Załącznik B.2.

LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C (ICD-10 B 18.2)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
1. Kryteria kwalifikacji 1.1. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 roku życia, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający poniższe kryteria: 1) obecność wiremii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej; 2) obecność przeciwciał anty-HCV; 3) zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby określone z wykorzystaniem elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub określone z wykorzystaniem biopsji wątroby. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (o ile nie jest ona przeciwskazana), której wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające. 1.2. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy powyżej 3 roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby.	**1. Rybawiryna** 1.1. Dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z interferonem pegylowanym alfa-2a: 1) genotyp 1 lub 4: a) 1000 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała poniżej 75 kg, b) 1200 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała równej lub powyżej 75 kg; 2) genotyp 2 lub 3 - 800 mg/dobę. 3) u świadczeniobiorców w wieku 5-17 lat 15 mg/kg masy ciała/dzień w dwóch dawkach podzielonych. 1.2. Dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z interferonem pegylowanym alfa-2b - zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla interferonu pegylowanego alfa-2b; 1.3. Dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z interferonem rekombinowanym alfa-2a lub interferonem rekombinowanym alfa-2b: 1) 1000 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych dla świadczeniobiorców dorosłych o masie ciała poniżej 75 kg; 2) 1200 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych dla świadczeniobiorców dorosłych o masie ciała równej lub powyżej 75 kg; 3) 15 mg/kg masy ciała / dobę dla świadczeniobiorców od 3 do 18 roku życia. 1.4. Dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z sofosbuwirem lub sofosbuwirem+ledipaswirem - zgodnie z wytycznymi zawartymi w	**1. Badania przy kwalifikacji do leczenia interferonami (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami):** 1) oznaczenie HCV RNA metodą ilościową; 2) morfologia krwi; 3) oznaczenie poziomu ALT; 4) proteinogram; 5) czas lub wskaźnik protrombinowy; 6) oznaczenie autoprzeciwciał; 7) oznaczenie poziomu TSH; 8) oznaczenie poziomu fT4 lub fT3; 9) oznaczenie poziomu kwasu moczowego; 10) oznaczenia poziomu mocznika i kreatyniny; 11) oznaczenie poziomu glukozy; 12) oznaczenie przeciwciał anty-HIV; 13) oznaczenie antygenu HBs; 14) USG jamy brzusznej; 15) badanie określające zaawansowanie włóknienia wątroby – elastografia wątroby wykonana techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsja wątroby (jeśli nie było wykonywane wcześniej); 16) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; 17) oznaczenie genotypu HCV u osób leczonych interferonami pegylowanymi;

2. U świadczeniobiorców w wieku od 3 do 5 roku życia stosuje się wyłącznie interferon pegylowany alfa-2b albo interferon rekombinowany alfa-2b. U świadczeniobiorców powyżej 5 roku życia stosuje się interferon pegylowany alfa-2a albo interferon pegylowany alfa-2b albo interferon rekombinowany alfa-2b. **3. Interferony pegylowane alfa w ramach programu mogą być stosowane:** 1) w monoterapii: a) u świadczeniobiorców dializowanych, b) u świadczeniobiorców przed i po przeszczepach narządowych, c) u świadczeniobiorców z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na rybawirynę; 2) w leczeniu skojarzonym z rybawiryną u świadczeniobiorców: a) nieleczonych uprzednio interferonami, b) z nawrotem zakażenia, c) u których terapia interferonem rekombinowanym alfa lub interferonem rekombinowanym alfa i rybawiryną okazała się nieskuteczna, d) przed i po przeszczepach narządowych, e) u których terapia interferonem pegylowanym innego typu okazała się nieskuteczna jedynie w przypadku obserwowanej progresji choroby; 3) w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i telaprewirem u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1 a) wcześniej nieleczonych albo b) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej, albo	Charakterystyce Produktu Leczniczego odpowiednio sofosbuwiru lub sofosbuwiru+ledipaswiru. **2. Interferon pegylowany alfa-2a** 2.1. Dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2a w terapii skojarzonej z rybawiryną lub w monoterapii: 1) 180 µg; 2) 135 µg - u świadczeniobiorców ze schyłkową niewydolnością nerek oraz u świadczeniobiorców wymagających zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego częściowej redukacji dawki; 3) 90 µg – u świadczeniobiorców wymagających zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego częściowej redukcji dawki; 4) w przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwa jest redukcja dawki (interferonu lub rybawiryny) albo przerwanie leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. 5) u świadczeniobiorców w wieku 5-17 lat stosuje się interferon pegylowany alfa-2a w ampułkostrzykawkach, w skojarzeniu z rybawiryną, w dawkach tygodniowych zależnych od powierzchni ciała obliczonej wg wzoru Mostellera: a) 0,71-0,74 m^2 - 65µg b) 0,75-1,08 m^2 - 90 µg c) 1,09-1,51 m^2 - 135 µg d) >1,51 m^2 - 180 µg 2.2. Czas terapii dla leczenia skojarzonego: 1) genotyp 1 lub 4: a) 48 tygodni, gdy po 12 tygodniach stwierdzono brak wiremii HCV RNA, b) dopuszczalne jest leczenie przez 24 tygodnie, gdy stwierdzono: - niskie wyjściowe miano wirusa (≤800 000 j.m./ml) oraz - brak wiremii HCV RNA w 4 tygodniu leczenia oraz - brak wiremii HCV RNA w 24 tygodniu leczenia,	18) w przypadku zakażenia genotypem 1a i rozważania terapii z symeprewirem - badanie mutacji Q80K. **2. Monitorowanie leczenia interferonami (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami):** **1) świadczeniobiorcy z genotypem 2 lub 3 leczeni interferonem alfa pegylowanym:** a) w 1 dniu: - oznaczenie poziomu ALT; - morfologia krwi; - próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; b) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 tygodniu: - oznaczenie poziomu ALT; - morfologia krwi; c) w 12 tygodniu: - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4;d) w 24 tygodniu: - oznaczenie poziomu GGT; - oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej; - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; - oznaczenie poziomu AFP; - proteinogram; - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową; - USG jamy brzusznej;

c) z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), albo d) z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu), albo e) z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne); 4) w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i boceprewirem u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1: a) wcześniej nieleczonych albo b) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej, albo c) z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), albo d) z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu), albo	c) 72 tygodnie, gdy po 12 tygodniach leczenia wiremia HCV RNA obniża się o co najmniej 2 $\log_{10}$ i zanika po 24 tygodniach leczenia; 2) genotyp 2 lub 3 - 24 tygodnie; 3) niezależnie od genotypu, przy współistniejącym zakażeniu HIV i HCV - 48 tygodni; 4) niezależnie od genotypu, przy współistniejącym zakażeniu HBV i HCV - 48 tygodni. 2.3. Leczenie należy przerwać u świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby do 2 stopnia włącznie w skali Scheuer'a lub odpowiadającemu temu stopniowi włóknieniu wątroby w innej skali, zakażonych genotypem 1 lub 4, u których: a) po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wiremii o minimum 2 $\log_{10}$ względem wartości wyjściowej albo b) po 24 tygodniach terapii wiremia HCV RNA jest nadal wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad 2 $\log_{10}$ względem wartości wyjściowej. 2.4. U świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby powyżej 2 stopnia w skali Scheuer'a lub odpowiadającemu temu stopniowi włóknieniu wątroby w innej skali lub manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV terapię kontynuuje się do 48 tygodni. **3. Interferon pegylowany alfa-2b** 3.1. Dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2b w terapii skojarzonej z rybawiryną: 1) 1,5 µg/kg masy ciała / tydzień - świadczeniobiorcy powyżej 18 roku życia; 2) 60 µg/m^2 powierzchni ciała / tydzień - świadczeniobiorcy w wieku od 3 do 18 roku życia; 3) w leczeniu skojarzonym świadczeniobiorcom o różnej masie ciała można podać zalecaną dawkę interferonu pegylowanego alfa-2b określoną w pkt 1, stosując wstrzykiwacze lub fiolki o różnej mocy w połączeniu z rybawiryną w odpowiedniej dawce zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla interferonu pegylowanego alfa-2b;	d) w 48 tygodniu - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową; **2) świadczeniobiorcy z genotypem 1 lub 4 leczeni interferonem alfa pegylowanym:** a) w 1 dniu: - morfologia krwi; - oznaczenie poziomu ALT; - próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; b) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72 tygodniu: - morfologia krwi; - oznaczenie poziomu ALT; c) w 4 tygodniu: - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową u świadczeniobiorców leczonych telaprewirem oraz (w genotypie 1) u świadczeniobiorców z wyjściową wiremią, poniżej 600 000 IU/ml; d) w 8 tygodniu: - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową u osób leczonych boceprewirem; e) w 12, 24, 36, 48, 60 tygodniu: - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; f) w 12 tygodniu - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową; g) w przypadku leczenia telaprewirem u świadczeniobiorców wcześniej nie reagujących na terapię interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną należy wykonać dodatkowe oznaczenia HCV RNA metodą ilościową pomiędzy 4 a 12 tygodniem terapii trójskładnikowej;

e) z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne); 5) w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i symeprewirem u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1 lub 4 z wyłączeniem pacjentów zakażonych genotypem 1a u których stwierdza się mutację Q80K a) wcześniej nieleczonych albo b) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologiczne,j albo c) z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), albo d) z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu), albo e) z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne); 6) w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i sofosbuwirem w schematach wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla sofosbuwiru.	4) w przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwa jest redukcja dawki (interferonu lub rybawiryny) albo przerwanie leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. 3.2. Dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2b w monoterapii: 1) 0,5 µg/kg masy ciała / tydzień lub 2) 1,0 µg/kg masy ciała / tydzień. Szczegóły dotyczące dawkowania w tym przypadku określone są w Charakterystyce Produktu Leczniczego. 3.3. Czas terapii dla leczenia skojarzonego: 1) genotyp 1 lub 4: a) 48 tygodni, gdy po 12 tygodniach stwierdzono brak wiremii HCV RNA, b) dopuszczalne jest leczenie przez 24 tygodnie, gdy stwierdzono: - niskie wyjściowe miano wirusa (< 600 000 j.m./ml) oraz - brak wiremii HCV RNA w 4 tygodniu leczenia oraz - brak wiremii HCV RNA w 24 tygodniu leczenia, c) 72 tygodnie, gdy po 12 tygodniach leczenia wiremia HCV RNA obniża się o co najmniej 2 $\log_{10}$ i zanika po 24 tygodniach leczenia; 2) genotyp 2 lub 3 - 24 tygodnie; 3) niezależnie od genotypu, przy współistniejącym zakażeniu HIV i HCV - 48 tygodni. 3.4. Leczenie należy przerwać u świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby do 2 stopnia włącznie w skali Scheuer'a lub odpowiadającemu temu stopniowi włóknieniu wątroby w innej skali, zakażonych genotypem 1 lub 4, u których: a) po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wiremii o minimum 2 $\log_{10}$ względem wartości wyjściowej albo b) po 24 tygodniach terapii wiremia HCV RNA jest nadal wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad 2 $\log_{10}$ względem wartości wyjściowej.	h) w 24 tygodniu: - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową; - oznaczenie poziomu AFP; i) na zakończenie leczenia - w 24 albo 48, albo 72 tygodniu: - oznaczenie poziomu GGT; - oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej; - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; - oznaczenie poziomu AFP; - proteinogram; - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową; - USG jamy brzusznej; j) po 24 tygodniach od zakończenia leczenia - w 48 albo 72, albo 96 tygodniu - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową; **3) świadczeniobiorcy leczeni interferonem rekombinowanym alfa albo interferonem naturalnym alfa:** a) w 1 dniu: - morfologia krwi; - oznaczenie poziomu ALT; - próba ciążowa; b) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 tygodniu: - morfologia krwi; - oznaczenie poziomu ALT; c) w 12, 24, 36 tygodniu:

4. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia interferonami pegylowanymi alfa: 1) przewlekłe zapalenie wątroby lub wyrównana marskość wątroby; 2) pozawątrobowa manifestacja zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym. **5. Interferony rekombinowane alfa w ramach programu mogą być stosowane:** 1) w monoterapii: a) u świadczeniobiorców dializowanych, b) u świadczeniobiorców przed lub po przeszczepach narządowych, c) u świadczeniobiorców z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na rybawirynę; 2) w leczeniu skojarzonym z rybawiryną. U świadczeniobiorców od 3 do 18 roku życia stosuje się interferon rekombinowany alfa-2b, po spełnieniu przez nich łącznie następujących warunków: a) brak wcześniejszego leczenia, b) brak cech dekompensacji czynności wątroby, c) stwierdzenie obecności HCV-RNA w surowicy, d) stwierdzenie obecności przeciwciał anty-HCV w surowicy. **6. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia interferonami rekombinowanymi alfa:** 1) przeciwwskazania do stosowania interferonu pegylowanego; 2) nietolerancja lub działania niepożądane po stosowaniu interferonu pegylowanego; 3) przeciwwskazania do zastosowania interferonu pegylowanego alfa-2b u świadczeniobiorców poniżej 18 roku życia.	3.5. U świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby powyżej 2 punktów w skali Scheuer'a lub odpowiadającemu temu stopniowi włóknieniu wątroby w innej skali lub manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV terapię kontynuuje się do 48 tygodni. **4. Interferon rekombinowany alfa-2a oraz interferon rekombinowany alfa-2b** 4.1. Dawkowanie interferonu rekombinowanego alfa-2a oraz interferonu rekombinowanego alfa-2b w terapii skojarzonej z rybawiryną lub w monoterapii: 1) świadczeniobiorcy powyżej 18 roku życia - zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych; 2) świadczeniobiorcy od 3 do 18 roku życia (może być stosowany jedynie interferon rekombinowany alfa-2b) - 3 mln j.m./m^2 powierzchni ciała, 3 razy w tygodniu przez 24 lub 48 tygodni, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. **5. Telaprewir** Telaprewir stosowany jest w dawce 1125 mg (3 tabletki powlekane 375 mg) 2 x dziennie lub alternatywnie 750 mg 3 x dziennie (po 2 tabletki co ok. 8 godzin). 5.1 Schemat terapii polega na stosowaniu we wszystkich grupach chorych 3 leków (telaprewiru, interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny) przez okres pierwszych 12 tygodni terapii. Terapia kontynuowana jest następnie z użyciem 2 leków (interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny) i jej długość uzależniona jest od odpowiedzi na terapię. 5.2 Świadczeniobiorcy dotychczas nieleczeni i świadczeniobiorcy z nawrotem po poprzedniej terapii: a) z niewykrywalnym HCV RNA w 4 i 12 tygodniu leczenia – całkowity czas leczenia wynosi 24 tygodnie; b) z marskością wątroby lub wykrywalnym HCV RNA poniżej 1000 IU/ml – całkowity czas leczenia wynosi 48 tygodni.	- oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; d) na zakończenie leczenia - w 24 albo 48 tygodniu: - oznaczenie poziomu GGT; - oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej; - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; - oznaczenie poziomu AFP; - proteinogram; - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową; - USG jamy brzusznej; e) po 24 tygodniach od zakończenia leczenia - w 48 albo 72 tygodniu - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową. **3. Monitorowanie programu:** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie

Interferon rekombinowany alfa w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych jest stosowany tylko w przypadku niemożności zastosowania interferonu pegylowanego alfa. **7. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia interferonem naturalnym:** 1) niepowodzenie terapeutyczne po leczeniu interferonem pegylowanym lub interferonem rekombinowanym i potwierdzona celowość ponownego rozpoczęcia leczenia; 2) nietolerancja i inne działania niepożądane po stosowaniu interferonu pegylowanego lub interferonu rekombinowanego; 3) zaawansowane włóknienie lub wyrównana marskość wątroby. **8. Rybawiryna** w ramach programu może być ponadto stosowana w skojarzeniu z sofosbuwirem lub sofosbuwirem+ledipaswirem w schematach zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiednio dla sofosbuwiru lub sofosbuwiru+ledipaswiru. **9. Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu:** 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą; 2) niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anty-HCV; 3) niewyrównana marskość wątroby; 4) ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa; 5) niewyrównana cukrzyca insulinozależna;	5.3 Świadczeniobiorcy z częściową odpowiedzią na uprzednie leczenie oraz świadczeniobiorcy z niepowodzeniem poprzedniej terapii: a) świadczeniobiorcy z HCV RNA poniżej 1000 IU/ml w 4 i 12 tygodniu leczenia – czas leczenia wynosi 48 tygodni 5.4 U wszystkich świadczeniobiorców, u których nie doszło do redukcji HCV RNA poniżej 1000 IU/ml w 4 albo w 12 tygodniu, terapia powinna być przerwana, ponieważ prawdopodobieństwo osiągnięcia u nich trwałej odpowiedzi wirusowej (SVR) jest znikome. 5.5 U świadczeniobiorców, u których planowany czas leczenia wynosi 48 tygodni leczenie należy przerwać jeśli HCV RNA będzie wykrywalne w 24 lub 36 tygodniu. 5.6 U świadczeniobiorców wcześniej niereagujących na leczenie należy rozważyć wykonanie dodatkowego badania RNA HCV pomiędzy 4 i 12 tygodniem. Jeżeli stężenie RNA HCV wyniesie >1 000 j.m./ml, należy przerwać leczenie telaprewirem, interferonem pegylowanym alfa oraz rybawiryną. 5.7 W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowanymi lekami możliwa jest redukcja dawki interferonu i rybawiryny według wskazań ujętych w Charakterystykach Produktów Leczniczych. 5.8 Nie należy stosować redukcji dawek telaprewiru. 5.9 Telaprewir nie powinien być stosowany w monoterapii. W przypadku konieczności przerwania leczenia pegylowanym interferonem alfa należy także odstawić telaprewir. **6. Boceprewir** 6.1 Boceprewir musi być podawany w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym boceprewir należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego interferonu pegylowanego alfa i rybawiryny.	elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

6) choroby o podłożu autoimmunologicznym z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1); 7) niewyrównana nadczynność tarczycy; 8) retinopatia (po konsultacji okulistycznej); 9) padaczka (po konsultacji neurologicznej); 10) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających; 11) ciąża lub karmienie piersią; 12) czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej); 13) choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematoonkologicznej lub hematologicznej); 14) inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu, rybawiryny, telaprewiru, boceprewiru albo symeprewiru określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych. **10. Kryteria wyłączenia z programu:** 1) ujawnienie okoliczności określonych w ust. 8 w trakcie leczenia; 2) działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia: a) w opinii lekarza prowadzącego terapię lub b) zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych; 3) brak skuteczności leczenia zgodnie z zasadami określonymi dla poszczególnych leków stosowanych w programie.	6.2 Zgodnie z zasadami rejestracyjnymi leku zastosowanie boceprewiru jest poprzedzone czterotygodniowym cyklem terapii dwulekowej, określanym jako faza wprowadzająca (lead-in). Polega ona na zastosowaniu interferonu pegylowanego alfa w skojarzeniu z rybawiryną. Obniżenie wiremii w tym okresie ma zapobiegać powstawaniu lekooporności na boceprewir. 6.3 Zalecana dawka produktu leczniczego boceprewir wynosi 800 mg, podawany doustnie 3x dobę (TID) z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską). Maksymalna dawka dobowa produktu leczniczego boceprewir wynosi 2400 mg. W przypadku przyjmowania produktu leczniczego bez posiłku można spodziewać się zmniejszenia skuteczności końcowej w wyniku suboptymalnej ekspozycji ustrojowej. 6.4 U świadczeniobiorców uprzednio leczonych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej (null responders) oraz z marskością wątroby leczenie powinno trwać 48 tygodni: po czterotygodniowej fazie wstępnej dwulekowej przez 44 tygodnie należy prowadzić terapię trójlekową. 6.5 U świadczeniobiorców, o których mowa w ust. 6.4 czas trwania terapii trójlekowej z zastosowaniem boceprewiru wdrażanej po pierwszych 4 tygodniach terapii dwulekowej nie powinien być krótszy niż 32 tygodnie. Ze względu na narastające ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia boceprewirem (zwłaszcza niedokrwistości), jeżeli pacjent źle toleruje leczenie, należy rozważyć możliwość zmiany schematu leczenia trójlekowego w 12 ostatnich tygodniach cyklu leczenia na schemat dwulekowy (interferon pegylowany alfa oraz rybawiryna). 6.6 U chorych: a) u których wystąpił nawrót, czyli HCV RNA było niewykrywalne pod koniec poprzedniej terapii, lecz wykrywalne w czasie 24- tygodniowej obserwacji po zakończeniu leczenia; b) z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię, kiedy stężenie HCV RNA obniżyło się w trakcie poprzedniego leczenia o co	

	najmniej 2 log_{10} (100-krotnie) w 12 tygodniu leczenia, lecz było nadal wykrywalne w 24 tygodniu lub reaktywacja wiremii wystąpiła w późniejszym okresie leczenia; c) wcześniej nieleczonych, u których w 8 tygodniu HCV RNA jest wykrywalne, a w 24 tygodniu niewykrywalne - leczenie powinno trwać 48 tygodni: po czterotygodniowej fazie wstępnej należy przez 32 tygodnie prowadzić terapię trójlekową, a następnie przez kolejnych 12 tygodni stosuje się wyłącznie interferon pegylowany alfa i rybawirynę. 6.7 U chorych wcześniej nieleczonych, u których HCV RNA jest niewykrywalne w 8 i 24 tygodniu leczenia leczenie powinno trwać 28 tygodni: po 4 tygodniowej fazie wstępnej należy przez 24 tygodnie prowadzić terapię trójlejkowej. 6.8 Leczenie należy przerwać, jeśli: a) wiremia w 8 tygodniu przekracza 1000 IU/mL albo b) wiremia w 12 tygodniu terapii przekracza 100 IU/mL albo c) wiremia w 24 tygodniu jest nadal wykrywalna (≥ 25 IU/mL). **7. Symeprewir** 7.1 Symeprewir stosowany jest w dawce 150 mg (1 tabletka1 x dziennie). 7.2 U pacjentów z genotypem HCV 1 lub 4, dotychczas nieleczonych lub z nawrotem po leczeniu PEG-interferonem i rybawiryną, schemat terapii polega na stosowaniu trzech leków (symeprewiru, interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny). U świadczeniobiorców, u których wiremia HCV RNA wynosi <25 IU/ml w tyg. 4 i jest niewykrywalna w tyg. 12, leczenie kontynuowane jest przy pomocy dwóch leków: interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny przez kolejne 12 tygodni. Całkowity czas trwania leczenia wynosi 24 tygodnie (12 tyg. P/R/SMV + 12 tyg. P/R). U świadczeniodawców z genotypem HCV 1 lub 4, dotychczas nieleczonych lub z nawrotem po leczeniu PEG-interferonem i rybawiryną z marskością wątroby i	

	jednoczesnym współzakażeniem HIV całkowity czas trwania leczenia wynosi 48 tyg. U pacjentów, u których wiremia HCV RNA w tyg. 4 jest równa lub wyższa niż 25 IU/ml lub w tyg, 12 HCV RNA jest wykrywalne, leczenie należy przerwać. 7.3 U świadczeniobiorców z genotypem HCV 1 lub 4, u których podczas wcześniejszej terapii PEG-interferonem i rybawiryną stwierdzono brak odpowiedzi lub odpowiedź częściową, (bez względu na stopień zawansowania włóknienia oraz współzakażenie HIV), schemat terapii polega na stosowaniu trzech leków (symeprewiru, interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny przez 12 tygodni. U świadczeniobiorców, u których wiremia HCV RNA wynosi <25 IU/ml w tyg. 4 i jest niewykrywalna w tyg. 12 oraz 24, leczenie kontynuowane jest przy pomocy dwóch leków: interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny przez kolejne 24 tygodnie. Całkowity czas trwania leczenia wynosi 48 tygodni (12 tyg. P/R/SMV + 36 tyg. P/R). U pacjentów, u których wiremia HCV RNA w tyg. 4 jest równa lub wyższa niż 25 IU/ml albo w tyg, 12 lub 24 HCV RNA jest wykrywalne, leczenie należy przerwać. 7.4 W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowanymi lekami możliwa jest redukcja dawki interferonu i rybawiryny według wskazań ujętych w Charakterystykach Produktów Leczniczych. 7.5 Nie należy stosować redukcji dawek symeprewiru. 7.6 Symeprewir nie powinien być stosowany w monoterapii. W przypadku konieczności przerwania leczenia pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną podawanymi w skojarzeniu z symeprewirem, należy także odstawić symeprewir. **8. Interferon naturalny** - dawkowanie i czas trwania leczenia zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	

	9. Sofosbuwir oraz sofosbuwir+ledipaswir finansowane są w ramach programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”- załącznik B.71. do obwieszczenia Ministra Zdrowia.	