirina prilagođenu tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina \geq 75 kg)	B1
Pacijente s kompenziranom cirozom kod kojih postoje kontraindikacije za uporabu ribavirina ili koji slabo podnose ribavirin trebali bi primati kombinaciju stalne doze sofosbuvira i ledipasvira 24 tjedana bez uporabe ribavirina.	B1
Temeljem podataka o liječenju pacijenata s genotipom 1, liječenje stalnom dozom kombinaje sofosbuvira i ledipasvira uz ribavirin može biti produženo na 24 tjedna kod pacijenata koji su prethodno bili liječeni koji imaju kompenziranu cirozu i kod kojih su prisutni predviđajni faktori negativnog odgovora kao što su: broj trombocita < 75·103/ μ l.	B1
<i>Mogućnost 2</i>	
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 4 bez ciroze mogu biti liječeni prema protokolu koji ne sadrži interferon koji se sastoji od kombinacije stalne doze ombitasvira (75 mg), paritaprevira (12.5 mg) i ritonavira (50 mg) u jednoj tableti na način da se dvije tablete uzimaju jednom dnevno uz obrok 12 tjedana uz dnevnu dozu ribavirina prilagođenu tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina \geq 75 kg) , bez dasabuvira.	B1
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 4 sa cirozom trebali bi biti liječeni stalnom dozom kombinacije ombitasvira (75 mg), paritaprevira (12.5 mg) i ritonavira (50 mg) u jednoj tableti na način da se dvije tablete uzimaju jednom dnevno uz obrok 24 tjedana uz dnevnu dozu ribavirina prilagođenu tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina \geq 75 kg) , bez dasabuvira, uz očekivanje daljnjih podataka.	B1
<i>Mogućnost 3</i>	
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 4 mogu biti liječeni protokolom koji ne sadrži interferon koji se sastoji od kombinacije dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze simeprevira (150 mg) 12 tjedana.	B2
Na temelju podataka o ostalim kombinacijama, dodatak dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina \geq 75 kg) preporučuje se kod pacijenata kod kojih je prisutna ciroza.	B2
Kod pacijenata kod kojih su prisutne kontraindikacije za liječenje ribavirinom mora se razmotriti produljenje trajanja liječenja na 24 tjedna.	B2
<i>Mogućnost 4</i>	
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 4 mogu biti liječeni kombinacijom dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze daklatasvira (60 mg) 12 tjedana.	B2
Na temelju podataka o ostalim kombinacijama, dodatak dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina \geq 75 kg) preporučuje se kod pacijenata kod kojih je prisutna ciroza.	B2
Kod pacijenata kod kojih su prisutne kontraindikacije za liječenje ribavirinom mora se razmotriti produljenje trajanja liječenja na 24 tjedna.	B2
GENOTIP 5 i 6	
Preporuka	Razine dokaza i snaga preporuke

Mogućnost 1		
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 5 i 6 mogu biti liječeni kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina > 75 kg) i dnevne doze od 400 mg sofosbuvira u trajanju od 12 tjedana.		B1
Mogućnost 2		
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 5 i 6 mogu biti liječni protokolom koji ne sadrži interferon koji se sastoji od kombinacije stalne doze sofosbuvira (400 mg) i ledipasvira (90 mg) u jednoj tableti koja se uzima jednom dnevno.		A1
Pacijente kod kojih nije došlo do razvoja ciroze, uključujući pacijente koji nisu prethodno bili liječeni i pacijente koji su prethodno liječeni potrebno je liječiti navedenom kombinacijom stalne doze 12 tjedana bez ribavirina.		B1
Temeljem podataka o liječenju pacijenata s genotipom 1, pacijente s kompenziranom cirozom, uključujući pacijente koji nisu bili prethodno liječeni i one koji su bili prethodno liječeni, potrebno je liječiti navedenom stalnom dozom 12 tjedana uz dnevnu dozu ribavirina prilagođenu tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina \geq 75 kg)		B1
Pacijente s kompenziranom cirozom kod kojih postoje kontraindikacije za uporabu ribavirina ili koji slabo podnose ribavirin trebali bi primati kombinaciju stalne doze sofosbuvira i ledipasvira 24 tjedana bez uporabe ribavirina.		B1
Temeljem podataka o liječenju pacijenata s genotipom 1, liječenje stalnom dozom kombinaje sofosbuvira i ledipasvira uz ribavirin može biti produženo na 24 tjedna kod pacijenata koji su prethodno bili liječeni koji imaju kompenziranu cirozu i kod kojih su prisutni predviđajni faktori negativnog odgovora kao što su: broj trombocita < $75 \cdot 10^3/\mu\text{l}$.		B1
Mogućnost 3		
Pacijenti s HCV infekcijom genotipa 5 i 6 mogu biti liječeni protokolom koji ne sadrži interferon koji se sastoji od kombinacije dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze daklatasvira (60 mg) 12 tjedana.		B1
Na temelju podataka ostalih kombinacija, dodatak dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina \geq 75 kg) preporučuje se kod pacijenata kod kojih je prisutna ciroza.		B1
Kod pacijenata kod kojih su prisutne kontraindikacije za liječenje ribavirinom mora se razmotriti produljenje trajanja liječenja na 24 tjedna.		B1

Korištene razine dokaza i snage preporuke (adaptirano prema preporukama GRADE skupine)

Kvaliteta dokaza	Bilješka	Razina
Visoka	Daljnja istraživanja vrlo vjerojatno neće mijenjati pouzdanost procjene učinka.	A
Umjerena	Daljnja istraživanja vjerojatno će imati važan utjecaj na pouzdanost procjene učinka te ga mogu promijeniti.	B
Niska	Daljnja istraživanja vrlo vjerojatno će imati važan utjecaj na pouzdanost procjene učinka i vjerojatno će ga promijeniti. Bilo koja promjena procjene je nesigurna.	C
Preporuka	Bilješka	Snaga
Jaka	Čimbenici koji su utjecali na snagu preporuke uključuju kvalitetu dokaza, pretpostavljene ishode važne za pacijenta te troškove.	1
Slaba	Promjenjivost u sklonostima i vrijednostima ili više nesigurnosti. Preporuka je dana uz manje sigurnosti, više troškove ili korištenje izvora.	2

Američka udruga za istraživanja bolesti jetre (AASL), Američko društvo za infektivne bolesti (IDSA), 2014.-2015.

Preporuka	Snaga preporuke i razina dokaza
Genotip 1	
Genotip 1 a	
Za liječenje osoba s hepatitis C infekcijom, uzrokovanom genotipom 1 a, koje nisu prethodno bile podvrgnute liječenju preporučene su tri mogućnosti podjednake učinkovitosti:	
Stalna dnevna doza koja se sastoji od kombinacije 90 mg ledipasvira i 400 mg sofosbuvira u trajanju od 12 tjedana.	Klasa I, Razina A
Stalna dnevna doza koja se sastoji od kombinacije 150 mg paritaprevira, 100 mg ritonavira i 25 mg ombitasevira uz 250 mg dasabuvira dva puta dnevno te doza ribavirina prilagođena ovisno o težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina >75 kg). Duljina ciklusa terapije je 12 tjedana za osobe kod kojih nije došlo do razvoja ciroze te 24 tjedna kod pacijenata s cirozom.	Klasa I, Razina A
Dnevna doza od 400 mg sofosbuvira i 150 mg simeprevira bez ili uz dozu ribavirina prilagođenu težini pacijenta (1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina >75 kg). Duljina ciklusa terapije je 12 tjedana za osobe kod kojih nije došlo do razvoja ciroze te 24 tjedna kod pacijenata s cirozom.	Klasa IIa, Razina B
Genotip 1 b	
Za liječenje osoba s hepatitis C infekcijom, uzrokovanom genotipom 1 b, koje nisu prethodno bile podvrgnute liječenju preporučene su tri mogućnosti podjednake učinkovitosti:	
Stalna dnevna doza koja se sastoji od kombinacije 90 mg ledipasvira i 400 mg sofosbuvira u trajanju od 12 tjedana.	Klasa I, Razina A
Stalna dnevna doza koja se sastoji od kombinacije 150 mg paritaprevira, 100 mg ritonavira i 25 mg ombitasevira uz 250 mg dasabuvira dva puta dnevno u trajanju od 12 tjedana.	Klasa I, Razina A
Kod pacijenata kod kojih je došlo od razvoja ciroze preporuča se dodatak doze ribavirina prilagođene ovisno o težini pacijenta: 1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina >75 kg.	Klasa I, Razina A
Dnevna doza od 400 mg sofosbuvira i 150 mg simeprevira u trajanju od 12 tjedana za pacijente kod kojih nije došlo do razvoja ciroze ili 24 tjedana za pacijente s cirozom.	Klasa II a, Razina B
Za liječenje pacijenata s hepatitis C infekcijom uzrokovanom virusom genotipa 1 koji nisu ranije primali terapiju ne preporuča se:	
Dnevna doza od 400 mg sofosbuvira uz dozu ribavirina prilagođenu težini pacijenta: 1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina >75 kg u trajanju od 24 tjedna.	Klasa II b, Razina A
Pegilirani interferon alfa i ribavirin uz ili bez sofosbuvira, simeprevira, telaprevira ili boceprevira u trajanju od 12 - 48 tjedana.	Klasa II b, Razina A

Monoterapija pegiliranim interferonom alfa, ribavirinom ili antivirusnim lijekom s izravnim djelovanjem.	Klasa III, Razina A
Genotip 2	
Preporuke za liječenje pacijenata s hepatitis C infekcijom uzrokovanom virusom genotipa 2 koji nisu prethodno bili liječeni:	
Dnevna doza od 400 mg sofosbuvira uz dozu ribavirina prilagođenu težini pacijenta: 1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina >75 kg u trajanju od 12 tjedana.	Klasa I, Razina A
Kod pacijenata s cirozom preporuča se produženje terapije na 16 tjedana.	Klasa II b, Razina C
Za liječenje pacijenata s hepatitis C infekcijom uzrokovanom virusom genotipa 2 nema alternativnih preporuka.	
Za liječenje pacijenata s hepatitis C infekcijom uzrokovanom virusom genotipa 2 koji nisu ranije primali terapiju ne preporuča se:	
Terapija pegiliranim interferonom i ribavirinom u trajanju od 24 tjedna.	Klasa II b, Razina A
Monoterapija pegiliranim interferonom alfa, ribavirinom ili antivirusnim lijekom izravnog djelovanja.	Klasa III, Razina A
Terapija koja uključuje teleprevir, boceprevir ili ledipasvir.	Klasa III, Razina A
Genotip 3	
Preporuke za liječenje pacijenata s hepatitis C infekcijom uzrokovanom virusom genotipa 3 koji nisu prethodno bili liječeni:	
Dnevna doza od 400 mg sofosbuvira uz dozu ribavirina prilagođenu težini pacijenta: 1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina >75 kg u trajanju od 24 tjedana.	Klasa I, Razina B
Alternativne mogućnosti za liječenje pacijenata s hepatitis C infekcijom uzrokovanom virusom genotipa 3 koji nisu prethodno bili liječeni:	
Dnevna doza 400 mg sofosbuvira uz dozu ribavirina prilagođenu težini pacijenta: 1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina >75 kg uz tjednu dozu pegiliranog interferona alfa u trajanju od 12 tjedana prihvatljiva je opcija liječenja za pacijente pogodne za liječenje interferonom.	Klasa II a, Razina A
Ne preporuča se za liječenje pacijenata s hepatitis C infekcijom uzrokovanom virusom genotipa 3 koji nisu prethodno bili liječeni:	
Pegilirani interferon alfa i ribavirin u trajanju od 24 - 48 tjedana.	Klasa II b, Razina A

Monoterapija pegiliranim interferonom alfa, ribavirinom ili antivirusnim lijekom izravnog djelovanja.	Klasa III, Razina A
Terapija bazirana na telepreviru, bocepreviru ili simepreviru.	Klasa III, Razina A
Genotip 4	
Za liječenje osoba s hepatitis C infekcijom, uzrokovanom virusom genotipa 4, koje nisu prethodno bile podvrgnute liječenju preporučene su tri mogućnosti podjednake učinkovitosti:	
Stalna dnevna doza koja se sastoji od kombinacije 90 mg ledipasvira i 400 mg sofosbuvira u trajanju od 12 tjedana.	Klasa II b, Razina B
Stalna dnevna doza koja se sastoji od kombinacije 150 mg paritaprevira, 100 mg ritonavira i 25 mg ombitasevira uz dozu ribavirina prilagođenu težini pacijenta: 1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina >75 kg u trajanju od 12 tjedna.	Klasa I, Razina B
Dnevna doza 400 mg sofosbuvira uz dozu ribavirina prilagođenu težini pacijenta: 1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina >75 kg u trajanju od 24 tjedna.	Klasa II a, Razina B
Alternativne mogućnosti za liječenje pacijenata s hepatitis C infekcijom uzrokovanom virusom genotipa 4 koji nisu prethodno bili liječeni:	
Dnevna doza 400 mg sofosbuvira uz dozu ribavirina prilagođenu težini pacijenta: 1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina >75 kg uz tjednu dozu pegiliranog interferona alfa u trajanju od 12 tjedana prihvatljiva je opcija liječenja za pacijente koji boluju od infekcije uzrokovane genotipom 4.	Klasa II, Razina B
Dnevna doza 400 mg sofosbuvira i 150 mg simeprevira bez ili uz dozu ribavirina prilagođenu težini pacijenta: 1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina >75 kg u trajanju od 12 tjedana prihvatljiva je opcija liječenja za pacijente koji boluju od infekcije uzrokovane genotipom 4.	Klasa II b, Razina B
Za liječenje pacijenata s hepatitis C infekcijom uzrokovanom virusom genotipa 4 koji nisu prethodno bili liječeni ne preporuča se:	
Pegilirani interfeon i ribavirin bez ili uz simeprevir u trajanju od 24 tjedana.	Klasa II b, Razina A
Monoterapija pegiliranim interferonom alfa, ribavirinom ili antivirusnim lijekom direktnog djelovanja.	Klasa III, Razina A
Terapija koja se temelji na bocepreviru ili telepreviru.	Klasa III, Razina A
Genotip 5	
Preporuke za liječenje pacijenata s hepatitis C infekcijom uzrokovanom virusom genotipa 5 koji nisu prethodno bili liječeni:	
Dnevna doza 400 mg sofosbuvira uz dozu ribavirina prilagođenu težini pacijenta: 1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina >75 kg uz tjednu dozu	Klasa II a, Razina B

pegiliranog interferona alfa u trajanju od 12 tjedana preporučena je opcija liječenja za pacijente koji boluju od infekcije uzrokovane genotipom 5.	
Alternativne mogućnosti za liječenje pacijenata s hepatitis C infekcijom uzrokovanom virusom genotipa 5 koji nisu prethodno bili liječeni:	
Tjedna doza pegiliranog interferona uz dozu ribavirina prilagođenu težini pacijenta: 1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg do 1200 mg za osobe čija je težina >75 kg uz tjednu dozu pegiliranog interferona alfa u trajanju od 48 tjedana prihvatljiva je opcija liječenja za pacijente koji su pogodni za liječenje interferonom.	Klasa II b, Razina A
Genotip 6	
Za liječenje pacijenata s hepatitis C infekcijom uzrokovanom genotipom 6 koji nisu ranije primali terapiju preporuča se:	
Stalna dnevna doza od 90 mg ledipasvira i 400 mg sofosbuvira u trajanju od 12 tjedana.	Klasa II a, Razina B
Alternativna mogućnost za liječenje pacijenata s hepatitis C infekcijom uzrokovanom virusom genotipa 6 koji nisu prethodno bili liječeni:	
Dnevna doza od 400 mg sofosbuvira uz dozu ribavirina prilagođenu težini pacijenta: 1000 mg za osobe čija je težina < 75 kg, 1200 mg za osobe čija je težina >75 kg uz tjednu dozu pegiliranog interferona alfa u trajanju od 12 tjedana prihvatljiva je opcija liječenja za pacijente pogodne za liječenje interferonom koji boluju od infekcije uzrokovane genotipom 6.	Klasa II a, Razina B
Za liječenje pacijenata s hepatitis C infekcijom uzrokovanom virusom genotipa 6 koji nisu ranije primali terapiju ne preporuča se:	
Monoterapija pegiliranim interferonom alfa, ribavirinom ili antivirusnim lijekom izravnog djelovanja.	Klasa III, Razina A
Terapija koja se temelji na bocepreviru ili telepreviru.	Klasa III, Razina A

GRADE sustav korišten za ocjenu snage pojedinačne preporuke

Snaga preporuke	Opis
Klasa I	Stanja kod kojih postoji dokaz i/ili generalno slaganje da je dana dijagnostička procjena, procedura ili liječenje učinkovita, korisna i primjenjiva.
Klasa II	Stanja za koja postoje suprostavljeni dokazi i/ili divergencija mišljenja vezana uz primjenjivost i učinkovitost dijagnostičke procjene, procedure ili liječenja.
Klasa IIa	Težina dokaza i/ili mišljenja je u korist primjenjivosti i učinkovitosti.
Klasa IIb	Primjenjivost i učinkovitost su manje utvrđeni dokazima i/ili mišljenjima.
Klasa III	Stanja za koja postoje dokazi/ opće slaganje da dijagnostička procjena, procedura ili liječenje nije korisna ni učinkovita i čak u nekim slučajevima može biti štetna.

GRADE sustav korišten za ocjenu razine dokaza pojedinačne preporuke

Razina dokaza	Opis
A	Dokazi iz multicentričnih, randomiziranih kliničkih ispitivanja, meta analiza i sl.
B	Dokazi iz randomiziranih kliničkih ispitivanja, nerandomiziranih ispitivanja i sl.
C	Konsenzus mišljenja stručnjaka, prikaz slučaja.

Hrvatske smjernice za liječenje kroničnog hepatitis C, 2013.

a) Terapija se preporuča za bolesnike:

- 1) s akutnom infekcijom;
- 2) s povišenim vrijednostima ALT-a;
- 3) s normalnim vrijednostima ALT-a i F*2 (METAVIR) ili ekvivalent neinvazivne metode procjene fibroze;
- 4) ranijih nonrespondera i relapsera G1;
- 5) s kompenziranom cirozom jetre te
- 6) na programu kronične hemodijalize.

b) Terapija dolazi u obzir za bolesnike:

- 1) s teškim ekstrahepatičnim manifestacijama HCV infekcije;
- 2) s HBV koinfekcijom;
- 3) s HIV koinfekcijom;
- 4) nakon minimalno 6 mjeseci apstinencije od alkohola ili intravenske primjene opojnih droga s/bez supstitucijske terapije te
- 5) s transplantiranom jetrom

c) Terapija se ne preporuča u bolesnika:

- 1) s fulminantnim hepatitisom;
- 2) s normalnim ALT-om bez prisutne fibroze;
- 3) s transplantiranim bubregom te
- 4) trudnica.

Smjernice su promijenjene u odnosu na 2009. godinu zbog registracije novih lijekova, tzv. inhibitora proteaza prve generacije boceprevira i telaprevira koji se sada primjenjuju u kombinaciji s pegiliranim interferonom afa2a/2b i ribavirinom.

Liječenje naivnih bolesnika s KHC G1

Liječenje naivnih KHC G1 bolesnika obvezno se temelji na analizi stadija fibroze (biopsija ili elastografija), genotipu IL-28 (polimorfizam rs12979860), brzom virološkom odgovoru (RVR) i dobi bolesnika.

- a. U bolesnika sa F1 (Metavir) preporučuje se dvojnja terapija s PEG IFN- λ 2 i ribavirinom ili pricekati učinkovitije lijekove.
- b. U bolesnika sa F2 preporuča se liječenje dvojnjom terapijom tj. kombinacijom PEG IFN- λ 2a/2b i ribavirina.
Međutim, u bolesnika s kombinacijom nepovoljnih prediktora za ishod liječenja (>40 godina, non-CC genotip za IL-28B i bez RVR-a) preporuča se nastavak liječenja trojnom terapijom, tj. Kombinacijom PEG IFN- λ 2a/2b, ribavirina i inhibitora proteaze (boceprevir ili telaprevir).
- c. U bolesnika sa F3 i F4 preporuča se trojna terapija s PEG IFN- λ 2a/2b, ribavirinom i inhibitorom proteaze.

Liječenje bolesnika s KHC G1 koji su prethodno neuspješno liječeni

Pri odabiru terapije prethodno liječenih bolesnika s KHC G1 potrebno je uzeti u obzir vrstu virusološkog odgovora na prethodno liječenje i stadij fibroze.

- a. U bolesnika s ranijim relapsom preporuča se primjena trojne terapije.
U relapsa bez ciroze (F1-F3) preporuča se primjena PEG IFN- λ 2a/b, ribavirina i inhibitora proteaze (boceprevir 4+32+12 tjedana ili telaprevir 12+12+24 tjedna). Terapija relapsa s telaprevirom koji postignu eRVR traje ukupno 24 tjedna, dakle, u tih se bolesnika može primijeniti skraćeni protokol.
U relapsa s cirozom (F4) također se preporuča trojna terapija, tj. primjena boceprevira prema shemi 4+44 tjedna odnosno telaprevira 12+36 tjedana.
- b. U bolesnika s parcijalnim odgovorom odluka o liječenju ovisi o stadiju fibroze.
U bolesnika s F1 (Fibroscan <7,5 kPa), preporuča se čekati učinkovitije lijekove.
U bolesnika s F2 i F3 (Fibroscan >7,5 kPa), preporuča se primjena trojne terapije, tj. primjena boceprevira (4+32+12 tjedana) ili telaprevira (12+36 tjedana).
U bolesnika s kompenziranom cirozom (F4) poručuje se trojna terapija s boceprevirom (4+44 tjedna) ili telaprevirom (12+36 tjedana).
- c. U nul-respondera, s obzirom na skromne terapijske rezultate (15-30% SVR), preporuča se čekati učinkovitije lijekove. Međutim, u bolesnika s F3 i F4, (Fibroscan >9,5 kPa), može se razmotriti započinjanje liječenja s lead-in fazom, tj. kombinacijom PEG IFN- λ 2 i ribavirina tijekom 4 tjedna te odrediti početni pad viremije. U bolesnika sa smanjenjem viremije >1 log₁₀ IU HCV RNK po mL tijekom lead-in faze, preporuča se nastaviti trojnu terapiju, tj. primijeniti boceprevir (4+44 tjedna) ili telaprevir (12+36 tjedana). Ako je sniženje viremije tijekom lead-in faze bilo <1 log₁₀ IU HCV RNK, preporuča se prekid terapije.
- d. U bolesnika s nepoznatim virusološkim odgovorom na prethodno liječenje može se razmotriti započinjanje liječenja s lead-in fazom (kao u nul-respondera).
U bolesnika s nepoznatim odgovorom i cirozom, preporuča se primjena trojne terapije, tj. boceprevira (4+44 tjedna) ili telaprevira (12+36 tjedana).

Kronični hepatitis C ne-1 genotip (G2, G3, G4, G5 i G6)

Standard liječenja novootkrivenih bolesnika s KHC uzrokovanim genotipovima virusa 2, 3, 4, 5 i 6 (ne-1 genotipovi) i nadalje je kombinacija PEG IFN- λ 2 i ribavirina. Podaci za telaprevir i boceprevir u toj skupini bolesnika za sada nisu zadovoljavajući i temelje se uglavnom na in vitro ispitivanjima ili na malim skupinama bolesnika.

S obzirom na nepostojanje učinkovitijih protokola liječenja za KHC bolesnike s ne-1 G infekcijom sve se češće preporuča individualan pristup liječenju ovisno o kinetici viremije tijekom terapije, tj. RGT te se, u odnosu na zadnje prihvaćene Hrvatske smjernice preporuča tek manja modifikacija dužine liječenja.

Protokol i dužinu liječenja naivnih KHC bolesnika potrebno je odrediti ovisno o genotipu infekcije, IL28B genotipu, bazalnoj viremiji, stadiju fibroze te kinetici viremije tijekom liječenja.

6.2. Etički i legalni aspekti

Zakon o zdravstvenoj zaštiti, s izmjenama i dopunama

Zakonom o zdravstvenoj zaštiti, člankom 3. svaka osoba ima pravo na zdravstvenu zaštitu i na mogućnost ostvarenja najviše moguće razine zdravlja, u skladu s odredbama navedenog Zakona i Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju. Člankom 11. zdravstvena zaštita stanovništva Republike Hrvatske provodi se na načelima sveobuhvatnosti, kontinuiranosti, dostupnosti i cjelovitog pristupa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a specijaliziranog pristupa u specijalističko-konzilijarnoj i bolničkoj zdravstvenoj zaštiti. Članakom 22. u ostvarivanju zdravstvene zaštite svaka osoba u skladu s odredbama navedenog Zakona i propisima obveznoga zdravstvenog osiguranja ima pravo na jednakost u cjelokupnom postupku ostvarivanja zdravstvene zaštite, te zdravstvenu uslugu standardizirane kvalitete i jednakog sadržaja. Prilikom korištenja zdravstvene zaštite osoba ostvaruje i prava sukladno zakonu o zaštiti prava pacijenata.

7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije (41-44)

Sažetak preporuka HTA ustanova Velike Britanije, Škotske, Francuske i Australije za primjenu sofosbuvira; ledipasvira-sofosbuvira; simeprevira, daklatasvira i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s ili bez dasabuvira) nalazi se u Tablici 7.1.

Tablica 7.1. Sažetak preporuka HTA ustanova Velike Britanije, Škotske, Francuske i Australije za primjenu sofosbuvira; ledipasvira-sofosbuvira; simeprevira, daklatasvira i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s ili bez dasabuvira)

HTA Ustanova	Lijek/Preporuka
	sofosbuvir (Sovaldi®)
SMC, Škotska	Ograničena primjena - kod odraslih bolesnika s HCV genotipom 1-6. Kod bolesnika s genotipom 2, prethodno neliječenih ograničena je primjena kod bolesnika koji nisu pogodni ili ne podnose peginterferon alfa. Liječenje tijekom 24 tjedna u genotipu 3 s ribavirinom samo kod bolesnika koji nisu pogodni ili ne podnose peginterferon alfa.
NICE, Velika Britanija	<p>Genotip 1: preporučen kod odraslih bolesnika u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom, prethodno neliječenih i prethodno liječenih; nije preporučen u kombinaciji s ribavirinom</p> <p>Genotip 2: sofosbuvir u kombinaciji s ribavirinom preporučen kod odraslih prethodno liječenih bolesnika; kod prethodno neliječenih samo ako ne podnose ili nisu pogodni za liječenje interferonom</p> <p>Genotip 3: sofosbuvir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom preporučen je u liječenju prethodno liječenih bolesnika, a kod neliječenih bolesnika samo kod bolesnika s cirozom jetre; sofosbuvir s ribavirinom preporučen je samo kod prethodno liječenih ili neliječenih bolesnika s cirozom jetre koji ne podnose ili nisu pogodni za liječenje interferonom</p> <p>Genotip 4, 5, 6: sofosbuvir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom preporučen kod odraslih bolesnika, prethodno neliječenih ili liječenih, s cirozom jetre; ne preporuča se primjena sofosbuvira s robavirinom</p> <p><i>Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C (TA330), 2015.</i></p>
HAS, Francuska	Preporučen unutar terapijskih indikacija u Francuskoj, za stavljanje na listu lijekova čije troškove snosi nacionalno zdravstveno osiguranje, do 65%
	ledipasvir-sofosbuvir (Harvoni)
SMC, Škotska	Ograničena primjena -kod odraslih bolesnika s HCV genotipom 1 i 4. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ledipasvir_sofosbuvir_Harvoni_FINAL_February_2015_for_website.pdf
NICE, Velika	U izradi

Britanija	
	daklatasvir (Daklinza)
SMC, Škotska	Ograničena primjena - kod odraslih bolesnika sa značajnom fibrozom: Metavir F3-F4 ili kompenziranom cirozom jetre.
NICE, Velika Britanija	U izradi
	simeprevir (Olysio)
SMC, Škotska	Odobrena je primjena unutar terapijskih indikacija, bez ograničenja.
PBAC, Australija	Primjena simeprevira je ograničena. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/simeprevir-psd-07-2014.pdf
NICE, Velika Britanija	Simeprevir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom, za liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C, genotipa 1 i 4 <i>Simeprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin for treating genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C (TA331), 2015.</i> U izradi - simeprevir + sofosbuvir
	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (s ili bez dasabuvira)
NICE, Velika Britanija	U izradi

SMC, Škotska, Sofosbuvir u liječenju kroničnog hepatitisa C, 2014.

Podaci o kliničkoj sigurnosti

Neželjeni događaji koji se povezuju s liječenjem sofosbuvikom i ribavirinom podudaraju se s onima u liječenju ribavirinom, dok su neželjeni događaji vezani uz liječenje sofosbuvikom u kombinaciji s pegiliranim interferonom i ribavirinom slični onima kod liječenja ribavirinom i pegiliranim interferonom. Neželjeni događaji poznati za liječenje ribavirinom i pegiliranim interferonom ne povećavaju se dodatkom sofosbuvira u terapiju. Analizom podataka nisu utvrđeni nikakvi neželjeni događaji specifični za sofosbuvir. Prema podacima kliničkog ispitivanja FISSION liječenje sofosbuvikom u kombinaciji s ribavirinom tijekom 12 tjedana povezano je sa smanjenjem stope neželjenih događaja u usporedbi s ribavirinom i pegiliranim interferonom tijekom 24 tjedna. Najčešći neželjeni događaji u obje terapijske skupine bili su: umor, glavobolja, mučnina i nesanica. Slični podaci o neželjenim događajima dobiveni su i u POSITRON i FISION ispitivanjima.

Podaci o kliničkoj učinkovitosti

Cilj liječenja kronične HCV infekcije je eliminacija virusa, sprečavanje ciroze jetre, smanjenje drugih bolesti jetre i sprečavanje širenja virusa. Većina oboljelih u Škotskoj zaraženo je virusom genotipa 1 ili 3. Sofosbuvir je prvi lijek iz skupine inhibitora NS5B RNA polimeraze. Može se primjenjivati kao dio terapije koja ne sadrži interferon. U kombinaciji s ribavirinom odobren je za liječenje infekcije uzrokovane genotipom 2 i 3, te za genotipove 1, 4, 5 i 6 kod osoba koje nisu pogodne za liječenje interferonom.

Genotip 1

Nema podataka direktne usporedbe prema standardnom liječenju pegiliranim interferonom i ribavirinom u kombinaciji s telaprevirom ili boceprevirom. Prema podacima kliničkog ispitivanja NEUTRINO većina pacijenata (91%) postigla je SVR 12 što je značajno više u usporedbi s kontrolnom stopom (60%) preuzetom iz ispitivanja s telaprevirom (ispitivanje ADVANCE) i boceprevirom (ispitivanje SPRINT-2). Podaci studija PHOTON-1, QUANTUM i SPARE podupiru primjenu sofosbuvira i ribavirina u trajanju od 24 tjedna za liječenje osoba s infekcijom genotipa 1 koje nisu pogodne za liječenje interferonom.

Genotip 2

Kod osoba s infekcijom genotipa 2 koji nisu prethodno liječeni terapija sofosbuvikom i ribavirinom u trajanju od 12 tjedana bila je povezana s znatno višom stopom virološkog odgovora u usporedbi s terapijom pegiliranim interferonom i ribavirinom u trajanju od 24 tjedna (94% prema 78%). Prema podacima ispitivanja POSITRON, uz terapiju sofosbuvikom i ribavirinom u trajanju 12 tjedana SVR 12 postiglo je 93% pacijenata koji nisu bili pogodni za liječenje interferonom. Prema podacima ispitivanja FUSION, kod pacijenata koji prethodno nisu postigli odgovor na terapiju interferonom produljenje terapije sofosbuvikom i ribavirinom na 16 tjedana rezultiralo je povećanjem stope SVR12.

Genotip 3

Manje podataka podupire liječenje sofosbuvikom i ribavirinom tijekom 24 tjedna bez interferona kod genotipa 3. Prema podacima kliničkog ispitivanja VALENCE stopa SVR 12 iznosila je 93% za pacijente koji nisu prethodno liječeni te 77% za pacijente koji su prethodno bili podvrgnuti liječenju. Rezultati kliničkih ispitivanja FISSION, POSITRON, FUSION pokazuju da je 12 tjedno liječenje rezultiralo stopom virološkog odgovora od 56 %, 61% i 30%. Liječenje sofosbuvikom, pegiliranim interferonom i ribavirinom od 12 tjedana rezultiralo je postizanjem trajnog virološkog odgovora kod 97% pacijenata koji nisu prethodno liječeni (ispitivanje ELECTRON i PROTON) i 83% pacijenata koji su prethodno bili liječeni (LONESTAR-2).

Genotip 4, 5 i 6

Klinički podaci o genotipu 4, 5 i 6 su ograničeni. SVR12 postiglo je 97% pacijenata uključenih u ispitivanje NEUTRINO (34/35). Kliničkih podataka o liječenju sofosbuvikom kod pacijenata s genotipom 1, 4, 5 i 6 koji su prethodno bili liječeni nema, no uočena je sličnost u učinkovitosti liječenja između tih skupina. 50% pacijenata iz populacije koja nije prethodno liječena neće pokazati odgovor na terapiju ribavirinom i pegiliranim interferonom i tako će postati skupina koja je bila liječena. Ti pacijenti će imati nepromijenjenu susceptibilnost za antivirusne lijekove i moći će se smatrati zastupljenima unutar populacije koja nije bila liječena. Prema tome, visoke stope virološkog odgovora prema podacima ispitivanja NEUTRINO pokazuju učinkovitost i kod pacijenata koji su prethodno bili liječeni.

Protokoli liječenja koji uključuju sofosbuvir i duljina terapije razlikuju se s obzirom na genotip. Odgovarajući komparatori također se razlikuju ovisno o prethodnom liječenju i odgovoru na njega. Zbog toga je raspon mogućnosti liječenja koje se mogu uspoređivati vrlo složen.

Podaci o direktnoj usporedbi protokola liječenja koji uključuju sofosbuvir s trenutnim standardima liječenja nisu dostupni, uz iznimku ispitivanja FISSION kod pacijenata s genotipom 2.

Klinički stručnjaci smatraju da sofosbuvir predstavlja napredak u liječenju zahvaljujući učinkovitosti, sofosbuvir ne zahtjeva terapiju vođenu odgovorom. Liječenje ribavirinom i sofosbuvinom provodi se oralnim uzimanjem lijekova što je prihvatljivije pacijentima. Prema savjetu kliničkih stručnjaka terapiju sofosbuvinom treba primjeniti ovisno o genotipu i karakteristikama pacijenta. Općenito, preporuča se za liječenje genotipa 1 i 3 u kombinaciji s ribavirinom i pegiliranim interferonom alfa.

Dodatak sofosbuvira u liječenje ribavirinom ili ribavirinom i pegiliranim interferonom ne povećava učestalost neželjenih događaja. Interferon je povezan sa statistički značajno više neželjenih događaja što ograničava njegovu upotrebu.

Mišljenje pacijenata i javnosti

Tri skupine za informiranje pacijenata skrenule su pozornost na nekoliko čimbenika:

Bolest utječe na obiteljski, poslovni i druge aspekte života pacijenata. U nekim slučajevima pacijenti nisu radno sposobni dok kod nekih otkrivanje informacija o infekciji dovodi do gubitka radnog mjesta.

Sadašnji oblici liječenja su dugotrajni, imaju mnogo neželjenih događaja te nisu preporučeni za osobe s ozbiljnim oštećenjem jetre. Primjena sofosbuvira može smajiti duljinu trajanja liječenja, smanjiti pojavu neželjenih događaja te je liječenje lakše podnosivo. No, liječenje ima visoku cijenu.

Analiza utjecaja na proračun

Za analizu je pretpostavljeno da će od 37600 pacijenata oboljelih od hepatitisa C, 2.8 % biti pogodno za liječenje. Procijenjeno je da od pacijenata pogodnih za liječenje 37.6% ima infekciju uzrokovanu virusom genotipa 1, 4, 5 ili 6. Pretpostavljeno je da će 88 % pacijenata primiti sofosbuvir u trajanju od 12 tjedana, a njih 12% u trajanju od 24 tjedna. Procijenjeni utjecaj na proračun iznosi 5.8m£ za jednu godinu i 830k£ za pet godina. Za 1% pacijenata procijenjeno je da boluju od infekcije uzrokovane genotipom 2. Za potrebe analize pretpostavljeno je da će svi primiti sofosbuvir 12 tjedana. Procijenjeni utjecaj na budžet u tom slučaju iznosi 248k£ za jednu godinu i 93k£ za pet godina. Procijenjeno je da 46 % pacijenata pogodnih za liječenje ima infekciju uzrokovanu virusom genotipa 3. Pretpostavljeno je da će 88 % pacijenata primiti sofosbuvir u trajanju od 12 tjedana, a njih 12% u trajanju od 24 tjedna. Procijenjeni utjecaj na budžet iznosi 13.6 m£ za jednu godinu i 5.1 m£ za pet godina.

California Technology Assessment Forum (CTAF), 2015.

Sustavnim pregledom relativne kliničke učinkovitosti oralnog liječenja kroničnog hepatitisa C genotipa 1 (provedenom u Institute for Clinical and Economic Review, US): kombinacijom dva ili više inhibitora proteaze /simeprevir + sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF), daklatasvir + sofosbuvir, paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir s ribavirinom (R)/, te liječenja jednim inhibitorom proteaze /simeprevir + pegylated interferon (P) and R, sofosbuvir + R, and sofosbuvir + PR/ dokazana je klinička superiornost kombinacije dva ili više inhibitora proteaze u usporedbi s liječenjem jednim

inhibitorom proteaze, ali nedovoljno je kliničkih dokaza za razlučivanje kliničke učinkovitosti između kombinacija dva ili više inhibitora proteaze.

Analize troškovne učinkovitosti pokazala je da je liječenje LDV/SOF tijekom 12 tjedana troškovno učinkovito, uz ICER \$94,500/QALY.

Ukazano je na potrebu dijaloga između različitih dionika, kako bi se navedena učinkovita, ali skupa terapija učinila dostupnom zdravstvenom sustavu odnosno bolesnicima s kroničnim hepatitisom C.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2014.

Sustavnim pregledom literature kliničke učinkovitosti i sigurnosti sofosbuvira, simeprevira, boceprevira i telaprevira, te analiza troškovne učinkovitosti pokazano je da se SVR postiže u više od 90% bolesnika liječenih sofosbuvikom i ledipasvirom s ili bez ribavirina tijekom 8, 12 ili 24 tjedna; sofosbuvikom i daklatasvirom s ili bez ribavirina tijekom 12 ili 24 tjedana; nešto niže vrijednosti postignute su liječenjem sofosbuvikom i ribavirinom. Ozbiljni neželjeni događaji i prekid liječenja zbog neželjenih događaja bili su niski, kao anemija, osip i depresija kod bolesnika koji nisu dobili ribavirin.

Dvije ekonomske analize pokazale su da je sofosbuvir sa simeprevikom troškovno učinkovitiji od sofosbuvira s ribavirinom.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015.

Sustavnim pregledom literature kliničkih ispitivanja liječenja bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 s Holkirom (ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir s dasabuvikom) (6 kliničkih randomiziranih ispitivanja) i Harvonijem (ledipasvir/sofosbuvir) (6 kliničkih ispitivanja) s ili bez ribavirina ukazala su na njihovu kliničku učinkovitost i sigurnost.

Kod bolesnika liječenih Holkirom SVR12 bio je statistički značajno viši u odnosu na povijesnu kontrolu, od 90.2% do 100% nakon 12 tjedana liječenja. Najčešći neželjeni događaji bili su umor, mučnina i glavobolja. Prekid liječenja zbog neželjenih događaja bio je nizak, od 0% do 2.3%.

Kliničko ispitivanje	Bolesnici	SVR12 Holkira Pak	SVR12 Holkira Pak s RBV
Genotip 1a			
Ferenci 2014 – PEARL-IV	Prethodno neliječeni, bez ciroze	90.2%	97.0%
Feld 2014 – SAPPHIRE-I	Prethodno neliječeni, bez ciroze		95.3%
Poordad 2014 – TURQUOISE-II	Prethodno neliječeni ili liječeni s cirozom		88.6%, 94.2%
Zeuzem 2014 – SAPPHIRE-II	Prethodno liječeni, bez ciroze		96.0%
Genotip 1b			
Andreone – PEARL-II	Prethodno liječeni, bez ciroze	100%	96.6%

Ferenci 2014 – PEARL-III	Prethodno neliječeni, bez ciroze	99%	99.5%
Feld 2014 – SAPPHIRE-I	Prethodno neliječeni, bez ciroze		98.0%
Poordad 2014 – TURQUOISE-II	Prethodno neliječeni ili liječeni s cirozom		98.5%, 100%
Zeuzem 2014 – SAPPHIRE-II	Prethodno liječeni, bez ciroze		96.7%

Kod bolesnika s HCV genotipom 1 liječenih Harvonijem s ili bez ribavirina tijekom 12 ili 24 tjedna udio bolesnika sa SVR12 bio je visok (više od 90%), s niskom učestalošću neželjenih događaja.

Napominjeno da su u izradi procjene zdravstvenih tehnologija na europskoj razini (u kojoj sudjeluje naša Agencija), Kanadi i Velikoj Britaniji, a koje uključuju sustavne preglede i meta-analize mreže svih dostupnih lijekova za liječenje kroničnog hepatitisa C (engl. Network Meta-Analysis) zbog uključivanja indirektnih dokaza u slučajevima gdje ne postoje direktna usporedna ispitivanja /Rapid Relative Effectiveness Assessment of new pharmaceuticals for the treatment of chronic hepatitis C (sofosbuvir; simeprevir; daclatasvir; sofosbuvir and ledipasvir; ombitasvir, paritaprevir, ritonavir; with or without dasabuvir and/or combinations of these products), EUnetHTA rapid Relative Effectiveness Assessment, Project ID: WP5-SA-6, planirani završetak studeni 2015; Drugs for chronic hepatitis C infection — project protocol. Ottawa: CADTH; 2015 (CADTH Therapeutic Review vol.3, no.1a); NICE, UK: Hepatitis C (chronic) - ledipasvir-sofosbuvir [ID742], planirani završetak 06/2015; Hepatitis C (chronic) - ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (with or without dasabuvir) [ID731], planirani završetak 09/2015; Hepatitis C (chronic) - simeprevir with sofosbuvir [ID887], planirani završetak 06/2016; Hepatitis C (chronic)-daclatasvir [ID766], planirani završetak 08/2015; Hepatitis C (genotype 1, chronic) - faldaprevir [ID670], planirani završetak - datum naknadno/.

8. Zaključak i preporuke

Na temelju podataka o seroprevalenciji anti-HCV protutijela u različitim podskupinama stanovništva procijenjeno je da je u **Hrvatskoj** između 35000 i 45000 stanovnika kronično zaraženo virusom hepatitisa C. Prema podacima iz Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2014. godinu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u Hrvatskoj je najveći broj prijava zabilježen 2007. godine (302 osobe), a 2014. godine prijavljeno je 111 osoba s hepatitisom C. Prema genotipu prevladava HCV **genotip 1 (63.5%)** te **genotip 3 (33.1%)**.

Liječenje kroničnog hepatitisa C

Do 2011. godine liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C provodilo se kombinacijom pegiliranog interferona alfa i ribavirina (dvojna terapija) tijekom 24 ili 48 tjedana. Navedenim liječenjem bolesnici s HCV genotipom 1 razvili su trajni virusološki odgovor, SVR, oko 40% u Sjevernoj Americi te 50% u zapadnoj Europi. Više stope SVR postizale su se kod bolesnika s HCV genotipom 2, 3, 5 i 6, a vrijednosti između, postignute su kod genotipa 4.

2011. registrirani su lijekovi boceprevir i telaprevir za peroralnu terapiju, inhibitori proteaze prve generacije, za liječenje HCV genotipa 1, u kombinaciji s pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom (trojna terapija). Navedenom trojnom terapijom, u odnosu na dvojni terapiju, postignut je SVR kod 65%-75% bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

U 2014. u Europskoj uniji odobreni su inhibitori proteaze druge generacije za peroralnu primjenu, sofosbuvir, simeprevir i daklatasvir, a kasnije još i sofosbuvir+ledipasvir, dasabuvir, te ombitasvir + paritaprevir + ritonavir, za različite HCV genotipove. Navedeni lijekovi imaju visoku kliničku učinkovitost (SVR12 od 80%-95%), sigurnost, ali i visoku cijenu, s velikim utjecajem na proračun. Danas tako postoje protokoli liječenja bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji sadrže interferon i protokoli liječenja koji ne sadrže interferon. Literaturni podatci ukazuju na superiornost liječenja kombinacija dva ili više inhibitora proteaze u usporedbi s primjenom jednog inhibitora proteaze, ali još nema dovoljno kliničkih dokaza za razlučivanje kliničke učinkovitosti između navedenih kombinacija.

Cilj liječenja je eradicirati HCV infekciju kako bi se prevenirale komplikacije bolesti jetre i ekstrahepatalne bolesti povezane s HCV-om, uključujući fibrozu, cirozu, dekompenzaciju ciroze jetre, hepatocelularni karcinom (HCC) i smrt. U bolesnika s napredovalom fibrozom i cirozom, eradicacija HCV-a smanjuje stopu dekompenzacije, te smanjuje, ali ne uklanja u potpunosti, rizik od HCC-a. Kod takvih bolesnika nadzor na HCC treba se nastaviti. U bolesnika s dekompenziranom cirozom, eradicacija HCV smanjuje potrebu za transplantacijom jetre.

Prije početka liječenja potrebno je **odrediti HCV genotip i podtipove genotipa 1 (1a/1b) HCV** jer navedeno određuje izbor liječenja.

Prema najnovijim europskim smjernicama iz 2015. svi bolesnici, prethodno neliječeni kao i prethodno liječeni, s kompenziranom ili dekompenziranom jetrenom bolesti zbog HCV-a trebaju biti razmotreni za liječenje. Prioritet trebaju imati bolesnici sa značajnom fibrozom ili cirozom (METAVIR F3-F4). Bolesnici s dekompenziranom cirozom (Child-Pugh B i C) trebaju biti hitno liječeni protokolom koji ne sadrži interferon. Prioritet trebaju imati bolesnici s ko-infekcijom HBV ili HIV, bez obzira na stupanj fibroze, bolesnici prije i nakon transplantacije jetre, bolesnici sa značajnim ekstrahepatalnim manifestacijama bolesti (npr. simptomatskim vaskulitisom i krioglobulinemijom, nefropatijom zbog imunih kompleksa, non-Hodgkin B limfomom) i bolesnici sa značajnim umorom.

Na Osnovnoj listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, u primjeni od 30.05.2015. nalaze se lijekovi koji se primijenjuju per os (s indikacijama/smjernicama): ribavirin, ritonavir, telaprevir, boceprevir, simeprevir, te lijekovi za parenteralnu primjenu: interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a i peginterferon alfa-2b.

Za inhibitor proteaze druge generacije **sofosbuvir**, podnesen je zahtjev za stavljanjem na listu lijekova HZZO, sukladno odobrenim indikacijama.

Literaturni podatci (sustavni pregledi s/bez meta-analize, randomizirana kontrolirana ispitivanja kao i nerandomizirana nekontrolirana ispitivanja) ukazala su na visoku kliničku učinkovitost sofosbuvira u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C kao i nisku učestalost nuspojava, zbog čega je navedeni lijek **potrebno staviti na listu lijekova HZZO, sukladno odobrenim indikacijama**. U određenim zemljama pokazao se i troškovno učinkovit. S obzirom na visoku cijenu i troškove liječenja određene europske zemlje postavile su ograničenja njegove primjene kod bolesnika s određenim HCV genotipom, a s obzirom na prethodno liječenje ili prisutnost ciroze jetre.

Prema **najnovijim europskim kliničkim smjernicama** (2015.) za liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C kod HCV **genotipa 1** moguće je (uz iste najviše razine dokaza i snage preporuke) primijeniti *protokole liječenja koji sadrže interferon /kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta (1000 mg za težinu < 75 kg, 1200 mg za težinu \geq 75 kg) i dnevne doze 400 mg sofosbuvira u trajanju 12 tjedana; ili kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta i dnevne doze od 150 mg simeprevira)/ kao i *protokole liječenja koji ne sadrže interferon /kombinacijom stalne doze sofosbuvira (400 mg) i ledipasvira (90 mg) u jednoj tableti jednom dnevno; ili kombinacijom stalne doze ombitasvira (75 mg), paritaprevira (12.5 mg) i ritonavira (50 mg) u jednoj tableti na način da se dvije tablete uzimaju jednom dnevno uz obrok te 250 mg dasabuvira (jedna tableta, dva puta dnevno); ili kombinacijom dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze simeprevira (150 mg) 12 tjedana; ili kombinacijom dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze daklatasavira (60 mg) 12 tjedana/.**

Za liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C kod HCV **genotipa 2** moguće je uz najviše razine dokaza i snage preporuke primijeniti liječenje dnevnom dozom ribavirina prilagođenoj tjelesnoj težini pacijenta i dnevnom dozom sofosbuvira (400 mg) u trajanju 12 tjedana. Druge dvije mogućnosti imaju nešto nižu razinu dokaza (kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta i dnevne doze 150 mg simeprevira; pacijenti kod kojih je prisutna ciroza i/ili su prethodno bili liječeni mogu biti liječeni protokolom koji ne sadrži interferon, kombinacijom dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze daklatasvira (60 mg) u trajanju od 12 tjedana/.

Za liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C kod HCV **genotipa 3** moguće je uz najviše razine dokaza i snage preporuke primijeniti liječenje dnevnom dozom ribavirina prilagođenom tjelesnoj težini pacijenata i dnevnom dozom sofosbuvira (400 mg) u trajanju od 24 tjedna ili kombinacijom koja ne sadrži interferon, dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze daklatasvira (60 mg) u trajanju od 12 tjedana. Treća mogućnost ima nešto nižu razinu dokaza /kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta i dnevne doze sofosbuvira (400 mg) u trajanju 12 tjedana/.

Za liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C kod HCV **genotipa 4** moguće je (uz nešto niže razine dokaza) primijeniti *protokole liječenja koji sadrže interferon /kombinacijom tjedne doze pegiliranog*

interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta i dnevne doze 400 mg sofosbuvira u trajanju 12 tjedana; ili kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta i dnevne doze 150 mg simeprevira)/ kao i *protokole liječenja koji ne sadrže interferon* uz najviše razine dokaza i snage preporuke / kombinacijom stalne doze sofosbuvira (400 mg) i ledipasvira (90 mg) u jednoj tableti koja se uzima jednom dnevno; ili kombinacijom stalne doze ombitasvira (75 mg), paritaprevira (12.5 mg) i ritonavira (50 mg) u jednoj tableti na način da se dvije tablete uzimaju jednom dnevno uz obrok bez dasabuvira; ili kombinacijom dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze simeprevira (150 mg) 12 tjedana; ili kombinacijom dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze daklatasvira (60 mg) 12 tjedana/.

Za liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C kod HCV **genotipa 5 i 6** moguće je uz najviše razine dokaza i snage preporuke primijeniti liječenje *protokolom koji ne sadrži interferon* koji se sastoji od kombinacije stalne doze sofosbuvira (400 mg) i ledipasavira (90 mg) u jednoj tableti koja se uzima jednom dnevno kao i (uz nešto niže razine dokaza) liječenje kombinacijom tjedne doze pegiliranog interferona- α (PegIFN- α), dnevne doze ribavirina prilagođene tjelesnoj težini pacijenta i dnevne doze 400 mg sofosbuvira u trajanju 12 tjedana ili kombinacijom dnevne doze sofosbuvira (400 mg) i dnevne doze daklatasvira (60 mg) 12 tjedana.

Američke smjernice za liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C (2015.) malo se razlikuju od europskih, jer gotovo svo liječenje temelje na peroralnoj terapiji, bez interferona.

Novi protokoli liječenja visoko su učinkoviti, uz nisku učestalost neželjenih događaja, ali imaju visoku cijenu zbog čega je potreban dijalog između različitih dionika, kako bi se navedena učinkovita, ali skupa terapija učinila dostupnom zdravstvenom sustavu odnosno bolesnicima s kroničnim hepatitisom C. Zbog navedenog potrebno je **odrediti prioritetne skupine bolesnika** kako bi se prvo omogućilo liječenje naugroženijim skupinama bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

Napominjeno da su **u izradi procjene zdravstvenih tehnologija na europskoj razini** (u kojoj sudjeluje i naša Agencija) i **Kanadi**, a koje uključuju sustavne preglede i mrežne meta-analize svih trenutno dostupnih lijekova za liječenje kroničnog hepatitis C (engl. Network Meta-Analysis) zbog uključenja indirektnih dokaza u slučajevima gdje ne postoje direktna usporedna ispitivanja. Završni dokumenti bit će objavljeni i dostavljeni u zadnjem trimestru 2015. godine.

S obzirom na literaturne podatke, najnovije kliničke smjernice i preporuke HTA ustanova, **potrebno je promijeniti smjernice u Osnovnoj listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje vezane uz liječenje kroničnog hepatitisa C.**

9. Literatura

1. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Chronic hepatitis. Harrison's manual of medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p. 1039-1050.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol*. 2015;pii: S0168-8278(15)00208-1.
3. The Infectious Diseases Society of America (IDSA) and American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), in collaboration with the International Antiviral Society–USA (IAS–USA), The AASLD/IDSA/IAS–USA hepatitis C Guidance, 2014. i 2015.
4. Vince A, Hrstic I, Begovac J, Bradaric N, Colic-Cvrlje V, Duvnjak M, i sur. Virusni hepatitis Hrvatska konsenzus konferencija 2013. *Acta Med Croatica*. 2013;67:263-72.
5. Kaić B, Vilibić-Čavlek T, Kurečić Filipović S, Nemeth-Blažić T, Pem-Novosel I, Višekruna Vučina V i sur. Epidemiologija virusnih hepatitis. *Acta Med Croatica*. 2013;67:273-79.
6. Vilibic-Cavlek T, Kucinar J, Ljubin-Sternak S, Kaic B, Lazaric-Stefanovic L, Kolaric B. Prevalence of viral hepatitis in Croatian adult population presenting for routine check-up, 2010-2011. *Cent Eur J Public Health*. 2014;22(1):29-33.
7. Vilibic Cavlek T, Gjenero Margan I, Zidovec Lepej S, Kolaric B, Vince A. Seroprevalence, Risk Factors, and Hepatitis C Virus Genotypes in Groups With High-Risk Sexual Behavior in Croatia. *J Med Virol*. 2009;81:1348–53.
8. Vilibic Cavlek T, Maric J, Katicic Lj, Kolaric B. Hepatitis C virus antibody status, sociodemographic characteristics, and risk behaviour among injecting drug users in Croatia. *Cent Eur J Public Health*. 2011;19:26-9.
9. Katalinic D, Kuzman M, Markelic M, Mayer D. Izvješće o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2010. godini. HZJZ, MZSS, 2011.
10. Burek V, Horvat J, Susic E, Mikulic R. Prevalencija hepatitisa B i C u zatvorskoj populaciji Hrvatske. *Acta Med Croatica*. 2009;63:447-50.
11. Kolaric B, Stajduhar D, Gajnik D, Rukavina T, Wiessing L. Seroprevalence of blood-borne infections and population sizes estimates in a population of injecting drug users in Croatia. *Cent Eur J Public Health*. 2010;18:104-9.
12. Poljičanin T, Benjak T. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2015.
13. Yang HJ, Ryoo JY, Yoo BK. Meta-analysis of the efficacy and safety of sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Int J Clin Pharm*. 2015 Jun 6. [Epub ahead of print]
14. Bansal S, Singal AK, McGuire BM, Anand BS. Impact of all oral anti-hepatitis C virus therapy: A meta-analysis. *World J Hepatol*. 2015;7(5):806-813.

15. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(6):631-40.
16. Koff RS. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(5):478-87.
17. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013; 368(20):1878-1887.
18. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013; 368:1867-1877.
19. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH et al. Sofosbuvir + ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE trial. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Washington DC, United States. 2013.
20. Sulkowski M, Rodriguez-Torres M, Lalezari J, et al. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 1, 2, and 3 infection in patients co-infected with HIV (PHOTON-1). American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Washington DC, United States. 2013.
21. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61(3):769-75.
22. Wehmeyer MH, Jordan S, Lüth S, Hartl J, Stoehr A, Eißing C et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based triple therapy in hepatitis C genotype 4 infection. *Dig Liver Dis*. 2015 May 24. pii: S1590-8658(15)00347-3.
23. Pol S, Sulkowski MS, Hassanein T, Gane EJ, Liu L, Mo H et al. Sofosbuvir plus pegylated interferon and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus in whom previous therapy with direct-acting antivirals has failed. *Hepatology*. 2015;62(1):129-34.
24. Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C et al. PHOTON-2 study team. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2015;385(9973):1098-106.
25. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto , Korenaga M, Mochizuki H et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(6):645-53.
26. Alqahtani SA, Afdhal N, Zeuzem S, Gordon SC, Mangia A, Kwo P et al. Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: Analysis of phase III ION trials. *Hepatology*. 2015;62(1):25-30.

27. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Effectiveness of sofosbuvir-based regimens in genotype 1 and 2 hepatitis C virus infection in 4026 U.S. Veterans. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jun 26. doi: 10.1111/apt.13300. [Epub ahead of print]
28. Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology.* 2015;62(1):79-86.
29. Wyles D, Pockros P, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology.* 2015;61(6):1793-7.
30. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA.* 2015;313(12):1232-9.
31. Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis.* 2015;15(4):397-404.
32. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N et al.; ALLY-3 Study Team. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology.* 2015;61(4):1127-35.
33. Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Hunt SL. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials. *Hepatology.* 2015;61(6):1798-808.
34. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol.* 2015;pii: S0168-8278(15)00192-0.
35. Pfeil AM, Reich O, Guerra IM, Cure S, Negro F, Müllhaupt B et al. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir compared to current standard treatment in swiss patients with chronic hepatitis C. *PLoS One.* 2015 May 14;10(5):e0126984.
36. Cure S, Guerra I, Dusheiko G. Cost-effectiveness of sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C-infected patients. *J Viral Hepat.* 2015 Apr 7. [Epub ahead of print]
37. Cure S, Guerra I, Cammà C, Craxì A, Carosi G. Cost-effectiveness of sofosbuvir plus ribavirin with or without pegylated interferon for the treatment of chronic hepatitis C in Italy. *J Med Econ.* 2015 May 7:1-13. [Epub ahead of print]

38. Linas BP, Barter DM, Morgan JR, Pho MT, Leff JA, Schackman BR, et al. The cost-effectiveness of sofosbuvir-based regimens for treatment of hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Ann Intern Med*. 2015 May 5;162(9):619-29.
39. Chhatwal J, Kanwal F, Roberts MS, Dunn MA. Cost-effectiveness and budget impact of hepatitis C virus treatment with sofosbuvir and ledipasvir in the United States. *Ann Intern Med*. 2015;162(6):397-406.
40. Najafzadeh M, Andersson K, Shrank WH, Krumme AA, Matlin OS, Brennan T, Avorn J, Choudhry NK. Cost-effectiveness of novel regimens for the treatment of hepatitis C virus. *Ann Intern Med*. 2015;162(6):407-19.
41. Scottish Medicines Consortium. Sofosbuvir 400mg tablet (Sovaldi®) SMC No. (964/14) [Internet]. Glasgow: Scottish Medicines Consortium; 2014. Available from: https://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
42. California Technology Assessment Forum (CTAF). The Comparative clinical effectiveness and value of novel combination therapies for the treatment of patients with genotype 1 chronic Hepatitis C infection: a technology assessment final report [Internet]. Boston: Institute for Clinical and Economic Review; 2015 [cited 2015 Mar 30]. Available from: http://ctaf.org/sites/default/files/assessments/CTAF_HCV2_Final_Report_013015.pdf
43. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Interferon-free Regimens for Genotype 1 Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence and Cost-Effectiveness Ottawa (ON): The Agency; 2014.
44. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Holkira (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with Dasabuvir) and Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir) for Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence. Ottawa (ON): The Agency; 2015.

Dodatak I

EASL preporuke za liječenje kroničnog hepatitisa C (2015.)

Table 1. Treatment recommendations for **HCV-monoinfected** or **HCV/HIV coinfectd** patients with **chronic hepatitis C without cirrhosis**, including **treatment-naïve** patients *and* patients **who failed on a treatment based on PegIFN-a and ribavirin (RBV)** (EASL, 2015)

Patients Genotype	PegIFN- α , RBV and sofosbuvir	PegIFN- α , RBV and simeprevir	Sofosbuvir and RBV	Sofosbuvir and ledipasvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, and ombitasvir	Sofosbuvir and simeprevir	Sofosbuvir and daclatasvir
Genotype 1a	12 wk	12 wk (treatment-naïve or relapsers) or 24 wk (partial or null responders)	No	8-12 wk without RBV	12 wk with RBV	No	12 wk without RBV	12 wk without RBV
Genotype 1b	12 wk	12 wk (treatment-naïve or relapsers) or 24 wk (partial or null responders)	No	8-12 wk without RBV	12 wk without RBV	No	12 wk without RBV	12 wk without RBV
Genotype 2	12 wk	No	12 wk	No	No	No	No	12 wk without RBV
Genotype 3	12 wk	No	24 wk	No	No	No	No	12 wk without RBV
Genotype 4	12 wk	12 wk (treatment-naïve or relapsers) or 24 wk (partial or null responders)	No	12 wk without RBV	No	12 wk with RBV	12 wk without RBV	12 wk without RBV
Genotype 5 or 6	12 wk	No	No	12 wk without RBV	No	No	No	12 wk without RBV

Table 2. Treatment recommendations for **HCV-monoinfected** or **HCV/HIV coinfectd** patients with **chronic hepatitis C** with **compensated (Child-Pugh A) cirrhosis**, including **treatment-naïve** patients *and* patients **who failed on a treatment based on PegIFN-a and ribavirin (RBV)** (EASL, 2015)

Patients Genotype	PegIFN- α , RBV and sofosbuvir	PegIFN- α , RBV and simeprevir	Sofosbuvir and RBV	Sofosbuvir and ledipasvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, and ombitasvir	Sofosbuvir and simeprevir	Sofosbuvir and daclatasvir
Genotype 1a	12 wk	12 wk (treatment-naïve or relapsers) or 24 wk (partial or null responders)	No	12 wk with RBV, or 24 wk without RBV, or 24 wk with RBV if negative predictors of response	24 wk with RBV	No	12 wk with RBV or 24 wk without RBV	12 wk with RBV or 24 wk without RBV
Genotype 1b	12 wk	12 wk (treatment-naïve or relapsers) or 24 wk (partial or null responders)	No	12 wk with RBV, or 24 wk without RBV, or 24 wk with RBV if negative predictors of response	12 wk with RBV	No	12 wk with RBV or 24 wk without RBV	12 wk with RBV or 24 wk without RBV
Genotype 2	12 wk	No	16-20 wk	No	No	No	No	12 wk without RBV
Genotype 3	12 wk	No	No	No	No	No	No	24 wk with RBV
Genotype 4	12 wk	12 wk (treatment-naïve or relapsers) or 24 wk (partial or null responders)	No	12 wk with RBV, or 24 wk without RBV, or 24 wk with RBV if negative predictors of response	No	24 wk with RBV	12 wk with RBV or 24 wk without RBV	12 wk with RBV or 24 wk without RBV
Genotype 5 or 6	12 wk	No	No	12 wk with RBV, or 24 wk without RBV, or 24 wk with RBV if negative predictors of response	No	No	No	12 wk with RBV or 24 wk without RBV

Table 3. Treatment recommendations for **retreatment** of **HCV-monoinfected** or **HCV/HIV coinfecting** patients with **chronic hepatitis C** who failed to achieve an **SVR** on prior antiviral therapy containing one or several DAA(s) RBV: ribavirin (EASL, 2015)

Failed treatment	Patients Genotype	Sofosbuvir and ledipasvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, and ombitasvir	Sofosbuvir and simeprevir	Sofosbuvir and daclatasvir
PegIFN- α , RBV and either telaprevir or boceprevir	Genotype 1	12 wk with RBV	No	No	No	12 wk with RBV
Sofosbuvir alone, in combination with RBV or in combination with PegIFN- α and RBV	Genotype 1	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	No	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis
	Genotype 2 or 3	No	No	No	No	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis
	Genotype 4	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	No	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis
	Genotype 5 or 6	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	No	No	No	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis
PegIFN- α , RBV and simeprevir	Genotype 1 or 4	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	No	No	No	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis
PegIFN- α , RBV and daclatasvir	Genotype 1	No	No	No	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	No
	Genotype 2 or 3	No	No	No	No	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis

	Genotype 4	No	No	No	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	No
	Genotype 5 or 6	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	No	No	No	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis
Sofosbuvir and simeprevir	Genotype 1 or 4	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	No	No	No	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis
Sofosbuvir and Daclatasvir or Sofosbuvir and ledipasvir	Genotype 1	No	No	No	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	No
	Genotype 2 or 3	No	No	No	No	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis
	Genotype 4	No	No	No	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	No
	Genotype 5 or 6	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	No	No	No	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis
Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir	Genotype 1	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	No	No	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis
Ritonavir-boosted paritaprevir and ombitasvir	Genotype 4	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	No	No	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis	12 wk with RBV, or 24 wk with RBV if F3 or cirrhosis

Currently, there is limited data to firmly support these retreatment recommendations, which are based on indirect evidence and consideration of HCV genotype, known resistance profiles of the previously administered drugs, number of drugs used, use of ribavirin, treatment duration. Thus, these recommendations are subject to change when more data become available.