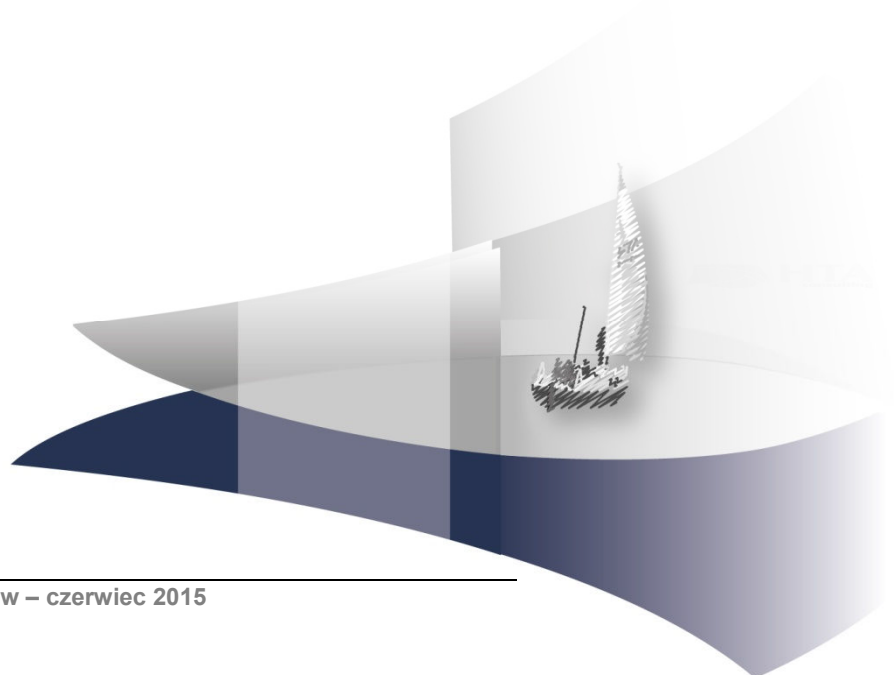


ANALIZA KLINICZNA

SOFOSBUWIR W SKOJARZENIU Z LEDIPASWIREM (HARVONI®) W TERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 18 marca 2015 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] nadzorowanie prac nad projektem, ekstrakcja wyników, analiza wyników, formułowanie tekstu analizy, wniosków, dyskusji, podsumowania

[REDACTED] analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, ekstrakcja wyników analiza bezpieczeństwa, obliczenia, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] przeszukanie systematyczne, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, ekstrakcja wyników, charakterystyka badań, ocena wiarygodności badań, obliczenia,

[REDACTED] analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, charakterystyka badań, ocena wiarygodności badań,

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

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GILEAD Sciences Poland Sp. z o.o.

Adgar Plaza
Ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	20
1.1. Cel analizy klinicznej.....	20
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	20
2. PROBLEM ZDROWOTNY	22
2.1. Definicja	22
2.2. Etiologia	22
2.2.1. Budowa wirusa.....	22
2.2.2. Drogi zakażenia	24
2.2.3. Genotypy i mutacje	24
2.3. Obraz kliniczny.....	25
2.3.1. Przebieg naturalny i obraz kliniczny WZW C	25
2.4. Rokowanie i powikłania.....	26
2.4.1. Włóknienie wątroby.....	26
2.4.2. Marskość wątroby	27
2.4.3. Rak wątrobokomórkowy (HCC).....	28
2.4.4. Choroby o podłożu autoimmunologicznym	28
2.5. Diagnostyka	28
2.5.1. Testy laboratoryjne.....	28
2.5.2. Badania histopatologiczne	30
2.6. Epidemiologia.....	34
2.6.1. Dane światowe.....	34
2.6.2. Dane polskie	34
2.6.3. Włóknienie wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW C	38
2.6.4. Rozpowszechnienie genotypów HCV w populacji polskiej.....	38
2.6.5. Śmiertelność	39
2.7. Leczenie.....	40
2.7.1. Cele terapeutyczne	40
2.7.2. Strategie terapeutyczne	41
2.8. Ocena zależności pomiędzy trwałą odpowiedzią wirusologiczną a występowaniem powikłań odległych.....	43
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	46
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej	46

3.2.	Opis zaleceń wytycznych praktyki klinicznej.....	47
3.2.2.	Leczenie przeciwwirusowe.....	47
3.3.	Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	52
3.3.1.	Aktualny status refundacyjny w Polsce	52
3.3.2.	Rekomendacje finansowe	54
	Boceprewir i Telaprewir	56
3.4.	Charakterystyka ocenianych interwencji.....	58
3.4.1.	Ledipaswir/sofosbuvir (Harvoni®)	58
3.4.2.	Interferony pegylowane.....	59
3.4.3.	Rybawiryna	63
3.4.4.	Telaprewir (Incivo).....	66
3.4.5.	Boceprewir (Victrelis)	68
3.5.	Sofosbuvir (Sovaldi®)	70
3.6.	Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (Viekirax®).....	71
3.7.	Dazabuwir (Exviera®)	72
3.8.	Symeprewir (Olysio®)	73
3.9.	Daklataswir (Daklinza®).....	75
3.10.	Definiowanie problemu decyzyjnego	76
3.10.1.	Populacja docelowa	76
3.10.2.	Interwencja.....	78
3.10.3.	Komparatory	79
3.10.4.	Metodyka	80
3.10.5.	Punkty końcowe	81
3.11.	Uzasadnienie wyboru komparatorów	82
4.	METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	83
4.1.	Schemat przeprowadzania analizy klinicznej	83
4.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	83
4.2.1.	Zapytanie kliniczne I (skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Harvoni).....	84
4.2.2.	Zapytanie kliniczne II (skuteczność i bezpieczeństwo terapii standardowej)	86
4.2.3.	Zapytanie kliniczne III (skuteczność i bezpieczeństwo BOC i TVR).....	88
4.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	90
4.3.1.	Strategia wyszukiwania.....	90
4.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	91
4.4.	Selekcja badań klinicznych	91
4.5.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych	92
4.6.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	92

4.7.	Analiza statystyczna wyników	93
4.7.1.	Ocena statystyczne wyników badań pierwotnych	93
4.7.2.	Porównanie pośrednie	94
4.8.	Ocena siły dowodów naukowych	94
5.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	95
5.1.	Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej	95
5.1.1.	Zapytanie kliniczne I (skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Harvoni).....	95
5.1.2.	Zapytanie kliniczne II (skuteczność i bezpieczeństwo terapii standardowej)	96
5.1.3.	Zapytanie kliniczne III (skuteczność i bezpieczeństwo schematów zawierających BOC lub TVR).....	97
5.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla preparatu Harvoni.....	98
5.3.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla PegIFN α +RBV (zapytanie kliniczne II).....	103
5.4.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla BOC i TVR (zapytanie kliniczne III)	112
6.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	117
6.1.	Skuteczność wirusologiczna leku Harvoni	117
6.1.1.	Pacjenci dotychczas nieleczeni.....	117
6.1.2.	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej.....	120
6.1.3.	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR	122
6.2.	Jakość życia	124
6.3.	Profil bezpieczeństwa preparatu Harvoni	127
6.3.1.	Profil bezpieczeństwa preparatu Harvoni w porównaniu z PLC	127
6.3.2.	Ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u osób leczonych preparatem Harvoni	128
6.4.	Wyniki porównania pośredniego skuteczności wirusologicznej.....	131
6.4.1.	Populacja ogólna pacjentów uprzednio nieleczonych	131
6.4.2.	Populacja pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem TT IL 28B.....	132
6.4.3.	Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej.....	134
6.4.4.	Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR.....	135
6.5.	Wyniki porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa metodą jakościową.....	136
6.5.1.	Pacjenci uprzednio nieleczeni.....	136
6.5.2.	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.....	140
7.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	145
7.1.	Ledipaswir/sofosbuvir (Harvoni®)	145
7.2.	Sofosbuvir (Sovaldi®)	145

7.3. Rybawiryna (Copegus, Copegus-β, Rebetol)	146
7.4. Peginterferon alfa (PegIntron, Pegasys).....	147
8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	149
9. WNIOSKI KOŃCOWE	152
9.1. Analiza kliniczna na podstawie pierwotnych dowodów naukowych	152
9.2. Analiza kliniczna na podstawie porównania pośredniego.....	153
10. DYSKUSJA	156
11. OGRANICZENIA.....	161
12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	162
13. BIBLIOGRAFIA	163
14. SPIS TABEL	186
15. SPIS WYKRESÓW	189
16. SPIS RYSUNKÓW	190
17. ANEKS.....	191
17.1. Strategia wyszukiwania.....	191
17.1.1. Zapytanie kliniczne I (skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Harvoni).....	191
17.1.2. Zapytanie kliniczne II (skuteczność i bezpieczeństwo terapii standardowej)	192
17.1.3. Zapytanie kliniczne III (skuteczność i bezpieczeństwo schematów zawierających BOC i TVR).....	197
17.1.4. Przeszukanie stron towarzystw naukowych.....	199
17.2. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy dla preparatu Harvoni.....	200
17.2.1. Badania III fazy	200
17.2.2. Badania II fazy	205
17.3. Szczegółowa charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do porównania pośredniego	210
17.4. Dane szczegółowe analizy bezpieczeństwa dla porównania preparatu Harvoni z PLC	242
17.5. Dane szczegółowe dla porównania pośredniego	243
17.5.1. Szczegółowe dane dla porównania pośredniego efektywności klinicznej	243
17.5.2. Szczegółowe wyniki dla analizy bezpieczeństwa	246
17.5.3. Szczegółowe wyniki metaanaliz dla analizy bezpieczeństwa.....	272
17.6. Badania w toku.....	278
17.7. Formularze do oceny wiarygodności badań	280

17.8. Formularze do ekstrakcji danych	280
17.9. Badania wykluczone z analizy klinicznej na etapie analizy pełnych tekstów.....	281
17.9.1. Zapytanie kliniczne I (skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Harvoni).....	281
17.9.2. Zapytanie kliniczne II (skuteczność i bezpieczeństwo terapii standardowej)	281
17.9.3. Zapytanie kliniczne III (skuteczność i bezpieczeństwo terapii standardowej)	286
17.10. Zalecenia wytycznych praktyki klinicznej.....	289

INDEKS SKRÓTÓW

AASLD	Amerykańskie Towarzystwo ds. Badań nad Chorobami Wątroby (<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>)
AE(s)	Działanie/a niepożądane (<i>Adverse Event(s)</i>)
AGA	Amerykańska Organizacja Gastroenterologiczna (<i>American Gastroenterological Association</i>)
AFP	α -fetoproteina
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
anty-HCV	Przeciwciała skierowane przeciwko HCV (<i>Antibody Directed to HCV Antigens</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
bd	Brak danych
BID	Dwa razy na dobę (<i>fac. Bis in die</i>)
BMI	Indeks masy ciała (<i>Body mass index</i>)
BSC	Leczenie objawowe (<i>Best Supportive Care</i>)
BSG	Brytyjskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne (<i>The British Society of Gastroenterology</i>)
BOC	Boceprewir
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Leków i Technologii Medycznych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)

CLDQ	Kwestionariusz jakości życia u pacjentów z przewlekłym WZW-C (<i>Chronic Liver Disease Questionnaire</i>)
CYP3A	Cytochrom P450 3A (<i>Cytochrome P450, family 3, subfamily A</i>)
DAA	Lek o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (<i>Direct Acting Antiviral Agent</i>)
DAS	Dazabuwir
DIC	Miara dopasowania estymowanego modelu statystycznego do rzeczywistości (<i>Deviance Information Criterion</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DTV	Daklataswir
EASL	Europejskie Stowarzyszenie ds. Badań nad Chorobami Wątroby (<i>European Association for the Study of the Liver</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EOT	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (<i>End of Treatment Response</i>)
EVR	Wczesna odpowiedź wirusologiczna (<i>Early Virological Response</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FDV	Faldaprewir
FACIT	Kwestionariusz oceny jakości życia i poziomu zmęczenia u pacjentów z chorobami przewlekłymi (<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>)
GDO	Górne Drogi Oddechowe
GIS	Główny Inspektorat Sanitarny
HAART	Wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa (<i>Highly active antiretroviral therapy</i>)
HAI	Indeks aktywności histopatologicznej (<i>Histological activity index</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorite de Sante</i>)

HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (<i>Hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HCV RNA	Materiał genetyczny (RNA) wirusa (<i>Hepatitis C Viral RNA</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IASL	Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Badań nad Wątrobą (<i>International Association for the Study of the Liver</i>)
IDSA	Amerykańskie Towarzystwo ds. Chorób Zakaźnych (<i>Infectious Diseases Society of America</i>)
IFN	Interferon
IL 28b	Interleukina 28b
INR	Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (<i>International Normalized Ratio</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (<i>International unit</i>)
LDL	Lipoproteina niskiej gęstości (<i>Low Density Lipoprotein</i>)
LDV	Ledipaswir
mc	masa ciała
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
n/d	Nie dotyczy, nie ma zastosowania
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)

NHS Scotland	System Ochrony Zdrowia w Szkocji (<i>National Health Service In Scotland</i>)
NNH	Liczba pacjentów, którym poddanie interwencji zamiast komparatora przez określony czas prowadzi do wystąpienia jednego dodatkowego zdarzenia niekorzystnego (<i>Number Needed to Treat</i>)
NNT	Liczba pacjentów, którym poddanie interwencji zamiast komparatora przez określony czas prowadzi do wystąpienia jednego dodatkowego zdarzenia korzystnego (<i>Number Needed to Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
NS	Wynik/różnica nieistotna statystycznie (<i>Not Significant</i>)
OMB	Ombitaswir
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PAR	Paritaprewir
PBAC	Australijska Agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
pc	powierzchnia ciała
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (<i>Polimerase chain reaction</i>)
PegIFNα	Pegylowany Interferon α (<i>Pegylated Interferon α</i>)
PegIFNα2a	Pegylowany Interferon α 2a (<i>Pegylated Interferon α2a</i>)
PegIFNα2b	Pegylowany Interferon α 2b (<i>Pegylated Interferon α2b</i>)
pEVR	Częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna (<i>partial Early Virological Response</i>)
PGE HCV	Polska Grupa Ekspertów HCV
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKR	Kinaza Białkowa R (<i>Protein Kinase R</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo

PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PPV	Wartość predykcyjna
QD	Raz na dobę (<i>fac. quaque die</i>)
RB	Korzyść względna (<i>relative benefit</i>)
RBV	Rybawiryna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RGT	Schemat terapii uzależniony od uzyskiwanej odpowiedzi w trakcie leczenia (<i>Response Guided Therapy</i>)
RIT	Ritonawir
RNA	Kwas rybonukleinowy (<i>Ribonucleic Acid</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RVR	Szybka odpowiedź wirusologiczna (<i>Rapid Virological Response</i>)
SAE(s)	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (<i>Serious adverse event(s)</i>)
SBV	Sofosbuvir
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia (<i>Medical Outcome Study Short Form 36</i>)
SIGN	Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SMV	Simeprewir
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virological Response</i>)
TE	Pacjenci wcześniej leczeni

(Treatment Experienced)

TID	Trzy razy na dobę <i>(Trice daily)</i>
TN	Pacjenci wcześniej nieleczeni <i>(Treatment naive)</i>
TPZ	Terapeutyczny Program Zdrowotny
TSH	Hormon stymulujący tarczycę <i>(Thyroid Stimulation Hormone)</i>
TVR	Telaprewir
ULN	Górna granica normy <i>(Upper limit to norm)</i>
WGO	Światowa Organizacja Gastroenterologiczna <i>(World Gastroenterology Organisation)</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>(World Health Organization)</i>
WMD	Średnia ważona różnica <i>(Weighted Mean Difference)</i>
WPAI:SHP	Kwetsjonariusz oceniający ograniczenia produktywności i aktywności z powodu choroby <i>(Work Productivity and Activity Index)</i>
WZW B	Wirusowe zapalenie wątroby typu B <i>(Hepatitis B)</i>
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C <i>(Hepatitis C)</i>

INDEKS SCHEMATÓW TERAPEUTYCZNYCH W TERAPII WZW C

H8	Monoterapia preparatem Harvoni przez 8 tygodni
H12	Monoterapia preparatem Harvoni przez 12 tygodni
H24	Monoterapia preparatem Harvoni przez 24 tygodni
H8 + RBV	Terapia dwulekowa preparatem Harvoni w skojarzeniu z RBV przez 8 tygodni
H12 + RBV	Terapia dwulekowa preparatem Harvoni w skojarzeniu z RBV przez 12 tygodni
H24 + RBV	Terapia dwulekowa preparatem Harvoni w skojarzeniu z RBV przez 24 tygodni
PR24	Terapia dwulekowa PegIFN α + RBV przez 24 tyg.
PR48	Terapia dwulekowa PegIFN α + RBV przez 48 tyg.
T12PR24	Terapia trójlekowa TVR + PegIFN α + RBV przez 12 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie dwulekowym PegIFN α + RBV przez 12 tyg.
T12PR48	Terapia trójlekowa TVR + PegIFN α + RBV przez 12 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie dwulekowym PegIFN α + RBV przez 36 tyg.
T12PR24/48	Terapia trójlekowa TVR + PegIFN α + RBV przez 12 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie dwulekowym PegIFN α + RBV przez 12 lub 36 tyg.
PR4/PRB44	Terapia dwulekowa PegIFN α + RBV przez 4 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie trójlekowym BOC + PegIFN α + RBV przez 44 tyg.
PR4/PRB24//PR20	Terapia dwulekowa PegIFN α + RBV przez 4 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie trójlekowym BOC + PegIFN α + RBV przez 24 tyg.; następnie 20-tygodniowa kontynuacja leczenia dwulekowego PegIFN α + RBV

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa preparatu Harvoni zawierającego w jednej tabletkie 400 mg sofosbuviru (SBV) i 90 mg ledipaswiru (LDV) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) [REDACTED] zakażonych wirusem o genotypie 1 (GT1). Definicje populacji docelowej oraz oceniane schematy terapeutyczne zestawione zostały w poniższej tabeli.

Subpopulacja chorych zakażonych GT1 HCV	Oceniany schemat	Komparator
Pacjenci wcześniej nieleczeni	Brak marskości wątroby	H8, H12
	Wyrównana marskość wątroby	H12, H24
	Niewyrównana marskość wątroby	H24 + RBV
Pacjenci po niepowodzeniu terapii standardowej	Brak marskości lub wyrównana marskość wątroby	H12, H24
	Niewyrównana marskość wątroby	H24 + RBV
Pacjenci po niepowodzeniu BOC lub TVR	Brak marskości lub wyrównana marskość wątroby	H12, H24
	Niewyrównana marskość wątroby	H24 + RBV

H8, H12, H24 = schematy leczenia preparatem Harvoni przez 8, 12 i 24 tygodni; **H24** = schemat leczenia preparatem Harvoni w skojarzeniu z rybawiryną (RBV) przez 24 tygodnie; **PR48** = 48-tygodniowy schemat zawierający peginterferon alfa i rybawirynę; **BOC** = schemat zawierający boceprewir, peginterferon alfa i rybawirynę; **TVR** = schemat zawierający telaprewir, peginterferon alfa i rybawirynę; **non-CC** = subpopulacja pacjentów z wariantem TT lub CT genu interleukiny 28B; **GT** = genotyp;

Metodyka

Oceny efektywności klinicznej dokonano w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących analiz oceny technologii medycznych. W celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne). W ramach analizy klinicznej poszukiwano badań o najwyższej wiarygodności (RCT) umożliwiających bezpośrednie porównanie preparatu Harvoni z innymi terapiami dostępnymi dla pacjentów w warunkach polskich (zapytanie kliniczne I). Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje przeprowadzono porównanie pośrednie bez dostosowania w oparciu o dowody najwyższej wiarygodności (RCT) odnalezione w ramach dwóch oddzielnych przeglądów systematycznych, jednego dla terapii standardowej (zapytanie kliniczne II) oraz drugiego dla schematów trójlekowych (zapytanie kliniczne III) zawierających boceprewir (BOC) lub telaprewir (TVR).

Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej według zapytania klinicznego I odnaleziono łącznie 33 niepowtarzające się publikacje, spośród których do analizy klinicznej włączono 6 badań RCT porównujących między sobą różne schematy zawierające preparat Harvoni. Dwie spośród odnalezionych prac (ION-1, ION-3) przeprowadzono na populacji osób dotychczas nieleczonych, trzy kolejne u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej (ION-2, ELECTRON, SIRIUS), zaś w jednej oceniano zarówno chorych

dotąd nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Trzy spośród odnalezionych prac dotyczących preparatu Harvoni stanowiły badania III fazy, zaś trzy pozostałe opisywały badania fazy II. Jedno badanie przeprowadzono w reżimie podwójnego zaślepienia, zaś pozostałe prace przeprowadzono metodą otwartej próby w celu porównania schematów różniących się okresem podawania preparatu Harvoni (8, 12 lub 24 tygodnie) oraz równoczesnym stosowaniem rybawiryny (z lub bez RBV). Wiarygodność metodyczna 1 badania RCT wynosiła 5 pkt w skali Jadad, 3 badań RCT wynosiła 2 pkt w skali Jadad, zaś pozostałe dwie oceniono na 3 pkt w skali Jadad.

W ramach dwóch osobnych przeszukań systematycznych dla komparatorów odnaleziono 24 badań RCT oceniające skuteczność dwulekowej terapii standardowej PegIFN α i RBV (zapytanie kliniczne II) oraz 12 badań dla schematów zawierających inhibitory proteazy wirusowej (zapytanie kliniczne II), w tym 4 RCT dla boceprewiru i 8 RCT dla telaprewiru.

■ Wyniki analizy skuteczności na podstawie badań pierwotnych

Odpowiedź wirusologiczna w populacji osób dotychczas nieleczonych

W badaniach RCT u pacjentów uprzednio nieleczonych zakażonych GT1 HCV terapia dwulekowa polegająca na podawaniu preparatu Harvoni przez 8 tyg. pozwalała na uzyskanie SVR u 94% chorych, natomiast leczenie trwające przez 12 tyg. prowadziło do wystąpienia SVR u 97% badanych. Z kolei preparat Harvoni stosowany w pozarejestryjnym 24-tygodniowym schemacie pozwalał na uzyskanie SVR12 u 98% chorych dotąd nieleczonych. Dodanie RBV do terapii preparatem Harvoni nie przyczyniało się do istotnego zwiększenia skuteczności.

W trakcie stosowania preparatu Harvoni u 98-100% pacjentów dochodzi do obniżenia wirerii poniżej progu detekcji już po 4 tygodniach leczenia (RVR). Niepowodzenie terapeutyczne stwierdzono tylko u jednego pacjenta (<1%) poddanego 24 tygodniowemu leczeniu w skojarzeniu z RBV, zaś nawrót wirerii po wcześniejszym jej zaniku obserwowano u 4-5% chorych leczonych przez 8 tygodni oraz u pojedynczych pacjentów (<1%) otrzymujących 12- i 24-tygodniową terapię bez RBV.

Odpowiedź wirusologiczna w populacji osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej

U pacjentów z GT1 HCV, u których wcześniejsza terapia dwulekowa z wykorzystaniem PegIFN α i RBV nie przyniosła oczekiwanych efektów preparat Harvoni stosowany w zarejestrowanych schematach bez RBV przez 12 i 24 tygodnie pozwalał na uzyskanie SVR odpowiednio u 93% i 100% chorych. Terapia skojarzona polegająca na równoczesnym podawaniu Harvoni z RBV cechowała się skutecznością na poziomie 96% lub 98%, odpowiednio w przypadku 12- lub 24-tygodniowego okresu leczenia.

W trakcie stosowania preparatu Harvoni nie stwierdzono całkowitego niepowodzenia terapeutycznego, zaś nawrót wirerii po wcześniejszym jej zaniku obserwowano przeciętnie u 4% i 8% chorych leczonych przez 12 tygodni, odpowiednio w skojarzeniu z i bez RBV.

Odpowiedź wirusologiczna w populacji osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR

W populacji zakażonej GT1 HCV po nieskuteczności BOC lub TVR zastosowanie preparatu Harvoni w zarejestrowanych schematach bez RBV pozwalało uzyskać SVR u 94% lub 97% chorych odpowiednio po 12- lub 24 tygodniach leczenia. Terapia skojarzona polegająca na równoczesnym podawaniu Harvoni z RBV pozwalała uzyskać SVR u 97% i 100% chorych, odpowiednio w przypadku terapii 12- i 24-tygodniowej.

W trakcie reterapii z wykorzystaniem preparatu Harvoni u 97-98% pacjentów dochodzi do obniżenia wirerii poniżej progu detekcji już po 4 tygodniach leczenia (RVR), zaś niewykrywalną wiramię na końcu okresu leczenia raportowano u wszystkich ocenianych pacjentów. U żadnego z chorych nie stwierdzono niepowodzenia terapeutycznego, zaś nawrót wirerii po wcześniejszym jej zaniku obserwowano przeciętnie u 3-6% chorych leczonych schematami bez RBV i u 1% pacjentów otrzymujących preparat Harvoni w skojarzeniu z RBV.

Ocena jakości życia pacjentów leczonych preparatem Harvoni

W trakcie terapii z wykorzystaniem preparatu Harvoni podawanego bez RBV przez okres od 8 do 24 tygodni stwierdzono znamiennej statystycznie poprawę jakości życia w porównaniu do wartości wyjściowych ocenianą na podstawie komponenty fizycznej (1,4-1,6 pkt, $p < 0,05$) i umysłowej kwestionariusza SF-36 (1,3-1,9 pkt, $p < 0,05$), kwestionariusza FACIT-F (6,4-7,4 pkt, $p < 0,05$) oraz CLDQ-HCV (0,4-0,5 pkt, $p < 0,05$), a także redukcję zmęczenia wg kwestionariusza FACIT-F (2,0-2,6 pkt, $p < 0,05$) oraz poprawę stopnia upośledzenia aktywności wg kwestionariusza WPAI:SHP (-0,04 - -0,07 pkt, $p < 0,05$). Podawanie preparatu Harvoni bez RBV w ocenie pacjentów nie wpływało na poziom ich produktywności.

Równoczesne podawanie preparatu Harvoni z RBV nie wpływało na zmianę oceny jakości życia oraz na ocenę innych parametrów w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem leczenia za wyjątkiem pogorszenia komponenty umysłowej SF-36 u chorych leczonych w schemacie H8+RBV oraz pogorszenia produktywności u pacjentów leczonych w schemacie H12+RBV.

Ocena profilu bezpieczeństwa preparatu Harvoni

Preparat Harvoni w porównaniu z PLC w populacji osób szczególnie obciążonych (marskość wątroby oraz niepowodzenie dwóch linii terapii przeciwwirusowych) nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, SAE oraz utraty z powodu AE. W obu ramionach obserwowano porównywalne ryzyko wystąpienia astenii, problemów ze snem, nudności, biegunki, bólu mięśni, stawów oraz pleców, wystąpienia duszności, suchej skóry i innych. Nie stwierdzono również różnic pomiędzy preparatem Harvoni oraz PLC w odniesieniu do zdarzeń hematologicznych, w tym anemii, limfocytopenii oraz małopłytkowości. Zastosowanie preparatu Harvoni zamiast PLC w znamiennej statystycznie sposób przyczyniało się do redukcji ryzyka wystąpienia świądu, z kolei odsetek osób doświadczających bólów głowy oraz zmęczenia był niższy w grupie PLC.

Średnie ważone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem u pacjentów leczonych bez zastosowania RBV wynosiło 66%, 70% oraz 83%, odpowiednio dla 8, 12 i 24-tygodniowej terapii i było niższe w porównaniu ze schematami wymagającymi równoczesnego podawania RBV, gdzie wynosiło 75%, 84 i 92%, odpowiednio. Działania niepożądane stanowiły przyczynę przedwczesnego przerwania leczenia u mniej niż 0,4% osób leczonych nie dłużej niż 12 tygodni oraz u 1,0% i 1,8% chorych leczonych przez 24 tygodnie, odpowiednio bez oraz w skojarzeniu z RBV.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń należały zmęczenie (19-40%), ból głowy (14-31%), nudności (7-18%), bezsenność (5-20%), astenia (6-19%), ból stawów (4-15%), biegunka (6-10%), kaszel (1-13%), wysypka (1-13%), drażliwość (1-12%), zawroty głowy (3-11%), przy czym wyższe ryzyko poszczególnych zdarzeń raportowano dla schematów wymagających dłuższego leczenia oraz równoczesnego podawania RBV. Anemię raportowano u 0,3-0,9% chorych leczonych preparatem Harvoni w monoterapii oraz u 8-11% pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną z RBV. Redukcję poziomu hemoglobiny poniżej 8,5 g/dl raportowano wyłącznie u pojedynczych pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną Harvoni z RBV przez 12 i 24 tygodnie.

Wyniki porównania pośredniego

Ocena porównawcza efektywności wirusologicznej

W terapii I linii bezwzględne prawdopodobieństwo uzyskania SVR w wyniku stosowania preparatu Harvoni bez RBV wynosiło 94%, 97% i 98%, odpowiednio dla schematów o okresie leczenia 8, 12 i 24 tygodnie i było wyższe w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi dla dwulekowej terapii standardowej (PegIFN α +RBV), jak również dla schematów z wykorzystaniem BOC (65%) lub TVR (74%).

Preparat Harvoni stosowany po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia standardowego prowadził do uzyskania SVR u 93% i 100% pacjentów, odpowiednio po 12 i 24 tygodniowym leczeniu, podczas gdy skuteczność komparatorów była zdecydowanie niższa i wynosiła 61% w przypadku TVR oraz 63% dla BOC, co odpowiada ponad 30-procentowej różnicy pomiędzy grupami.

Ocena porównawcza profilu bezpieczeństwa

Preparat Harvoni podawany w monoterapii u pacjentów dotychczas nieleczonych z wyrównaną funkcją wątroby w porównaniu z terapią standardową, a także ze schematami zawierającymi BOC lub TVR charakteryzuje się niższym ryzykiem działań niepożądanych ogółem, zdarzeń prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia, bólu głowy i stawów, zmęczenia, nudności, biegunki, bezsenności, zawrotów głowy, wysypki, świądu oraz anemii.

Preparat Harvoni stosowany w monoterapii przez 12 lub 24 tygodni u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii w porównaniu ze schematami leczenia uwzględniającymi BOC lub TVR charakteryzuje się numerycznie niższym ryzykiem AE ogółem oraz ciężkich AE, zmęczenia, dolegliwości bólowych w obrębie głowy, mięśni i stawów, chorób grypopodobnych, biegunki, nudności, bezsenności, wysypki, świądu, anemii oraz neutropenii, a dodatkowo nie powoduje AE prowadzących do przedwczesnego przerwania terapii, podczas gdy ryzyko ich wystąpienia w grupach TVR i BOC wynosiło odpowiednio 7% i 13.

Zdarzenie	Ryzyko zdarzeń (I linia leczenia)				Ryzyko zdarzeń (II linia leczenia)		
	H8/H12/H24	PegIFN α	BOC	TVR	H12/H24	BOC	TVR
AE ogółem	59-82%	97%	99%	99%	58-83%	100%	98%
Ciężkie AE	2-8%	7%	10%	11%	1-8%	13%	9%
Utrata AE	0-2%	6%	14%	13%	0%	13%	7%
Ból głowy	14-25%	39%	46%	42%	20-30%	33%	43%
Ból stawów	4-7%	20%	19%	13%	6-10%	16%	13%
Ból mięśni	n/a	24%	23%	14%	4-9%	23%	18%
Choroby grypopodobne	n/a	34%	21%	36%	0%	24%	30%
Zmęczenie	9-24%	52%	62%	53%	10-22%	54%	60%
Astenia	7-9%	20%	16%	27%	0-45%	21%	19%
Nudności	7-13%	26%	45%	47%	5-8%	40%	35%
Biegunka	7-11%	28%	25%	29%	5-10%	23%	27%

Bezsennaść	5-12%	30%	33%	30%	7-8%	26%	27%
Zawroty głowy	3%	14%	18%	15%	3-6%	15%	8%
Wysypka	1-7%	25%	15%	52%	2-6%	18%	37%
Świąd	1-4%	21%	22%	49%	4-5%	17%	43%
Anemia	0-1%	25%	50%	40%	0-1%	46%	29%
Neutropenia	n/a	21%	25%	12%	0%	22%	13%

■ Wnioski końcowe

Terapia z wykorzystaniem leku Harvoni cechuje się znacznie wyższą skutecznością wirusologiczną niż aktualnie finansowane w Polsce opcje terapeutyczne, do których należą PegIFN α + RBV oraz schematy zawierające BOC lub TVR, przy zdecydowanie korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. Preparat Harvoni pozwala uzyskać SVR u zdecydowanej większości chorych niezależnie od wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego, genotypu IL28-B, czy stadium zaawansowania włóknienia. Ponadto stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu, którzy aktualnie w Polsce nie są objęci żadną terapią przeciwwirusową. Zastosowanie preparatu Harvoni bez RBV przyczynia się również do poprawy jakości życia.

Preparat Harvoni posiada najprostszy sposób dawkowania spośród wszystkich preparatów zarejestrowanych do leczenia przewlekłego WZW-C, który przez większość chorych przyjmowany jest w postaci jednej tabletki podawanej raz dziennie przez okres 8 lub 12 tygodni.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej **była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa** preparatu Harvoni zawierającego w jednej tabletkie 400 mg sofosbuviru (SBV) i 90 mg ledipaswiru (LDV) względem:

- standardowej terapii dwulekowej (PegIFN α + RBV);
- terapii trójlekowej z wykorzystaniem telaprewiru (TVR) lub boceprewiru (BOC) w skojarzeniu z terapią standardową (PegIFN α + RBV);

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) ■■■■■
■■■■■ zakażonych wirusem o genotypie 1 (GT1).

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1. Uzasadnienie definicji populacji docelowej oraz wyboru komparatorów przedstawiono w rozdziale 3.11.

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Definicja		
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C zakażeni genotypem 1 HCV		
	dotychczas nieleczeni przeciwwirusowo	po niepowodzeniu uprzedniej terapii standardowej	po niepowodzeniu uprzedniej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR
Oceniana interwencja	Harvoni (90 mg LDV + 400 mg SBV) raz dziennie stosowany:		
	<ul style="list-style-type: none"> ○ W monoterapii przez okres: -8 tygodni (H8), -12 tygodni (H12), -24 tygodni (H24)^a, ○ W skojarzeniu z RBV przez okres: -24 tygodni (H24 + RBV)^b, 	<ul style="list-style-type: none"> ○ W monoterapii przez okres: -12 tygodni (H12), -24 tygodni (H24)^a, ○ W skojarzeniu z RBV przez okres: -24 tygodni (H24 + RBV)^b, 	<ul style="list-style-type: none"> ○ W monoterapii przez okres: -12 tygodni (H12), -24 tygodni (H24)^a, ○ W skojarzeniu z RBV przez okres: -24 tygodni (H24 + RBV)^b,
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> ○ PegIFNα + RBV ○ BOC + PegIFNα + RBV^c ○ TVR + PegIFNα + RBV^c 	<ul style="list-style-type: none"> ○ BOC + PegIFNα + RBV^c ○ TVR + PegIFNα + RBV^c 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Brak terapii przeciwwirusowej
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ○ Skuteczność kliniczna: ○ odpowiedź wirusologiczna: <ul style="list-style-type: none"> ▪ trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), ▪ odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT), ▪ szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR), ▪ przełom wirusologiczny, ▪ nawrót choroby, ▪ Jakość życia w skali SF-36; 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bezpieczeństwo: ○ działania niepożądane ogółem, ○ ciężkie działania niepożądane, ○ działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania, ○ działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia. 	

a) Schemat zarejestrowany u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby,
b) schemat zarejestrowany u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby,
c) dostępne u chorych z wariantem TT IL 28B.
d) dotyczy pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFNα.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest chorobą wywołaną przez wirus HCV, którego cykl rozwojowy przebiega głównie w komórkach wątroby. Okres inkubacji wirusa może się wahać w przedziale od 4 tygodni do 6 miesięcy, przy czym na ogół wynosi od 6 do 8 tygodni. Szacuje się, że u 15–25% zakażonych dochodzi do eliminacji wirusa, której często towarzyszy objawowe, ostre zapalenie wątroby. U pozostałych pacjentów ostre zapalenie wątroby może rozwijać się bezobjawowo i przejść w formę przewlekłą, której kryteria diagnostyczne obejmują:

- obecność HCV RNA we krwi, przez co najmniej 6 miesięcy;
- potwierdzone w badaniu histologicznym zmiany martwiczo-zapalne w wątrobie, którym może towarzyszyć włóknienie tego narządu. [1, 2]

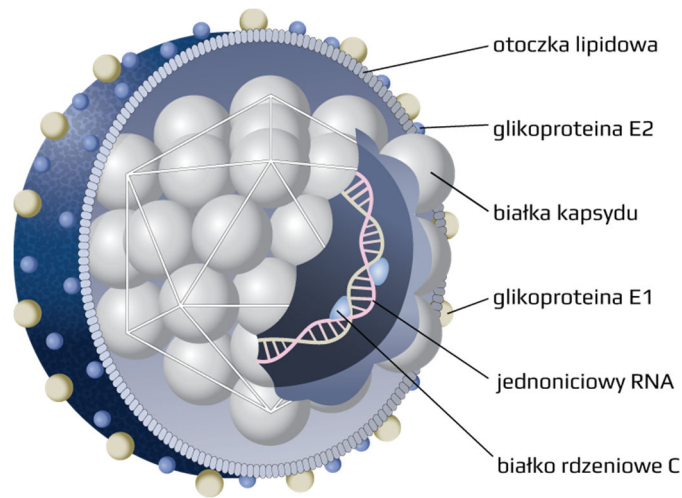
Przewlekłe WZW C stanowi jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości wątroby.

2.2. Etiologia

2.2.1. Budowa wirusa

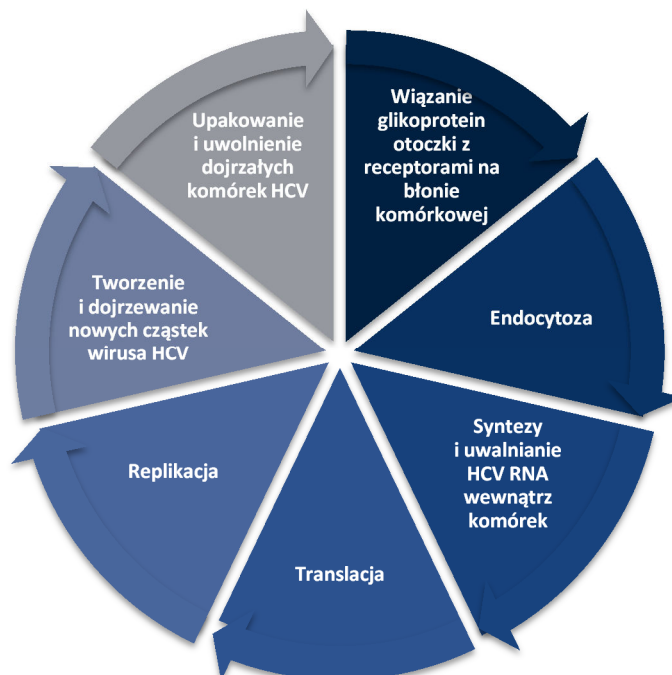
Wirus zapalenia wątroby typu C jest otoczkowym, kulistym wirusem RNA zaliczanym do rodziny *Flaviviridae*. Genom HCV stanowi jednoniciowy łańcuch RNA o długości około 9500 nukleotydów, zamknięty w proteinowym rdzeniu zbudowanym z białek C. [3, 4] Warstwa zewnętrzna składa się z otoczki białkowo-lipidowej,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

Rysunek 1.
Budowa genomu wirusa HCV



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

Rysunek 2.
Cykl replikacji wirusa HCV [12]



2.2.2. Drogi zakażenia

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

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

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

2.2.3. Genotypy i mutacje

Według klasyfikacji Simmondsa definiuje się 6 podstawowych genotypów HCV, różniących się sekwencją RNA nawet w 35%. Wśród genotypów wyróżniono również podtypy (różnice genetyczne wynoszą do 25%) oraz izobaty (różnice sekwencyjne 10–15%) [13]. Poszczególne genotypy cechuje specyficzny przebieg kliniczny zakażenia oraz odmienna częstość występowania w różnych rejonach geograficznych (Tabela 2). [5, 14] Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów wirusa HCV w populacji polskiej zaprezentowano w rozdziale dotyczącym epidemiologii (Rozdz. 2.6.2).

Tabela 2.
Rozpowszechnienie wirusa HCV na świecie według genotypów [15]

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

Patogenność i podatność wirusa na interferon jest silnie związana z genotypem. Zakażenie wirusem HCV o genotypie 1 zazwyczaj wiąże się z niską odpowiedzią na monoterapię interferonem, jak również na terapię interferonem skojarzonym z rybawiryną. Zaobserwowano także, iż infekcja

podtypem 1b częściej prowadzi do rozwoju marskości wątroby oraz pojawienia się pierwotnego raka wątrobokomórkowego (HCC) niż zakażenie pozostałymi typami wirusa. [5]

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

2.3. Obraz kliniczny

2.3.1. Przebieg naturalny i obraz kliniczny WZW C

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

W przebiegu przewlekłego WZW C samoistną eliminację wirusa obserwuje się sporadycznie, z częstością szacowaną na około 0,02% rocznie. [1] W przeważającej większości przewlekłe WZW C jest chorobą progresywną, a w trakcie jej przebiegu obserwuje się postępujące uszkodzenie wątroby na skutek długotrwałego procesu zapalnego. W miejscu uszkodzonego miększu dochodzi do nadmiernego gromadzenia się elementów macierzy zewnątrzkomórkowej zastępowanej następnie przez tkankę łączną. W konsekwencji powoduje to bliznowacenie narządu, określane mianem włóknienia. Zaburzenia będące skutkiem włóknienia wątroby prowadzą do pogorszenia wydolności narządu oraz zaburzeń przepływu krwi przez narząd, co w konsekwencji może prowadzić do nadciśnienia wrotnego, wodobrzusza, żółtaczkę, a nawet do zgonu. Uważa się, iż jedynym skutecznym sposobem leczenia włóknienia wątroby jest usunięcie przyczyny choroby, zatem w przypadku WZW C będzie to leczenie przeciwwirusowe zmierzające do eliminacji wirusa z organizmu. [16, 17]

Szczegółowe informacje dotyczące etapów rozwoju włóknienia wątroby oraz metody jego oceny przedstawiono w kolejnych rozdziałach (Rozdział 2.4.1 oraz 2.5.2.1). W najbardziej zaawansowanych stadiach przewlekłego WZW C dochodzi do rozwoju ciężkich i zagrażających życiu powikłań, w tym marskości wątroby, niewyrównanej marskości wątroby oraz HCC. [1]

2.4. Rokowanie i powikłania

Rokowanie u pacjentów z przewlekłym WZW C związane jest z tempem progresji zmian martwiczo-zapalnych w obrębie wątroby. Większość zgonów związanych z infekcją następuje w wyniku rozwoju chorób będących następstwem zaawansowanych zmian histopatologicznych wątroby (np. HCC, piorunujące zapalenie, schyłkowa lub jawna niewydolność oraz marskość wątroby). [1]

2.4.1. Włóknienie wątroby

Włóknienie wątroby, polegające na zastąpieniu uszkodzonej tkanki narządu elementami tkanki łącznej, jest konsekwencją i podstawową oznaką przewlekłego WZW C. Rozwija się ono w wyniku długotrwałego okresu zapalnego w połączeniu z aktywacją mechanizmów odpowiedzialnych za gojenie ran. W procesie tym kluczową rolę odgrywają wątrobowe komórki gwiazdiste, aktywowane w okresie zapalenia do postaci miofibroblastów, które wydzielają czynniki wzrostu oraz elementy macierzy pozakomórkowej umożliwiające rozwój tkanki łącznej. Włóknienie wątroby prowadzi do przebudowy architektury narządu i upośledza funkcję wątroby.

Tempo progresji zwłóknienia wykazuje dużą zmienność u chorych z przewlekłym WZW C. W pierwszych fazach zwłóknienie zlokalizowane jest w obszarze wrotnym lub okołowrotnym wątroby. W dalszych etapach rozprzestrzenia się na kolejne obszary wrotne, co określane jest jako pomostowanie wrotno-wrotne, a następnie zniekształca strukturę wewnątrzrzazikową. Kluczowymi czynnikami ryzyka dla rozwoju włóknienia są: podeszły wiek, płeć męska, BMI powyżej normy, choroby współtowarzyszące (np. HIV). [16, 17] W przeglądzie systematycznym Thein 2008 oszacowano prawdopodobieństwa przejść do kolejnych etapów włóknienia u pacjentów dotąd nieleczonych z przewlekłym WZW C. [18] Na podstawie metaanalizy wyników 111 badań obejmujących łącznie 33 121 pacjentów wykazano, iż średnio rocznie do rozwoju początkowego stadium zwłóknienia (określanego jako F1 w skali METAVIR) dochodzi u 12% chorych. Uśrednione prawdopodobieństwo progresji do kolejnych etapów zwłóknienia, w których pojawia się najpierw niewielka ilość przegród (F2), a następnie pomostowanie wrotno-wrotne z dużą ilością przegród (F3), aż w konsekwencji dochodzi do rozwoju marskości (F4) wahało się w przedziale od 0,085 do 0,120 (Tabela 3). [18]

Tabela 3.
Prawdopodobieństwo progresji do kolejnych etapów zwłóknienia wątroby [18]

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

2.4.2. Marskość wątroby

Marskość wątroby jest stanem, w którym dochodzi do zaawansowanego zwłóknienia w obrębie całego narządu i powstania nieprawidłowych guzków regeneracyjnych. Konsekwencją zmian strukturalnych, związanych z marskością wątroby, jest zaburzenie czynności narządu. [1] WZW C stanowi jeden z czynników etiologicznych marskości, do której może dochodzić w wyniku zapalenia przewlekłego lub nawrotów choroby. [1] Czynniki, które są związane z szybszym rozwojem marskości, to między innymi: płeć męska, spożywanie alkoholu, palenie papierosów, nadwaga i otyłość, zwiększone stężenie żelaza, stłuszczenie wątroby, czy też zakażenie genotypem 3 HCV. [1, 19]

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

Badania wskazują, iż skuteczne leczenie przeciwwirusowe prowadzące do eliminacji HCV z organizmu stanowi istotny czynnik ograniczający tempo rozwoju zwłóknienia, marskości wątroby oraz innych powikłań przewlekłego WZW C. Korzystne rokowanie w populacji uzyskującej trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) potwierdzono w prospektywnym badaniu obserwacyjnym Morisco 2013 obejmującym 150 pacjentów z SVR. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 8,6 lat (około 35% pacjentów obserwowano powyżej 10 lat) odnotowano tylko jeden zgon, a powikłania wątrobowe raportowano zaledwie u 3 chorych. Według autorów niska śmiertelność z powodów wątrobowych w tak długim czasie dowodzi, iż wśród pacjentów z WZW C osiągających SVR ryzyko rozwoju powikłań odległych jest marginalne, a co za tym idzie uzyskanie SVR stanowi dobry marker trwałego wyleczenia przewlekłego WZW C. [21]

Z kolei wyniki randomizowanego badania HALT-C, przeprowadzonego u 1050 pacjentów z histologicznie zaawansowanym WZW C, którzy nie osiągnęli SVR po leczeniu PegIFN α i RBV,

wskazują na wysokie ryzyko progresji oraz dużą śmiertelność w tej grupie chorych. Średnie roczne ryzyko progresji do marskości wątroby wynosiło 9,9%, natomiast w 8-letnim okresie obserwacji odnotowano 12% zgonów, a 31% chorych poddano przeszczepowi wątroby. Średnia roczna częstość powikłań wątrobowych wynosiła 3,3% u pacjentów ze zwłóknieniem oraz 7,5% u osób z marskością wątroby. [22]

2.4.3. Rak wotrobokomórkowy (HCC)

HCC to pierwotny rak wątroby, który jest powikłaniem marskości wątroby. Średnio do rozwoju HCC dochodzi po około 20 latach od momentu zakażenia HCV, a roczne ryzyko rozwoju tego nowotworu u osób z marskością wątroby waha się w przedziale od 3% do 7%. [19] Zagrożenie rozwojem HCC u chorych na WZW typu C dodatkowo wzrasta wraz ze współistnieniem zakażenia innymi wirusami (HBV, HIV), z obecnością innych schorzeń takich, jak: hemochromatoza, alkoholizm, cukrzyca, otyłość, a także wraz z wiekiem (>60 r.ż.).

Przerzuty HCC spotyka się najczęściej w płucach, rzadziej w układzie kostnym, nerkach, gruczołach nadnerczy, trzustce lub w mózgu. Diagnostyka polega na oszacowaniu stężenia α -fetoproteiny (AFP) w surowicy, badaniu obrazowym lub biopsji wątroby. Poziom AFP > 400 ng/ml wiąże się z ponad 90-procentowym prawdopodobieństwem rozpoznania HCC. [1, 19]

2.4.4. Choroby o podłożu autoimmunologicznym

Najczęściej występującymi powikłaniami tego typu są zapalenie tarczycy i autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Infekcja HCV sprzyja pojawieniu się w organizmie gospodarza krioglobulin, co może skutkować rozwojem krioglobulinemii mieszanej typu II, która z kolei średnio u 2–3% chorych prowadzi do objawowego układowego zapalenia naczyń lub błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek. [1]

2.5. Diagnostyka

2.5.1. Testy laboratoryjne

Diagnostyka WZW C opiera się na badaniach serologicznych, które mają na celu wykrycie przeciwciał anty-HCV, a także na czułych metodach molekularnych pozwalających na potwierdzenie obecności HCV RNA (Tabela 4). Badania biochemiczne, pozwalające na detekcję podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginowej (AST), są wyznacznikiem stanu zapalnego w obrębie wątroby, przy czym ich wyniki są mało specyficzne w stosunku do zakażenia wirusem HCV. W przebiegu przewlekłego WZW C przed wystąpieniem powikłań u ok. 30% chorych aktywność ALT jest prawidłowa. [1, 2, 23] Badania serologiczne wykorzystywane są w ramach diagnostyki wstępnej, najczęściej w ramach badań przesiewowych lub w celu potwierdzenia podejrzenia WZW C.

Diagnostyka przewlekłego WZW C jest trudna i nie może opierać się wyłącznie na pojedynczej ocenie markerów zakażenia, ale musi również uwzględniać kontekst kliniczny. Rozwój formy przewlekłej WZW C związany jest z pojawieniem się w organizmie chorego przeciwciał anti-HCV (po 6–8 tyg. od zakażenia), czemu u około 50% chorych towarzyszy wzrost aktywności ALT, a tylko u 10% zakażonych żółtaczka i inne objawy. [24] Obecność przeciwciał anti-HCV jest jednak charakterystyczna zarówno dla ostrej, jak również dla przewlekłej formy zakażenia, stąd pozytywny wynik testu serologicznego, zwłaszcza bez wiedzy o momencie zakażenia, nie może stanowić podstawy diagnozy przewlekłego WZW C. Pozytywny wynik testu serologicznego i brak obecności HCV RNA w oznaczeniu może wskazywać na wczesne przewlekłe zakażenie wirusem HCV lub zakażenie ostre w okresie przejściowym z obniżonym poziomem wirerii HCV RNA. Z kolei brak przeciwciał w surowicy przy jednoczesnej obecności HCV RNA sugeruje wczesne stadium ostrego WZW C lub zakażenie przewlekłe u osób z obniżoną odpornością. Zasady interpretacji testów diagnostycznych wykonywanych podczas diagnozy HCV przedstawiono poniżej (Tabela 5). [25]

Tabela 4.
Interpretacja testów wykonywanych podczas diagnozowania wirusowego zapalenia wątroby typu C

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

Ze względu na brak jednoznacznej interpretacji wyników oznaczeń laboratoryjnych kryterium rozpoznania przewlekłego WZW C wymaga potwierdzenia utrzymywania się HCV RNA we krwi przez okres kilku miesięcy. Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Ekspertów HCV z 2014 roku diagnoza przewlekłego WZW C wymaga utrzymywania się HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy w surowicy, tkance wątrobowej lub komórkach jednojądrzastych. [26] Schemat postępowania diagnostycznego w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby został przedstawiony poniżej (Tabela 5). [25]

Tabela 5.
Schemat postępowania diagnostycznego w przewlekłym zakażeniu HCV [1]

Test/ wynik testu	Interpretacja/Postępowanie	
Badania przesiewowe (test na obecność anti-HCV)		
Negatywny	ALT w normie	Brak infekcji HCV, koniec diagnostyki
	podwyższony poziom ALT	
Pozytywny	ALT w normie (brak czynników ryzyka)	Konieczność potwierdzenia diagnozy metodą molekularną
	podwyższony poziom ALT lub ryzyko zakażenia HCV	Jeżeli pacjent kwalifikuje się do leczenia, należy wykonać ilościowe oznaczenie HCV RNA metodą PCR. W przeciwnym wypadku, należy

Test/ wynik testu	Interpretacja/Postępowanie
	zakończyć diagnostykę.
Jakościowe oznaczenie HCV RNA	
Negatywny	Należy zakończyć diagnostykę, o ile nie ma wskazań klinicznych.
Pozytywny	Jeżeli pacjent kwalifikuje się do leczenia, należy wykonać ilościowe oznaczenie HCV RNA metodą PCR. W przeciwnym wypadku, należy zakończyć diagnostykę.
Ilościowe oznaczenie HCV RNA	
Negatywny	Po upływie 6–12 miesięcy należy powtórzyć ilościowe oznaczenie HCV RNA.
Pozytywny	Oznaczenie genotypu HCV i kwalifikacja do leczenia

2.5.2. Badania histopatologiczne

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

2.5.2.1. Klasyfikacja zmian martwiczo-zapalnych

Pierwszy system pozwalający na systematyczną ocenę zmian martwiczo-zapalnych (HAI) został zaprojektowany przez **Knodella** na podstawie 14 próbek pobranych od 5 pacjentów. Skala ta opisuje trzy kategorie zmian martwiczo zapalnych narządu (martwicę kęsową i przęsłową, nasilenie zmian martwiczo-zapalnych wewnątrz zrazików, intensywność nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych) oraz ocenia poziom włóknienia. Każdej z kategorii przyporządkowana jest określona ocena punktowa, przy czym zastosowany system punktowania nie jest ciągły (1,3,4,5,6,10). Sumaryczna punktacja z poszczególnych kategorii składa się na wskaźnik HAI, który wynosi maksymalnie 22 punkty (Tabela 2). [27, 28] Po wprowadzeniu skali do użytku okazało się, że zaproponowany system oceny zmian nie jest informatywny, co wynikało z sumowania oceny uzyskanej w kategoriach dotyczących zmian martwiczo-zapalnych oraz włóknienia. W efekcie wynik biopsji u pacjenta z marskością i nieznaczną aktywnością martwiczo-zapalną mógł być podobny do chorego z umiarkowaną aktywnością zapalną i minimalnymi oznakami włóknienia. [27, 28]

Tabela 6.
Ocena zmian histologicznych według skali Knodella

Okolowrotna martwica ± martwica przęsłowa	pkt	Nasilenie zmian martwiczo- zapalnych wewnątrz zrazików oraz ogniskowa martwica	pkt	Intensywność nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych	pkt	Włóknienie	pkt
---	-----	---	-----	---	-----	------------	-----

Okolowrotna martwica ± martwica przęsłowa	pkt	Nasilenie zmian martwiczo-zapalnych wewnątrz zrazików oraz ogniskowa martwica	pkt	Intensywność nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych	pkt	Włóknienie	pkt
brak	0	brak	0	brak	0	brak	0
łagodna martwica kęsowa	1	łagodne (ciałka kwasochłonne, zwyrodnienie balonikowe i/lub rozrzucone ogniska martwicy w <1/3 płacików lub guzków)	1	łagodna (komórki zapalne w <1/3 przewodów)	1	rozszerzanie się włóknienia wrotnego	1
umiarkowana martwica kęsowa (< 50% obwodu przewodów wrotnych)	3	umiarkowane (zlokalizowane w 1/3–2/3 płacików lub guzków)	3	umiarkowana (zwiększona odpowiedź zapalna w 1/3–2/3 przewodów)	3	pomostowe włóknienie (wrotno-wrotne lub wrotno-kawalne)	3
znacząca martwica kęsowa (> 50% obwodu przewodów wrotnych)	4						
umiarkowana martwica kęsowa oraz martwica przęsłowa	5	znaczne (zlokalizowane w >2/3 płacików lub guzków)	4	znaczna (gęste upakowanie komórek zapalnych w >2/3 przewodów)	4	marskość	4
znaczna martwica kęsowa oraz martwica przęsłowa	6						
martwica wielkoguzkowa	10						

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

Skala Ishaka, powstała w wyniku modyfikacji skali Knodella. Główna różnica w porównaniu z pierwowzorem polegała na separacji oceny zmian martwiczo-zapalnych od włóknienia narządu. Dodatkowym elementem było wprowadzenie ciągłości oceny punktowej, co ułatwiało interpretację prezentowanych wyników. Ocenę zmian martwiczo-zapalnych (*grading*) oparto na 18-punktowej skali, podzielonej na 4 podkategorie (z martwicą zlewną jako osobną kategorią zmian). Ocenę włóknienia dokonuje się na skali punktowej *staging* od 0 (brak włóknienia) do 6 (marskość) (Tabela 7). [42, 43]

Tabela 7.
Oceny nasilenia zmian histopatologicznych według skali Ishaka

Nasilenie zmian martwiczo-zapalnych	pkt
Rozdzielne okołowrotne lub okołoprzegrodowe zapalenie (martwica kęsowa)	
Brak	0
Łagodne (ogniskowe, parę obszarów wrotnych)	1
Łagodne/umiarkowane (ogniskowe, większość obszarów wrotnych)	2
Umiarkowane (ciągłe dookoła <50% przewodów lub przegród)	3
Ciężkie (ciągłe dookoła >50% przewodów lub przegród)	4
Martwica zlewna	
Brak	0
Ogniskowa martwica zlewna	1
Strefa 3 martwicy w części obszarów	2
Strefa 3 martwicy w większości obszarów	3

Nasilenie zmian martwiczo-zapalnych		pkt
Strefa 3 martwicy + okazjonalne pomostowanie wrotno-centralne		4
Strefa 3 martwicy + wiele pomostowań wrotno-centralnych		5
Pęcherzykowa lub wielkopęcherzykowa martwica		6
Ogniskowa (miejscowa) martwica lityczna, apoptoza i zapalenie ogniskowe		
Brak		0
Jedno ognisko lub mniej pod powiększeniem 10x		1
Dwa do czterech ognisk pod powiększeniem 10x		2
Pięć do dziesięciu ognisk pod powiększeniem 10x		3
Więcej niż dziesięć ognisk pod powiększeniem 10x		4
Zapalenie wrotne		
Brak		0
Łagodne, parę lub wszystkie obszary wrotne		1
Umiarkowane, parę lub wszystkie obszary wrotne		2
Umiarkowane/znaczne wszystkie obszary wrotne		3
Znaczne wszystkie obszary wrotne		4
Maksymalny wynik punktowy		18
Nasilenie włóknienia		pkt
Brak włóknienia		0
Rozszerzanie się włóknienia wrotnego w części obszarów wrotnych, z lub bez krótkiej włóknistej przegrody		1
Rozszerzanie się włóknienia wrotnego w większości obszarów wrotnych, z lub bez krótkiej włóknistej przegrody		2
Rozszerzanie się włóknienia wrotnego w większości obszarów wrotnych, okazjonalne wrotno-wrotne pomostowanie (p-p)		3
Rozszerzanie się włóknienia wrotnego obszarów wrotnych, znaczne wrotno-wrotne pomostowanie oraz wrotno-centralne (p-c)		4
Znaczne pomostowanie (p-p i/lub p-c) z okazjonalnymi guzkami (niepełna marskość)		5
Marskość, prawdopodobna lub pewna		6
Maksymalny wynik punktowy		6

Zmodyfikowana skala Scheuera polega na ocenie zaawansowania zapalenia oraz włóknienia w dwóch odrębnych skalach z ciągłą punktacją w zakresie od 0 do 4 punktów. Dodatkową zaletą jest zakwalifikowanie martwicy przęsłowej do zmian zapalnych śródzrazikowych. Wyższa ocena punktowa w poszczególnych kategoriach oznacza odpowiednio wysoką aktywność zapalną lub bardziej zaawansowane włóknienie wątroby. Szczegółowe kryteria oceny przedstawiono poniżej (Tabela 8). [42, 43]

Tabela 8.
Ocena nasilenia zmian histopatologicznych wg skali Scheuera

Aktywność zapalna (<i>grading</i>)	pkt
Brak zmian zapalnych w przestrzeniach wrotnych	0
Aktywność niewielka: skąpe nacieki w przestrzeniach wrotnych, mała aktywność zapalna śródzrazikowa, zachowane blaszki graniczne	1
Aktywność mierna: naciek zapalny miernego stopnia w przestrzeniach wrotnych, pojedyncze ogniska martwicy kęsowej, pojedyncze ogniska martwicy w zrazikach	2
Aktywność średnia: martwica kęsowa obejmująca mniejszość obwodu blaszki granicznej we wszystkich przestrzeniach wrotnych, aktywność zapalna i martwica umiarkowanego stopnia w zrazikach	3
Aktywność duża: martwica kęsowa obejmująca większość obwodu blaszki granicznej, dużego stopnia aktywność zapalna śródzrazikowa z tworzeniem martwicy mostkującej	4

Zasięg włóknienia (staging)	
Norma – pojedyncze włókna kolagenowe w przestrzeniach wrotnych	0
Włóknienie w obrębie przestrzeni wrotnych	1
Włóknienie okołowrotne i ewentualnie pojedyncze włóknienie przęsłowe z zachowaniem struktury zrazika	2
Obecność licznych przęseł włóknistych z zaburzeniem architektury zrazików bez odczynu regeneracyjnego	3
Rozsiane włóknienie lub marskość	4

Skala METAVIR pozwala na określenie stopnia aktywności histologicznej wg 4-stopniowej klasyfikacji (od 0 do 3). Algorytm oceny aktywności histologicznej obejmuje ocenę stopnia nasilenia martwicy kęsowej oraz martwicy zrazikowej. Ocena włóknienia wątroby dokonywana jest zgodnie z 5-stopniową klasyfikacją (od 0 do 4) (Tabela 9). [27, 29]

Tabela 9.
Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg skali METAVIR

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

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie poszczególnych systemów klasyfikacji zmian histopatologicznych w obrębie wątroby. Wszystkie z opisywanych skal w identyczny sposób oceniają brak zwłóknienia oraz jego początkowe stadium (odpowiednio F0 oraz F1). Znaczące różnice pomiędzy poszczególnymi skalami dotyczą natomiast bardziej zaawansowanych stadiów włóknienia i marskości. Skale Scheuera oraz METAVIR w ten sam sposób oceniają marskość wątroby, przy czym skala METAVIR nie pozwala na odróżnienie zmian z zaburzeniem architektury zrazików od marskości, podczas gdy oba stany podlegają odmiennej ocenie w skali Scheuera (Tabela 10). [29]

Tabela 10.
Porównanie skal opisujących stopień zwłóknienia wątroby

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

2.6. Epidemiologia

2.6.1. Dane światowe

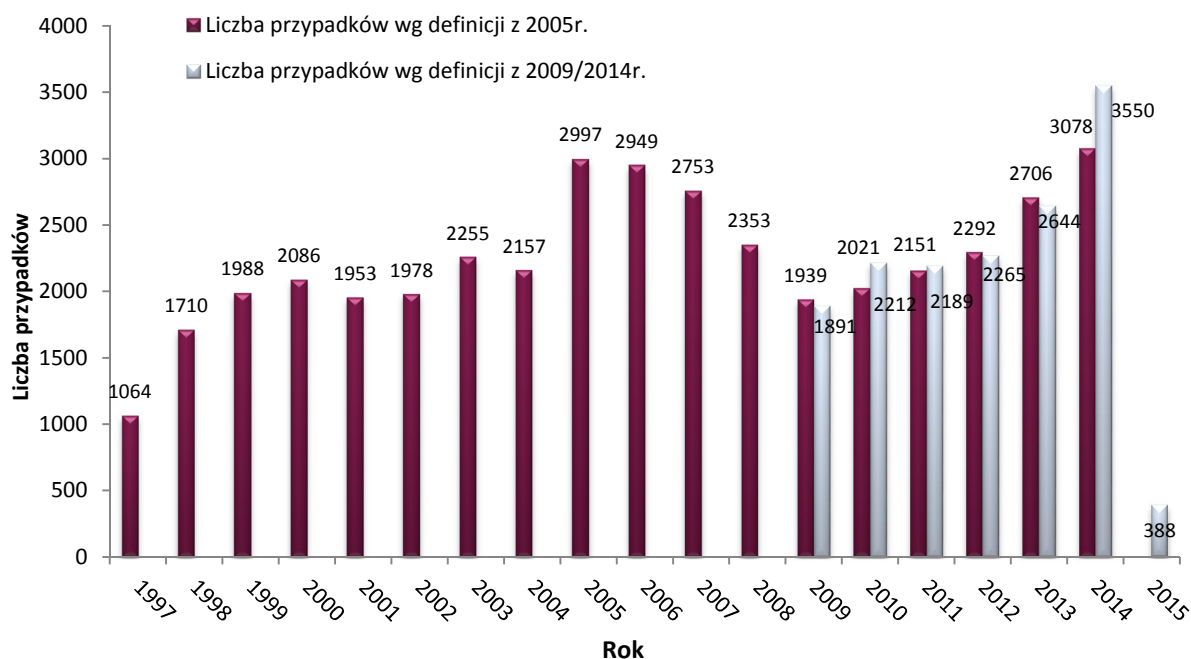
Wirusowe zapalenie wątroby typu C, po raz pierwszy zidentyfikowane i opisane w 1989 roku, uznawane jest przez WHO za jedno z największych światowych zagrożeń epidemiologicznych. Szacuje się, że obecnie od 120 do 170 milionów osób na świecie jest zakażonych WZW C, natomiast śmiertelność z powodu chorób wątroby związanych z WZW C wynosi ponad 350 tys. osób rocznie. [30] Największe rozpowszechnienie (powyżej 3,5%) notuje się w krajach Środkowej i Wschodniej Azji, Północnej Afryki, a także w krajach Bliskiego Wschodu. Najniższą endemią cechują się z kolei takie regiony, jak: Ameryka Północna, Australia oraz Zachodnia i Północna Europa. [31] Według raportu przedstawionego przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób w 2010 roku w 26 europejskich krajach zarejestrowano 26 678 potwierdzonych laboratoryjnie przypadków HCV, co odpowiada uśrednionej rocznej zapadalności w wysokości 6,93 przypadków na 100 tys. mieszkańców. [32]

2.6.2. Dane polskie

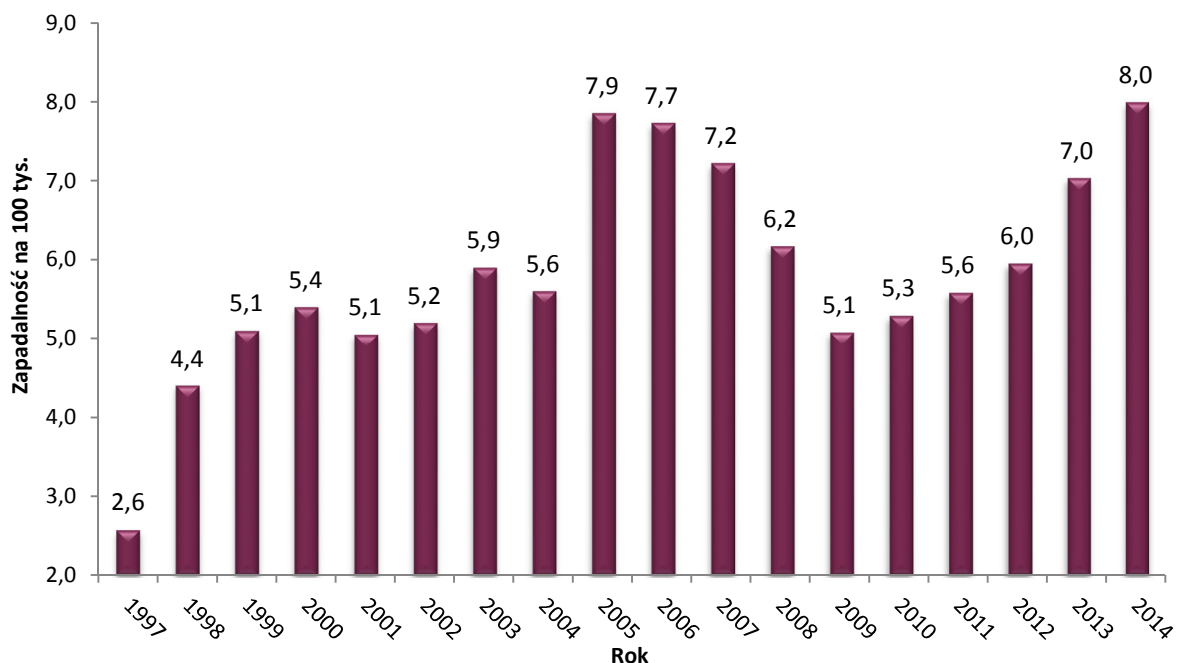
Szacuje się, że odsetek wynoszący około 2% polskiej populacji jest zakażony wirusem HCV [30]. Szczegółowe dane dotyczące liczby zachorowań rejestruje się w systemie nadzoru epidemiologicznego od 1997 r. [33–35] Raporty publikowane są na stronach Głównego Inspektoratu Sanitarnego (GIS) oraz Polskiego Towarzystwa Higienicznego (PTH) w postaci bazy EPIMELD. Zgłoszenia WZW C są obecnie klasyfikowane według dwóch definicji zatwierdzonych przez Komisję Europejską. [35] Pierwsza ustanowiona w 2005 roku obejmuje przypadki objawowe lub przebiegające z podwyższonym poziomem transaminaz, potwierdzone obecnością przeciwciał, natomiast definicja poprawiona (2009 r.) obejmuje przypadki potwierdzone laboratoryjnie. W Polsce w latach 1997–2005 rejestracja przypadków odbywała się zgodnie, choć nieformalnie, z definicją przedstawioną przez UE w 2005 roku. [33, 35]

W latach 1997–2004 liczba zarejestrowanych przypadków wirusowego zakażenia wątroby typu C mieściła się w zakresie 1,0–2,2 tys., co odpowiadało rocznemu wskaźnikowi zapadalności na poziomie 2,58–5,6/100 tys. osób. W roku 2005 nastąpił nagły wzrost liczby zgłaszanych zachorowań do niemal 3 tys., co stanowiło wzrost o 37% w stosunku do średniej z lat poprzednich (Wykres 1, Wykres 2). Przyrost ten najprawdopodobniej był spowodowany wzrostem świadomości pacjentów oraz nasileniem działań Inspekcji Sanitarnej, a także niewielkim spadkiem liczby zgonów spowodowanych WZW C. [30, 36] W kolejnych latach (2005–2009) liczba nowo zarejestrowanych przypadków zmalała, a wraz z końcem 2009 r. osiągnęła najmniejszą wartość (tj. 1939 przypadków) na przestrzeni ostatniego piętnastolecia. [36–39] Od tego czasu obserwuje się trend wzrostowy zachorowań na WZW C rejestrowanych według obu stosowanych definicji. W 2013 r. zdiagnozowano łącznie 2 706 przypadki WZW C, co odpowiada zachorowalności na poziomie 7,03 przypadków na 100 tys., mieszkańców. Natomiast w 2014 r. zarejestrowano 3 078 przypadki WZW C, co odpowiada zachorowalności na poziomie 7,99 przypadków na 100 tys. mieszkańców i jest to najwyższa zaobserwowana dotychczas wartość. [40] Ponadto w okresie od stycznia do 15 lutego 2015 roku odnotowano 388 nowe przypadki WZW C, co stanowi 22% wzrost w stosunku do tego samego okresu poprzedniego roku. [41]

Wykres 1.
Liczba nowo zdiagnozowanych przypadków zachorowań na WZW C w Polsce w latach 1997–15.02.2015 [33, 35–51]

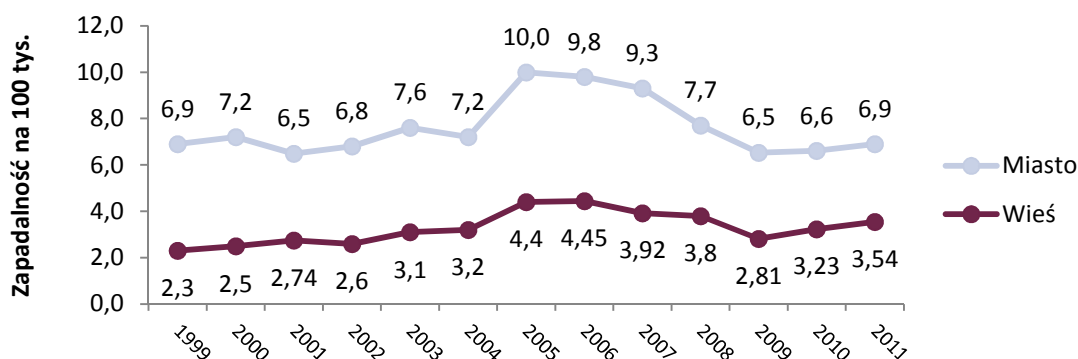


Wykres 2.
Zapadalność na WZW C w Polsce w latach 1997–2014 [33, 35–40, 42–49, 52]

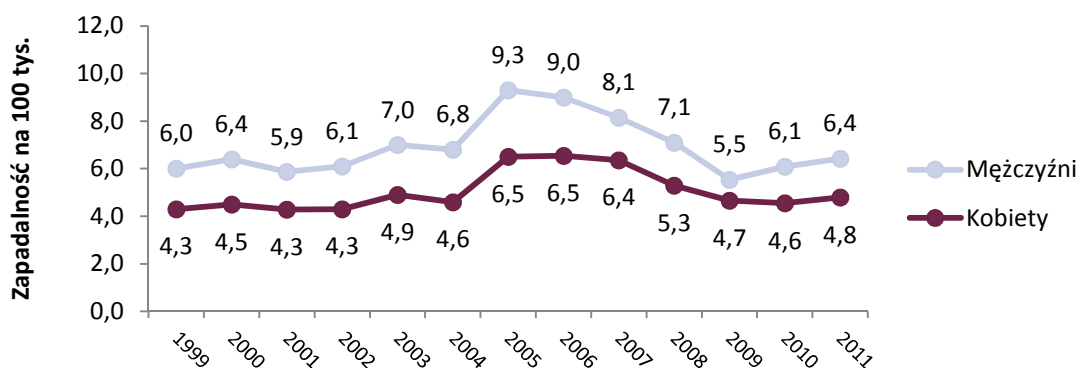


Profil zachorowalności w Polsce różni się w zależności od uwarunkowań geograficznych, jak również od innych czynników, takich jak np. płeć oraz wiek. Od początku rejestracji WZW C zapadalność na terenach miejskich wyraźnie przewyższa zapadalność we wsiach, a także jest większa wśród mężczyzn niż wśród kobiet. (Wykres 3, Wykres 4). Na podstawie danych z 2010 roku można stwierdzić, iż pomimo niewielkich zmian w zachorowalności w skali kraju, zróżnicowanie tego współczynnika w województwach jest dość duże, od 0,76 w woj. małopolskim do 13,85 w lubuskim. [33, 42]

Wykres 3.
Zapadalność na WZW C wśród mieszkańców terenów wiejskich i miejskich w Polsce w latach 1997–2011 [33, 36–39, 42–49]



Wykres 4.
Zapadalność na WZW C wśród kobiet i mężczyzn w Polsce w latach 1997-2011 [33, 36–39, 42–49, 51]



Szczegółowe informacje dotyczące liczby nowych przypadków przewlekłego WZW C w Polsce nie są dostępne, gdyż obecnie przyjęte kryteria diagnostyczne w ramach raportów epidemiologicznych nie pozwalają na jednoznaczne rozróżnienie postaci ostrej od przewlekłej WZW C.

Najbardziej wiarygodne dane dotyczące liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach programu (tj. z rozpoznaniem WZW C, oznaczeniem HCV RNA i odpowiednimi markerami progresji zapalenia) pochodzą z raportów o liczbie świadczeń realizowany w ramach tego programu. Liczbę pacjentów, u których wykonano świadczenia w ramach programu lekowego (terapeutycznego) w latach 2011–2014, przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 11). W pierwszym półroczu 2013 roku do programu kwalifikowano ok. 693 pacjentów miesięcznie (w ciągu roku zakwalifikowano łącznie 7 111 osób). W analogicznym okresie 2014 roku do programu włączano ok. 830 pacjentów miesięcznie (w pierwszym półroczu 2014 roku włączono 4977 pacjentów). [53] Dane za poprzednie lata (2011–2012) nie pozwalają określić precyzyjnie, ilu pacjentów włączono do programu. W roku 2011 przez pierwsze pół roku pacjenci byli leczeni w ramach wspólnego programu dla WZW B i WZW C, natomiast w roku 2012 przez pierwsze pół roku obowiązywał program terapeutyczny, a przez kolejne pół – program lekowy (raportowane liczby pacjentów mogą się pokrywać).

Na populację pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia, składają się nowe przypadki przewlekłego WZW C, pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii, a także pacjenci zdiagnozowani w uprzednich latach, spełniający kryteria włączenia do programu.

Tabela 11.
Liczba osób z WZW C leczonych w ramach programu terapeutycznego/lekowego w latach 2011-2013

Parametr	VII-XII 2011	2012 (TPZ)	2012 (PL)	2013	I-VI 2014
Liczba osób w TPZ/PL	2 312	5 573	6 544	7 844	6 015

Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HCV i brakiem włóknienia lub minimalnym włóknieniem nie zostali uwzględnieni w opisywanym zestawieniu, przy czym nie stanowią oni populacji docelowej niniejszej analizy. Informacje z raportów NFZ nie obejmują pacjentów z przewlekłym WZW C,

u których nie rozpoczyna się terapii w oczekiwaniu na dostępność bardziej efektywnych interwencji. Przykładowo, wzrost liczby pacjentów kwalifikowanych do PL po 2012 roku może być związany z wprowadzeniem nowych opcji terapeutycznych do programu lekowego, tj. BOC oraz TVR. W związku z powyższym należy przyjąć, iż w rzeczywistości liczba nowych przypadków przewlekłego WZW C w Polsce może być większa niż liczba chorych objętych programem lekowym.

2.6.3. Włóknienie wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW C

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia włóknienia wątroby w populacji chorych na przewlekłe WZW C w Polsce. Najbardziej wiarygodne dane dotyczące rozpowszechnienia zmian histopatologicznych wątroby oraz rozkładu stopnia włóknienia narządu w populacji chorych na przewlekłe WZW C pochodzą z przeglądu systematycznego Thein 2008, którego celem była analiza ryzyka progresji zmian histopatologicznych u osób zakażonych HCV. W ramach przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano łącznie 111 badań opisujących 33 121 pacjentów, z których u 95% przeprowadzono biopsje wątroby. Chorzy z brakiem włóknienia lub minimalnym włóknieniem w skali METAVIR ($\leq F1$) stanowili 52% całkowitej populacji badanej. Pacjenci z włóknieniem w stopniu $\geq F2$ stanowili zatem 48% populacji badanej, przy czym w związku z różnicami w ocenie zmian histopatologicznych w obszarze włóknienia wrotnego i okołowrotnego ($F1$ w skali METAVIR; $F2$ w skali Scheuera), odsetek osób ze zwłóknieniem $\geq F2$ w skali Scheuera może być większy (Tabela 12). [18]

Tabela 12.
Odsetek pacjentów o poszczególnych stopniach zwłóknienia w skali METAVIR

Stopień zwłóknienia	F0	F1	F2	F3	F4
Rozpowszechnieni	17%	35%	22%	14%	12%

2.6.4. Rozpowszechnienie genotypów HCV w populacji polskiej

Zarówno na świecie, jak i w Polsce najczęstszą przyczynę WZW C stanowi zakażenie wirusem HCV o genotypie 1. WHO szacuje, że za 60% wszystkich zakażeń odpowiedzialny jest genotyp 1a oraz 1b. [54]

Najbardziej kompleksowe dane odnośnie rozpowszechnienia poszczególnych genotypów w populacji polskiej pochodzą z badania ankietowego, w ramach którego zebrano wyniki z 22 ośrodków diagnostycznych mieszczących się w 13 polskich województwach. Łącznie analizą objęto 14 651 pacjentów z WZW C zdiagnozowanych w latach 2003–2012. [55]

Z raportu wynika, iż wirus HCV o genotypie 1 stanowi najczęstszy czynnik etiologiczny WZW C w Polsce i w latach 2011–2012 odpowiadał za około 87% zachorowań. Wirusy HCV o genotypie 3 i 4 w analogicznym okresie zidentyfikowano odpowiednio u 9% oraz 5% chorych. WZW C o genotypie 2

i 6 zostały natomiast wyizolowane jedynie w pojedynczych przypadkach i odpowiadały za około 0,1% zachorowań każdy. Dane z poszczególnych okresów wskazują na trend wzrostowy odnośnie rozpowszechnienia genotypu 1 oraz malejącej dla pozostałych genotypów (Tabela 13). [55]

Tabela 13.
Struktura genotypów HCV według Panasiuk 2012

Rok	Rozpowszechnienie genotypu (%) ^a					
	1	2	3	4	5	6
2003–2004	73%	0%	18%	9%	0%	0%
2005–2006	82%	0%	14%	4%	0%	0%
2007–2008	81%	0%	14%	5%	0%	0%
2009–2010	81%	0%	14%	5%	0%	0%
2011–2012	87%	0%	9%	5%	0%	0%

a) Nie uwzględniono pacjentów z mieszanymi genotypami, wyniki przeskalowano.

2.6.5. Śmiertelność

Pomimo iż parametry epidemiologiczne dotyczące zapadalności na WZW C w Polsce na przestrzeni lat wykazują względną stabilizację, w ostatnich 15 latach odnotowuje się niemal nieprzerwany wzrost umieralności z powodu przewlekłego WZW C. W latach 1997–2012 liczba zgonów związanych z przewlekłym WZW C zwiększyła się z 16 do 211 przypadków rocznie, co odpowiadało niemal 14-krotnemu wzrostowi współczynnika umieralności z 0,04 do 0,55/100 tys. osób. W tym samym czasie liczba zgonów oraz współczynnik umieralności związane z ostrą fazą WZW C pozostawały na niezmiennym poziomie (Tabela 14).

Tabela 14.
Liczba zgonów spowodowanych infekcją HCV w Polsce w latach 1997–2012 [33, 36–39, 42–49]

Rok	Przewlekłe WZW C		Ostre WZW C	
	Liczba zgonów	Umieralność [100 tys. osób]	Liczba zgonów	Umieralność [100 tys. osób]
1997	16	0,04	7	0,02
1998	26	0,07	8	0,02
1999	33	0,09	8	0,02
2000	44	0,11	7	0,02
2001	63	0,16	10	0,03
2002	86	0,22	5	0,01
2003	106	0,28	10	0,03
2004	111	0,29	12	0,03
2005	108	0,28	6	0,02
2006	125	0,33	6	0,02

Rok	Przewlekłe WZW C		Ostre WZW C	
	Liczba zgonów	Umieralność [100 tys. osób]	Liczba zgonów	Umieralność [100 tys. osób]
2007	128	0,34	4	0,01
2008	150	0,39	5	0,01
2009	80	0,21	2	0,01
2010	159	0,42	8	0,02
2011	185	0,48	6	0,02
2012	211	0,55	6	0,02

2.7. Leczenie

2.7.1. Cele terapeutyczne

Głównym celem terapii przeciw WZW C jest całkowita eliminacja wirusa z organizmu, a w dalszej kolejności zmniejszenie wiremii wyrażonej poziomem HCV RNA we krwi, zapobieganie powikłaniom oraz obniżenie liczby zgonów spowodowanych WZW C. Aktualnie w leczeniu WZW C stosuje się pegylowane interferony $\alpha 2a$ lub $\alpha 2b$, rekombinowany interferon α , rybawirynę oraz inhibitory proteaz wirusowych. W zależności od liczby podawanych farmaceutyków wyróżniamy terapie dwu- i trójlekowe. W praktyce klinicznej miarą skuteczności terapii jest uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej, której ocena opiera się na pomiarze poziomu HCV RNA we krwi w określonych momentach terapii oraz po jej zakończeniu. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), czyli niewykrywalny poziom wiremii mierzony zazwyczaj w 24 tyg. lub w 12 tyg. po zakończeniu leczenia, silnie koreluje z wyeliminowaniem wirusa i trwałym wyleczeniem, stąd w praktyce klinicznej stanowi główny cel terapeutyczny. Definiuje się również pośrednie odpowiedzi mierzone na określonych etapach trwania terapii (Tabela 15), które pozwalają klinicyście na weryfikację podatności pacjenta na leczenie, prognozowanie szans uzyskania SVR oraz wprowadzenie ewentualnych modyfikacji terapii.

Tabela 15.
Rodzaje odpowiedzi wirusologicznej [25, 56]

Odpowiedź	Definicja
Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 4 tyg. leczenia
Przedłużona wczesna odpowiedź wirusologiczna (eRVR)	HCV RNA <10-15 IU/ml w 4. i 12. tyg. leczenia
Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR)	Redukcja HCV RNA $\geq 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej w 12. tyg. terapii
<ul style="list-style-type: none"> • Częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna (pEVR) • Pełna wczesna odpowiedź wirusologiczna (cEVR) 	<ul style="list-style-type: none"> • wykrywalny poziom HCV RNA • niewykrywalny poziom HCV RNA

Odpowiedź	Definicja
Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (EOT)	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w momencie zakończenia terapii
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 12/24. tyg. po zakończeniu terapii
Przełom wirusologiczny	Ponowne pojawienie się wiremii w trakcie terapii
Nawrót	Pojawienie się wiremii po etapie niewykrywalnego poziomu HCV RNA po zakończeniu leczenia
Brak odpowiedzi	Wykrywalna wiremia HCV RNA w trakcie leczenia
Całkowity brak odpowiedzi na leczenie	Redukcja HCV RNA < 2 log ₁₀ w stosunku do wartości początkowej (po 24 tygodniach leczenia)

2.7.2. Strategie terapeutyczne

Do niedawna standardowe leczenie u wszystkich pacjentów z przewlekłą postacią WZW C stanowiła terapia nieswoista, polegająca głównie na stymulacji odpowiedzi układu odpornościowego chorego do odpowiedzi przeciwwirusowej. [25, 57–61] W tym celu złotym standardem postępowania był **PegIFN α** , który dla wzmocnienia efektu terapeutycznego podawano łącznie z **rybawiryną** - analogiem nukleozydów purynowych, której działanie polega na hamowaniu replikacji RNA wirusa HCV, przy czym podawana w monoterapii nie wykazuje aktywności przeciwwirusowej. [62, 63] Stosowanie terapii opartych na interferonie posiadało szereg ograniczeń związanych głównie z wysokim ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych [62] oraz niedostateczną skutecznością u pacjentów z zakażeniem GT1 HCV, zwłaszcza z wariantem TT IL 28B. [64]

W ostatnich latach rozwój badań nad leczeniem przewlekłego WZW C pozwolił na wprowadzenie do terapii szeregu nowych technologii o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) pozwalających na znaczące skrócenie okresu leczenia oraz zwiększenie jego efektywności, zwłaszcza u chorych obciążonych wariantem non-CC genu IL28B. Do najważniejszych grup nowych technologii stosowanych w leczeniu WZW C należą inhibitory proteazy NS3/NS4A, inhibitory RNA-zależnej polimerazy NS5B, inhibitory proteazy NS5A.

Inhibitory proteazy NS3/NS4A

Dotychczas na terytorium Stanów Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej dopuszczenie do obrotu otrzymały cztery substancje czynne należące do grupy inhibitorów proteaz wirusowych: boceprewir (BOC), telaprewir (TVR), simeprewir (SMV) i parytaprewir. [65–71] Hamują one aktywność proteazy wirusowej NS3/NS4A, która jest niezbędna do proteolizy poliproteiny kodowanej przez HCV, w związku z czym nie dochodzi do produkcji dojrzałych białek NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B. Ponadto, białko NS3/NS4A odgrywa kluczową rolę w replikacji wirusa. [71] BOC oraz TVR, zostały zarejestrowane do leczenia przewlekłego WZW C u osób dorosłych zarażonych GT1 HCV. Działają one na początkowe etapy procesu replikacji wirusa HCV, hamując jego postęp w zainfekowanych komórkach gospodarza. Oba leki podaje się w terapii skojarzonej z PegIFN α oraz RBV, co pozwala na

skrócenie czasu stosowania terapii w porównaniu ze schematem dwulekowym (PR). Zarówno BOC, jak i TVR uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Stanów Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej w 2011 roku oraz zostały objęte refundacją ze środków publicznych w Polsce (Rozdz. 3.3.1 oraz 3.4). Ostatnio, na terenie Unii Europejskiej dopuszczono do obrotu simeprewir (SMV) w leczeniu pacjentów zarażonych GT1 oraz GT4. [65, 72] SMV, podobnie jak BOC i TVR, zaburza replikację HCV [65, 73]. SMV należy podawać w skojarzeniu z innymi terapiami, w tym w połączeniu z PegIFN α oraz RBV lub w skojarzeniu z SBV. [74] W grudniu 2014 r. na terenie USA, a 16 stycznia 2015 r. na terytorium Unii Europejskiej dopuszczono do obrotu trójskładnikowy lek Viekirax (ombitaswir/parytaprewir/rytonawir). Lek ten zawiera w swym składzie parytaprewir i stosuje się go w leczeniu chorych zarażonych GT1 HCV lub GT4 HCV wyłącznie w połączeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi (dazabuwirem lub rybawiryną). [66, 67]

Inhibitory RNA-zależnej polimerazy NS5B

Sofosbuvir (SBV) oraz dazabuwir (DAS) są obecnie jedynymi substancjami z tej grupy leków, które otrzymały dopuszczenie do obrotu na terytorium Stanów Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej. [66, 67, 75–77] Mechanizm działania obu leków polega na hamowaniu namnażania wirusa w komórkach wątroby poprzez inhibicję polimerazy, co nie ma wpływu na działanie aktywności polimeraz gospodarza. [75, 78] Sofosbuvir wykazuje dużą skuteczność przeciwwirusową i może być stosowany w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV lub w połączeniu z samą RBV. Dzięki temu może być on stosowany również w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do interferonów (Rozdz. 3.4.1), aczkolwiek u większości pacjentów zastosowanie w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV jest opcją z wyboru. [79] Ostatnio na terenie Unii Europejskiej oraz USA w leczeniu pacjentów zarażonych GT1, GT3 oraz GT4 (w USA tylko GT1) dopuszczono do obrotu dwuskładnikowy preparat pod nazwą Harvoni zawierający SBV oraz ledipaswir (LDV), który można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV, co pozwala na całkowitą eliminację konieczności podawania PegIFN α . [80]

Dazabuwir (DAS) w 2014 roku został dopuszczony do obrotu na terytorium USA w leczeniu chorych zarażonych GT1 HCV, zaś 16 stycznia 2015 roku Komisja Europejska zaaprobowwała jego stosowanie na terenie UE w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem o GT1 i GT4. DAS podaje się wyłącznie w skojarzeniu z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem (nazwa handlowa Viekirax), będącymi substancjami, które dzięki różnym mechanizmom działania i niepokrywającym się profilom oporności, wykazują silne działanie przeciwwirusowe. Rytonawir nie działa przeciw HCV, jest on inhibitorem izoenzymu CYP3A, który zwiększa ekspozycję na będący substratem CYP3A, parytaprewir. Ombitaswir blokuje działanie proteazy NS5A HCV, która jest konieczna do replikacji wirusa. Natomiast parytaprewir jest inhibitorem proteazy NS3/NS4A, która jest konieczna do proteolizy polipeptyny kodowanej przez HCV oraz odgrywa kluczową rolę w replikacji wirusa. [71] Ponadto, niektórzy pacjenci oprócz DAS, przyjmują również RBV.

Inhibitory proteazy NS5A

Daklataswir (DTV), ledipaswir (LDV) i ombitaswir należą do grupy inhibitorów NS5A, które otrzymały dopuszczenie do obrotu na terytorium Stanów Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej. [65–67, 71, 81, 82] Leki te zaburzają replikację wirusa HCV. [65, 71, 73] LDV podawany jest w jednej tabletkie z SBV pod nazwą handlową Harvoni i na terenie UE stosuje się go u chorych a GT1, 3 oraz 4. Z kolei DTV można podawać w skojarzeniu z SBV u chorych zarażonych GT1 i GT4 HCV, wraz z SBV i RBV w GT3 lub w skojarzeniu z PegIFN α i RBV i pacjentów zarażonych GT4 HCV. [74] Ombitaswir podawany jest w jednej tabletkie wraz rytonawirem i parytaprewirem pod nazwa handlową Viekirax, zawsze w skojarzeniu z innym produktem leczniczym (DAS i/lub RBV) u pacjentów zarażonych GT1 i GT4 HCV. [71]

2.8. Ocena zależności pomiędzy trwałą odpowiedzią wirusologiczną a występowaniem powikłań odległych

W badaniach klinicznych skuteczność leczenia przeciwwirusowego u pacjentów z przewlekłym WZW C oceniana jest najczęściej poprzez oszacowanie odsetka osób z niewykrywalnym HCV RNA po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia terapii (SVR12 lub SVR24). Uzyskanie SVR opiera się wyłącznie na pomiarach laboratoryjnych i oznacza trwałą eliminację wirusa z organizmu, natomiast w sposób bezpośredni nie odzwierciedla poprawy stanu zdrowia lub samopoczucia pacjenta, jednakże SVR jest rekomendowany przez EMA, jako pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności terapii w badaniach rejestracyjnych oraz stosowany jest w praktyce klinicznej do oceny krótkoterminowych efektów leczenia przewlekłego WZW C. [83, 84]

Zależność pomiędzy SVR oraz klinicznie istotnymi punktami końcowymi u pacjentów z przewlekłym WZW C była przedmiotem oceny w ramach 3 opracowań zbiorczych, spośród których w dwóch na oceniano wpływ SVR na ryzyko powikłań odległych (Morgan 2013, Singal 2010), natomiast w jednym na jakości życia (Bernstein 2002). [21, 85–87]

W przeglądzie systematycznym Morgan 2013 oceniano związek pomiędzy odpowiedzią SVR a ryzykiem rozwoju HCC. Metaanaliza wyników 18 badań obserwacyjnych ze średnim okresem obserwacji po leczeniu wynoszącym od 2,5 do 14,4 lat wykazała, iż ryzyko wystąpienia HCC było istotnie statystycznie niższe w grupie uzyskującej SVR w porównaniu do osób bez adekwatnej odpowiedzi na leczenie, a zależność ta obowiązywała zarówno wśród pacjentów z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby (12 badań; HR = 0,24 [0,18; 0,31]), jak i wśród pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem (7 badań; HR = 0,23 [0,16; 0,35]). [85]

Analogiczne wyniki uzyskano również w innym przeglądzie obejmującym 26 badań kohortowych (Singal 2010), na podstawie których wykazano, że w grupie chorych uzyskujących SVR w porównaniu z grupą bez SVR, istotnie statystycznie niższe było ryzyko rozwoju HCC (RR = 0,21 [0,16; 0,27]),

wystąpienia niewyrównanej funkcji wątroby (RR = 0,16 [0,04; 0,59]), jak również ryzyko zgonu związanego z chorobą wątroby (RR = 0,23 [0,10; 0,52]) (Tabela 16). [86]

Tabela 16.
Zależność pomiędzy wystąpieniem SVR a powikłaniami późnymi WZW C

Powikłanie	Liczba pacjentów	Populacja	SVR vs. non-SVR	Ref.
Rak wątrobowokomórkowy	25 497	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	HR = 0,24 [0,18; 0,31]	[85]
	2649	WZW C z zaawansowaną niewydolnością wątroby	HR = 0,23 [0,16; 0,35]	[85]
	8390	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	RR = 0,21 [0,16; 0,27]	[86]
	2446	WZW C z zaawansowaną niewydolnością wątroby	RR = 0,32 [0,23; 0,44]	[86]
Niewyrównana funkcja wątroby	2430	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	RR = 0,16 [0,04; 0,59]	[86]
	1571	WZW C z zaawansowaną niewydolnością wątroby	RR = 0,19 [0,10; 0,37]	[86]
Zgon z przyczyn wątrobowych	7006	WZW C z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby	RR = 0,23 [0,10; 0,52]	[86]
	1571	WZW C z zaawansowaną niewydolnością wątroby	RR = 0,13 [0,06; 0,27]	[86]

Zależność pomiędzy uzyskaniem SVR a jakością życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza SF-36 oceniano w analizie *post-hoc* w populacji pacjentów zrekrutowanych do wcześniejszych randomizowanych badań klinicznych (Bernstein 2002). Skumulowane wyniki 3 badań wskazują, iż uzyskanie odpowiedzi SVR w znamieny statystycznie sposób poprawia ocenę wszystkich analizowanych komponentów jakości życia w porównaniu z chorymi bez SVR, zarówno w populacji ogólnej, jak również wśród pacjentów z marskością lub zwłóknieniem wątroby (Tabela 17). [87]

Tabela 17.
Średnia różnica w ocenie jakości życia w skali SF-36 pomiędzy grupą pacjentów uzyskujących SVR a grupą bez SVR w badaniu Bernstein 2002

Kryterium jakości życia	Populacja ogólna		Populacja z marskością lub zwłóknieniem wątroby	
	MD	Wartość p	MD	Wartość p
Zdrowie fizyczne	4,6	0,001	5,4	< 0,01
Ograniczenia związane ze zdrowiem fizycznym	9,8	0,001	7,8	< 0,05
Ból fizyczny	2,9	0,01	3,4	NS
Ogólna percepcja zdrowia	9,1	0,001	11,3	< 0,001
Witalność	9,6	0,001	7,4	< 0,001
Aktywność towarzyska	6,2	0,001	5,7	< 0,05
Stan emocjonalny	8,4	0,01	2,4	NS
Zdrowie psychiczne	4,6	0,001	3,1	NS

Kryterium jakości życia	Populacja ogólna		Populacja z marskością lub włóknieniem wątroby	
	MD	Wartość p	MD	Wartość p
Komponenty dotyczące zdrowia fizycznego (ogółem)	2,8	0,001	3,0	< 0,01
Komponenty dotyczące zdrowia psychicznego (ogółem)	3,0	0,001	1,6	< 0,05

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu przewlekłego WZW C przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W związku z dopuszczeniem do obrotu w ostatnich latach szeregu nowych preparatów w leczeniu WZW C, a konsekwencji pojawieniem się istotnych zmian w standardach postępowania terapeutycznego, przeszukanie wytycznych ograniczono czasowo do najbardziej aktualnych opracowań, opublikowanych w ciągu ostatnich 2 lat (począwszy od 2013 roku). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 8 wytycznych zawierających rekomendacje terapeutyczne. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą publikacji i wykazem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w przewlekłym WZW C

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji/ aktualizacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PGE HCV (<i>Polska Grupa Ekspertów HCV</i>)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2014	[26]
Wytyczne zagraniczne			
AASLD / IDSA (<i>American Association for the Study of Liver Disease/Infectious Diseases Society of America</i>)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2014 (aktualizacja grudzień 2014)	[88]
DVA (<i>Department of Veterans Affairs</i>)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2014	[89]
EASL (<i>European Association for the Study of Liver</i>)	Zalecenia postępowania w WZW C	2014	[90]
SIGN (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)	Zalecenia postępowania w WZW C	2013	[91]
UK consensus (<i>British Viral Hepatitis group; British Society of Gastroenterology Liver Committee; British Association for the Study of Liver; Scottish Society of Gastroenterology; Scottish Viral Hepatitis group; Scottish Viral Hepatitis Nurses group</i>)	Zalecenia postępowania w WZW C	2014	[92]
WGO (<i>World Gastroenterology Organisation</i>)	Zalecenia postępowania w WZW	2013	[93]
WHO (<i>World Health Organisation</i>)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW-C	2014	[94]

3.2. Opis zaleceń wytycznych praktyki klinicznej

3.2.1.1. Cel terapii

Zgodnie z wytycznymi (PGE HCV, AASLD/IDSA, DVA, EASL, SIGN, WGO, WHO) celem terapii przewlekłego WZW C jest eliminacja wirusa z organizmu pacjenta, co w konsekwencji redukuje ryzyko rozwoju powikłań, do których zalicza się: zmiany martwiczo-zapalne wątroby, zwłóknienie wątroby, marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy oraz zgon.

3.2.1.2. Kwalifikacja do leczenia

Większość wytycznych (PGE HCV, DVA, EASL, WGO) rekomenduje wdrożenie leczenia u wszystkich pacjentów z przewlekłą infekcją HCV potwierdzoną pozytywnym wynikiem badań laboratoryjnych z wykorzystaniem przynajmniej dwóch metod analitycznych. Według wytycznych PGE HCV, diagnoza przewlekłego WZW C wymaga potwierdzenia utrzymującej się wiremii HCV RNA w surowicy, tkance wątrobowej lub w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej przez co najmniej 6 miesięcy. Wytyczne DVA podkreślają, iż terapia powinna być wdrożona jedynie u osób z wyrównaną funkcją wątroby, zwłaszcza, gdy leczenie polega na wykorzystaniu inhibitorów proteazy HCV. Wytyczne (EASL, DVA, WGO) podkreślają, iż do leczenia kwalifikują się pacjenci bez względu na stopień zwłóknienia wątroby, przy czym zaawansowane zwłóknienie stanowi wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia terapii, a według PGE HCV w przypadku trudności w dostępie do leków w pierwszej kolejności należy leczyć chorych ze zdiagnozowanym włóknieniem (w skali Scheuera ≥ 1), chorych oczekujących na przeszczep wątroby lub po transplantacji narządu, osoby hemodializowane lub z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV. Według najnowszych wytycznych (DVA, EASL) u osób z minimalnym zwłóknieniem można rozważyć wstrzymanie się z terapią w oczekiwaniu na dostępność interwencji o wyższej skuteczności. Decyzja o podjęciu leczenia i wyborze odpowiedniej terapii wymaga również określenia genotypu wirusa oraz wyjściowego poziomu wiremii (PGE HCV, AASLD/IDSA, DVA, EASL, UK consensus, WHO). Szereg opracowań (AASLD/IDSA, DVA, EASL, WGO, WHO) rekomenduje również określenie genotypu interleukiny IL28B u pacjenta przed wdrożeniem terapii, co jest pomocne w określeniu indywidualnej odpowiedzi na leczenie osób zainfekowanych wirusem. Z kolei PGE HCV genotypowanie IL28B określa jako zbędną procedurę, która ogranicza dostęp do terapii nie przynosząc dodatkowo korzyści farmakoekonomicznych.

3.2.2. Leczenie przeciwwirusowe

Pacjenci z GT1 HCV

Przed dopuszczeniem do obrotu leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) w terapii chorych na WZW C zakażonych genotypem 1 HCV standardem postępowania było leczenie

skojarzone z wykorzystaniem PegIFN α i RBV prowadzone przez okres 48 tygodni, z możliwością wydłużenia do 72 tygodni u pacjentów z marskością wątroby. Obecnie rekomendacja warunkowa odnośnie tej formy terapii została przedstawiona tylko w dwóch opracowaniach wytycznych (SIGN, WGO), w których wskazano, że można rozważyć jej wdrożenie u pacjentów nowozdiagnozowanych, z niską wiremią (<400,000 IU/ml), uzyskujących odpowiedź RVR (SIGN) lub u osób z obecnością korzystnych czynników predykcyjnych odpowiedzi (WGO), w tym: genotyp CC IL 28B, włóknienie w stopniu <F2, niska wyjściowa wiremia, BMI < 25 kg/m², płeć żeńska, młody wiek oraz genotyp 1b HCV. W innym opracowaniu (WHO) dopuszcza się co prawda możliwość stosowania dwulekowej terapii PegIFN α w skojarzeniu z RBV u pacjentów z GT1 podkreślając jednak, iż ze względu na wyższą korzyść kliniczną ze stosowania schematów wykorzystujących DAA powinny być one stosowane w pierwszej kolejności. Wszystkie pozostałe opracowania opublikowane od 2013 roku w leczeniu GT1 HCV rekomendują wyłącznie stosowanie terapii z wykorzystaniem DAA (PGE HCV, EASL, DVA, AASLD/IDSA, UK Consensus) lub wprost wskazują na brak zasadności dalszego stosowania PegIFN α w skojarzeniu z RBV. Odnalezione wytyczne różnią się pod względem szczegółowych zaleceń dotyczących prowadzenia terapii z wykorzystaniem DAA, co wynika z dopuszczenia do obrotu szeregu nowych preparatów w ostatnich latach.

Według opublikowanej w grudniu 2014 roku aktualizacji wytycznych AASLD/IDSA preparat Harvoni stanowiący kombinację sofosbuviru (400mg) z ledipaswirem (90mg), jest rekomendowany w leczeniu inicjującym u pacjentów zakażonych GT1 HCV. Preparat Harvoni w praktyce eliminuje konieczność podawania PegIFN α , przez co lek ten jest zalecany u wszystkich chorych z GT1 HCV, bez względu na możliwość stosowania u nich interferonów. Jako alternatywne metody postępowania w tym samym wskazaniu wytyczne AASLD/IDSA wymieniają również kombinację paritaprewiru, ritonawiru oraz ombitaswiru w skojarzeniu z dazabuwirem z lub bez rybawiryny lub terapię łączoną sofosbuwirem z simeprewirem. Wytyczne AASLD/IDSA, w związku z wysoką skutecznością preparatu Harvoni oraz innych terapii skojarzonych, jednoznacznie nie rekomendują stosowania terapii trójlekowej polegającej na łączeniu leczenia standardowego (PegIFN α +RBV) z BOC, TVR, SMV oraz SBV w inicjacji leczenia chorych z GT1 HCV.

Terapia preparatem Harvoni osób bez marskości wątroby przeważnie trwa 12 tygodni (H12), przy czym może ulec skróceniu do 8 tyg. (H8) u osób dotychczas nieleczonych lub wydłużeniu do 24 tygodni (H24) u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. U pacjentów z marskością wątroby rekomenduje się 24-tygodniowe schematy leczenia, w tym 24-tygodniową terapię skojarzoną z wykorzystaniem leku Harvoni podawanego równocześnie z RBV.

Terapia wielolekową z wykorzystaniem paritaprewiru, ritonawiru oraz ombitaswiru w skojarzeniu z dazabuwirem polega na równoczesnym podawaniu preparatów z rybawiryna przez 12 tygodni, za wyjątkiem pacjentów zakażeniem GT1a HCV z marskością wątroby, u których leczenie powinno się prowadzić przez 24 tygodnie. U chorych zakażonych GT1b HCV, bez marskości wątroby wymienione leki można podawać bez rybawiryny.

Wcześniejsze wytyczne uzależniają dobór odpowiedniego leczenia GT1 HCV od możliwości stosowania interferonów u konkretnego pacjenta. Leczenie pierwszoliniowe z wykorzystaniem trójlekowej terapii skojarzonej z wykorzystaniem jednego z DAA, RBV oraz PegIFN α zaleca się najczęściej u chorych nieposiadających przeciwwskazań do stosowania PegIFN α . Wytyczne polskie opublikowane przez PGE HCV nie faworyzują żadnego z rekomendowanych leków z grupy DAA (SBV, SMV, BOC, TVR, DTV), pozostawiając decyzję o wyborze konkretnej terapii w gestii lekarza prowadzącego oraz uzależniając ją od dostępności terapii. W pozostałych wytycznych spośród leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym do najczęściej rekomendowanych należą SBV i SMV (WHO, EASL, DVA, UK Consensus) oraz DTV (PGE HCV, EASL, DVA), stosowane w terapii trójlekowej w połączeniu z PegIFN α i RBV. Większość wytycznych, z wyjątkiem dwóch opracowań (PGE, WHO), nie rekomenduje już stosowania terapii łączonej polegającej na dodaniu BOC lub TVR do leczenia standardowego. W jednym z opracowań (UK Consensus) ujęto rekomendacje dotyczące stosowania faldaprewiru (FDV).

Dopuszczenie do obrotu sofosbuviru w terapii WZW C umożliwiło dostęp do skutecznego leczenia pacjentów, u których stosowanie interferonów nie jest wskazane. Wszystkie wytyczne, które wydały odrębne zalecenia terapeutyczne odnoszące się do tej grupy chorych rekomendują stosowanie SBV podawanego w skojarzeniu z rybawiryną (PGE HCV, EASL, WHO, DVA), zaś niektóre z opracowań dopuszczają również kombinację SBV, SMV i RBV (PGE HCV, EASL, DVA) lub SBV, DTV i RBV (PGE HCV, EASL)

Podobnie jak w przypadku leczenia inicjującego, najnowsze wytyczne AASLD/IDSA po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej rekomendują u chorych z GT1 preparat Harvoni. Jako alternatywne metody postępowania w tym samym wskazaniu AASLD/IDSA wymienia również kombinację paritaprewiru, ritonawiru oraz ombitaswiru w skojarzeniu z dazabuwirem w połączeniu z lub bez rybawiryny lub także terapię łączoną sofosbuwirem z simeprewirem. Z kolei preparat Harvoni, jako jedyna dostępna opcja jest obecnie rekomendowany u chorych z nieskutecznością leczenia schematami zawierającymi BOC i TVR. Wytyczne AASLD/IDSA w leczeniu II i III linii nie rekomendują stosowania żadnego ze schematów zawierających PegIFN α .

Z kolei wcześniejsze wytyczne w terapii II linii, po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem terapii dwulekowej PegIFN α + RBV lub terapii trójlekowej z BOC lub TVR rekomendują zarówno terapie trójlekowe z wykorzystaniem SBV (DVA, UK Consensus) lub SMV (WHO, DVA i UK Consensus) dodanych do PegIFN oraz RBV, jak i leczenie skojarzone z wykorzystaniem SBV w połączeniu z innym lekiem z grupy DAA, ewentualnie w połączeniu z RBV (PGE HCV, AASLD/IDSA, EASL).

Długość terapii trójlekowej w pierwszej linii leczenia lub u osób z nawrotem po wcześniejszym leczeniu PegIFN α +RBV waha się od 12 do 48 tygodni i uzależniona jest od wybranego leku z grupy DAA, a także niekiedy od efektów uzyskiwanych w trakcie jej trwania. Poniżej przedstawiono najczęściej zalecane schematy terapeutyczne:

- **BOC+PegIFN α +RBV (BOC+PR):** terapia rozpoczyna się od 4 tygodniowej fazy wprowadzającej, w ramach której podajane są PegIFN α i RBV, po czym następuje dołączenie

BOC. Całkowita długość leczenia zależy od historii wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego, a także uzyskiwanych efektów klinicznych w trakcie terapii:

- 28 tyg. u chorych uprzednio nieleczonych z niewykrywalną wiremią w 8 i 24 tyg. leczenia,
- 48 tyg. (w tym BOC przez 32 tyg.) u chorych uprzednio nieleczonych z wykrywalną wiremią w 8 tyg., która zanika do 24 tyg.,
- 48 tyg. (w tym BOC przez 44 tyg.) u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia,
- **TVR+PegIFN α +RBV (TVR+PR):** leczenie rozpoczyna się 12 tygodniową terapią trójlekową, po czym kontynuuje się terapię dwulekową z wykorzystaniem PegIFN α skojarzonego z RBV przez dalsze:
 - 12 tyg., u pacjentów z niewykrywalną wiremią w 4. i 12. tyg. lub
 - 36 tyg. w przypadku wykrywalnej wirerii w 4. lub 12. tyg.,
- **SBV+PegIFN α +RBV (SBV+PR):** przeważnie u wszystkich chorych stosuje się terapię trójlekową przez 12 tyg.
- **SMV+PegIFN α +RBV (SMV+PR):** leczenie rozpoczyna się 12 tygodniową terapią trójlekową, po czym kontynuuje się terapię dwulekową z wykorzystaniem PegIFN α skojarzonego z RBV przez następne 12 tyg.
- **DTV+PegIFN α +RBV (DTV+PR):** leczenie rozpoczyna się 12 tygodniową terapią trójlekową, po czym pacjent kontynuuje:
 - terapię dwulekową z wykorzystaniem PegIFN α skojarzonego z RBV przez następne 12 tyg., gdy wiremia w 4. tyg. wynosi <25IU/ml i następnie zanika w 10. tyg. lub
 - terapię trójlekową do 24. tyg., gdy wiremia w 4. tyg. wynosi \geq 25IU/ml, a w 10. tyg. jest nadal wykrywalna (>15IU/ml).

Tabela 19.
Podsumowanie rekomendacji dotyczących leczenia pacjentów z przewlekłym WZW-C zakażonych genotypem 1 HCV

Populacja	Wytyczne							
	AASLD/IDSA 2014	EASL 2014	PGE HCV 2014	WHO 2014	DVA 2014	UK Consensus 2014	WGO 2013	SIGN 2013
TN	H12 PAR/OMB/RIT+DAS±R (12^{ab}/24^c) SBV+SMV±R(12^a/24^c) SBV+SMV(12^d/24^e)	SBV+PR(12) SMV+PR^b(24)^f DTV+PR(24) ^b SBV+DTV±R(12) SMV+SBV±R(12)	BOC+PR(28/48) TVR+PR(24/48) SBV+PR(12) SMV+PR(24) DTV+PR(24) SBV+SMV±R(12) ^g SBV+DTV±R(24) ^g SBV±R(24) ^g	SBV+R±P(12) SMV+PR(24)^{bf} TVP+PR(24/48) BOC+PR(28/48) PR(24/48/72) ^h	SBV+PR(12) SBV+R (24)ⁱ SBV+SMV±R(12) SMV+PR(24)^f SMV+PR (24)	SBV+PR(12) SMV+PR(24) FDV+PR(24/48)	BOC+PR(48) ^j TPV+PR(48) ^j PR(48) ^k	BOC+PR(48) TVP+PR(48) PR(24) ^l
TE	H12i H24^g H12±R^g H24±R^{gm} PAR/OMB/RIT+DAS±R (12^{ab}/24^c) SBV+SMV±R(12^{ad}/24^g)	SBV+PR(12) SMV+PR(24^b/48^b)^f DTV+PR(24) ^b SBV+DTV±R(24) SMV+SBV±R ^g (12)	BOC+PR(48) TVR+PR(24/48) SBV+PR(12) SMV+PR(24) DTV+PR(24) SBV+SMV±R(12) ^g SBV+DTV±R(24) ^g SBV±R(24) ^g	SMV+PR(24/48)^{bf} BOC+PR(28/48) TVP+PR(24/48) PR(24/48/72) ^h	SBV+PR(12) SBV+SMV±R(12) SMV+PR(24/48) ^f	SBV+PR(12) SMV+PR(24/48)	BOC+PR(48) TPV+PR(48)	BOC+PR(48) TVP+PR(48) PR(24) ⁿ
Z nietolerancją IFN	Nie przedstawiono osobnych rekomendacji	SBV+R (24) SBV+DTV±R (12/24) SMV+SBV±R(12)	SBV+SMV±R(12) SBV+DTV±R(24) SBV+R(24)	SBV+R(24)	SBV+R(24) SBV+SMV±R(12)	Nie przedstawiono osobnych rekomendacji		

W tabeli przedstawiono rekomendowane schematy terapeutyczne (oraz ca kowity czas trwania zalecanej terapii w tygodniach).

Opcje preferowane lub o największej sile dowodowej pogrubiono.

PR = PegIFNα2a/b + RBV

R=RBV

a) Pacjenci z GT1a bez marskości;

b) Pacjenci z GT1b bez marskość oraz z marskością ;

c) Pacjenci z GT1a z marskością ;

d) Pacjenci z GT1b bez marskości;

e) Pacjenci z GT1b z marskością;

f) Pacjenci z GT1b oraz GT1a bez polimorfizmu Q80K;

g) Pacjenci z marskością;

h) W zależności od uzyskanej odpowiedzi na terapię;

i) Pacjenci bez marskości;

j) pacjenci z genotypem non-CC IL28B oraz zwłóknieniem wątroby (F3-F4);

k) Pacjenci z genotypem CC IL28B, zwłóknieniem wątroby F1-F2;

l) z minimalnym stopniem zwłóknienia wątroby, niską wiremii wyjściową (<400 tys. IU/ml) oraz z niewykrywalnym HCV RNA w 4. tyg;

m) Po niepowodzeniu terapii na bazie SBV;

n) Po niepowodzeniu terapii IFN+R.

3.3. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

3.3.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

W Polsce pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu C mogą korzystać z terapii refundowanej aktualnie przez Ministerstwo Zdrowia w ramach programu lekowego (PL): „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C” (ICD-10, B18.2). Podstawowe kryteria kwalifikacji pacjentów oraz zasady leczenia określone we wspomnianym programie lekowym zostały opisane poniżej. [95]

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego

Do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci powyżej 3. roku życia, spełniający następujące kryteria podstawowe:

- obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub tkance wątrobowej,
- obecność przeciwciał anti-HCV,
- zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby, przy czym w niektórych, ściśle zdefiniowanych przypadkach, PL pozwala na odstępnie od badań histopatologicznych. [95]

Dodatkowo, niezależnie od powyższych kryteriów, do programu kwalifikowani są pacjenci z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, bez względu na obraz histopatologiczny wątroby. [95]

Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu

Do programu lekowego nie kwalifikuje się pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub pomocniczą oraz jeśli istnieją inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu, rybawiryny, telaprewiru lub boceprewiru określone w charakterystykach tych produktów leczniczych, a także pacjentów, u których obecne są przeciwciała anti-HCV a materiał genetyczny wirusa jest poniżej poziomu detekcji, albo z niewyróbną marskością wątroby. Do kryteriów uniemożliwiających kwalifikację do PL włączono także współistnienie innych chorób, np. ciężkich chorób serca, cukrzycy, chorób autoimmunologicznych, tarczycy, padaczki, nowotworów czynnych lub z dużym ryzykiem wznowy. [95]

Terapie dostępne w ramach programu lekowego w Polsce

W ramach programu lekowego dostępne są następujące interwencje:

- **telaprewir** (dawka 2250 mg/dobę) oraz **boceprewir** (dawka 2400 mg/dobę) w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV u pacjentów zakażonych GT1 HCV z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2. w skali Scheuera:
 - u osób dotychczas nieleczonych z genotypem TT rs12979860 IL28B,
 - u osób po nieskutecznej/przerwanej terapii, nawrocie zakażenia po zakończeniu skutecznej terapii, z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię.

- **PegIFN α :**
 - w monoterapii u pacjentów przechodzących dializę, po przeszczepie lub gdy występują przeciwwskazania lub nadwrażliwość na RBV, w dawce 180 μ g (135 μ g u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek)
 - w skojarzeniu z:
 - **RBV** (w dawce od 800 do 1200 mg/dobę w zależności od genotypu) u osób wcześniej nieleczonych IFN lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na interferonach,
- **rekombinowane IFN α :**
 - w monoterapii wskazane tylko w przypadku niemożliwości zastosowania PegIFN α .
- **Interferon naturalny:**
 - zalecane w przypadku nietolerancji lub niepowodzenia terapii interferonem pegylowanym bądź rekombinowanym, w przypadku zaawansowanego włóknienia lub wyrównanej marskości wątroby. [95]

Pacjenci w wieku od 3. do 18. r.ż. mogą być poddani terapii wyłącznie z wykorzystaniem PegIFN α 2b lub rekombinowanego IFN α 2b.

Kryteria wyłączenia pacjenta z programu

Udział pacjentów w PL należy przerwać po ujawnieniu się jakiegokolwiek kryterium uniemożliwiającego kwalifikację do programu, a także wówczas gdy pojawią się działania niepożądane, które w opinii lekarza lub zgodnie z ChPL stanowią podstawę do przerwania terapii. [95]

Dodatkowo, leczenie PegIFN α 2a/b należy przerwać u pacjentów z włóknieniem wątroby do 2. stopnia w skali Scheura wyłącznie, gdy po 12 tyg. nie nastąpi spadek wirerii o min. 2 \log_{10} lub po 24 tyg. nie obserwuje się dalszego spadku wirerii. [95]

Konieczne jest przerwanie terapii TVR, gdy w 24. lub 36. tygodniu leczenia HCV RNA jest wykrywalny lub gdy między 4. a 12. tygodniem leczenia HCV RNA utrzymuje się na poziomie >1000 IU/ml u pacjentów wcześniej niereagujących na terapię.

Leczenie boceprewirem należy przerwać gdy wiremia w 2. tygodniu terapii przekracza 100 IU/ml lub w 24 tyg. jest nadal wykrywalna. [95]

Określenie czasu leczenia w programie

Terapia PegIFN α skojarzonym z RBV, u pacjentów z **genotypem 1 lub 4**, trwać powinna 24 tygodnie, w przypadku gdy miano wirusa jest niskie ($\leq 800\,000$ IU/ml) oraz w 4. i 24. tygodniu leczenia u pacjenta nie stwierdzono wirerii. Terapię należy kontynuować do 48 tygodni, gdy po 12 tygodniach u pacjenta brak wirerii lub do 72 tygodni gdy po 12 tygodniach leczenia wiremia HCV RNA obniża się o co najmniej 2 \log_{10} i zanika po 24 tyg. U pacjentów z genotypem **2 lub 3** zaleca się 24-tygodniową terapię. Przy koinfekcji HIV lub HBV niezależnie od genotypu terapia trwać powinna 48 tyg.

U pacjentów z włóknieniem wątroby powyżej 2. stopnia w skali Scheuera lub manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV terapię kontynuuje się do 48 tyg. [95]

Terapia rekombinowanym IFN α 2a lub IFN α 2b (monoterapia lub skojarzona z rybawiryną) trwać powinna **24–48 tyg.** [95]

Telaprewir stosuje się we wszystkich grupach chorych przez 12 tygodni w schemacie trójlekowym, a następnie przechodzi się na terapię dwulekową (PegIFN α + RBV), której czas trwania uzależniony jest od uzyskiwanej odpowiedzi wirusologicznej.

Terapia z wykorzystaniem **boceprewiru** jest zawsze poprzedzona 4-tygodniową fazą dwulekowej terapii PegIFN α oraz RBV (faza *lead in*), po której następuje włączenie BOC i kontynuacja trójlekowej terapii przez kolejne:

- 24 tygodnie u chorych wcześniej nieleczonych w przypadku niewykrywalnego HCV RNA w 8. i 24. tygodniu leczenia,
- 32 tygodnie a następnie przez kolejne 12 tygodni stosuje się wyłącznie terapię PegIFN α oraz RBV u chorych:
 - u których wystąpił nawrót wirusologiczny,
 - z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię,
 - wcześniej nieleczonych w przypadku wykrywalnego HCV RNA w 8. tygodniu i niewykrywalnego w 24. tygodniu leczenia,
- 44 tygodnie u chorych z:
 - całkowitym brakiem odpowiedzi (*null responders*) na wcześniejszą terapię PegIFN α i RBV,
 - marskością wątroby. [95]

3.3.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA na świecie, dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C. Poszukiwano rekomendacji wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz stanowisk agencji zagranicznych z: Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Kanady (CADTH), Australii (PBAC) oraz Francji (HAS).

Sofosbuvir w skojarzeniu z ledipaswirem

Trzy agencje (HAS, NHS Scotland, NICE) rekomendują finansowanie preparatu Harvoni w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW-C. HAS zaleca finansowanie preparatu Harvoni u pacjentów w zaawansowanym stadium włóknienia wątroby (F3–F4 lub z obecnością objawów pozawątrobowych), a także u osób oczekujących na przeszczep wątroby lub z nawrotem zakażenia po przeszczepie wątroby lub nerki [96]. Z kolei agencja NHS Scotland rekomenduje finansowanie preparatu Harvoni u pacjentów z zakażeniem GT1 i GT4 HCV. [97] Także agencja NICE we wstępnej rekomendacji dla preparatu Harvoni zaleca jego finansowanie u pacjentów dotychczas nieleczonych

oraz po nieskuteczności uprzedniej terapii zakażonych genotypem 1 i 4 HCV. Zalecane schematy leczenia obejmują 8-tygodniową terapię u pacjentów z GT1, uprzednio nieleczonych, bez marskości wątroby oraz 12-tygodniowe leczenie we wszystkich pozostałych grupach chorych. [98] Agencja CADTH przygotowuje stanowisko w sprawie finansowania przedmiotowej terapii. [99, 100]

Sofosbuvir

Cztery agencje zagraniczne (NHS Scotland, CADTH, NICE, HAS) zalecają finansowanie SBV (Sovaldi) w skojarzeniu z RBV ± PegIFNα w leczeniu przewlekłego WZW C. Dwie spośród nich (NHS Scotland, CADTH) rekomendują finansowanie terapii pod warunkiem redukcji ceny leku. Rekomendacje wydane przez CADTH obejmują dorosłych pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby (w tym z marskością) oraz z włóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 w skali METAVIR, zakażonych:

- GT1 HCV uprzednio nieleczonych,
- GT2 lub GT3 HCV, po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do terapii PegIFNα./

Pozytywna rekomendacja finansowa dla SBV dotyczy terapii nie dłuższej niż 12 tyg. w przypadku chorych z GT1 i GT2 HCV oraz nie dłuższej niż 24 tygodnie u pacjentów z GT3 HCV. [101]

NHS Scotland rekomenduje finansowanie SBV w leczeniu chorych na WZW C zakażonych GT1–6 HCV, przy czym u pacjentów zakażonych GT2 lub GT3 dotychczas nieleczonych rekomenduje się stosowanie SBV w skojarzeniu wyłącznie z RBV jedynie w przypadku obecności przeciwwskazań do stosowania PegIFNα. [102]

NICE rekomenduje finansowanie SBV w skojarzeniu z RBV + PegIFN w leczeniu chorych z przewlekłym WZW-C, zakażonych:

- GT1 HCV bez względu na wcześniejszą historię leczenia,
- GT3 HCV po niepowodzeniu uprzedniej terapii oraz u pacjentów wcześniej nieleczonych z marskością wątroby,
- GT4, 5 oraz 6 HCV z marskością wątroby [103]

NICE rekomenduje także finansowanie SBV w skojarzeniu z RBV u pacjentów z przewlekłym WZW-C zakażonych:

- GT2 HCV wcześniej nieleczonych z jednoczesną nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u pacjentów po nieskuteczności uprzedniej terapii,
- GT3 HCV wcześniej nieleczonych lub wcześniej leczonych, z marskością oraz nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania interferonu. [103]

NICE nie rekomenduje natomiast finansowania terapii dwulekowej SBV w skojarzeniu z RBV w leczeniu pacjentów zakażonych genotypem 1, 4, 5 i 6 HCV. [103]

HAS rekomenduje finansowanie SBV w skojarzeniu z PegIFN ± RBV u pacjentów z GT 1–6, a zalecany czas terapii wynosi w zależności od genotypu:

- 12 tyg. dla terapii trójlekowej u pacjentów z GT1 wcześniej nieleczonych oraz pacjentów z GT3,

- 12 tyg. dla terapii dwulekowej u pacjentów z GT2,
- 24 tyg. dla terapii trójlekowej u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu zakażonych GT1 lub GT4 HCV,
- 24 tyg. dla terapii dwulekowej u pacjentów z GT3.

Wg NICE pacjenci oczekujący na przeszczep wątroby powinni być leczeni w schemacie dwulekowym do czasu transplantacji. [104]

Australijska agencja PBAC nie rekomenduje finansowania terapii SBV ze względu na wysoki koszt i wysokie, przewidywane obciążenie budżetu płatnika. [105]

Boceprewir i Telaprewir

W 2012 roku AOTM wydała pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania boceprewiru (Victrelis) i telaprewiru (Incivo) w terapii trójlekowej przewlekłego WZW C w ramach programu lekowego. [106, 107] Terapia skojarzona, złożona z PegIFN α , RBV oraz BOC lub TVR, powinna być stosowana u dorosłych pacjentów zakażonych genotypem 1, wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością) oraz zdiagnozowanym włóknieniem w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera u:

- chorych dotychczas nieleczonych ze stwierdzonym genotypem TT rs12979869 IL 28B lub
- pacjentów po nieskutecznej terapii dwulekowej.

W 2015 roku AOTMiT (dawniej AOTM) wydała negatywną opinię odnośnie rozszerzenia kryteriów refundacyjnych dla BOC i TVR o:

- chorych z genotypem CT rs12979869 IL 28B i włóknieniem w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera oraz
- pacjentów po nieskutecznej terapii dwulekowej bez względu na stopień włóknienia. [108, 109]

Wszystkie zagraniczne agencje wydały pozytywne rekomendacje finansowania BOC i TVR w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV u dorosłych pacjentów zakażonych genotypem 1 z wyrównaną czynnością wątroby [110–112]. W rekomendacji CADTH przed rozpoczęciem leczenia wymagane jest stwierdzenie zwłóknienia przynajmniej 2. stopnia w skali METAVIR oraz wykrywalny poziom HCV RNA w okresie ostatnich 6 miesięcy, przy czym wskazany jest tylko jeden 44-tygodniowy w przypadku BOC, oraz 12-tygodniowy dla TVR, kurs terapii, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej takiego postępowania. [113, 114] Według NHS Scotland i HAS finansowanie TVR u pacjentów z marskością jest również zasadne. [115, 116] PBAC w pozytywnej rekomendacji dotyczącej finansowania TVR zastrzega, że leczenie powinno się odbywać jedynie w akredytowanych placówkach [117]. Oba leki otrzymały pozytywne rekomendacje zarówno u osób nowo zdiagnozowanych, i u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na interferonach. Jednakże w listopadzie 2012 roku pojawiło się negatywne stanowisko PBAC odnośnie finansowania zestawu zawierającego jednocześnie BOC, RBV oraz PegIFN α 2b z uwagi na brak dodatkowych

korzyści klinicznych lub zaspokojenia niespełnionych potrzeb klinicznych, a także z uwagi na nieuzasadnione zastosowanie analizy minimalizacji kosztów w przedłożonym wniosku. [118]

PegIFN α 2a

Wszystkie agencje rekomendują finansowanie PegIFN α 2a skojarzonego z RBV w leczeniu przewlekłego WZW C. AOTM w roku 2010 zalecił finansowanie takiej terapii u osób powyżej 3. roku życia w ramach programu lekowego leczenia WZW C. [119] Kanadyjska agencja w 2004 roku wydała pozytywną rekomendację odnośnie stosowania preparatu Pegasys u dorosłych pacjentów bez marskości lub z wyrównaną czynnością wątroby. [120] HAS natomiast w rekomendacji z 2010 roku wskazuje, że stosowanie PegIFN α (Pegasys) jest zasadne zarówno w monoterapii WZW C, jak i w skojarzeniu z RBV, w tym także u pacjentów w stanie stabilnym z koinfekcją HIV. [121]

PegIFN α 2b

Wszystkie agencje z wyjątkiem CADTH wydały pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania PegIFN α 2b w leczeniu przewlekłego WZW C. AOTM w roku 2010 zalecił finansowanie PegIFN α 2b w ramach programu lekowego zarówno u dorosłych, jak i dzieci. [122] Z kolei francuski HAS w roku 2008 zalecił stosowanie PegIFN α 2b w monoterapii lub połączeniu z RBV u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz, z wyrównaną czynnością wątroby oraz z dodatnim HCV RNA w surowicy lub wykrywalnym poziomem przeciwciał anti-HCV. [123] W rekomendacjach wydanych przez pozostałe agencje HTA w latach 2002–2013 nie określono dodatkowych ograniczeń.

Rybawiryna

Cztery agencje: AOTM, NICE, PBAC oraz CADTH rekomendują finansowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z PegIFN α . NHS Scotland rekomenduje stosowanie rybawiryny zarówno z PegIFN α jak i z interferonem niepegylowanym. [120–133]

Tabela 20.
Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania terapii WZW C

	AOTM	CADTH	HAS	NHS Scotland	NICE	PBAC
Harvoni	BR	BR	P [96]	BR	P [98] ^a	BR
BOC	P[106]	P[114]	P[110]	P[111, 134]	P[112]	P[117, 118]
TVR	P[107]	P[113]	P[135]	P[115, 116]	P[136]	P[117]
SBV	BR	P [101]	P [104]	P [102]	P [103]	N [105]
PegIFNα2a	P [119]	P [120]	P [121]	P [125, 126]	P [131, 132, 137]	P [128, 129]
PegIFNα2b	P [122]	BR	P [123]	P [138, 139]	P [131, 133]	P [127, 130]
Rybawiryna skojarzona z IFNα/PegIFNα	P [122]	P [120]	P [121, 123]	P [124–126, 138, 139]	P [131–133]	P [127–130]

P - pozytywna, N - negatywna, BR - brak rekomendacji.

a) rekomendacja wstępna.

3.4. Charakterystyka ocenianych interwencji

3.4.1. Ledipaswir/sofosbuwir (Harvoni®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono [81]

Mechanizm działania: Ledipaswir jest inhibitorem HCV działającym na białko HCV NS5A biorące udział w replikacji wirusowego RNA i formowaniu wirionów. Z kolei sofosbuwir jest inhibitorem wirusowej RNA-zależnej polimerazy RNA (NS5B) i podawany jest w formie proleku, który ulega przekształceniu wewnątrz komórki gospodarza w farmakologicznie aktywny trifosforan urydyny i może być włączany przez NS5B do nowopowstającego łańcuch wirusowego RNA powodując terminację transkrypcji. Sofosbuwir powoduje zahamowanie namnażania wirusa w komórkach wątroby, jednocześnie nie wpływając na aktywność polimeraz gospodarza. [81]

Wskazania do stosowania: Preparat wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. [81]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowane dawkowanie leku obejmuje 1 tabletkę zawierającą 90 mg ledipaswiru oraz 400 mg sofosbuwiru, przyjmowaną doustnie jeden raz dziennie z posiłkiem. Czas trwania terapii produktem Harvoni uzależniony jest od genotypu wirusa, obecności marskości wątroby oraz wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego. Ponadto lek może być podawany w skojarzeniu z lub bez RBV zgodnie z poniżej przedstawionymi schematami (Tabela 21). [81]

Tabela 21.
Schemat dawkowania sofosbuwiru

Populacja ^a	Schemat leczenia	Czas trwania terapii [tyg.]
GT1 lub GT4 WZW-C		
Pacjenci bez marskości	Harvoni	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodnie <ul style="list-style-type: none"> ○ 8 tygodni można rozważyć w przypadku uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych HCV genotypu 1 (patrz punkt 5.1, badanie ION-3) ○ 24 tygodnie należy rozważyć w przypadku uprzednio leczonych pacjentów, dla których dalsze opcje leczenia są niepewne.
Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby	Harvoni	<ul style="list-style-type: none"> • 24 tygodnie <ul style="list-style-type: none"> ○ 12 tygodni można rozważyć w przypadku pacjentów, dla których uznano, że istnieje niewielkie ryzyko klinicznej progresji choroby i dla których istnieją dalsze opcje leczenia.
Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub oczekujący na przeszczep wątroby	Harvoni + RBV	<ul style="list-style-type: none"> • 24 tygodnie
GT3 WZW-C		
Pacjenci z marskością wątroby i/lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia	Harvoni + RBV	<ul style="list-style-type: none"> • 24 tygodnie

a) Włącznie z populacją z koinfekcją HIV/HCV;

Działanie niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią skojarzoną ledipaswirem i sofosbuvirem należą: zmęczenie, bóle głowy. [81]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [81]

Status rejestracyjny: Dnia 17 listopada 2014 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację ledipaswiru w skojarzeniu z sofosbuvirem w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Harvoni® na terenie całej Unii Europejskiej. [81]

Status refundacyjny: Obecnie preparat Harvoni nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. [81]

3.4.2. Interferony pegylowane

3.4.2.1. Pegylowany interferon α 2a (Pegasys)

Grupa farmakoterapeutyczna: Immunostymulanty, interferony, Kod ATC: L03AB11. [62]

Mechanizm działania: PegIFN α 2a to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej, sprzężone z glikolem polietylenowym. Pegasys posiada właściwości przeciwwirusowe charakterystyczne dla ludzkiego IFN α 2a, który stanowi cytokinę produkowaną głównie przez leukocyty, fibroblasty, limfocyty T pod wpływem stymulacji antygenem (np. wirusowym). [62] Pegasys poprzez aktywację kinazy białkowej C wykazuje działanie immunomodulujące, przeciwwirusowe i antyproliferacyjne. [140]

Wskazania do stosowania: Preparat został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych cierpiących na przewlekłe WZW C ze stwierdzonym HCV RNA, w tym także u osób z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym stabilnym zakażeniem HIV. Optymalnie Pegasys stosuje się w terapii skojarzonej z RBV, przy czym lek można również stosować w monoterapii, głównie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do RBV.

Ponadto, Pegasys wskazany jest do leczenia dzieci w wieku ≥ 5 lat, chorych na przewlekłe WZW C, wcześniej nieleczonych, ze stwierdzonym HCV RNA oraz w terapii osób cierpiących na przewlekłe WZW B. [62]

Dawkowanie i długość trwania terapii: W terapii WZW C preparat podawany jest podskórnie, w dawce 180 μ g raz na tydzień zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej. Terapię skojarzoną z RBV prowadzi się przez okres od 16 do 48 tygodni, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta, natomiast czas trwania monoterapii wynosi 48 tygodni. U pacjentów z genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie, terapię powinno się prowadzić przez 72 tyg. [62]

Działania niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych należą: anoreksja, depresja, niepokój, bezsenność, ból głowy, zawroty, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie, świąd, suchość skóry, bóle mięśni i stawów, gorączka, dreszcze, dolegliwości bólowe, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej, małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność lub nadczynność tarczycy, zaburzenia emocjonalne, zmiany nastroju, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, niewyraźne widzenie, ból i zapalenie oczu, zeszkornienie spojówek, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienie, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła, wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, potliwość, łuszczyca, pokrzywka, egzema, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni, impotencja, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała. Po wprowadzeniu preparatu do obrotu zaobserwowano również inne zdarzenia niepożądane, obejmujące: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, aplazję czerwonokrwinkową, zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia wzroku, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczkom interferonów, zaburzenia zaobserwowane na podstawie wyników badań czynności tarczycy. [62]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym, okres noworodkowy i wiek poniżej 3. roku życia (z uwagi na obecność alkoholu benzyłowego w składzie preparatu), współistniejące zakażenie HIV/HCV i marskością wątroby lub zmianami ≥ 6 w skali Child-Pugh (chyba, że stężenie bilirubiny pośredniej było wywołane przez atazanawir i indynawir), niewyrównana marskość lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby, obciążenie ciężką chorobą serca, w tym niestabilną i niewystarczająco kontrolowaną chorobą serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, leczenie skojarzone z telwibudyną oraz stwierdzone w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne u dzieci i młodzieży. [62]

Status rejestracyjny: Dnia 20 czerwca 2002 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację pegylowanej formy IFN α 2a w WZW C pod nazwą handlową Pegasys na terenie całej Unii Europejskiej. Pozwolenie odnowiono 20 czerwca 2007 roku. [62]

Status refundacyjny: PegIFN α 2a w leczeniu przewlekłego WZW C jest objęty całkowitą refundacją ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.

Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited.

3.4.2.2. Pegylowany interferon α 2b (PegIntron, ViraferonPeg)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB10. [141, 142]

Mechanizm działania: PegIFN α 2b to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej, sprzężone z glikolem monometoksylopolietylenowym. PegIFN α 2b wykazuje właściwości przeciwwirusowe charakterystyczne dla ludzkiego IFN α 2b. [141, 142] Cytokina ta produkowana jest głównie przez leukocyty, fibroblasty, limfocyty T pod wpływem stymulacji antygenem (np. wirusowym). PegIFN α 2b poprzez aktywację kinazy białkowej C wykazuje działanie immunomodulujące, przeciwwirusowe i antyproliferacyjne. [140]

Wskazania do stosowania: Preparat został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych cierpiących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C:

- w terapii trójlekowej w skojarzeniu z BOC oraz RBV u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 z wyrównaną funkcją wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii,
- w terapii dwulekowej w skojarzeniu z RBV u pacjentów ze stwierdzonym HCV RNA, w tym także u osób z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym stabilnym zakażeniem HIV,
- w monoterpii, głównie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do przyjmowania RBV.

Ponadto, PegIFN α 2b wskazany jest do leczenia dzieci w wieku ≥ 3 lat, chorych na przewlekłe WZW C, wcześniej nieleczonych z wyrównaną funkcją wątroby i stwierdzonym HCV RNA. [141, 142]

Dawkowanie i długość trwania terapii w WZW C: Dorośli – preparat podawany podskórnym, w dawce 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. na tydzień w terapii skojarzonej z RBV przez okres od 12 do 48 tygodni, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta. W monoterpii zalecana jest dawka 0,5 lub 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. na tydzień przez okres od 12 do 52 tygodni, w zależności od odpowiedzi wirusologicznej i innych czynników prognostycznych, takich jak genotyp, wiek >40 lat, płeć męska, zwłóknienie mostkowe (Tabela 22). Szczegółowe informacje dotyczące sposobu dawkowania oraz długości czasu trwania terapii dostępne są w ChPL. Dzieci: podawany podskórnym, w dawce 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pc. na tydzień w skojarzeniu z RBV. Czas trwania terapii wynosi od 12 do 52 tygodni, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta na zastosowane leczenie. [141, 142]

Tabela 22.
Schemat dawkowania PegIFN α 2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii

Leczenie skojarzone PegIFN α 2b + RBV			Monoterapia PegIFN α 2b		
Masa ciała (kg)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b (μ g)	Dawka dobową RBV (mg)	Masa ciała (kg)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b (μ g) (dla 0,5 μ g/kg)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b (μ g) (dla 1,0 μ g/kg)
<40	50	800	30-35	15	32
40-50	64		36-45	20	40
51-64	80		46-56	25	50
65-75	100	1000	57-72	30	64
76-80	120		73-88	40	80
81-85	120	1200	89-106	50	100
86-105	150		107-120	64	120
>105	150	1400	>120 ^a	-	-

a) Dawka dobierana indywidualnie na podstawie masy ciała pacjenta.

Działania niepożądane stwierdzone u dorosłych: do najczęstszych należą: zakażenia wirusowe, zapalenie gardła, zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, niedokrwistość, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, niedoczynność i nadczynność tarczycy, jadłowstręt, hiperurykemia, hipokalcemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, depresja, lęk, labilność emocjonalna, zaburzenia koncentracji, bezsenność, agresja, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, osłabienie popędu płciowego, niezwykle sny, płaczliwość, ból głowy, zawroty głowy, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, splątanie, nerwoból, osłabienie wrażliwości na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenia uwagi, drżenia, parestezje, zaburzenie smaku, zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, suche oko, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie lub utrata słuchu, szum w uszach, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie i nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, duszność, kaszel, dysfonia, krwawienia z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, suche usta, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej języka i warg, krwawienia z dziąseł, zaparcia, wzdęcia, guzy krwawnicowe, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, zaburzenia dotyczące zębów, hiperbilirubinemia, powiększenie wątroby, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, łuszczyca, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowato-plamkowa, zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, wyprysk, poty nocne, nadmierne pocenie, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy, zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, krwotok miesiączkowy,

zaburzenia miesiączkowania, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, zaburzenia czynności seksualnych, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość, dolegliwości bólowe, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, ból w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie, zmniejszenie masy ciała. W populacji **dzieci** bardzo często obserwowano: niedokrwistość, leukopenię, neutropenię, ból głowy, zawroty głowy, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, wymioty, nudności, łysienie, suchość skóry, ból stawów, ból mięśni, rumień w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, gorączkę, zeszywnienie, objawy grypopodobne, osłabienie, ból, złe samopoczucie, drażliwość, zmniejszenie wskaźnika wzrostu (zmniejszenie wzrostu i/lub masy ciała w stosunku do wieku). Pozostałe, rzadziej obserwowane działania niepożądane dostępne są w ChPL. [141, 142]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ciężkie wyniszczające choroby zasadnicze, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym lub inne choroby autoimmunologiczne w wywiadzie, ciężkie zaburzenia czynności lub niewyrównana marskość wątroby, choroby tarczycy niepoddające się leczeniu, padaczka i/lub zaburzenia OUN, koinfekcja HCV/HIV w połączeniu z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali Child-Pugh. Stosowanie skojarzone z telwibudyną. U dzieci i młodzieży również występujące obecnie lub w wywiadzie zaburzenia psychiczne, zwłaszcza ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze. [141, 142]

Status rejestracyjny: Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację pegylowanej formy IFN α 2b w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową PegIntron (w dniu 25 maja 2000 roku) oraz pod nazwą ViraferonPeg (w dniu 29 maja 2000 roku) na terenie całej Unii Europejskiej. Oba pozwolenia odnowiono w 2010 roku. [141, 142]

Status refundacyjny: PegIFN α 2b w leczeniu przewlekłego WZW C został objęty całkowitą refundacją ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.

Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme Limited.

3.4.3. Rybawiryna

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: J05A B04, leki działające bezpośrednio na wirusy: nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy). [63, 143–147]

Mechanizm działania: Rybawiryna to syntetyczny analog nukleozydu, który w warunkach *in vitro* wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Nieznany jest mechanizm działania rybawiryny w skojarzeniu z interferonami na wirusa HCV. Monoterapia RBV nie wpływa na eliminację

wirusa HCV ani na poprawę histologiczną po 6–12 miesiącach leczenia, jak i po 6 miesiącach od jego zakończenia. [63, 143–147]

Wskazania do stosowania: Preparaty RBV w leczeniu przewlekłego WZW C stosuje się wyłącznie jako element terapii skojarzonej dwu- lub trójlekowej. Preparaty: Rebetol, Ribavirin Teva, Teva Pharma BV, Ribavirin Mylan zostały zarejestrowane do stosowania w skojarzeniu z PegIFN α 2b lub IFN α 2b u osób dorosłych i dzieci ≥ 3 . roku życia. [63, 143–145] Dodatkowo, preparat Rebetol zalecany jest jako element terapii trójlekowej, w skojarzeniu z BOC i PegIFN α 2b u pacjentów zakażonych wirusem o GT1, z wyrównaną czynnością wątroby. [63] Brakuje danych odnośnie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania wyżej wymienionych produktów z innymi formami interferonów.

Preparat Copegus zalecany jest wyłącznie u osób dorosłych, w skojarzeniu z IFN α 2a i PegIFN α 2a [146, 147].

Dawkowanie i czas trwania terapii: RBV podawana jest doustnie, w dwóch dawkach podzielonych (rano i wieczorem), z posiłkiem. Dobowa dawka uzależniona jest od masy ciała pacjenta i dla preparatu podawanego wraz z PegIFN α 2b i IFN α 2b wynosi od 600 do 1400 mg, natomiast dla preparatu podawanego z IFN α 2a i PegIFN α 2a waha się w przedziale od 800 do 1200 mg. Dodatkowo, w przypadku PegIFN α 2a w doborze dawki uwzględnia się genotyp wirusa. Czas trwania terapii wynosi od 24 do 48/52 tygodni (16–72 tyg. w przypadku rybawiryny podawanej z PegIFN α 2a) w zależności od genotypu wirusa i/lub odpowiedzi wirusologicznej, a w niektórych przypadkach również od innych czynników, takich jak: wiek >40 lat, płeć męska, włóknienie z powstawaniem mostków. Szczegółowe informacje dotyczące sposobu dawkowania dostępne są w ChPL. [63, 143–147]

Działania niepożądane: w terapii skojarzonej z PegIFN α 2a i IFN α 2a do najczęściej raportowanych należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, niedokrwistość, małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, anoreksja, depresja, bezsenność, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, niepokój, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenia, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, zaburzenia ostrości wzroku, ból oczu, zapalenie oczu, zeskrótnienie spojówek, zawroty głowy, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienia, duszność, kaszel, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosa i gardła, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, ból gardła, biegunka, nudności, ból brzucha, wymioty, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, wysypka, wzmożone pocenie, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, bóle mięśni i stawów, ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśniowe, impotencja, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone

pragnienie, zmniejszenie masy ciała. [146, 147] Natomiast w terapii skojarzonej z PegIFN α 2b i IFN α 2b u dorosłych do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą: zakażenia wirusowe, zapalenie gardła, zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenia dróg moczowych, nieokreślone nowotwory, niedokrwistość, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia, niedoczynność i nadczynność tarczycy, jądłowstręt, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokalcemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, depresja, lęk, labilność emocjonalna, bezsenność, myśli samobójcze, psychoza, zachowanie agresywne, splątanie, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego, niezwykle sny, płaczliwość, ból głowy, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia koncentracji, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, parestezje, dysfonia, utrata smaku, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenie uwagi, drżenia, zaburzenie smaku, zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, suche oko, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie lub utrata słuchu, szum w uszach, ból ucha, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie i nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, duszność, kaszel, krwawienia z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, suchy kaszel, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie okrężnicy, ból w prawym górnym podżebrzu, dyspepsja, zapalenie języka, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, krwawienia z dziąseł, luźne stolce, zaburzenia dotyczące zębów, zaparcia, wzdęcia, powiększenie wątroby, żółtaczka, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, łuszczyca, zaostrzenie łuszczycy, wyprysk, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowato-plamkowa, wysypka rumieniowata, poty nocne, nadmierne pocenie, zapalenie skóry, trądzik, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia dotyczące skóry, wybroczyny, nadmierna potliwość, zaburzenia struktury włosów, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy, zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, krwotok miesięczkowy, zaburzenia miesiączkowania, bolesne miesiączki, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, impotencja, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, ból w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie, zmniejszenie masy ciała.

U dzieci bardzo często obserwowano: zakażenia wirusowe, zapalenie gardła, niedokrwistość, neutropenię, niedoczynność tarczycy, jądłowstręt, zwiększenie/zmniejszenie łaknienia, depresję, bezsenność, labilność emocjonalną, ból głowy, zawroty głowy, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, wymioty, biegunkę, nudności, łysienie, wysypkę, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy,

zapalenie/odczyn/rumień/ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączkę, objawy grypopodobne, osłabienie, złe samopoczucie, drażliwość, zmniejszenie wskaźnika wzrostu (zmniejszenie wzrostu i/lub masy ciała w stosunku do wieku). Pozostałe działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu rybawiryry dostępne są w ChPL. [63, 143–145]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciąża, laktacja, ciężka choroba serca, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, zaburzenia czynności wątroby (Child-Pugh B lub C), niewyrównana marskość wątroby, hemoglobinopatia (np. talasemia, anemia sierpowata), koinfekcja HCV/HIV w połączeniu z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali Child-Pugh (nie dotyczy Ribavirin Mylan – w ChPL zalecana jedynie ostrożność), a także pozostałe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem interferonów. [63, 143–147] Dodatkowymi przeciwwskazaniami do stosowania RBV są: ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze, przewlekła niewydolność nerek, klirens kreatyniny < 50 ml/min i/lub hemodializa. U dzieci i młodzieży również występujące obecnie lub w wywiadzie zaburzenia psychiczne, zwłaszcza ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze. Dodatkowo, ze względu na konieczność prowadzenia terapii skojarzonej z PegIFN α , przeciwwskazaniem do stosowania jest autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie. [63, 143–147]

Status rejestracyjny: dnia 7 maja 1999 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację rybawiryry na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Rebetol do leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C w terapii skojarzonej z PegIFN α 2b i IFN α 2b. Poczynając od 31 marca 2009 roku, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu otrzymywały preparaty generyczne takie jak: Ribavirin Teva, Ribavirin Teva Pharma B.V., Ribavirin Mylan. Natomiast w dniach 13 grudnia 2005 roku i 5 kwietnia 2007 roku zgodę na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski otrzymały odpowiednio rybawiryryna Copegus 200 i 400 do leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C w terapii skojarzonej z PegIFN α 2a i IFN α 2a. [63, 143–147]

Wytwórca: Merck Sharp & Dohme Limited (Rebetol) Teva Pharma B.V (Ribavirin Teva Pharma B.V. Ribavirin Teva), Generics (Ribavirin Mylan), Roche Polska (Copegus).

3.4.4. Telaprewir (Incivo)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, ATC: J05AE11 [69]

Mechanizm działania: Telaprewir (TVR) jest inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3 4A – enzymu kluczowego w procesie replikacji wirusa. [69]

Wskazania do stosowania: preparat przeznaczony jest do leczenia osób dorosłych, cierpiących na WZW C o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby (w tym z marskością) dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową

odpowiedzią na leczenie i brakiem odpowiedzi na leczenie. Incivo stosuje się wyłącznie w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV. [69]

Dawkowanie: preparat podawany jest doustnie z posiłkiem w dawce 750 mg co 8 h lub w dawce 1 125 mg dwa razy na dobę (łącznie 2 250 mg/dobę). Aby uniknąć niepowodzenia leczenia, nie należy zmniejszać dawki ani przerywać podawania preparatu Incivo. Czas trwania terapii uzależniony jest od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby. Terapię należy przerwać, jeśli w 4. lub 12. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >1000 IU/ml, lub jeśli w 24. lub 36. tygodniu leczenia wykryto HCV RNA. [69]

Tabela 23.
Schemat dawkowania telaprewiru [69]

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV RNA		Czas trwania terapii
	w 4. tyg.	w 12. tyg.	
Pacjenci bez marskości wątroby			
Nieleczeni i po nawrocie choroby	NIE	NIE	24 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFNα + RBV przez 12 tygodni (do 24. tygodnia)
	TAK	TAK	48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFNα + RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)
	NIE	TAK	
	TAK	NIE	
Po niepowodzeniu terapii	Bez względu na wynik		48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFNα + RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)
Pacjenci z marskością wątroby			
Nieleczeni i po nawrocie choroby	Bez względu na wynik		48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFNα + RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)

Działania niepożądane: do najczęstszych należą: kandydoza jamy ustnej, niedokrwistość, trombocytopenia, limfopenia, niedoczynność tarczycy, hiperurykemia, hipokaliemia, zaburzenia smaku, omdlenie, nudności, biegunka, wymioty, żylaki odbytu, ból odbytnicy, świąd odbytu, krwawienie z odbytnicy, szczelina odbytu, hiperbilirubinemia, świąd skóry, wysypka, wyprysk, obrzęk twarzy, wysypka złuszcząca, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie smaku. Obserwowano także nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych z co najmniej umiarkowanym nasileniem (stopień ≥ 2 .), takie jak: zwiększenie stężenia kwasu moczowego, bilirubiny, cholesterolu całkowitego, lipoprotein małej gęstości, kreatyniny oraz zmniejszenie stężenia potasu, poziomu hemoglobiny, liczby płytek krwi oraz całkowitej liczby limfocytów. [69]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, jednoczesne podawanie substancji metabolizowanych przez cytochrom CYP3A, i których zwiększone stężenie w osoczu związane jest z występowaniem ciężkich i/lub zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (np.:

alfuzosyna, amiodaron, beprydyl, chinidyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina, lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, syldenafil, tadalafil (w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego), doustny midazolam lub triazolam oraz kwetiapina, jednoczesne podawanie produktu z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia lub III, z wyjątkiem lidokainy podawanej dożylnie; jednoczesne podawanie produktu z aktywatorami cytochromu CYP3A (np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), karbamazepina, fenytoina, fenobarbital). [69]

Status rejestracyjny: w dniu 19 września 2011 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu telaprewiru pod nazwą handlową Incivo na terenie całej Unii Europejskiej w leczeniu skojarzonym WZW C. [69]

3.4.5. Boceprewir (Victrelis)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, inhibitory proteazy. Kod ATC: J05AE12 [68]

Mechanizm działania: Boceprewir (BOC) jest inhibitorem proteazy HCV NS3. W miejscu aktywnym NS3 proteazy boceprewir wiąże się kowalencyjnie (ale odwracalnie) z seryną w pozycji 139 (Ser 139), i poprzez alfa-ketoamid hamuje replikację wirusa w komórkach gospodarza zainfekowanych HCV, co prowadzi do eliminacji wirusa. [68]

Wskazania do stosowania: preparat przeznaczony jest do leczenia osób dorosłych, cierpiących na WZW C o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby, dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Victrelis stosuje się wyłącznie w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV. [68]

Dawkowanie: preparat podawany doustnie z posiłkiem w dawce 800 mg 3 razy na dobę (maksymalna dawka wynosi 2400 mg). Czas trwania terapii uzależniony jest od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby (Tabela 24). Terapię należy przerwać jeśli w 12. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >100 IU/ml, lub jeśli w 24. tygodniu leczenia wykryto HCV RNA. [68]

Tabela 24.
Schemat dawkowania boceprewiru [68]

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV RNA		Czas trwania terapii
	w 8. tyg.	w 24. tyg.	
Pacjenci bez marskości wątroby			
Nieleczeni	NIE	NIE	28 tygodni
			<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFNα + RBV + BOC przez 24 tygodni (do 28. tygodnia)

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV RNA		Czas trwania terapii
	w 8. tyg.	w 24. tyg.	
	TAK	NIE	48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFNα + RBV + BOC przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie • PegIFNα + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)
Po niepowodzeniu terapii	NIE	NIE	48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFNα + RBV + BOC przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie • PegIFNα + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)
	TAK	NIE	
Pacjenci z marskością wątroby			
Nieleczeni i niereagujący na leczenie	–		48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFNα + RBV + BOC przez 44 tygodnie (nie krócej niż 32 tygodnie) lub w przypadku złej tolerancji leczenia • PegIFNα + RBV + BOC przez 32 tygodnie a następnie PegIFNα + RBV przez ostatnie 12 tygodni

a) Schemat oceniano jedynie u pacjentów wcześniej leczonych, wykazujących późną odpowiedź na leczenie.

Działania niepożądane: do najczęstszych należą: zapalenie oskrzeli, zapalenie tkanki łącznej, opryszczka, grypa, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zapalenie zatok, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, wole, niedoczynność tarczycy, zmniejszony apetyt, odwodnienie, hiperglikemia, hipertriglicerydemia, hiperurykemia, niepokój, depresja, bezsenność, drażliwość, labilność emocjonalna, pobudzenie, zaburzenia libido, zmiany nastroju, zaburzenia snu, zawroty głowy, ból głowy, hipestezja, parestezje, omdlenia, amnezja, zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, migrena, spontaniczne odczuwanie nieprzyjemnych zapachów, drżenie, zawroty głowy, suche oko, wysięk podsiatkówkowy, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, szумы uszne, kołatanie, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, kaszel, duszność, krwawienie z nosa, zatkanie nosa, ból jamy ustnej i gardła, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, sapanie, biegunka, nudności, wymioty, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, zaburzenia smaku, ból brzucha, ból nadbrzusza, zaparcia, choroba refluksowa przełyku, guzki krwawnicze, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia brzucha, dyskomfort odbytowo-odbytniczy, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, niestrawność, wzdęcia, ból języka, owrzodzenie jamy ustnej, ból w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia dotyczące zębów, łysienie, sucha skóra, świąd, wysypka, zapalenie skóry, wyprysk, rumień, nadmierne pocenie, nocne poty, obrzęk obwodowy, łuszczyca, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, zmiany skórne, ból stawów, ból mięśni, ból pleców, ból kończyn, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból szyi, częstomocz, zaburzenia erekcji, astenia, dreszcze, zmęczenie, gorączka, objawy grypopodobne, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, uczucie zmiany temperatury ciała, suchość śluzówek, dolegliwości bólowe, zmniejszenie masy ciała. [68]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym, ciąża, jednoczesna terapia produktami leczniczymi, których metabolizm

w wysokim stopniu zależy od CYP3A4/5 oraz których podwyższone stężenie osoczkowe związane jest z ciężkimi lub zagrażającymi życiu zdarzeniami (midazolam, triazolam, beprydyl, pimozyd, lumefantryna, halofantryna, inhibitory kinazy tyrozynowej, pochodne sporyszu – dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergotamina). [68]

Status rejestracyjny: 18 lipca 2011 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu boceprewiru pod nazwą handlową Victrelis na terenie całej Unii Europejskiej w leczeniu skojarzonym WZW C. [68]

3.5. Sofosbuwir (Sovaldi®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono [79]

Mechanizm działania: Sofosbuwir jest inhibitorem wirusowej RNA-zależnej polimerazy RNA (NS5B) i podawany jest w formie proleku, który ulega przekształceniu wewnątrz komórki gospodarza w farmakologicznie aktywny analog trifosforanu urydyny (GS-461203). Włączenie GS-461203 w wirusowe RNA w procesie replikacji skutkuje zahamowaniem elongacji łańcucha wirusowego RNA, co wywołuje równoczesne zahamowanie namnażania wirusa w komórkach wątroby, jednocześnie nie wpływając na aktywność polimeraz gospodarza. [79]

Wskazania do stosowania: Preparat wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym WZW C w skojarzeniu z innymi produktami medycznymi. [79]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowana dawka sofosbuwiru to 400 mg/dobę, przyjmowana doustnie jeden raz dziennie z posiłkiem. Nie zaleca się redukcji dawki w trakcie trwania terapii. Schemat oraz czas trwania terapii uzależniony jest od genotypu wirusa (Tabela 21). [79]

Tabela 25.
Schemat dawkowania sofosbuwiru

Populacja ^a	Schemat leczenia	Czas trwania terapii [tyg.]
WZW C; GT1,4–6	SBV + RBV + PegIFN α ^b	12 ^d
	SBV + RBV ^c	24
WZW C; GT2	SBV + RBV	12 ^d
WZW C; GT3	SBV + RBV + PegIFN α	12 ^d
	SBV + RBV	24
WZW C oczekujący na przeszczep wątroby	SBV + RBV	do momentu transplantacji

a) Włącznie z populacją z koinfekcją HIV/HCV;

b) Brak danych potwierdzających skuteczność terapii u pacjentów z genotypem 1u pacjentów wcześniej leczonych;

c) Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia IFN (P/wsk. IFN);

d) Można rozważyć wydłużenie terapii do 24 tygodni u pacjentów z podejrzeniem niższej odpowiedzi na leczenie interferonem.

Działanie niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią sofosbuwirem, skojarzonym z RBV i PegIFN α (zarówno dwu- jak i trójlekową), należą: zmęczenie,

drażliwość, bóle głowy, nudności i bezsenność. Dodatkowo, bardzo często lub często występowały takie działania niepożądane, jak: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, neutropenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie apetytu, pobudzenie, zawroty głowy, duszność, kaszel, biegunka, niestrawność, suchość w ustach, refluks żołądkowo-przełykowy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, wysypka, świąd, łysienie, suchość skóry, bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców, skurcze mięśni, dreszcze, objawy grypopodobne, ból, gorączka, ból w klatce piersiowej, osłabienie, astenia, zapalenie nosogardzieli, niedokrwistość, zmniejszenie masy ciała, depresja, niepokój, niewyraźne widzenie, zaburzenia uwagi, migrena, zaburzenia pamięci, duszność wysiłkowa, zaparcia. [79]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [79]

Status rejestracyjny: Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację sofosbuviru w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Sovaldi® (w dniu 16 stycznia 2014 roku) na terenie całej Unii Europejskiej. [79]

Status refundacyjny: Obecnie preparat Sovaldi nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. [79]

3.6. Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (Viekirax®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono [71]

Mechanizm działania: Ombitaswir jest inhibitorem wirusowego białka NS5A niezbędnego w procesie replikacji HCV. Parytaprewir jest inhibitorem wirusowej proteazy NS3/4A przeprowadzającej proteolizę poliproteiny HCV, w wyniku której powstają dojrzałe białka wirusowe NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B. Ponadto, parytaprewir jest również niezbędny w procesie replikacji wirusa. Rytonawir hamuje działanie ludzkiego enzymu CYP3A odpowiadającego za degradację parytaprewiru, przez co zwiększa ogólnoustrojową aktywność leku. [71]

Wskazania do stosowania: Preparat Viekirax w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. [71]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowane dawkowanie leku obejmuje 2 tabletki zawierające 12,5 mg ombitaswiru, 75 mg parytaprewiru i 50 mg rytonawiry, przyjmowane doustnie jeden raz dziennie z posiłkiem. Viekirax należy przyjmować wraz z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HCV, a czas trwania terapii produktem Harvoni uzależniony jest od genotypu wirusa oraz obecności marskości wątroby (Tabela 26). [71]

Tabela 26.
Schemat dawkowania preparatu Viekirax (wg. [71])

Populacja pacjentów	Leczenie*	Czas trwania leczenia
Genotyp 1b, bez marskości wątroby	Viekirax + dazabuwir	12 tygodni
Genotyp 1b, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + dazabuwir + RBV	12 tygodni
Genotyp 1a, bez marskości wątroby	Viekirax + dazabuwir + RBV*	12 tygodni
Genotyp 1a, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + dazabuwir + RBV*	24 tygodnie
Genotyp 4, bez marskości wątroby	Viekirax + RBV	12 tygodni
Genotyp 4, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + RBV	24 tygodnie

* W przypadku zakażeń o nieznanym podtypie genotypu 1 lub z zakażeniem mieszanym genotypem 1 postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania w zakażeniu wirusem o genotypie 1a.

Działanie niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią skojarzoną z wykorzystaniem ombitaswiru, parytaprewiru, rytonawir w połączeniu z dazabuwirem i rybawiryna należą: niedokrwistość, bezsenność, nudności, świąd, astenia i uczucie zmęczenia. W terapii skojarzonej bez rybawiryny częstym działaniem niepożądanym był świąd. [71]

Przeciwwskazania: Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, stosowanie leków wpływających na aktywność CYP3A4 lub, których klirens związany jest z aktywnością CYP3A4. [71]

Status rejestracyjny: Dnia 15 stycznia 2015 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację terapii skojarzonej z wykorzystaniem ombitaswiru, parytaprewiru i rytonawir w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Viekirax® na terenie całej Unii Europejskiej. [71]

Status refundacyjny: Obecnie preparat Viekirax nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. [95, 148]

3.7. Dazabuwir (Exviera®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono [78]

Mechanizm działania: Dazabuwir jest nienukleozydowym inhibitorem RNA-zależnej polimerazy RNA HCV, kodowanej przez gen NS5B wirusa, mającej podstawowe znaczenie dla replikacji genomu wirusa. [78]

Wskazania do stosowania: Preparat Exviera w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. [78]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowane dawkowanie leku obejmuje 1 tabletkę zawierającą 250 mg dazabuwiru, przyjmowane doustnie dwa razy dziennie. Exviera musi być przyjmowany wraz z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HCV, a czas trwania terapii produktem Harvoni uzależniony jest od genotypu wirusa oraz obecności marskości wątroby (Tabela 27). [78]

Tabela 27.
Schemat dawkowania preparatu Exviera(wg. [78])

Populacja pacjentów	Leczenie*	Czas trwania leczenia
Genotyp 1b, bez marskości wątroby	Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + Exviera	12 tygodni
Genotyp 1b, z wyrównaną marskością wątroby	Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + Exviera + RBV	12 tygodni
Genotyp 1a, bez marskości wątroby	Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + Exviera + RBV*	12 tygodni
Genotyp 1a, z wyrównaną marskością wątroby	Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + Exviera + RBV*	24 tygodnie

* W przypadku zakażeń o nieznanym podtypie genotypu 1 lub z zakażeniem mieszanym genotypem 1 postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania w zakażeniu wirusem o genotypie 1a.

Działanie niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią skojarzoną z wykorzystaniem ombitaswiru, parytaprewiru, rytonawir w połączeniu z dazabuwirem i rybawiryna należą: niedokrwistość, bezsenność, nudności, świąd, astenia i uczucie zmęczenia. W terapii skojarzonej bez rybawiryny częstym działaniem niepożądanym był świąd. [78]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, stosowanie leków wpływających na aktywność CYP3A4, stosowanie produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol. [78]

Status rejestracyjny: Dnia 15 stycznia 2015 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację dazabuwiru w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Exviera® na terenie całej Unii Europejskiej. [78]

Status refundacyjny: Obecnie preparat Exviera nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. [95, 148]

3.8. Symeprewir (Olysio®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono. [70]

Mechanizm działania: Symeprewir jest specyficznym inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A będącej enzymem kluczowym dla replikacji wirusa. [70]

Wskazania do stosowania: Preparat Olysio w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. [70]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowane dawkowanie leku obejmuje 1 kapsułkę zawierającą 150 mg symeprewiru, przyjmowaną doustnie jeden raz dziennie z posiłkiem przez 12 tygodni. Olysio należy przyjmować wraz z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HCV, a czas trwania terapii uzależniony jest od genotypu wirusa oraz obecności marskości wątroby (Tabela 28). [70]

Tabela 28.
Schemat dawkowania preparatu Olysio (wg. [70])

Grupa pacjentów	Terapia	Czas trwania
Wcześniej nieleczeni pacjenci oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem¹ z genotypem 1 lub 4 HCV		
z marskością wątroby lub bez marskości wątroby i bez jednoczesnego zakażenia HIV bez marskości wątroby z jednoczesnym zakażeniem HIV	OLYSIO + PegIFN α + RBV ²	24 tygodnie ³ Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, a następnie przez kolejne 12 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.
z marskością wątroby i z jednoczesnym zakażeniem HIV	OLYSIO + PegIFN α + RBV ²	24 tygodnie ³ Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.
Pacjenci niereagujący⁴ wcześniej na leczenie (w tym z częściową odpowiedzią i całkowitym brakiem odpowiedzi) z genotypem 1 lub 4 HCV, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby, z jednoczesnym zakażeniem HIV lub bez takiego zakażenia	OLYSIO + PegIFN α + RBV ²	24 tygodnie ³ Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.
Wcześniej nieleczeni pacjenci, pacjenci z wcześniejszym nawrotem¹ oraz pacjenci niereagujący⁴ wcześniej na leczenie (w tym z częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi) z genotypem 1 lub 4 HCV, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby bez jednoczesnego zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub z jednoczesnym zakażeniem HIV	OLYSIO + sofosbuvir (+/-RBV) ⁵	12 tygodni ⁶

1) Pacjenci z nawrotem po wcześniejszej terapii interferonem z rybawiryną lub bez rybawiryny,

2) Rozważając zastosowanie terapii skojarzonej produktem OLYSIO z PegIFN α i rybawiryną u pacjentów z GT1a HCV należy przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie polimorfizmu NS3 Q80K,

3) Zalecany czas leczenia pod warunkiem, że pacjent nie spełnia kryteriów przerwania leczenia,

4) Brak odpowiedzi po wcześniejszym leczeniu interferonem z rybawiryną lub bez rybawiryny,

5) OLYSIO z sofosbuwirem należy stosować tylko u pacjentów, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem, a jednocześnie wymagają pilnego leczenia. Rybawirynę można włączyć na podstawie indywidualnej oceny klinicznej każdego pacjenta. Zalecany czas leczenia wynosi 12 tygodni. Dłuższy czas leczenia (do 24 tygodni) produktem OLYSIO z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) można rozważyć indywidualnie,

6) Żadne wytyczne przerwania leczenia nie dotyczą skojarzenia produktu Olysio z sofosbuwirem.

Działanie niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią skojarzoną z wykorzystaniem simeprewiru, PegIFN α i RBV należą: duszności, nudności, wysypka, świąd, zaparcia, zwiększony poziom bilirubiny, reakcje nadwrażliwości na światło. [70]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. [70]

Status rejestracyjny: Dnia 14 maja 2014 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację terapii symeprewiru w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Olysio® na terenie całej Unii Europejskiej. [70]

Status refundacyjny: W dni złożenia wniosku, tj. 19 marca 2015 roku preparat Olysio nie był objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. [95] Obecnie preparat Olysio jest refundacją ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z GT1 i GT4 HCV dotychczas nieleczonych lub po nawrocie choroby po terapii PegIFN α i RBV w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”. Pacjent leczony produktem Olysio w ramach programu lekowego nie ponosi odpłatności za terapię. [148]

3.9. Daklataswir (Daklinza®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono [82]

Mechanizm działania: Daklataswir jest inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A) będącego istotnym składnikiem kompleksu replikacji wirusa. Daklataswir wpływa zarówno na replikację wirusa, jak i tworzenie wirionu. [82]

Wskazania do stosowania: Preparat Daklinza w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. [82]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowane dawkowanie leku obejmuje 2 tabletki zawierające 30 mg daklataswiru każda, przyjmowane doustnie jeden raz dziennie. Daklinza musi być przyjmowany wraz z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HCV, a czas trwania terapii produktem Harvoni uzależniony jest od genotypu wirusa oraz obecności marskości wątroby (Tabela 29). [82]

Tabela 29.
Schemat dawkowania preparatu Daklinza (wg. [82])

Populacja pacjentów	Leczenie*	Czas trwania leczenia
Genotyp 1 lub 4, pacjenci bez marskości wątroby	Daklinza + sofosbuvir	12 tygodni U wcześniej leczonych pacjentów, w tym inhibitorem proteazy NS3/4A, należy rozważyć przedłużenie leczenia do 24 tygodni
Genotyp 1 lub 4, pacjenci z wyrównaną marskością wątroby	Daklinza + sofosbuvir	24 tygodnie U wcześniej nieleczonych pacjentów z marskością wątroby i korzystnymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak genotyp IL28B CC i (lub) niska początkowa wartość wirerii, można rozważyć skrócenie leczenia do 12 tygodni. U pacjentów z bardzo zaawansowaną chorobą wątroby lub innymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak doświadczenie z wcześniejszego leczenia, należy rozważyć dodanie rybawiryny.
Genotyp 3, pacjenci z wyrównaną marskością wątroby i (lub) wcześniej leczeni	Daklinza + sofosbuvir + RBV	24 tygodnie

Populacja pacjentów	Leczenie*	Czas trwania leczenia
Genotyp 4	Daklinza + PegIFNα + RBV	24 tygodnie stosowania produktu leczniczego Daklinza w połączeniu z 24–48 tygodniami stosowania peginterferonu alfa i rybawiryry. Jeśli u pacjenta wartość RNA HCV jest niewykrywalna zarówno w 4., jak i w 12. tygodniu leczenia, wszystkie 3 składniki schematu leczenia należy stosować przez łączny okres 24 tygodni. Jeśli pacjent osiągnie niewykrywalną wartość RNA HCV, lecz nie w obu tygodniach 4. i 12., produkt leczniczy Daklinza należy odstawić po 24 tygodniach, a peginterferon alfa i rybawiryrynę nadal stosować przez łącznie 48 tygodni

Działanie niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych u osób leczonych z wykorzystaniem daklataswiru w połączeniu z sofosbuvirem z lub bez rybawiryry należą: ból głowy, nudności, zmęczenie, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, depresja, niepokój, bezsenność, zawroty głowy, migrena, uderzenia gorąca, kaszel, duszności, duszność wysiłkowa, przekrwienie błony śluzowej nosa, biegunka, bóle w nadbrzuszu, zaparcia, wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, suchość w jamie ustnej, wymioty, świąd, suchość, skóry, łysienie, wysypka, ból stawów i mięśni, drażliwość. [82]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, stosowanie leków wpływających na aktywność CYP3A4. [82]

Status rejestracyjny: Dnia 22 sierpnia 2014 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację terapii daklataswiru w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Daklinza® na terenie całej Unii Europejskiej. [82]

Status refundacyjny: Obecnie preparat Daklinza nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. [82]

3.10. Definiowanie problemu decyzyjnego

3.10.1. Populacja docelowa

Preparat Harvoni został dopuszczony do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 1, 3 lub 4 w skojarzeniu z rybawiryryną lub bez rybawiryry. Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego preparat Harvoni posiada szczególnie wysoką i dobrze udokumentowaną skuteczność kliniczną u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1, dzięki czemu, według najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, uzyskał rekomendację jako opcja z wyboru w leczeniu pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV. [81, 149] W obecnej praktyce klinicznej w Polsce leczenie przewlekłego WZW C rozpoczyna się przede wszystkim od terapii podwójnej, złożonej z PegIFNα oraz RBV, która u pacjentów zakażonych GT1 HCV trwa zazwyczaj 48 tygodni, obarczona jest ryzykiem wystąpienia wielu działań niepożądanych, a zapewnia trwale wyleczenie jedynie u około

45% chorych. [64] Szczególnie niekorzystne rokowanie w odniesieniu do skuteczności terapii standardowej posiadają pacjenci z GT1 HCV będący nosicielami wariantu TT genu IL 28B, u których leczenie pierwszej linii z wykorzystaniem terapii skojarzonej PegIFN α +RBV pozwala uzyskać SVR u mniej niż 30% chorych. [150, 151] Stąd w tej grupie chorych aktualny PL dopuszcza wprowadzenie zastosowania terapii trójlekowej z wykorzystaniem BOC lub TVR w połączeniu z leczeniem standardowym. Skuteczność takiego postępowania jest wyższa niż terapii standardowej i mieści się w przedziale od 55% do 73%, ale obarczona jest wysokim ryzykiem wystąpienia wielu działań niepożądanych. [69, 151, 152] Terapię trójlekową z wykorzystaniem wspomnianych inhibitorów proteazy wirusowej można również stosować u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie nie pozwoliło uzyskać remisji choroby. W tej grupie chorych skuteczność terapii trójlekowej mierzona odsetkiem osób z SVR wynosi około 63%, ale obciążone to jest również wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Skuteczność interwencji finansowanych obecnie w leczeniu pacjentów z zakażeniem GT1 HCV jest ograniczona, stąd znaczna część chorych nie uzyskuje trwałej odpowiedzi wirusologicznej pomimo zastosowania kosztownej i długotrwałej terapii interferonowej, charakteryzującej się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa. W związku z powyższym, wydaje się zasadne objęcie finansowaniem preparatu Harvoni u osób zakażonych GT1 HCV, gdyż pozwoli to na uzyskanie trwałej remisji u większości chorych, u których aktualny sposób postępowania nie zapewnia całkowitego wyleczenia. Ponadto, preparat Harvoni umożliwia całkowitą eliminację PegIFN α z terapii pacjentów zakażonych GT1 HCV. Oznacza to, że stanowi on szczególnie korzystną opcję dla chorych, którzy posiadają przeciwwskazania do stosowania interferonów. [62, 142, 153]

Analiza w podgrupach przeprowadzona w ramach dużego badania RCT wykazała, iż skuteczność terapii standardowej u chorych zakażonych GT1 HCV jest niższa u pacjentów z bardziej zaawansowanym włóknieniem wątroby. [154] Prawdopodobieństwo uzyskania SVR po terapii standardowej u chorych z włóknieniem w stopniu F0-F2 w skali METAVIR wynosiło 42% dla terapii z wykorzystaniem PegIFN α 2b+RBV oraz 44% w przypadku stosowania PegIFN α 2a+RBV, podczas gdy u pacjentów z włóknieniem w stopniu F3-F4 odsetki te wynosiły odpowiednio 21% oraz 24%. [154] Analiza badań rejestracyjnych dla preparatu Harvoni wskazuje natomiast, iż lek ten posiada również wysoką skuteczność u osób z marskością wątroby, jak u pacjentów bez marskości wątroby. Ponadto, przedstawiona w jednym z badań analiza skuteczności preparatu Harvoni w warstwach w zależności od nasilenia włóknienia wskazuje, iż efektywność leku nie zależy od stopnia włóknienia narządu. [155] Wydaje się więc, iż szczególną korzyść z objęcia refundacją preparatu Harvoni uzyskają pacjenci z zaawansowanym włóknieniem wątroby, u których skuteczność terapii standardowej jest niewystarczająca.



[REDAKTOWANE]

Mając na uwadze dowody naukowe wskazujące na wyższą korzyść ze stosowania preparatu Harvoni u pacjentów z GT1 HCV w porównaniu z technologiami dostępnymi obecnie w warunkach polskich, proponowane wskazania refundacyjne (definicja populacji docelowej do refundacji) dla preparatu Harvoni obejmują pacjentów z GT1 HCV, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] bez względu na historię wcześniejszego leczenia, w tym chorych:

- uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo,
- po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej,
- po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR.

Preparat Harvoni podaje się bez PegIFN α , przez co umożliwia leczenie osób, które z przyczyn medycznych nie mogły przyjmować interferonów. Stąd każda z w/w subpopulacji populacji docelowej obejmuje również chorych, z obecnością przeciwwskazań do stosowania PegIFN α .

3.10.2. Interwencja

Ocenianą interwencją stanowi preparat Harvoni, zawierający w swym składzie 400 mg SBV oraz 90 mg LDV, podawany doustnie raz na dobę:

- bez rybawiryny przez:
 - 8 tygodni (H8) u pacjentów uprzednio nieleczonych bez marskości wątroby,
 - 12 tygodni (H12) u pacjentów:
 - uprzednio nieleczonych bez marskości wątroby,
 - po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej,
 - po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR.
 - 24 tygodnie (H24) u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby,
- w skojarzeniu z rybawiryną przez 24 tygodnie (H24 + RBV) u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

Tabela 30.
Schematy dawkowania preparatu Harvoni w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na historię wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego i marskość wątroby

Marskość wątroby	Schematy podawania preparatu Harvoni w zależności od historii wcześniejszego leczenia		
	Pacjenci uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR
Brak marskości	H8 H12	H12	H12
Wyrównana marskość wątroby	H24	H24	H24
Niewyrównana marskość wątroby	H24 + RBV	H24 + RBV	H24 + RBV

3.10.3. Komparatory

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznej dla preparatu Harvoni będą terapie stosowane aktualnie w ramach praktyki klinicznej. W zależności od spełnienia określonych kryteriów refundacyjnych dotyczących wcześniejszego leczenia schematy zawierające SBV będą stanowić alternatywę terapeutyczną u pacjentów:

- dotychczas nieleczonych dla:
 - standardowej terapii dwulekowej PegIFN α + RBV,
 - terapii trójlekowej (dotyczy wyłącznie chorych z wariantem TT genu IL 28B):
 - PegIFN α + RBV + BOC,
 - PegIFN α + RBV + TVR
- po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej dla:
 - terapii trójlekowej:
 - PegIFN α + RBV + BOC,
 - PegIFN α + RBV + TVR
- po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR dla:
 - braku terapii przeciwwirusowej.

Zestawienie komparatorów dla poszczególnych subpopulacji przedstawiono poniżej (Tabela 31), natomiast uzasadnienie wyboru komparatorów znajduje się w Rozdz. 3.11.

Tabela 31.
Podsumowanie wyboru komparatorów dla SBV w leczeniu przewlekłego WZW C

Dostępne opcje terapeutyczne	Pacjenci uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR
PegIFNα + RBV	✓	X	X
BOC + PegIFNα + RBV	✓ ^a	✓	X
TVR + PegIFNα + RBV	✓ ^a	✓	X

✓ - opcja stanowi komparator dla preparatu Harvoni w danej subpopulacji;

X - opcja nie stanowi komparatora dla preparatu Harvoni w danej subpopulacji;

a – dotyczy wyłącznie pacjentów z genotypem TT IL 28B.

3.10.4. Metodyka

Badania randomizowane stanowią materiał dowodowy pozwalający na ocenę jakościową oraz ilościową dodatkowych korzyści płynących z zastąpienia komparatora przez ocenianą interwencję. Zaletą porównań bezpośrednich, z losowym przydziałem pacjentów do grup, jest równomierny rozkład czynników zakłócających pomiędzy grupą badaną oraz kontrolą, co wyklucza potencjalny ich wpływ na uzyskane wyniki. Dodatkowo, badania podwójnie zaślepienie, w których ani pacjenci ani badacze nie są świadomi przyjmowanego leku, pozwalają na zniesienie wpływu efektu placebo na wynik porównania. Z tego też względu odpowiednio zaprojektowane randomizowane próby kliniczne, w ramach których w ramieniu badanym pacjenci otrzymują nową terapię, natomiast w ramieniu kontrolnym aktualnie stosowany standard leczenia, pozwalają na wykazanie w sposób pewny istniejących różnic pomiędzy interwencjami.

W szczególnych sytuacjach klinicznych może być jednak uzasadnione odstępianie od konieczności przeprowadzania randomizowanych porównań, a badania jednoramienne stanowią wystarczający dowód na wykazanie przewagi ocenianej interwencji nad postępowaniem alternatywnym. [156] Taka sytuacja może mieć miejsce wówczas, gdy różnice pomiędzy interwencjami są znaczne, mierzone efekty mają charakter obiektywny, a samoistne wystąpienie efektu zdrowotnego (np. wyleczenia) jest niezwykle rzadkie.

W przypadku WZW C, główną miarą efektywności interwencji jest prawdopodobieństwo uzyskania SVR określonej jako niewykrywalna wiremia po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia terapii. Tak zdefiniowany punkt końcowy ma charakter obiektywny i jest niepodatny na efekt placebo, o czym świadczą wyniki badań klinicznych, w których nie obserwuje się samoistnych remisji choroby u pacjentów nieotrzymujących aktywnej terapii. [156, 157] Tym samym skuteczność obserwowana w ramach badań oceniających interwencje stosowane w leczeniu WZW C należy interpretować jako wynikającą bezpośrednio z zastosowanej interwencji.

W ramach projektu badawczego dla preparatu Harvoni już w ramach badań II fazy wykazano, iż skuteczność tej interwencji w populacji chorych z zakażeniem GT1 HCV oscyluje w granicach 93-100% zarówno u pacjentów dotąd nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. [81] Dla porównania odsetek osób uzyskujących SVR w największych badaniach dotyczących dwulekowej terapii standardowej wynosił 41%. [154, 158, 159] Stąd, badania rejestracyjne III fazy zostały zaprojektowane jako randomizowane próby kliniczne ukierunkowane na porównanie różnych schematów stosowania preparatu Harvoni z pominięciem terapii standardowej jako komparatora, co posiadało głębokie uzasadnienie etyczne w świetle dotychczasowej wiedzy o niezadawalającej skuteczności terapii opartej na PegIFN α .

Takie podejście badawcze zostało zaakceptowane zarówno przez EMA oraz FDA, jak i przez organizacje eksperckie (AASLD, IDSA) zgodnie z opinią których dostępne dowody naukowe, pomimo iż nie stanowią formalnego bezpośredniego porównania, są wystarczające aby stwierdzić przewagę leku Harvoni nad dotychczasowymi opcjami. [81, 149]

W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy poszukiwano randomizowanych badań klinicznych ukierunkowanych na bezpośrednie porównanie preparatu Harvoni z komparatorami, natomiast w przypadku ich braku kwalifikowano również prace, w których oceniano interwencje oraz komparatory względem dowolnych opcji terapeutycznych, w tym również różne schematy zawierające tą samą substancję czynną.

3.10.5. Punkty końcowe

Pomimo iż głównym celem leczenia pacjentów z WZW C jest redukcja ryzyka długoterminowych powikłań choroby, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce i na świecie uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej stanowi wyznacznik sukcesu terapeutycznego, gdyż odzwierciedla trwałą eliminację czynnika chorobotwórczego z organizmu, a ponadto stanowi korzystny czynnik rokowniczy. Wynik dostępnych badań długoterminowych jednoznacznie potwierdzają bowiem związek pomiędzy uzyskaniem SVR a redukcją ryzyka powikłań odległych, w tym wystąpienia HCC, jak również zgonu z przyczyn wątrobowych. Ponadto, pacjenci z SVR deklarują poprawę jakości życia w porównaniu z osobami, u których odpowiedź nie wystąpiła. Uzasadnia to wykorzystanie SVR jako głównego punktu końcowego dla oceny skuteczności.

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

- EOT,
- RVR,
- nawrót wirusologiczny,
- przełom wirusologiczny.

W ramach analizy bezpieczeństwa ocenie podlegać będą:

- działania niepożądane (AEs), w tym również o ciężkim przebiegu (SAEs),
- trwałe przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego,
- zgony.

3.11. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez preparat Harvoni. Wytyczne AOTM dodatkowo wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [160]

Aktualnie w leczeniu przewlekłego WZW C z GT1 HCV dostępne są dwie aktywne formy terapii. Pierwsza to standardowa terapia dwulekowa złożona z PegIFN α oraz RBV, która może być stosowana u wszystkich pacjentów niezależnie od stopnia włóknienia wątroby oraz genotypu IL 28B. W ramach terapii standardowej program lekowy dopuszcza również wykorzystanie interferonów innych niż pegylowane. Niepegylowane IFN stosowane są jednak przy przeciwwskazaniach do zastosowania PegIFN α , a także wówczas, gdy terapia interferonami pegylowanymi nie przyniosła oczekiwanych efektów. W praktyce w Polsce bardzo rzadko stosowane są IFN inne niż pegylowane, a zatem interwencje te nie stanowią typowej praktyki klinicznej i nie spełniają wymogów dla komparatora określonych w wytycznych AOTM. [161] Ponadto, w ramach istniejącego programu lekowego dostępna jest również terapia trójlekowa polegająca na dodaniu inhibitora proteazy wirusowej (BOC lub TVR) do standardowej terapii dwulekowej (PegIFN α i RBV). Terapia trójlekowa może być stosowana jednak wyłącznie u pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera, którzy spełniają dodatkowo jedno z poniższych kryteriów:

- wcześniejsza nieskuteczna terapia oparta na interferonach,
- uprzednio nieleczeni, będący nosicielami wariantu TT genu dla IL 28B.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej odnośnie finansowania leku Harvoni ze środków publicznych zgodnie ze zdefiniowaną populacją docelową (Rozdz. 3.10.1) u pacjentów wcześniej nieleczonych preparat ten będzie zastępował przede wszystkim standardową terapię dwulekową złożoną z PegIFN α oraz RBV, natomiast w subpopulacji pacjentów uprzednio nieleczonych będących nosicielami wariantu TT genu dla IL 28B sofosbuvir w skojarzeniu z ledipaswirem będzie stanowił alternatywę dla schematów trójlekowych zawierających BOC lub TVR.

U chorych po nieskuteczności wcześniejszej terapii standardowej [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] aktualnie obowiązujący program lekowy zakłada zastosowanie schematów trójlekowych zawierających BOC lub TVR, dlatego należy je uznać za właściwe komparatory dla preparatu Harvoni w tej grupie chorych, natomiast u pacjentów po niepowodzeniu schematów trójlekowych (z BOC lub TVR) aktualnie w Polsce nie jest dostępna żadna terapia przeciwwirusowa.

4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Wstępna analiza istniejących dowodów naukowych dla preparatu Harvoni przeprowadzona na podstawie badań rejestracyjnych opisanych w charakterystyce produktu leczniczego, wykazała iż w żadnym z dostępnych badań dotyczących preparatu Harvoni kryteria włączenia nie zostały zawężone do [REDACTED]

W wyniku analizy badań rejestracyjnych dla preparatu Harvoni nie odnaleziono dowodów naukowych pozwalających na bezpośrednie porównania ocenianej interwencji z predefiniowanymi komparatorami (Rozdziały 3.10.3, 3.11 oraz 4.2.1). Ponadto, wszystkie dostępne badania III fazy zaprojektowano wyłącznie w celu oceny różnych schematów podawania preparatu Harvoni, natomiast w żadnym nie zaplanowano grupy kontrolnej, która otrzymywałaby standardowe leczenie, co uniemożliwiło przeprowadzenie formalnego porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. [81] W związku z powyższym uznano, iż w ramach analizy klinicznej konieczne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego bez dostosowania poprzez zestawienie wartości bezwzględnych odnoszących się do efektywności klinicznej i bezpieczeństwa poszczególnych terapii.

Porównawczą ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o zestawienie wartości dla skumulowanego prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej zdefiniowanej jako utrzymanie poziomu wirerii poniżej progu detekcji przez 12 lub 24 tygodnie po zakończeniu terapii, co w praktyce stanowi synonim eliminacji wirusa z organizmu. Dowody pozwalające na określenie prawdopodobieństwa uzyskania SVR i profilu bezpieczeństwa ocenianych schematów terapeutycznych (schematy zawierające preparat Harvoni, terapia standardowa, schematy zawierające BOC lub TVR) uzyskano na podstawie trzech odrębnych przeszukań systematycznych, których założenia metodyczne przedstawiono w Rodz. 4.2.1 (preparat Harvoni), Rozdz. 4.2.2 (terapia standardowa) oraz Rozdz. 4.2.3 (schematy zawierające BOC i TVR).

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

4.2.1. Zapytanie kliniczne I (skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Harvoni)

4.2.1.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

W analizie uwzględniano badania kliniczne, w których uczestniczyli dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni wirusem o **genotypie 1**, u których:

- o dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego lub
- o stwierdzono niepowodzenie terapii z wykorzystaniem PegIFN α i RBV
- o stwierdzono niepowodzenie terapii z wykorzystaniem BOC/TVR w skojarzeniu z PegIFN α i RBV.

Interwencja

- Terapia skojarzona z wykorzystaniem sofosbuviru w dawce 400 mg oraz ledipaswiru w dawce 90 mg przyjmowanych doustnie w postaci jednej tabletki raz na dobę, w połączeniu lub bez RBV, przez okres od 8 tyg. do 24 tyg..

Komparatory

- o terapia standardowa oparta na leczeniu skojarzonym podawanym w zarejestrowanych schematach dawkowania, tj.:
 - PegIFN α 2a podawany w dawce 180 μ g raz na tydzień + RBV podawana w dobowej dawce 1000 mg oraz 1200 mg u pacjentów z masą ciała odpowiednio <75 kg oraz \geq 75 kg,
 - PegIFN α 2b podawany w dawce 1,5 μ g/kg raz na tydzień + RBV podawana w dobowej dawce od 800 mg do 1400 mg, w zależności od masy ciała pacjenta,

- TVR podawany w dawce 1125 mg 2 razy na dobę lub alternatywnie 750 mg, co 8 godzin przez 12 tygodni w skojarzeniu z terapią standardową (PegIFN α +RBV) w ramach zarejestrowanych schematów leczenia, tj. T12PR24, T12PR48 lub T12PR24/48 (schemat zależny od odpowiedzi),
- BOC podawany w dawce 800 mg 3 razy jako leczenie dodane to terapii standardowej (PegIFN α +RBV) i włączone po 4. tygodniu od jej rozpoczęcia schematów dawkowania zgodnych lub zbliżonych do schematów rejestracyjnych, tj.: PR4/PRB24, PR4/PRB44 oraz PR4/PRB24/PR20,
- brak leczenia przeciwwirusowego/placebo;

Ze względu na ograniczoną dostępność danych danukowych w przypadku zapytania klinicznego I dla włączenia badań do analizy nie wymagano spełnienia kryterium komparatora.

Punkty końcowe

- **Skuteczność kliniczna:**
 - odpowiedź wirusologiczna:
 - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR),
 - odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT),
 - szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR),
 - przełom wirusologiczny,
 - nawrót choroby,
 - jakość życia w skali SF-36;
- **Bezpieczeństwo:**
 - działania niepożądane ogółem,
 - ciężkie działania niepożądane,
 - działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania,
 - działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi.

4.2.1.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania, w których:

- populację badaną stanowili:
 - pacjenci oczekujący na przeszczep lub po przeszczepach narządów,

- pacjenci z niewydolnością nerek, w tym dializowani,
- pacjenci z koinfekcją HIV i/lub HBV,
- pacjenci z ostrym lub nawracającym HCV,
- wyłącznie pacjenci z niewyróbną marskością wątroby lub HCC,
- narkomani,
- bezdomni;
- pacjenci otrzymywali LDV i SBV jako osobne leki pod postacią osobnych tabletek.
- stosowano schematy leczenia inne niż zarejestrowane, np. H6, H6 +RBV.

W niniejszej analizie nie uwzględniono badań, do których kwalifikowano wyłącznie pacjentów pochodzenia azjatyckiego lub pacjentów rasy czarnej, ze względu na odmienności epidemiologiczne oraz różnice w prawdopodobieństwie uzyskania SVR w porównaniu z populacją europejską. [162–164]

4.2.2. Zapytanie kliniczne II (skuteczność i bezpieczeństwo terapii standardowej)

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, raportujące co najmniej prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi SVR oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

4.2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni wirusem o **genotypie 1**, u których dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego.

Uwzględniano zarówno badania rekrutujące wyłącznie pacjentów z GT1 HCV, jak i prace obejmujące populacje mieszaną pod względem genotypu wirusa, w których wyniki raportowano oddzielnie dla podgrupy chorych zakażonych GT1 HCV.

Interwencja

Terapia standardowa obejmująca leczenie skojarzone z wykorzystaniem następujących preparatów podawanych w zarejestrowanych dawkach:

- PegIFN α 2a podawany w dawce 180 μ g raz na tydzień + RBV podawana w dobowej dawce 1000 mg oraz 1200 mg u pacjentów z masą ciała odpowiednio <75 kg oraz \geq 75 kg,
- PegIFN α 2b podawany w dawce 1,5 μ g/kg raz na tydzień + RBV podawana w dobowej dawce od 800 mg do 1400 mg, w zależności od masy ciała pacjenta.

Komparatory

- Interferon naturalny (IFN) w skojarzeniu z RBV,
- Interferon rekombinowany (rIFN) w skojarzeniu z RBV,
- Terapia standardowa oparta na leczeniu skojarzonym z wykorzystaniem innego PegIFN α + RBV,
- Schematy leczenia obejmujące podanie dopuszczonych do obrotu leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w obszarze zarejestrowanych wskazań:
 - boceprewiru (BOC),
 - telaprewiru (TVR),
 - simeprewiru (SMV),
 - daklataswiru (DTV),
 - ombitaswiru,
 - paritaprewiru w skojarzeniu z rytonawirem,
 - dasabuwiru,
- brak leczenia przeciwwirusowego/placebo;

Punkty końcowe

- **Skuteczność kliniczna:**
 - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)
- **Bezpieczeństwo:**
 - działania niepożądane ogółem,
 - ciężkie działania niepożądane,
 - działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania,
 - działania niepożądane typowe dla interferonów i leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi.

4.2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania, w których:

- populację badaną stanowili:
 - pacjenci oczekujący na przeszczep lub po przeszczepach narządów,

- pacjenci z niewydolnością nerek, w tym dializowani,
- pacjenci z koinfekcją HIV i/lub HBV,
- pacjenci z ostrym lub nawracającym HCV,
- wyłącznie pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub HCC,
- narkomani,
- bezdomni;
- okres leczenia wynosił mniej niż 48 tygodni.

W niniejszej analizie nie uwzględniono badań, do których kwalifikowano wyłącznie pacjentów pochodzenia azjatyckiego lub pacjentów rasy czarnej, ze względu na odmienności epidemiologiczne oraz różnice w prawdopodobieństwie uzyskania SVR w porównaniu z populacją europejską. [162–164]

4.2.3. Zapytanie kliniczne III (skuteczność i bezpieczeństwo BOC i TVR)

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, raportujące co najmniej prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi SVR oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

4.2.3.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni wirusem o **genotypie 1**, u których:

- dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego,
- stwierdzono niepowodzenie terapii z wykorzystaniem PegIFN α i RBV.

Interwencja

- BOC podawany w dawce 800 mg 3 razy jako leczenie dodane to terapii standardowej (PegIFN α +RBV) i włączone po 4. tygodniu od jej rozpoczęcia schematów dawkowania zgodnych lub zbliżonych do schematów rejestracyjnych, tj.: PR4/PRB24, PR4/PRB44 oraz PR4/PRB24/PR20,
- TVR podawany w dawce 1125 mg 2 razy na dobę lub alternatywnie 750 mg, co 8 godzin przez 12 tygodni w skojarzeniu z terapią standardową (PegIFN α +RBV) w ramach zarejestrowanych schematów leczenia, tj. T12PR24, T12PR48 lub T12PR24/48 (schemat zależny od odpowiedzi).

Komparator

- terapia standardowa:
 - PegIFN α 2a + RBV

- PegIFN α 2b + RBV
- schematy leczenia obejmujące podanie dopuszczonych do obrotu leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w obszarze zarejestrowanych wskazań:
 - boceprewiru (BOC),
 - telaprewiru (TVR),
 - simeprewiru (SMV),
 - daklataswiru (DTV),
 - ombitaswiru,
 - paritaprewiru w skojarzeniu z rytonawirem,
 - dasabuwiru,
- brak leczenia przeciwwirusowego/placebo;

Punkty końcowe

- **Skuteczność kliniczna:**
 - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)
- **Bezpieczeństwo:**
 - działania niepożądane ogółem,
 - ciężkie działania niepożądane,
 - działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania,
 - działania niepożądane typowe dla interferonów i leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów.

4.2.3.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania, w których:

- populację badaną stanowili:
 - pacjenci oczekujący na przeszczep lub po przeszczepach narządów,
 - pacjenci z niewydolnością nerek, w tym dializowani,
 - pacjenci z koinfekcją HIV i/lub HBV,
 - pacjenci z ostrym lub nawracającym HCV,
 - wyłącznie pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub HCC,

- narkomani,
- bezdomni;
- BOC oraz TVR stosowano niezgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym (np. w monoterapii, w populacji zakażonej genotypem innym niż 1).

W niniejszej analizie nie uwzględniono również badań, do których kwalifikowano wyłącznie pacjentów pochodzenia azjatyckiego lub pacjentów rasy czarnej, ze względu na odmienności epidemiologiczne oraz różnice w prawdopodobieństwie uzyskania SVR w porównaniu z populacją europejską. [162–164]

4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

4.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji (Rozdz. 17.1.1- 17.1.3). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów, w celu ograniczenia ilości odnalezionych danych.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów i punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i ' bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (EM). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (MM). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.1).

4.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hepatologiczną i wirusologiczną (EASL, AASLD, AGA, UEGF, IASL, BSG),
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, MHRA, EMA, TGA, URPL).

Ostatnie pełne przeszukiwanie źródeł informacji medycznej zostało przeprowadzone 19 grudnia 2014 r. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (Rozdz. 17.1). W ramach przeszukania aktualizacyjnego przeprowadzonego na dzień 19 marca 2015 roku odnaleziono 1 badanie spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej, które włączono do niniejszego opracowania.

4.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie, przez dwóch analityków (EM, AG). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PW).

W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

4.5. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie w Rozdz. 17.7), wg której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 pkt, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie. Wzór formularza wykorzystywanego do oceny wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie w Rozdz. 17.7.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, genotyp HCV, obciążenie wirumem, odsetek osób z marskością),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

4.6. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało trzech analityków (PW, EM, MK) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 17.8). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (AR).

4.7. Analiza statystyczna wyników

4.7.1. Ocena statystyczne wyników badań pierwotnych

Dla każdego z badań wyniki obliczeń w przypadku punktów końcowych dychotomicznych, przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi. Analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa przeprowadzono w zależności od rodzaju stosowanego schematu terapeutycznego. Oddzielnej ocenie poddano schematy różniące się długością przyjmowania leku Harvoni oraz schematy podawania interwencji w skojarzeniu lub bez RBV.

Wyniki analizy skuteczności wirusologicznej z poszczególnych badań oraz wyniki analizy bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim poddano kumulacji ilościowej w obrębie ocenianych schematów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

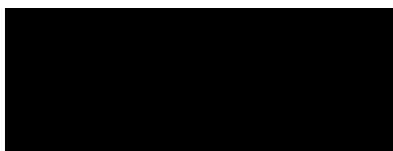
[REDACTED]

[REDACTED] [165]

Dane po transformacji FT zostały poddane metaanalizie. Wyboru modelu statystycznego stosowanego do metaanaliz dokonywano na podstawie wyniku uzyskanego w teście heterogeniczności Q badań klinicznych. Hipotezą zerową był brak heterogeniczności pomiędzy badaniami, zaś hipoteza alternatywna zakładała istnienie heterogeniczności. Uzyskanie wartości p w teście Q poniżej 0,1 ($p < 0,1$) pozwalało na odrzucenie hipotezy zerowej i przyjęcie hipotezy alternatywnej. W przypadku niestwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie wyniku testu Q (wartość $p \geq 0,1$), przeprowadzono kumulację przy użyciu modelu stałego (*fixed effect model*) odwrotnej wariancji. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację przy użyciu modelu efektów losowych DerSimonian-Laird (*random effect model*). Poziom heterogeniczności oceniano za pomocą współczynnika I^2 . Uśrednione wartości prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń prezentowano wraz z miarą ich precyzji w postaci 95% przedziałów ufności (95%CI). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted]

[Redacted] [166]

Wyniki badania RCT porównującego profil bezpieczeństwa preparatu Harvoni z placebo przedstawiono w postaci ryzyka względnego (RR), różnicy ryzyka (RD) oraz NNT wraz z 95% przedziałami ufności (95%CI).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- xyExtract w wersji 4.1 (2008).

4.7.2. Porównanie pośrednie

Z powodu braku dowodów naukowych dla porównania bezpośredniego preparatu Harvoni z aktywnymi komparatorami (PegIFN α +RBV, BOC lub TVR dodane do terapii standardowej) konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego. Odnalezione badania RCT dla ocenianej interwencji ukierunkowane były na porównanie różnych schematów zawierających sofosbuvir i ledipaswir, stąd na ich podstawie niemożliwe było porównania pośrednie z dostosowanie (MTC, metoda Buchera), dlatego przeprowadzono porównanie pośrednie w sposób jakościowy polegające na tabelarycznym i graficznym zestawieniu uśrednionych prawdopodobieństw uzyskania ocenianego punktu końcowego wraz z odpowiadającymi przedziałami ufności. Uśrednione wartości prawdopodobieństwa dla każdej interwencji wraz z odpowiadającymi im przedziałami ufności uzyskano w wyniku meta-analizy poszczególnych badań przy zastosowaniu metod opisanych w Rozdz. 4.7.1.

4.8. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE, korzystając z programu GradePro.

5. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

5.1. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej

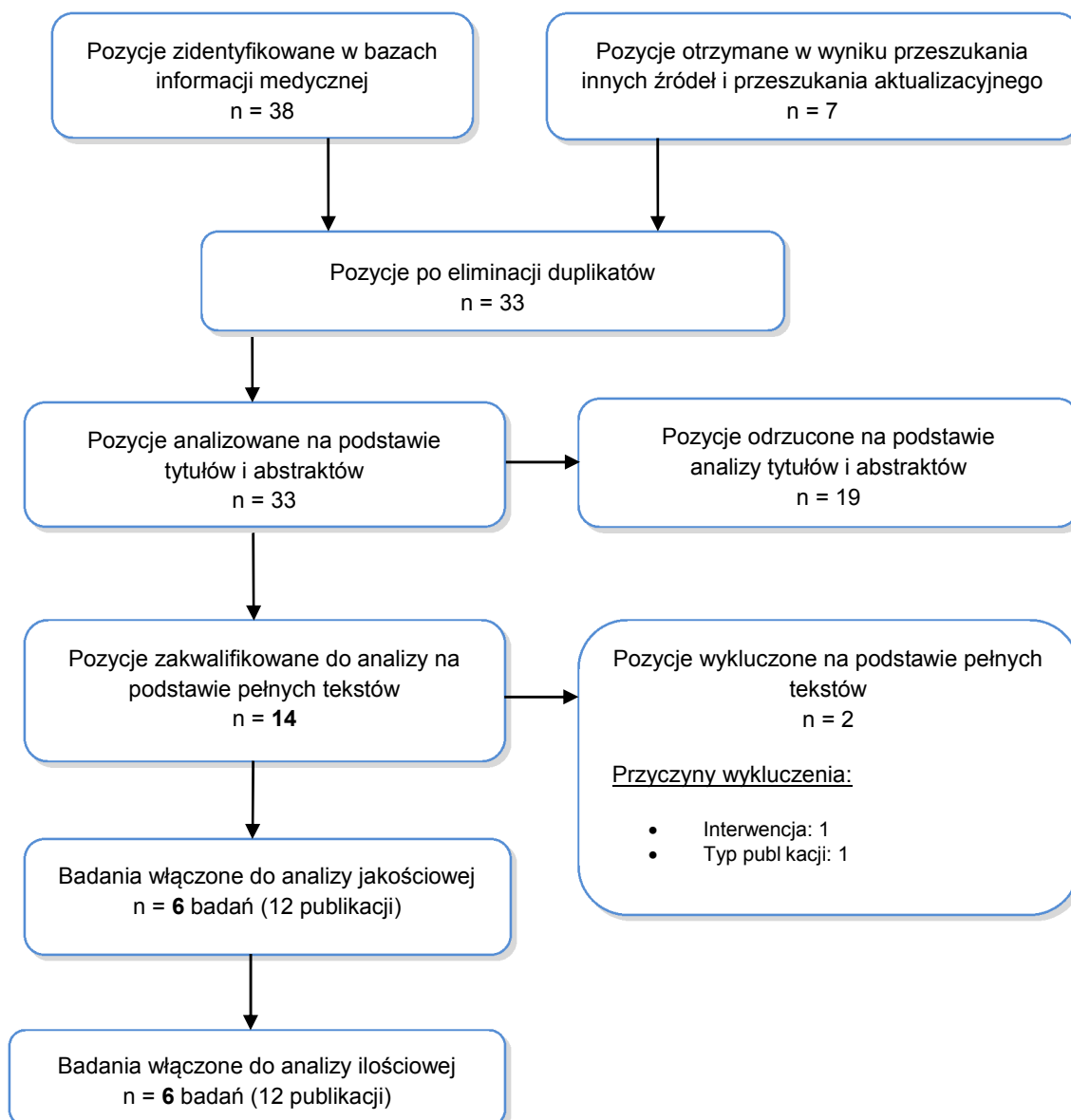
5.1.1. Zapytanie kliniczne I (skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Harvoni)

W wyniku systematycznego przeszukania otrzymano łącznie 38 rekordów z baz informacji medycznej oraz 7 pozycji z innych źródeł informacji medycznej (clinicaltrials.gov, Internet), w tym 1 pozycję odnalezioną w ramach przeszukania aktualizacyjnego. Po usunięciu powtarzających się tytułów do dalszej analizy włączono 37 publikacje. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych, w wyniku, której do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 13 publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło 6 badań RCT (12 publikacji) oceniających preparat Harvoni.

Wszystkie odnalezione opracowania porównywały między sobą różne schematy leczenia z wykorzystaniem Harvoni. Nie zidentyfikowano żadnego badania pozwalającego na bezpośrednie porównanie preparatu Harvoni z terapią standardową lub ze schematami terapeutycznymi zawierającymi BOC lub TVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 1 HCV. Wszystkie odnalezione prace zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 3).

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących preparat Harvoni z aktywnymi komparatorami konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. W tym celu przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie zgodnie z założeniami metodycznymi (Rozdz. 4.2) ukierunkowane na identyfikację badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii standardowej tj. PegIFN α + RBV (zapytanie kliniczne II) oraz schematów trójlekowych opartych na BOC i TVR (zapytanie kliniczne III). Wyniki przeszukania baz informacji medycznej dla komparatorów zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 17.1).

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (zapytanie kliniczne I: skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Harvoni)

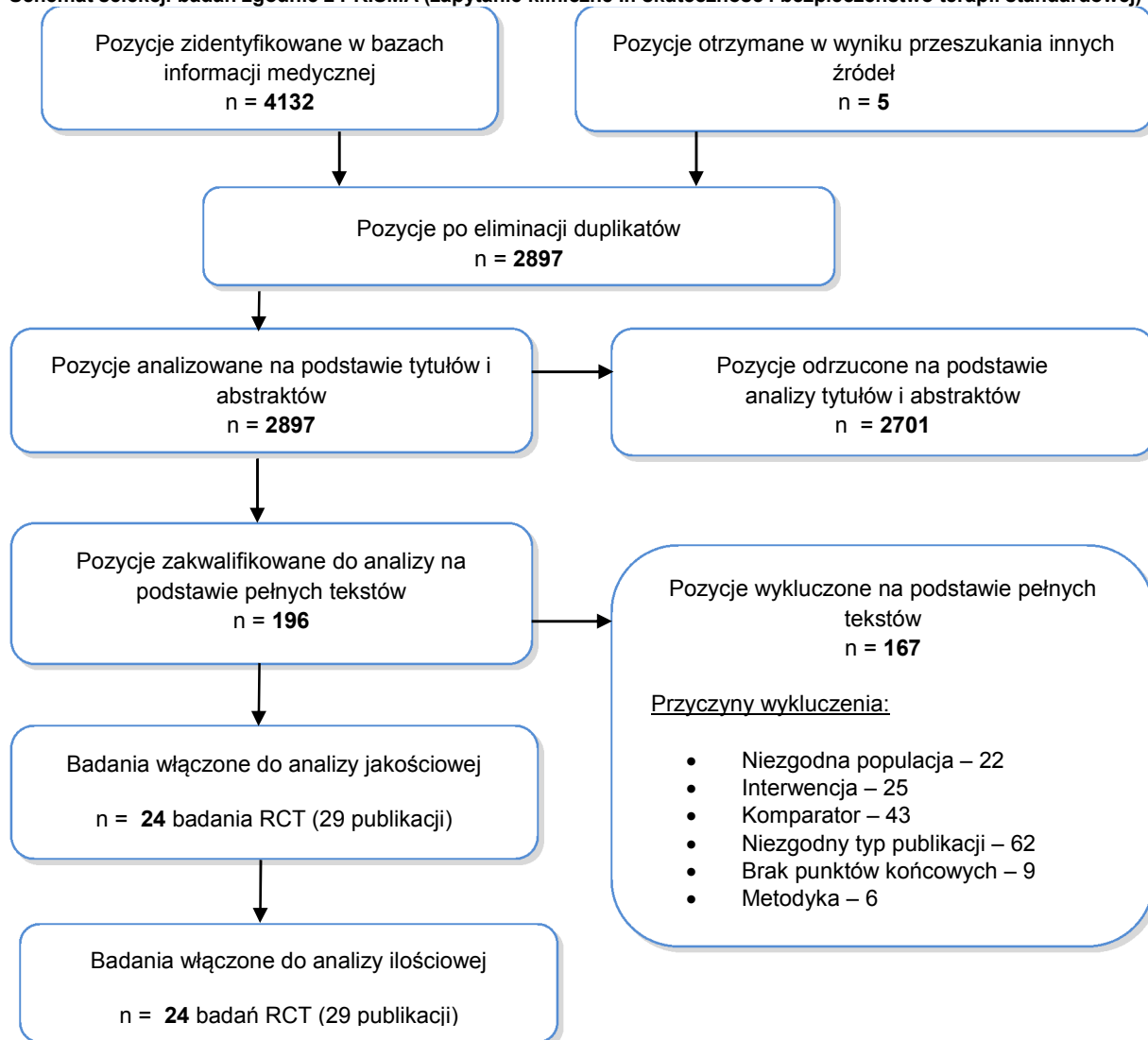


5.1.2. Zapytanie kliniczne II (skuteczność i bezpieczeństwo terapii standardowej)

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji lekowych zidentyfikowano łącznie **4132** pozycje, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty (**2897** pozycji po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 196 publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniły **24** badania opisane w **29** publikacjach. Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

Wszystkie badania zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (zapytanie kliniczne II: skuteczność i bezpieczeństwo terapii standardowej)

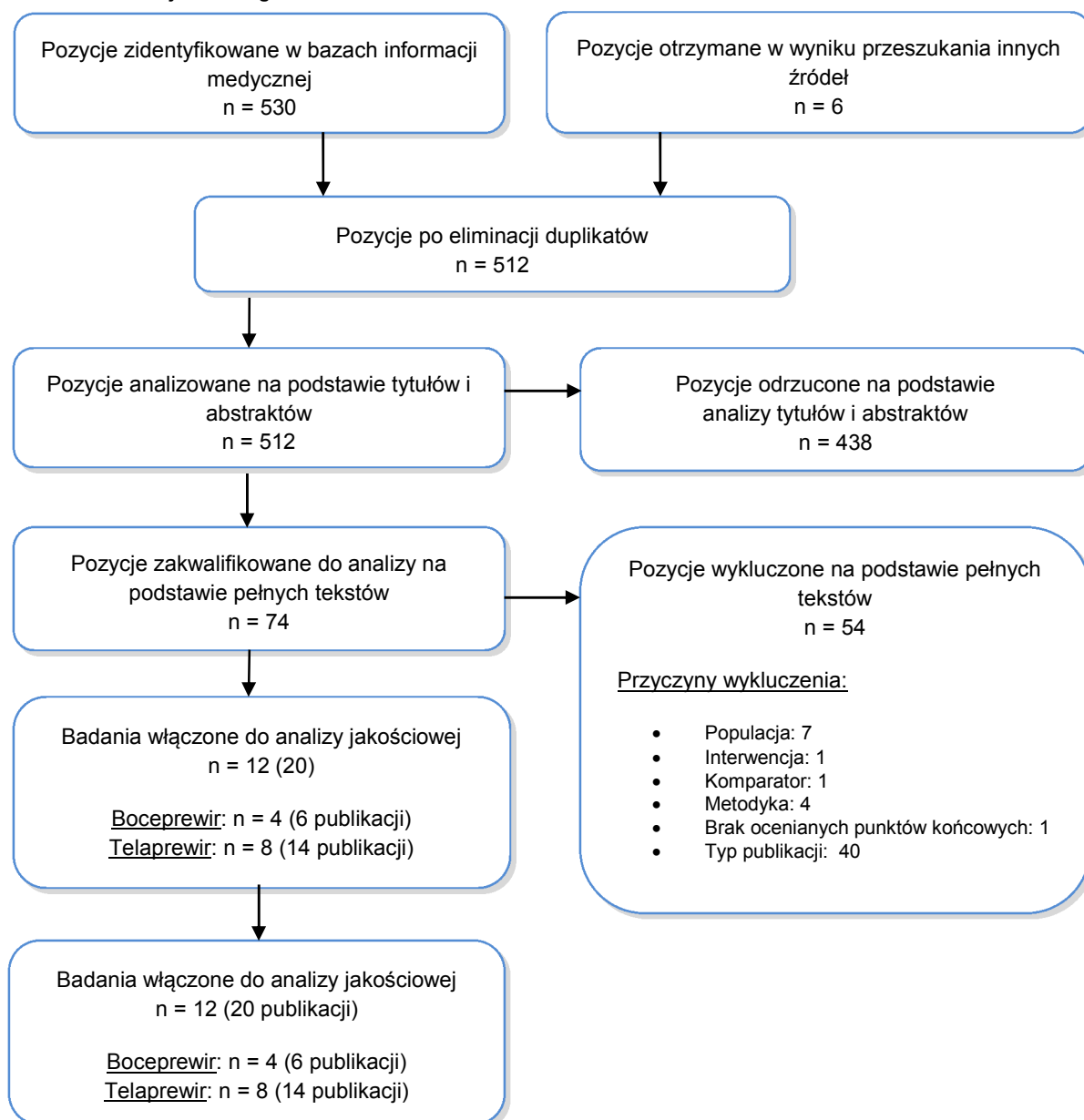


5.1.3. Zapytanie kliniczne III (skuteczność i bezpieczeństwo schematów zawierających BOC lub TVR)

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 536 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Po usunięciu zduplikowanych rekordów pozostało 512 pozycji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych, w wyniku, której do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 74 publikacje. Kryteria włączenia do analizy spełniło 12 badań opisanych w 20 publikacjach, z których cztery (6 publikacji) dotyczyło boceprewiru, zaś pozostałe osiem (14 publikacji) oceniało telaprewir.

Wszystkie badania zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 5).

Rysunek 5.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



5.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla preparatu Harvoni

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Harvoni w populacji pacjentów zainfekowanych GT1 HCV dostępne są w 6 badaniach RCT włączonych do analizy, w tym:

- w 3 badaniach fazy III:
 - ION-1 [167–169],

- ION-2 [168–171],
- ION-3 [155, 168, 169, 172],
- w 3 badaniach fazy II:
 - ELECTRON [169, 173, 174],
 - LONESTAR [169, 175, 176],
 - SIRIUS [177]

Cztery prace (ION-1, ION-2, ION-3, SIRIUS) stanowiły wieloośrodkowe, międzynarodowe próby kliniczne, do jednej (ELECTRON) rekrutowano pacjentów w dwóch ośrodkach z Nowej Zelandii, zaś kolejna (LONESTAR) była jednoośrodkowym badaniem przeprowadzonym w USA. Wszystkie prace zostały zaprojektowane w celu wzajemnego porównania schematów stosowania preparatu Harvoni różniących się pod względem czasu trwania leczenia oraz równoczesnego stosowania RBV. W każdej z prac preparat Harvoni składający się z 400 mg SBV oraz 90 mg LDV podawano raz dziennie. Łącznie we wszystkich badaniach uczestniczyło 2226 pacjentów, przy czym liczebność próby w poszczególnych badaniach wahała się od 440 do 865 w badaniach III fazy oraz od 19 do 155 pacjentów w badaniach fazy II.

W dwóch badaniach III fazy (ION-1 i ION-3) oceniano skuteczność preparatu Harvoni u osób dotychczas nieleczonych, z których w jednym (ION-1) rekrutowano pacjentów bez względu na obecność marskości wątroby, zaś w drugiej (ION-3) uczestniczyli wyłącznie chorzy bez marskości wątroby. Pierwsza z prac (ION-1) zaprojektowano jako 4-ramienną próbę kliniczną porównującą ze sobą dwa schematy leczenia różniące się czasem trwania terapii (12 vs 24 tyg.), każdy w skojarzeniu z lub bez RBV. W drugiej z prac (ION-3) w ramach trzech ramion oceniano 8-tygodniowe schematy podawania leku w skojarzeniu z lub bez RBV, a także schemat obejmujący stosowanie Harvoni przez 12 tygodni bez podawania RBV.

W trzecim z badań III fazy (ION-2) rekrutowano chorych po niepowodzeniu dotychczasowego leczenia przeciwwirusowego obejmującego zarówno terapię standardową, jak i schematy zawierające BOC lub TVR. Odsetek osób z marskością w populacji badania wynosił 20%. W ramach badania ION-2 pacjentów przydzielano do 4 ramion porównujących ze sobą 12 i 24 tygodniowe schematy leczenia, każdy w skojarzeniu z lub bez RBV.

Spośród trzech badań II fazy, w jednym (LONESTAR) w ramach dwóch oddzielnych kohort analizowano pacjentów dotąd nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR, wśród których odsetek osób z marskością wątroby wynosił 22%. Pacjenci z kohorty osób nowozdiagnozowanych zostali losowo przydzieleni do trzech ramion oceniających 8-tygodniowe schematy podawania leku w skojarzeniu z lub bez RBV, a także schemat obejmujący stosowanie Harvoni przez 12 tygodni bez RBV. Z kolei w ramach kohorty chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeprowadzono porównanie 12-tygodniowych schematów leczenia preparatem Harvoni w skojarzeniu z lub bez RBV.

W wieloramiennym badaniu II fazy (ELECTRON), o złożonej metodologii uwzględniono między innymi 19 chorych z marskością wątroby i całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię standardową, których w sposób losowy przydzielono do jednego z dwóch ramion; w jednym stosowano 12-tygodniową terapię preparatem Harvoni z rybawiryną, natomiast w drugim analogiczny schemat bez rybawiryny. Żadne z pozostałych ramion badania ELECTRON nie spełniało łącznie predefiniowanych kryteriów włączenia dotyczących populacji, interwencji oraz metodologii, stąd nie zostały one uwzględnione w niniejszej analizie.

W trzecim z badań II fazy (SIRIUS) rekrutowano chorych z marskością wątroby, po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych linii leczenia przeciwwirusowego obejmujących w pierwszej kolejności terapię standardową (I linia), a następnie terapię trójlekową polegającą na dodaniu inhibitorów proteazy wirusowej do leczenia standardowego (II linia leczenia). W ramach badania SIRIUS pacjentów przydzielano do 2 ramion porównujących ze sobą 12 tygodniowy schemat leczenia z RBV oraz 24 tygodniowy schemat leczenia bez RBV. W celu utrzymania podwójnego zaślepienia pacjenci z grupy H12 + RBV przez pierwsze 12 tyg. badania przyjmowali PLC odpowiadające interwencji, zaś pacjenci z grupy H24 przyjmowali PLC odpowiadające RBV przez cały okres terapii.

Wszystkie prace opisano, jako randomizowane badania kliniczne, przy czym tylko jedno (SIRIUS) przeprowadzono w reżimie podwójnego zaślepienia, pozostałe zaś przeprowadzone zostały metodą otwartej próby. Prawidłowy opis metody randomizacji przedstawiono wyłącznie w trzech pracach (ELECTRON, LONESTAR, SIRIUS), zaś w każdym z badań w sposób adekwatny przedstawiono liczbę pacjentów utraconych z okresu obserwacji. Wiarygodność 3 prac (ION-1, ION-2, ION-3) oceniono na 2/5 pkt w skali Jadad, 2 prac (ELECTRON, LONESTAR) na 3/5 pkt w skali Jadad oraz w przypadku badania SIRIUS na 5/5 pkt w skali Jadad.

Wszystkie badania III fazy zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*) stosowania preparatu Harvoni nad historycznymi grupami kontrolnymi, w których stosowano BOC i TVR. Ponadto, w badaniu ION-3 testowano również hipotezę, iż każdy z badanych schematów terapeutycznych jest nie gorszy (*non-inferiority*) od pozostałych. Badanie SIRIUS zostało zaprojektowane w celu wykazania różnicy pomiędzy ramionami w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR12. W dwóch pozostałych badaniach (LONESTAR, ELECTRON) nie przyjęto hipotezy badawczej. W pięciu pracach (ION-1, ION-2, ION-3, LONESTAR, SIRIUS) pierwszorzędnym punktem końcowym w analizie skuteczności był odsetek pacjentów osiągający SVR12, zaś w badaniu ELECTRON nie podano informacji o pierwszorzędnym punkcie końcowym.

Skróconą charakterystykę badań przedstawiono poniżej (Tabela 32), natomiast pełną krytyczną ocenę badań zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. 17.2)

Tabela 32. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla preparatu Harvoni

Badanie	Ramiona	Wcześniejsza terapia	N	Genotyp 1 HCV (% pts.)	Wyjściowa wiremia, średnia (SD)	Rozkład genotypów IL 28B	Stopień zwłóknienia wątroby, % pacjentów	Randomizacja (metoda)	Zaslepienie (metoda)	Hipoteza	Jadad
Badania III fazy											
ION-1	H12	NIE	865	100%	6,4 (0,7)	CC: 30% CT: 52% TT: 18%	Marskość: 16%	TAK (bd)	NIE (n/d)	<i>Superiority^a</i>	2/5
	H12+RBV										
	H24										
	H24+RBV										
ION-2	H12	TAK (terapia standardowa, BOC, TVR)	440	100%	6,5 (0,5)	CC: 13% CT: 64% TT: 23%	Marskość: 20%	TAK (bd)	NIE (n/d)	<i>Superiority^a</i>	2/5
	H12+RBV										
	H24										
	H24+RBV										
ION-3	H8	NIE	647	100%	6,4 (0,8)	CC: 27% CT: 57% TT: 16%	Marskość: 0% METAVIR F3: 13%	TAK (bd)	NIE (n/d)	<i>Superiority^a/ Noninferiority</i>	2/5
	H8+RBV										
	H12										
Badania II fazy											
LONESTAR	H8	NIE	60	100%	6,1 (0,7)	CC: 15% CT: 61% TT: 24%	Marskość: 22% ^b	TAK (prawidłowa)	NIE (n/d)	Brak hipotezy	3/5
	H8+RBV										
	H12										
	H12+RBV										
ELECTRON	H12	TAK (terapia standardowa)	19	100%	6,4 (0,7)	CC: 32% CT: 47% TT: 21%	Marskość: 100%	TAK (prawidłowa)	NIE (n/d)	Brak hipotezy	3/5
	H12+RBV										

Badanie	Ramiona	Wcześniejsza terapia	N	Genotyp 1 HCV (% pts.)	Wyjściowa wiremia, średnia (SD)	Rozkład genotypów IL 28B	Stopień zwłóknienia wątroby, % pacjentów	Randomizacja (metoda)	Zaślepienie (metoda)	Hipoteza	Jadad
SIRIUS	H12+RBV H24	TAK (I linia: terapia standardowa + II linia: BOC, TVR, SMV lub FDV)	155 ^c	100%		CC: 6% CT: 66% TT: 28%	Marskość: 100% ^d	TAK (prawidłowa)	TAK, podwójne (prawidłowa)	<i>Superiority</i> ^e	5/5

a) W stosunku do grupy historycznej;

b) 22/40 (55%) pacjentów z marskością w grupie wcześniej leczonych PI, wśród pacjentów wcześniej nieleczonych 100% nie miało marskości;

c) Jednego pacjenta z ramienia H12+RBV błędnie leczono w schemacie H24, w związku z tym w badaniu charakterystykę pacjentów oraz analizę bezpieczeństwa przedstawiono wg otrzymywanego przez pacjentów leczenia, natomiast analiza kliniczna przeprowadzona została według pierwotnych grup randomizacyjnych;

d) Marskość wątroby została potwierdzona u 154 pacjentów, jednego pacjenta błędnie zakwalifikowano do badania,

e) Wykazanie różnic pomiędzy badanymi grupami.

5.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla PegIFN α +RBV (zapytanie kliniczne II)

W wyniku przeszukania systematycznego zidentyfikowano łącznie 24 badania z randomizacją w ramach, których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo PegIFN α + RBV, w tym:

- 1 badanie dla porównania PegIFN α względem leukocytarnego IFN α [178],
- 2 badania dla porównania PegIFN α względem rIFN α [179, 180],
- 8 badań porównujących ze sobą PegIFN α 2a z PegIFN α 2b [181–188],
- 13 badań porównujące PegIFN α względem terapii o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym [150, 189–200].

Większość odnalezionych opracowań to wieloośrodkowe próby kliniczne, spośród których 16 prac było sponsorowanych przez przemysł farmaceutyczny, 5 prac uzyskało fundusze z innych źródeł, natomiast w 3 badaniach nie podano informacji o źródle finansowania (Tabela 33).

W 23 badaniach populację docelową stanowili pacjenci nowozdiagnozowani, z których 17 prac oceniało PegIFN α 2a + RBV, zaś w 10 pracach stosowano PegIFN α 2b z RBV. W badaniu OPERA-1 oceniano populację mieszaną pod względem historii wcześniejszego leczenia przy czym wyniki dla populacji osób uprzednio nieleczonych raportowano rozłącznie. W 1 badaniu (Mach 2011) nie podano informacji na temat wcześniejszej terapii pacjentów, przy czym zarówno charakterystyka wyjściowa, jak również odsetki odpowiedzi na leczenie uzyskane w trakcie terapii odpowiadały populacji wcześniej nieleczonej. [185]

Liczebność populacji w pojedynczych badaniach wahała się w bardzo szerokim zakresie, tj. od niespełna 48 chorych (Pol 2012) do ponad 3 000 pacjentów (IDEAL) [184]. Ogółem, we włączonych badaniach terapię standardową podawano 5 254 pacjentom uprzednio nieleczonym, z których 2 774 osób otrzymywało PegIFN α 2a + RBV, zaś u 2 480 chorych stosowano PegIFN α 2b + RBV. W badaniu QUEST-2 [194] pacjenci w obrębie tego samego ramienia otrzymywali PegIFN α 2a lub PegIFN α 2b.

Średni wiek pacjentów wahał się w przedziale od 42 do 57 lat, odsetek mężczyzn od 27% do 100%, a średni wyjściowy poziom wirerii od 5,8 do 10,8 log₁₀ IU/ml lub od 5,9 do 6 kopii/ml x10⁽⁻⁶⁾, przy czym w 7 badaniach nie podano średnich wyjściowych poziomów wirerii. Odsetek osób z marskością wahał się od 0% do 61%. (Tabela 33).

Wszystkie 13 badań porównujących terapię standardową z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym zaprojektowano, jako randomizowane próby kliniczne. W 1 publikacji (PROVE-2) nie przedstawiono opisu metody randomizacji, natomiast we wszystkich pozostałych był on prawidłowy. Podwójne zaślepienie raportowano w 12 pracach, a w 8 z nich przedstawiono również prawidłowy opis metody zaślepienia. [189, 195–198, 200–202] Jedno badanie (SPRINT-1) przeprowadzono metodą otwartej próby. Większość badań (10 RCT) zostało zaprojektowanych w celu wykazania różnic lub przewagi wybranych interwencji nad komparatorami (superiority) zaś

w 3 pracach nie podano informacji na temat testowanej hipotezy lub przedstawiony opis nie pozwalał na jej jednoznaczne określenie rodzaju hipotezy.

Spośród prac porównujących ze sobą różne rodzaje interferonów, w 6 badaniach zastosowano prawidłową metodę randomizacji (Fried 2002, Manns 2001, Ascione 2010, IDEAL, Neri 2006, MIST), zaś w pozostałych 5 nie przedstawiono opisu metody randomizacji. Jedno z badań (Fried 2002) przeprowadzono w reżimie podwójnego zaślepienia bez podania informacji na temat zastosowanej metody, 8 prac (Manns 2001, Napoli 2005, Ascione 2010, Berak 2014, IDEAL, Mach 2001, Neri 2006, MIST) przeprowadzono metodą otwartej próby, natomiast w jednej (Berak 2014) nie podano informacji na temat zaślepienia. W 7 badaniach testowano hipotezę zakładającą wykazanie różnic lub przewagi wybranych interwencji nad komparatorami (superiority), a w 4 pracach nie podano informacji na temat testowanej hipotezy lub przedstawiony opis nie pozwalał na jej jednoznaczne określenie rodzaju hipotezy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności w 13 pracach był odsetek pacjentów osiągających SVR24, w dwóch kolejnych badaniach (QUEST-1, QUEST-2) odsetek pacjentów osiągających SVR12. W badaniu OPERA-1 w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano zmianę poziomu HCV RNA w 4 tyg. terapii względem wartości wyjściowych, natomiast w pracy Pol 2012 prawdopodobieństwo redukcji poziom HCV RNA poniżej progu detekcji w 4 i 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia. W sześciu badaniach (Rodriguez-Torres 2013, Napoli 2005, Dogan 2013, Mach 2011, MIST oraz Yenice 2006) nie wyszczególniono pierwszorzędowego punktu końcowego w analizie skuteczności, zaś badanie PROTON zostało zaprojektowane wyłącznie w celu oceny profilu bezpieczeństwa.

Badania cechowały się bardzo zróżnicowaną wiarygodnością. Najwyższe oceny uzyskały prace porównujące PegIFN α + RBV względem terapii o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (3–5 pkt w skali Jadad). Badania ukierunkowane na porównanie różnych interferonów cechowały się niższą wiarygodnością, uzyskując w skali Jadad od 1 do 4 punktów. Do najczęstszych powodów obniżenia punktacji należały brak zaślepienia i brak informacji o utracie pacjentów z badania (Tabela 33).

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki odnalezionych badań zamieszczono poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla terapii standardowej PegIFN α + RBV

Badanie	Ramiona	TE/ TN	Genotyp 1 (% pts)	N	Wiek, średnia	Mężczyźni [%pts]	Średnia wiremia [\log_{10} IU/ml]	Marskość [% pts]	Randomizacja (metoda)	Zaślepienie (metoda)	Hipoteza	J	Sponsor
Badania dla porównania PegIFNα + RBV vs TVR + PegIFNα + RBV													
ADVANCE [203]	PR48(α 2a)			361		58	6,3	6					Vertex Pharmaceu ticals; T botec
	T12PR24/48(α 2a)	TN	100%	363	49 ^a	59	6,3	6	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	<i>Superiority</i>	5/5	
	T8PR24/48(α 2a)			364		58	6,3	7					
PROVE-1 [201]	PR48(α 2a)			75	49 ^a	57	6,7						Vertex Pharmaceu ticals
	T12PR24(α 2a)	TN	100%	79	49 ^a	68	6,5	0	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	<i>Superiority</i>	5/5	
	T12PR48(α 2a)			79	50 ^a	61	6,5						
	T12PR12(α 2a)			17	49 ^a	71	6,6						
PROVE-2 [204]	PR48(α 2a)			82	45 ^a	56	6,4	0					Vertex Pharmaceu ticals
	T12PR24(α 2a)	TN	100	81	46 ^a	67	6,5	0	TAK (prawidłowa)	TAK (bd)	<i>Superiority</i>	4/5	
	T12PR12(α 2a)			82	44 ^a	60	6,4	0					
	T12P12(α 2a)			78	45 ^a	56	6,3	1					

Badanie	Ramiona	TE/ TN	Genotyp 1 (% pts)	N	Wiek, średnia	Mężczyźni [%pts]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]	Marskość [% pts]	Randomizacja (metoda)	Zaślepienie (metoda)	Hipoteza	J	Sponsor
Badania dla porównania PegIFNα + RBV vs BOC + PegIFNα + RBV													
(SPRINT-1) [205]	PR48(α2b)			104	48	67	6,5	8	TAK (prawidłowa)	NIE (n/d)	Superiority	3/5	Merck Sharp & Dohme Corp
	PR4/PRB24(α2b)			103	48	50	6,5	7					
	PR4/PRB44(α2b)	TN	100%	103	48	56	6,5	6					
	PRB28(α2b)			107	46	59	6,6	7					
	PRB48(α2b)			103	47	61	6,5	9					
	PRB48(α2b)	TN	100%	16	50	56	6,4	0					
	PR _{L,D} B48(α2b)			59	49	69	6,5	7					
SPRINT-2 [206]	PR48(α2b)			363	49	57		4	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	Superiority	5/5	Schering- Plough
	PR4/PRB24/PR20(α2b)	TN	100%	368	50	62	bd	4					
	PR4/PRB44(α2b)			366	49	60		7					
Badania dla porównania PegIFNα + RBV vs SMV + PegIFNα + RBV													
QUEST-1 [193]	PR48(α2a)			130	48 ^a	57		13	TAK (prawidłowa)	TAK (bd)	Superiority	4/5	Janssen
	SiPR12 + PR12/36(α2a)	TN	100%	264	48 ^a	56	bd	12					
QUEST-2 [194]	PR48(α2a/b)			134	47 ^a	57		11	TAK (prawidłowa)	TAK (bd)	Superiority	4/5	Janssen Infectious Diseases- Diagnostic
	SiPR12 + PR12/36(α2a/b)	TN	100%	257	46 ^a	54	bd	7					
PILLAR [195]	PR48(α2a)			77	45 ^a	51	6,4		TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	Superiority	5/5	Janssen Research & Developme nt
	Si ₇₅ PR12 + PR36(α2a)	TN	100%	78	47 ^a	51	6,5	0					
	Si ₇₅ PR24 + PR24(α2a)			75	46 ^a	63	6,5						

Badanie	Ramiona	TE/ TN	Genotyp 1 (% pts)	N	Wiek, średnia	Mężczyźni [%pts]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]	Marskość [% pts]	Randomizacja (metoda)	Zaślepienie (metoda)	Hipoteza	J	Sponsor
	Si ₁₅₀ PR12 + PR36(α2 a)			77	47 ^a	56	6,5						
	Si ₁₅₀ PR24 + PR24(α2 a)			79	47 ^a	56	6,6	1					
OPERA-1 [196]	PR48(α2a)		92%	13	45 ^a	77	6,6 ^a	54	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	niejasne	5/5	T botec Pharmaceu ticals
	Si ₂₅ 4PR24/48(α2a)			18	52 ^a	72	6,7 ^a	61					
	Si ₇₅ 4PR24/48(α2a)	TN		19	47 ^a	58	6,4 ^a	47					
	PR24/48(α2a)			6	45 ^a	83	6,4 ^a	33					
	Si ₂₀₀ 4PR24/48(α2a)		100%	18	47 ^a	56	6,6 ^a	17					
	PR24/48(α2a)			9	47 ^a	100	6,4 ^a	56					
	Si ₇₅ 4PR24/48(α2a)			9	53 ^a	67	6,9 ^a	56					
	Si ₁₅₀ 4PR24/48(α2a)	TE		9	56 ^a	89	6,9 ^a	56					
	Si ₂₀₀ 4PR24/48(α2a)			10	56 ^a	80	6,9 ^a	60					
Badania dla porównania PegIFNα + RBV vs SBV + PegIFNα + RBV													
PROTON [207]	PR48(α2a)			26	49	73	6,5		TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	Superiority	5/5	Gilead Sciences
	S ₂₀₀ PR12 + PR12/36(α2a)	TN	100%	48	48	69	6,5	0					
	S ₄₀₀ PR12 + PR12/36(α2a)			48	51	45	6,4						
Rodriguez- Torres 2013 [208]	PR48(α2a)			14	47	79	6,5		TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	bd	5/5	Gilead Sciences
	S ₁₀₀ PR4 + PR44(α2a)	TN	100%	16	44	69	6,6	0					
	S ₂₀₀ PR4 + PR44(α2a)			18	44	56	6,3						
	S ₄₀₀ PR4 + PR44(α2a)			15	45	73	6,5						

Badanie	Ramiona	TE/ TN	Genotyp 1 (% pts)	N	Wiek, średnia	Mężczyźni [%pts]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]	Marskość [% pts]	Randomizacja (metoda)	Zaślepienie (metoda)	Hipoteza	J	Sponsor
Badania dla porównania PegIFNα + RBV vs DTV + PegIFNα + RBV													
Hezode 2014 [199]	PR48(α2a)		92%	78	51 ^a	71	6,4	10					
	D ₂₀ PR12 + D ₂₀ PR12/ PR12(α2a)	TN	93%	159	51 ^a	67	6,5	8	TAK (prawidłowa)	TAK (bd)	Superiority	4/5	Bristol- Myers Squ bb
	D ₆₀ PR12 + D ₆₀ PR12/ PR12(α2a)		92%	158	50 ^a	65	6,5	5					
Pol 2012 [200]	PR48(α2a)			12	50 ^a	67	6,7						
	D ₃ PR48(α2a)	TN	100%	12	52 ^a	75	6,3	0	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	niejasne	5/5	Bristol- Myers Squ bb
	D ₁₀ PR48(α2a)			12	51 ^a	67	6,4						
	D ₆₀ PR48(α2a)			12	51 ^a	58	6,5						
Badania dla porównania PegIFNα + RBV vs rIFN + RBV													
Fried 2002 [209]	PR48(α2a)	TN	66%	453	43	72	6 (7,3) kopii/ml x10 ⁽⁻⁶⁾	12	TAK (prawidłowa)	TAK (bd)	Superiority	4/5	Hoffmann- LaRoche, University of North Carolina
	rIFN48(α2b)		64%	444	42	73	6 (7,3) kopii/ml x10 ⁽⁻⁶⁾	12					

Badanie	Ramiona	TE/ TN	Genotyp 1 (% pts)	N	Wiek, średnia	Mężczyźni [%pts]	Średnia wiremia [\log_{10} IU/ml]	Marskość [% pts]	Randomizacja (metoda)	Zaślepienie (metoda)	Hipoteza	J	Sponsor
	P48(α 2a)		64%	224	42	67	5,9 (7,4) kopii/ml $\times 10^{(-6)}$	15					
	PR48(α 2b)		68%	511	43	63							
Manns 2001 [210]	PR4 + P _{LD} R44(α 2b)	TN	68%	514	44	67	bd	bd	TAK (prawidłowa)	NIE (n/d)	<i>Superiority</i>	2/5	Schering Plough
	rIR48(α 2b)		68%	505	43	67							
Badania dla porównania PegIFNα + RBV vs leukocyтары IFNα + RBV													
	PR48(α 2b) ^p		66%	32	45	72							Ministero Dell Universita e della Ricerca Scientifica e Technologi ca, Rome, Italiy
Napoli 2005 [178]	IR48 ^b	TN	59%	32	46	69	bd	bd	TAK (bd)	NIE (n/d)	<i>Superiority</i>	1/5	

Badanie	Ramiona	TE/ TN	Genotyp 1 (% pts)	N	Wiek, średnia	Mężczyźni [%pts]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]	Marskość [% pts]	Randomizacja (metoda)	Zaślepienie (metoda)	Hipoteza	J	Sponsor
Badania dla porównania PegIFNα2a vs PegIFNα2b													
Ascione 2010 [211]	PR48(α2a) ^p	TN	56%	160	51	51	5,8 (bd) ^a	21	TAK (prawidłowa)	NIE (n/d)	<i>Superiority</i>	2/5	niezależny
	PR48(α2b) ^p		58%	160	49	59	5,8 (bd) ^a	16					
Dogan 2013 [182]	PR48(α2a)	TN	100%	35	56	57	6,4	19	TAK (bd)	bd	bd	1/5	bd
	PR48(α2b)			43	57	35	6,5	5					
Berak 2014 [183]	PR48(α2a)	TN	100%	101	44 ^a	52	8,5	bd	TAK (bd)	NIE (n/d)	<i>Superiority</i>	2/5	Woj. Szpital Zakaźny w W-wie
	PR48(α2b)			111	44 ^a	62	10,8						
IDEAL [154]	PR48(α2a)	TN	100%	1035	48	59	6,3	bd	TAK (prawidłowa)	NIE (nd)	<i>Superiority</i>	2/5	Schering- Plough
	PR48(α2b)			1019	48	60	6,3						
	P _{LD} R48(α2b)			1016	48	60	6,3						
Mach 2011 [212]	PR48(α2b)	bd	100%	122	44	60	6,5 (bd)	bd	TAK (bd)	NIE (n/d)	bd	1/5	NFZ
	PR48(α2a)			138	45	58	6,6 (bd)						

Badanie	Ramiona	TE/ TN	Genotyp 1 (% pts)	N	Wiek, średnia	Mężczyźni [%pts]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]	Marskość [% pts]	Randomizacja (metoda)	Zaślepienie (metoda)	Hipoteza	J	Sponsor
Neri 2006 [213]	PR48(α2a)	TN	100%	93	50	58	bd	bd	TAK (prawidłowa)	NIE (n/d)	bd	2/5	bd
	PR48(α2b)			93	49	60							
	PR48(α2a) ^p		43%	212	52	60	6,4 (bd)	20					
MIST [214, 215]		TN							TAK (prawidłowa)	NIE (n/d)	Superiority	3/5	niezależny
	PR48(α2b) ^p		40%	219	53	55	6,3 (bd)	18					
Yenice 2006 [216]	PR48(α2a)	TN	100%	37	50	35	bd	bd	TAK (bd)	bd	bd	2/5	bd
	PR48(α2b)			37	51	27							

LD (low dose) – niższa dawka

a) Mediana.

b) terapii uzależniony od genotypu wirusa, pacjenci z GT2/3 leczeni 24 tygodni

5.4. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla BOC i TVR (zapytanie kliniczne III)

W wyniku przeszukania systematycznego zidentyfikowano łącznie 12 badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na proteazach wirusowych I generacji, w tym:

- 8 badań dla TVR [189, 191, 201, 217–221],
- 4 badania dla BOC [205, 206, 222, 223],

Większość odnalezionych badań klinicznych dotyczących TVR i BOC to wieloośrodkowe próby kliniczne, z których wszystkie sponsorowane były przez przemysł farmaceutyczny.

W 2 pracach dotyczących BOC (SPRINT-1, SPRINT-2) oraz w 5 badaniach oceniających TVR (ADVANCE, Marcellin 2011, OPTIMIZE, PROVE-1 oraz PROVE-2) populację docelową stanowili pacjenci nowozdiagnozowani, zaś populację chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej oceniano w 2 pracach dotyczących BOC (RESPOND-2 oraz Flamm 2013) i w 3 badaniach dla TVR (ATTAIN, PROVE-3 i REALIZE). Liczebność próby w poszczególnych pracach wahała się w zakresie od 161 do 1 097. W schematach zgodnych z kryteriami włączenia do niniejszej analizy leczono ogółem 2 443 pacjentów nowozdiagnozowanych (1 503 osób TVR, 940 pacjentów BOC) oraz 1 750 chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem PegIFN α +RBV, w tym 1 293 chorych stosowało TVR oraz 457 pacjentów otrzymywało BOC. Średni wiek pacjentów wahał się w przedziale od 40 do 54 lat, odsetek mężczyzn od 50% do 72%, a średni wyjściowy poziom wirerii od 6,3 do 6,7 log₁₀ IU/ml, przy czym w 3 badaniach nie podano średnich wyjściowych poziomów wirerii. Odsetek osób z marskością wątroby mieścił się w przedziale od 0 do 15% w badaniach rekrutujących pacjentów uprzednio nieleczonych oraz od 10% do 27% w pracach oceniających reterapię po nieskuteczności wcześniejszego leczenia (Tabela 34).

Wszystkie prace oceniające BOC oraz 5 badań dla TVR zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne porównujące różne schematy z wykorzystaniem inhibitorów proteazy HCV względem terapii standardowej. W 2 pracach (OPTIMIZE, Marcellin 2011) oceniano schematy TVR różniące się pod względem długości leczenia i/lub sposobu dawkowania, zaś jedno z badań (ATTAIN) porównywało terapię TVR z SMV. Za wyjątkiem jednej pracy (PROVE-3) we wszystkich badaniach przedstawiono prawidłowy opis metody randomizacji. Podwójne zaślepienie zastosowano w 9 pracach, przy czym tylko w ośmiu z nich przedstawiono prawidłowy opis metody zaślepienia. Pozostałe 3 badania przeprowadzono metodą otwartej próby. Badania cechowały wysoką lub bardzo wysoką wiarygodnością w skali Jadad (Tabela 34). Pierwszorzędowym punktem końcowym we wszystkich pracach był odsetek pacjentów osiągający SVR24.

Wszystkie prace dotyczące BOC oraz w 5 badań dla TVR zostało zaprojektowanych w celu wykazania przewagi schematów leczenia trójlekowego nad terapią standardową. Badania OPTIMIZE i ATTAIN zaprojektowano w celu wykazania równoważności (*noninferiority*) terapii trójlekowej względem terapii standardowej. W pracy Marcellin 2001 nie podano informacji na temat testowanej hipotezy badawczej.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki odnalezionych badań zamieszczono poniżej (Tabela 34).

Tabela 34.
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla BOC i TVR

Badanie	Ramiona	TE/ TN	Genotyp 1 (% pts)	N	Wiek, średnia	Mężczyźni [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]	Marskość [%]	Randomizacja (metoda)	Zasłepienie (metoda)	Hipoteza	J	Sponsor
Badania dla porównania BOC + PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV													
(SPRINT-1) [205]	PR48(α2b)			104	48	67	6,5	8					
	PR4/PRB24(α2b)			103	48	50	6,5	7					
	PR4/PRB44(α2b)	TN	100%	103	48	56	6,5	6	TAK (prawidłowa)	NIE (n/d)	Superiority	3/5	Merck Sharp & Dohme Corp
	PRB28(α2b)			107	46	59	6,6	7					
	PRB48(α2b)			103	47	61	6,5	9					
	PRB48(α2b)	TN	100%	16	50	56	6,4	0					
	PR _{Lb} B48(α2b)			59	49	69	6,5	7					
SPRINT-2 [206]	PR48(α2b)			363	49	57		4					
PR4/PRB24/PR20(α2b)	TN	100%	368	50	62	bd	4	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	Superiority	5/5	Schering- Plough	
	PR4/PRB44(α2b)			366	49	60		7					
Flamm 2013 [222]	PR48(α2a)			67	54	64		13					
	PR4/PRB44(α2a)	TE	100%	134	52	72	bd	18	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	Superiority	5/5	Schering- Plough
RESPOND-2 [223]	PR48(α2b)			80	53	72		12					
	PR4/PRB32/PR12(α2b)	TE	100%	162	53	60	bd	10	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	Superiority	5/5	Schering- Plough
	PR4/PRB44(α2b)			161	52	70		14					
Badania dla porównania TVR + PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV													
ADVANCE [203]	PR48(α2a)			361		58	6,3	6					
	T12PR24/48(α2a)	TN	100%	363	49 ^a	59	6,3	6	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	Superiority	5/5	Vertex Pharmace uticals; Tibotec
	T8PR24/48(α2a)			364		58	6,3	7					
PROVE-1	PR48(α2a)	TN	100%	75	49 ^a	57	6,7	0	TAK	TAK	Superiority	5/5	Vertex

Badanie	Ramiona	TE/ TN	Genotyp 1 (% pts)	N	Wiek, średnia	Mężczyźni [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]	Marskość [%]	Randomizacja (metoda)	Zaślepienie (metoda)	Hipoteza	J	Sponsor
[201]	T12PR24(α2a)			79	49 ^a	68	6,5		(prawidłowa)	(prawidłowa)			Pharmaceuticals
	T12PR48(α2a)			79	50 ^a	61	6,5						
	T12PR12(α2a)			17	49 ^a	71	6,6						
PROVE-2 [204]	PR48(α2a)			82	45 ^a	56	6,4	0					Vertex Pharmaceuticals
	T12PR24(α2a)	TN	100%	81	46 ^a	67	6,5	0	TAK (prawidłowa)	TAK (bd)	Superiority	4/5	
	T12PR12(α2a)			82	44 ^a	60	6,4	0					
	T12P12(α2a)			78	45 ^a	56	6,3	1					
PROVE-3 [217]	PR48(α2a)			114	50 ^a	67	6,6	11					Vertex Pharmaceuticals
	T12PR24(α2a)	TE	100%	115	51 ^a	68	6,7	17	TAK (bd)	TAK (prawidłowa)	Superiority	4/5	
	T24PR48(α2a)			113	52 ^a	71	6,7	18					
	T24P24(α2a)			111	53 ^a	65	6,7	20					
REALIZE [218]	PR48(α2a)			132	50	67	6,6	23					T botec & Vertex Pharmaceuticals
	T12PR48(α2a)	TE	100%	266	51	69	6,6	27	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	Superiority	5/5	
	PR4T12PR44(α2a)			264	51	72	6,6	25					
Badania dla porównania schematów leczenia TVR różniących się pod względem długości leczenia i/lub sposobu dawkowania													
Marcellin 2011 [219]	T12PR24/48 (q8h α2a)			40	46,5 ^a	50	6,4 (bd)	3					Janssen Pharmaceuticals I Vertex Pharmaceuticals Inc.
	T12PR24/48 (q8h α2b)	TN	100%	42	45,5 ^a	48	6,7 (bd)	2	TAK (prawidłowa)	NIE (n/d)	bd	3/5	
	T12PR24/48 (q12h α2a)			40	40 ^a	53	6,5 (bd)	0					
	T12PR24/48 (q12h α2b)			39	49 ^a	49	6,7 (bd)	5					
OPTIMIZE [220]	T12PR24/48 (q8h α2a)			371	48	63	6,5 (0,7)	13					Janssen Pharmaceuticals I Vertex Pharmaceuticals
	T12PR24/48 (q12h α2a)	TN	100%	369	48	57	6,5 (0,7)	15	TAK (prawidłowa)	NIE (n/d)	Noninferiority	3/5	

Badanie	Ramiona	TE/ TN	Genotyp 1 (% pts)	N	Wiek, średnia	Mężczyźni [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]	Marskość [%]	Randomizacja (metoda)	Zaślepienie (metoda)	Hipoteza	J	Sponsor
Inc.													
Badania dla porównania TVR z SMV													
ATTAIN [221]	Si12PR48(α2a)	TE	100%	379	50 ^a	64	6,6	23	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	<i>Noninferiority</i>	5/5	Janssen Research and Developm ent
	TVR12PR48(α2a)			384	52 ^a	58	6,6	20					

a) Mediana.

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

6.1. Skuteczność wirusologiczna leku Harvoni

6.1.1. Pacjenci dotychczas nieleczeni

Populacja ogólna bez względu na genotyp IL 28B

W badaniach rekrutujących dotychczas nieleczonych pacjentów oceniano preparat Harvoni podawany w sześciu różnych schematach leczenia o całkowitym czasie trwania terapii od 8 do 24 tygodni, przy czym dla każdego okresu analizowano interwencje w skojarzeniu z oraz bez rybawiryny.

Skumulowane prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej mierzonej po 12 tyg. leczenia (SVR12) wynosiło 94%, 97% oraz 98–99%, odpowiednio w przypadku terapii trwającej 8, 12 oraz 24 tygodnie. W żadnym ze schematów dodanie RBV nie powodowało znaczącego wzrostu skuteczności w porównaniu do analogicznego schematu bez RBV.

Szybką odpowiedź wirusologiczną (RVR) w trakcie terapii zaobserwowano u 98–100% pacjentów. Niepowodzenie terapeutyczne w trakcie terapii raportowano u jednego pacjenta leczonego preparatem Harvoni przez 24 tygodnie bez RBV, u którego stwierdzono wystąpienie przełomu wirusologicznego. Nawrót choroby raportowano u 4–5% osób leczonych przez 8 tygodni oraz u pojedynczych pacjentów leczonych według schematów obejmujących podawanie preparatu Harvoni bez RBV przez 12 i 24 tygodnie. Szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności SBV w zależności od schematu prezentuje Tabela 35 oraz Rysunek 6.

Tabela 35.

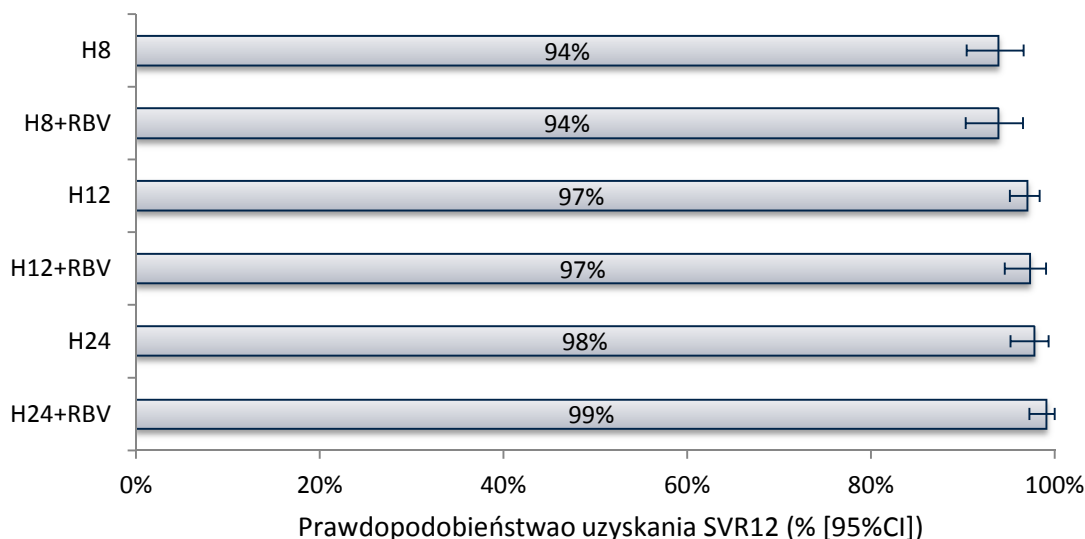
Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu preparatu Harvoni u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT1 HCV

Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)					
			H8	H8+RBV	H12	H12+RBV	H24	H24+RBV
SVR12								
ION-1	III	Marskość (16%)	n/d	n/d	211/214 (99)	211/217 (97)	212/217 (98)	215/217 (99)
ION-3	III	Marskość (0%)	202/215 (94)	201/216 (93)	206/216 (95)	n/d	n/d	n/d
LONESTAR	II	Marskość (0%)	19/20 (95)	21/21 (100)	18/19 (95)	n/d	n/d	n/d
Metaanaliza, proporcja [CI95%]			0,94 [0,90; 0,97]	0,94 [0,90; 0,97]	0,97 [0,95; 0,98]	0,97 [0,95; 0,99]	0,98 [0,95; 0,99]	0,99 [0,97; 1,00]
Test heterogeniczności			(p = 0,902) I ² = 0%	(p = 0,149) I ² = 52%	(p = 0,103) I ² = 56%	(p = ND) I ² = ND	(p = ND) I ² = ND	(p = ND) I ² = ND

Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)					
			H8	H8+RBV	H12	H12+RBV	H24	H24+RBV
RVR								
ION-1	III	Marskość (16%)	n/d	n/d	213/214 (100)	215/217 (99)	216/217 (100)	217/217 (100)
ION-3	III	Marskość (0%)	215/215 (100)	211/216 (98)	216/216 (100)	n/d	n/d	n/d
LONESTAR	II	Marskość (0%)	20/20 (100)	21/21 (100)	19/19 (100)	n/d	n/d	n/d
Metaanaliza, proporcja [CI95%]			1,00 [0,99; 1,00]	0,98 [0,95; 0,99]	1,00 [0,99; 1,00]	0,99 [0,97; 1,00]	1,00 [0,98; 1,00]	1,00 [0,99; 1,00]
Test heterogeniczności			(p = 0,511) I ² = 0%	(p = 0,644) I ² = 0%	(p = 0,539) I ² = 0%	(p = ND) I ² = ND	(p = ND) I ² = ND	(p = ND) I ² = ND
Niepowodzenie terapeutyczne w trakcie leczenia^a								
ION-1	III	Marskość (16%)	n/d	n/d	0/214 (0)	0/217 (0)	1/217 (<1) ^b	0/217 (0)
ION-3	III	Marskość (0%)	0/215 (0)	0/216 (0)	0/216 (0)	n/d	n/d	n/d
LONESTAR	II	Marskość (0%)	0/20 (0)	0/21 (0)	0/19 (0)	n/d	n/d	n/d
Metaanaliza, proporcja [CI95%]			0,00 [0,00; 0,01]	0,00 [0,00; 0,01]	0,00 [0,00; 0,01]	0,00 [0,00; 0,01]	0,00 [0,00; 0,02]	0,00 [0,00; 0,01]
Test heterogeniczności			(p = 0,511) I ² = 0%	(p = 0,516) I ² = 0%	(p = 0,794) I ² = 0%	(p = ND) I ² = ND	(p = ND) I ² = ND	(p = ND) I ² = ND
Nawrót choroby								
ION-1	III	Marskość (16%)	n/d	n/d	1/214 (<1)	0/217 (0)	1/217 (<1)	0/217 (0)
ION-3	III	Marskość (0%)	11/215 (5)	9/216 (4)	3/216 (1)	n/d	n/d	n/d
LONESTAR	II	Marskość (0%)	1/20 (5)	0/21 (0)	0/19 (0)	n/d	n/d	n/d
Metaanaliza, proporcja [CI95%]			0,05 [0,03; 0,09]	0,04 [0,02; 0,07]	0,01 [0,00; 0,02]	0,00 [0,00; 0,01]	0,00 [0,00; 0,02]	0,00 [0,00; 0,01]
Test heterogeniczności			(p = 0,768) I ² = 0%	(p = 0,383) I ² = 0%	(p = 0,650) I ² = 0%	(p = ND) I ² = ND	(p = ND) I ² = ND	(p = ND) I ² = ND

Rysunek 6.

Wyniki analizy klinicznej dotyczące SVR12 dla preparatu Harvoni w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych genotypem 1 HCV

**Subpopulacja pacjentów z genotypem TT IL 28B**

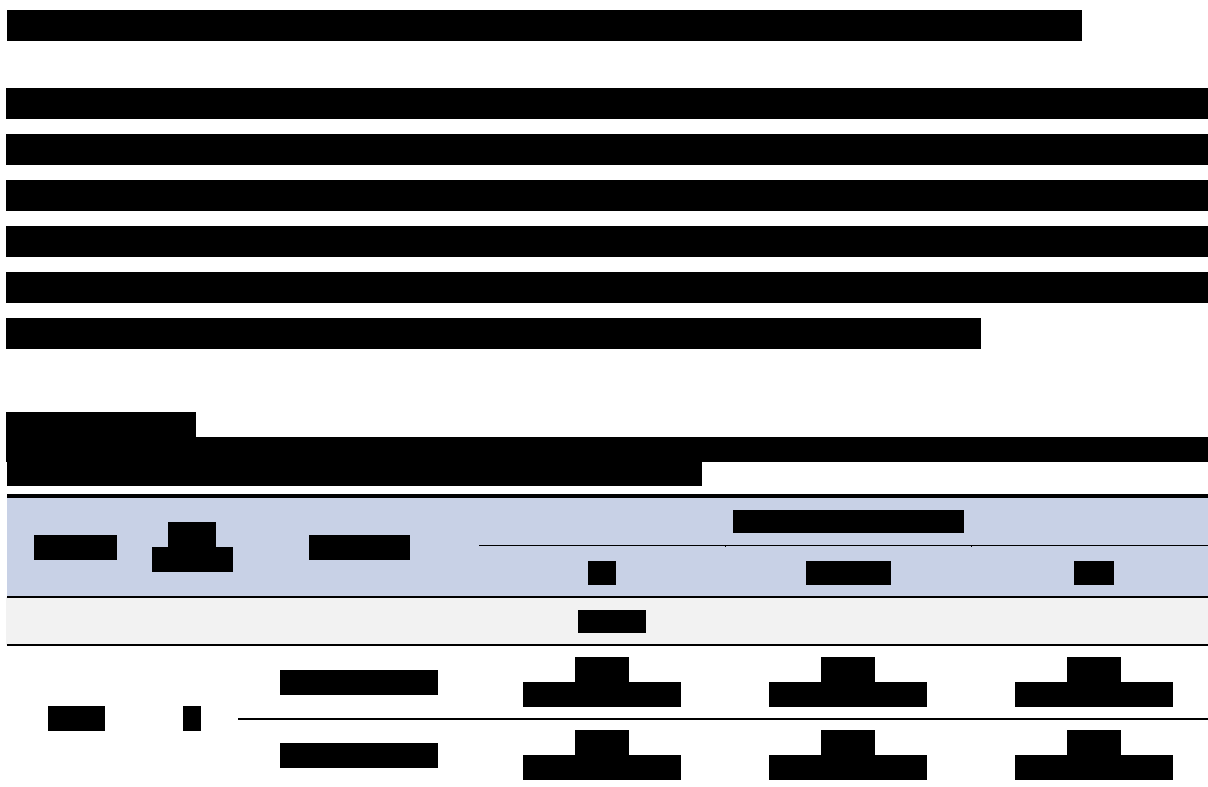
Wyniki analizy skuteczności w podgrupie pacjentów z genotypem TT IL 28B raportowano w dwóch badaniach III fazy i jednym badaniu II fazy rekrutujących dotychczas nieleczonych pacjentów. Preparat Harvoni oceniano w sześciu różnych schematach leczenia o całkowitym czasie trwania terapii od 8 do 24 tygodni, przy czym dla każdego z nich badaną interwencję stosowano w skojarzeniu z lub bez RBV.

W populacji pacjentów z genotypem TT IL 28B prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 12 tyg. leczenia (SVR12) wynosiło: 87–92%, 96–100% oraz 98–100% odpowiednio dla cykli leczenia o długości 8, 12 oraz 24 tygodni (Tabela 36).

Tabela 36.

Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu preparatu Harvoni u pacjentów zakażonych GT1 HCV dotychczas nieleczonych z genotypem TT IL 28B

Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)					
			H8	H8+RBV	H12	H12+RBV	H24	H24+RBV
SVR12								
ION-1	III	Marskość (16%)	n/d	n/d	45/46 (98)	34/34 (100)	43/44 (98)	32/32 (100)
ION-3	III	Marskość (0%)	36/39 (92)	24/28 (86)	34/36 (94)	n/d	n/d	n/d
LONESTAR	II	Marskość (0%)	n/d	3/3 (100)	n/d	n/d	n/d	n/d
Metaanaliza, proporcja [CI95%]			0,92 [0,81; 0,99]	0,87 [0,72; 0,97]	0,96 [0,90; 0,99]	1,00 [0,95; 1,00]	0,98 [0,91; 0,98]	1,00 [0,95; 1,00]
Test heterogeniczności			(p = ND) I² = ND	(p = 0,615) I² = 0%	(p = 0,444) I² = 0%	(p = ND) I² = ND	(p = ND) I² = ND	(p = ND) I² = ND



6.1.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej

W badaniach rekrutujących chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej z wykorzystaniem PegIFN i RBV oceniano preparat Harvoni podawany w czterech schematach leczenia trwających 12 lub 24 tygodnie, a dla każdego okresu interwencji oceniano terapię w skojarzeniu z jak i bez RBV.

Skumulowane prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR12) w przypadku terapii 12-tygodniowej wynosiło 85% i 96%, odpowiednio u osób otrzymujących ocenianą interwencję bez i w skojarzeniu z RBV. Stwierdzono wysoki poziom heterogeniczności pomiędzy badaniami oceniającymi 12-tygodniowy schemat bez RBV, czego przyczyną najpewniej była różnica w odsetku osób z marskością wątroby w badaniach włączonych do poszczególnych prac. W badaniu (ION-2) dotyczącym populacji mieszanej (z i bez marskości wątroby) 93% chorych uzyskało SVR12, zaś w pracy (ELECTRON) przeprowadzonej wyłącznie u pacjentów z marskością oraz z całkowitą nieskutecznością uprzedniej terapii, odsetek ten był znacznie niższy (70%).

W przypadku terapii 24-tygodniowej odsetek osób uzyskujących SVR12 wynosił 100% w ramieniu bez RBV oraz 98% w grupie otrzymujących interwencję badaną w skojarzeniu z RBV. U wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu ION-2, którzy uzyskali SVR12, nie stwierdzono wirerii również po 24 tygodniach od zakończenia terapii (SVR24).

Dane dotyczące RVR raportowano jedynie dla terapii trwającej 12 tygodni, a prawdopodobieństwo jej wystąpienia wynosiło 80% w przypadku schematów bez RBV oraz 67% w skojarzeniu z RBV. Zanik

wiremii w momencie zakończenia leczenia raportowano jedynie dla schematów trwających 12 tygodni w skojarzeniu z RBV oraz u pacjentów leczonych przez 24 tygodnie bez RBV i w obu przypadkach stwierdzono go u wszystkich badanych. Przypadki nawrotu choroby stwierdzono jedynie w grupach otrzymujących terapię 12-tygodniową, zdarzenia te odnotowano u 8% chorych leczonych bez RBV oraz u 4% pacjentów otrzymujących preparat Harvoni w skojarzeniu z RBV.

Szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności SBV w zależności od schematu prezentuje Tabela 38 oraz Rysunek 7.

Tabela 38.

Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu preparatu Harvoni u pacjentów po nieskuteczności wcześniejszej terapii standardowej (PegIFN α +RBV) zakażonych GT1 HCV

Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)			
			H12	H12+RBV	H24	H24+RBV
SVR12						
ION-2	III	Marskość (20%)	40/43 (93)	45/47 (96)	58/58 (100)	58/59 (98)
ELECTRON	II	Marskość (100%)	7/10 (70)	9/9 (100)	n/d	n/d
<i>Metaanaliza, proporcja [CI95%]</i>			0,85 [0,57; 1,00]	0,96 [0,89; 1,00]	1,00 [0,97; 1,00]	0,98 [0,93; 0,99]
<i>Test heterogeniczności</i>			(p = 0,069) I² = 70%	(p = 0,701) I² = 0%	(p = ND) I² = ND	(p = ND) I² = ND
RVR						
ELECTRON	II	Marskość (100%)	8/10 (80)	6/9 (67)	n/d	n/d
<i>Metaanaliza, proporcja [CI95%]</i>			0,80 [0,49; 0,99]	0,67 [0,32; 0,94]	ND	ND
<i>Test heterogeniczności</i>			(p = ND) I² = ND	(p = ND) I² = ND	ND	ND
EOT						
ION-2	III	Marskość (20%)	n/d	47/47 (100)	59/59 (100)	n/d
<i>Metaanaliza, proporcja [CI95%]</i>			ND	1,00 [0,96; 1,00]	1,00 [0,97; 1,00]	ND
<i>Test heterogeniczności</i>				(p = ND) I² = ND	(p = ND) I² = ND	
Niepowodzenie terapeutyczne w trakcie leczenia (w tym przełom wirusologiczny)						
ION-2	III	Marskość (20%)	0/43 (0)	0/47 (0)	0/59 (0)	n/d ^a
ELECTRON	II	Marskość (100%)	0/10 (0)	0/9 (0)	n/d	n/d
<i>Metaanaliza, proporcja [CI95%]</i>			0,00 [0,00; 0,04]	0,00 [0,00; 0,04]	0,00 [0,00; 0,03]	ND
<i>Test heterogeniczności</i>			(p = 0,652) I² = 0%	(p = 0,619) I² = 0%	(p = ND) I² = ND	
Nawrót choroby						
ION-2	III	Marskość (20%)	3/43 (7)	2/47 (4)	0/59 (0)	0/60 (0)
ELECTRON	II	Marskość (100%)	1/10 (30)	0/9 (0)	n/d	n/d

Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)			
			H12	H12+RBV	H24	H24+RBV
			0,08 [0,02; 0,17]	0,04 [0,00; 0,11]	0,00 [0,00; 0,03]	0,00 [0,00; 0,03]
			(p = 0,608) I ² = 0%	(p = 0,701) I ² = 0%	(p = ND) I ² = ND	(p = ND) I ² = ND

a) u 1 pacjenta leczonego według schematu H24+RBV wystąpił przełom wirusologiczny (1/111 (>1%)), przy czym nie podano informacji pozwalających na określenie rodzaju wcześniejszej terapii

6.1.3. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR

W badaniach rekrutujących chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii trójlekowej z wykorzystaniem BOC i TVR stosowano preparat Harvoni w czterech schematach leczenia trwających 12 lub 24 tygodnie, przy czym dla każdego okresu interwencji oceniano zarówno schematy w skojarzeniu z RBV, jak również bez RBV.

Skumulowany odsetek trwałych odpowiedzi wirusologicznych (SVR12) w przypadku 12-tygodniowego cyklu leczenia wynosił 94% i 97% odpowiednio w ramionach bez RBV i w skojarzeniu z RBV. U chorych poddanych 24-tygodniowemu cyklowi leczenia prawdopodobieństwo uzyskania SVR wynosiło 97% i 100%, odpowiednio w grupach stosujących schematy bez RBV i w skojarzeniu z RBV. U wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu ION-2, którzy uzyskali SVR12, nie stwierdzono wirerii również po 24 tygodniach od zakończenia terapii (SVR24).

Odsetek osób uzyskujących RVR wynosił 98% w przypadku schematów 12-tygodniowych oraz 97% schematów grupie leczonych przez 24 tygodnie bez RBV. Zanik wirerii w momencie zakończenia leczenia stwierdzono u wszystkich leczonych przez 12 tygodni oraz u pacjentów leczonych przez 24 tygodnie bez RBV. Nawrót choroby w grupach leczonych przez 12 tygodni stwierdzono u 6% chorych leczonych bez RBV oraz u 3% pacjentów otrzymujących preparat Harvoni w skojarzeniu z RBV, natomiast w grupie pacjentów poddanych 24-tygodniowej terapii bez RBV zaobserwowano 1% nawrotów. Szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności SBV w zależności od schematu prezentuje Tabela 39 oraz Rysunek 7.

Tabela 39.

Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu preparatu Harvoni u pacjentów zakażonych GT1 HCV po nieskuteczności wcześniejszej terapii trójlekowej z wykorzystaniem BOC lub TVR

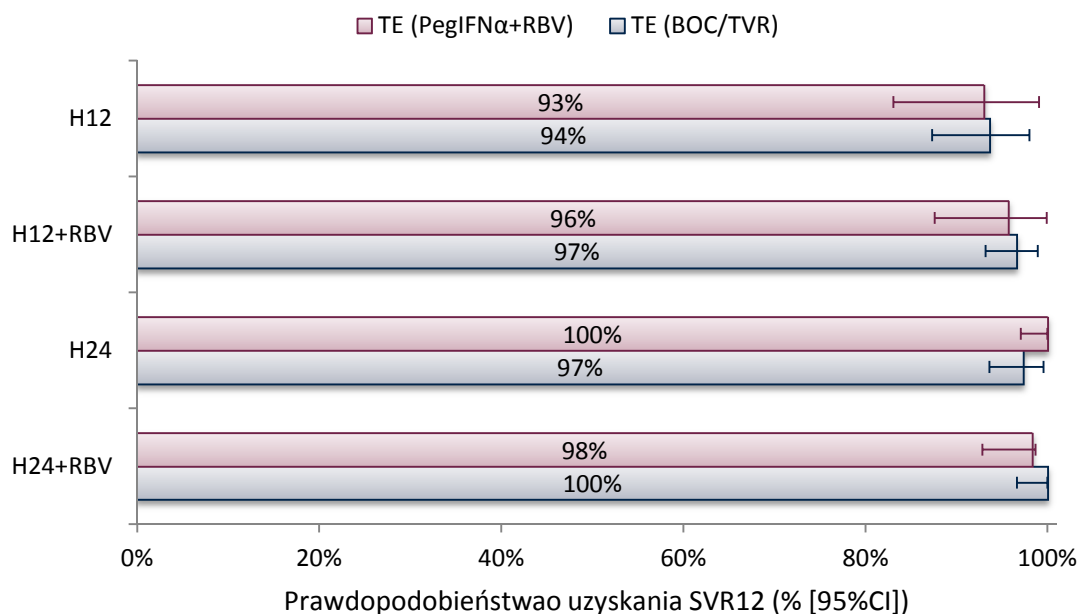
Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)			
			H12	H12+RBV	H24	H24+RBV
SVR12						
ION-2	III	Marskość (20%)	62/66 (94)	62/64 (97)	49/50 (98)	51/51 (100)
LONESTAR	II	Marskość (55%)	18/19 (95)	21/21 (100)	n/d	n/d
SIRIUS	II	Marskość (100%)	n/d	74/77 (96)	75/77 (97)	n/d

Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)			
			H12	H12+RBV	H24	H24+RBV
Metaanaliza, proporcja [CI95%]			0,94 [0,87; 0,98]	0,97 [0,93; 9,99]	0,97 [0,94; 1,00]	1,00 [0,97; 1,00]
Test heterogeniczności			(p = 0,927) I² = 0%	(p = 0,685) I² = 0%	(p = 0,919) I² = 0%	(p = ND) I² = ND
RVR						
ION-2	III	Marskość (20%)	66/66 (100)	n/d	n/d	n/d
LONESTAR	II	Marskość (55%)	18/19 (95)	21/21 (100)	n/d	n/d
SIRIUS	II	Marskość (100%)	n/d	75/77 (97)	75/77 (97)	n/d
Metaanaliza, proporcja [CI95%]			0,98 [0,89; 1,00]	0,98 [0,94; 1,00]	0,97 [0,92; 1,00]	ND
Test heterogeniczności			(p = 0,099) I² = 63%	(p = 0,556) I² = 0%	(p = ND) I² = ND	
EOT						
ION-2	III	Marskość (20%)	n/d	64/64 (100)	50/50 (100)	n/d
LONESTAR	II	Marskość (55%)	19/19 (100)	21/21 (100)	n/d	n/d
SIRIUS	II	Marskość (100%)	n/d	77/77 (100)	n/d	n/d
Metaanaliza, proporcja [CI95%]			1,00 [0,91; 1,00]	1,00 [0,98; 1,00]	1,00 [0,97; 1,00]	ND
Test heterogeniczności			(p = ND) I² = ND	(p = 0,915) I² = 0%	(p = ND) I² = ND	
Niepowodzenie terapeutyczne w trakcie leczenia (w tym przełom wirusologiczny)						
ION-2	III	Marskość (20%)	0/66 (0)	0/64 (0)	0/50 (0)	n/d ^a
LONESTAR	II	Marskość (55%)	0/19 (0)	0/21 (0)	n/d	n/d
SIRIUS	II	Marskość (100%)	n/d	0/77 (0)	0/77 (0)	n/d
Metaanaliza, proporcja [CI95%]			0,00 [0,00; 0,03]	0,00 [0,00; 0,02]	0,00 [0,00; 0,02]	ND
Test heterogeniczności			(p = 0,689) I² = 0%	(p = 0,915) I² = 0%	(p = 0,881) I² = 0%	
Nawrót choroby						
ION-2	III	Marskość (20%)	4/66 (6)	2/64 (3)	0/50 (0)	0/51 (0)
LONESTAR	II	Marskość (55%)	1/20 (5)	0/21 (0)	n/d	n/d
SIRIUS	II	Marskość (100%)	n/d	3/77 (4)	2/77 (3)	n/d
Metaanaliza, proporcja [CI95%]			0,06 [0,02; 0,13]	0,03 [0,01; 0,07]	0,01 [0,00; 0,05]	0,00 [0,00; 0,03]
Test heterogeniczności			(p = 0,968) I² = 0%	(p = 0,685) I² = 0%	(p = 0,229) I² = 31%	(p = ND) I² = ND

a) u 1 pacjenta leczonego według schematu H24+RBV wystąpił przełom wirusologiczny (1/111 (>1%)), przy czym nie podano informacji pozwalających na określenie rodzaju wcześniejszej terapii

Rysunek 7

Wyniki analizy klinicznej dotyczące SVR12 dla preparatu Harvoni w populacji pacjentów po niepowodzeniu dotychczasowego leczenia zakażonych genotypem 1 HCV



6.2. Jakość życia

Jakość życia w trakcie leczenia oraz inne parametry oceniane przez pacjentów raportowano łącznie na podstawie wyników uzyskanych w badaniach 3 fazy (ION-1, ION-2 oraz ION-3), w których chorzy przyjmowali preparat Harvoni w skojarzeniu z lub bez RBV przez okres od 8 do 24 tygodni. Do oceny omawianych punktów końcowych wykorzystano 4 kwestionariusze: SF-36 (*ang.* Short-Form-36) oceniający jakość życia związaną ze stanem zdrowia, FACIT-F (*ang.* Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) przeznaczony do oceny jakości życia i poziomu zmęczenia u pacjentów z chorobami przewlekłymi, CLDQ-HCV (*ang.*: Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV Version) zaprojektowany do oceny jakości życia u pacjentów z przewlekłym WZW C oraz WPAI:SHP (*ang.* Work Productivity and Activity Index) oceniający ograniczenia produktywności i aktywności z powodu choroby. Wszystkie kwestionariusze opierały się na numerycznych, ciągłych skalach punktowych, przy czym w przypadku trzech (SF-36, FACIT-F oraz CLDQ-HCV) dodatnia zmiana punktowa świadczyła o korzystnym efekcie terapii, natomiast w przypadku WPAI:SHP wyższa ocena świadczyła o pogorszeniu aktywności i produktywności (Tabela 40).

W porównaniu do wartości wyjściowych dla każdego ze schematów terapeutycznych obejmujących podawanie preparatu Harvoni bez RBV przez okres od 8 do 24 tygodni w trakcie leczenia stwierdzono znamienne statystycznie poprawę jakości życia ocenianą na podstawie komponenty fizycznej i umysłowej kwestionariusza SF-36, kwestionariusza FACIT-F oraz CLDQ-HCV, a także redukcję zmęczenia wg kwestionariusza FACIT-F oraz zmniejszenie stopnia upośledzenia aktywności wg

kwestionariusza WPAI:SHP. Podawanie preparatu Harvoni bez RBV w ocenie pacjentów nie wpływało na poziom ich produktywności (Tabela 40).

W ramionach, w których stosowano preparat Harvoni w skojarzeniu z RBV, w trakcie leczenia nie odnotowano znamienych statystycznie zmian w odniesieniu do parametrów ocenianych przez pacjentów, z wyjątkiem pogorszenia komponenty umysłowej SF-36, u chorych stosujących schemat H8+RBV oraz pogorszenia produktywności u pacjentów otrzymujących schemat H12+RBV.

Tabela 40.

Zmiana jakości życia oraz innych parametrów ocenianych przez pacjenta w momencie zakończenia terapii z wykorzystaniem preparatu Harvoni w porównaniu do wartości wyjściowych

Oceniana skala	Zmiana ocenianego parametru względem wartości wyjściowych (SD)					
	H8	H8 + RBV	H12	H12 + RBV	H24	H24 + RBV
SF-36 - komponenta fizyczna	1,42 (5,51)	0,69 (6,97)	1,60 (5,98)	-0,67 (6,66)	1,60 (6,59)	0,05 (6,22)
SF-36 - komponenta umysłowa	1,93 (8,43)	-3,14 (9,34)	1,42 (8,37)	-1,28 (9,45)	1,30 (9,66)	-1,42 (9,19)
FACIT-F - ocena zmęczenia	2,03 (8,61)	-1,72 (11,57)	2,27 (9,90)	-1,69 (10,91)	2,55 (10,06)	-0,56 (10,74)
FACIT-F - ocena ogólna	6,45 (17,27)	-1,73 (24,29)	6,44 (20,53)	-1,92 (23,43)	7,41 (21,62)	0,11 (23,04)
CLDQ-HCV	0,45 (0,77)	0,17 (0,91)	0,42 (0,88)	0,12 (0,92)	0,37 (0,89)	0,16 (0,94)
Obniżenie produktywności (WPAI:SHP)	-0,033 (0,174)	0,053 (0,281)	0,005 (0,200)	0,063 (0,244)	-0,050 (0,240)	0,049 (0,246)
Upośledzenie aktywności (WPAI:SHP)	-0,049 (0,228)	0,014 (0,273)	-0,041 (0,235)	0,030 (0,277)	-0,067 (0,263)	-0,001 (0,271)

Wyniki istotne statystycznie przedstawiono czcionką pogrubioną;

O wyniku korzystnym dla pacjenta świadczy dodatnia wartość zmiany w przypadku kwestionariuszy SF-36, FACIT-F, CLDQ-HCV oraz ujemna wartość zmiany w przypadku kwestionariusza WPAI:SHP

6.3. Profil bezpieczeństwa preparatu Harvoni

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o dane raportowane w badaniach RCT II (LONESTAR, ELECTRON, SIRIUS) i III fazy (ION-1, ION-2, ION-3), w których preparat Harvoni w skojarzeniu z lub bez RBV podawano przez okres od 8 do 12 tygodni (ION-1, LONESTAR) lub od 12 do 24 tygodni (ION-2, ION-3, SIRIUS). W badaniu ELECTRON analizowano jedynie 12-tygodniowe schematy leczenia w skojarzeniu z lub bez RBV.

W pierwszej kolejności, w ramach analizy bezpieczeństwa zaprezentowano wyniki porównania bezpośredniego Harvoni vs placebo uzyskane na podstawie danych zebranych w ciągu pierwszych 12 tygodni trwania badania SIRIUS. W pracy tej pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej oraz leczenia z wykorzystaniem inhibitorów proteaz wirusowych zostali losowo przydzieleni do terapii według schematów H24 lub H12 + RBV, przy czym w drugiej z grup dla zachowania zaślepienia wszyscy chorzy otrzymywali placebo przez 12 tygodni, co pozwoliło na ocenę profilu bezpieczeństwa leku Harvoni względem braku leczenia dla tego okresu interwencji (Rozdz. 6.3.1).

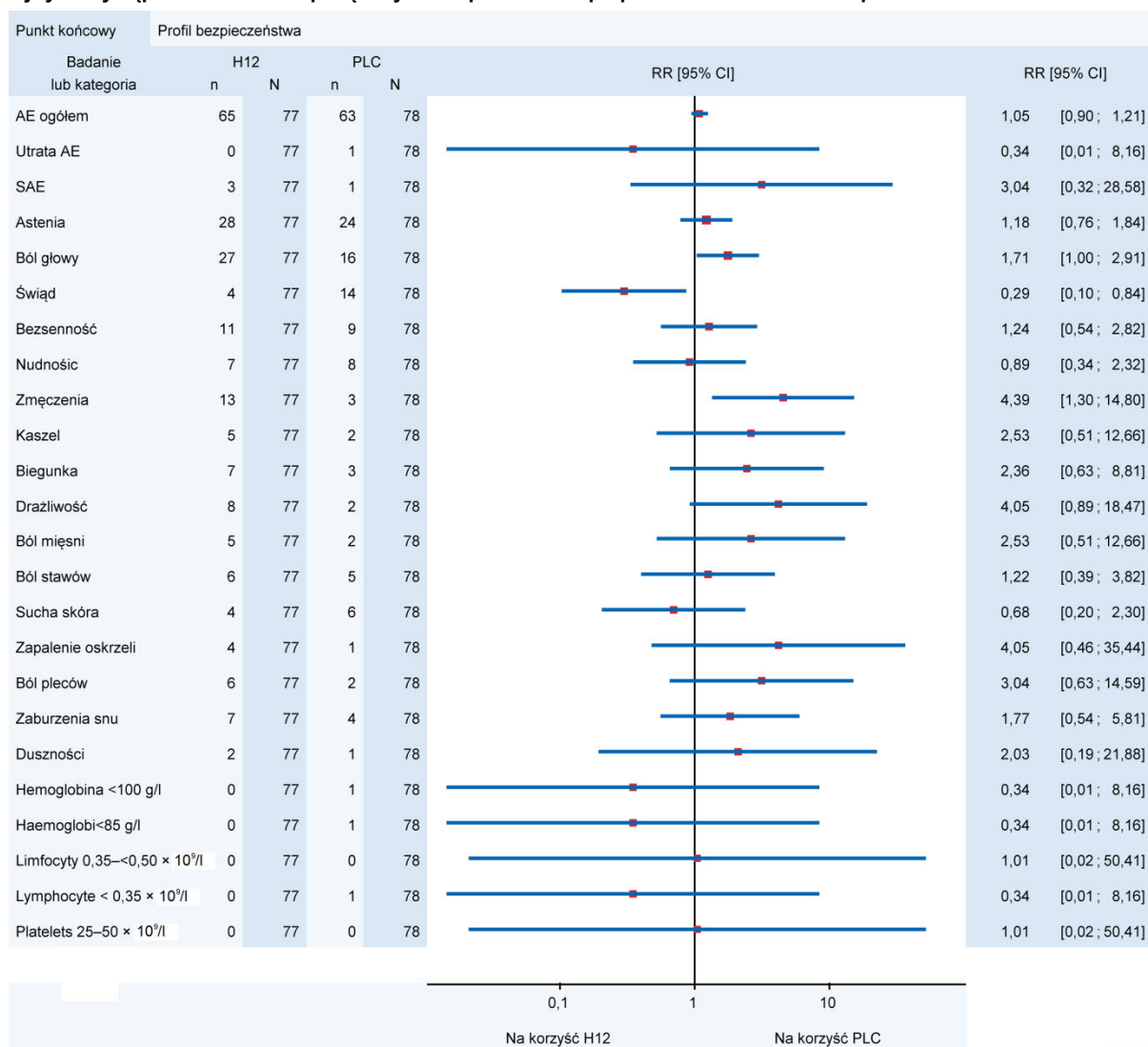
W drugiej kolejności przeprowadzono skumulowaną ocenę ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u osób leczonych preparatem Harvoni dla każdego okresu leczenia, tj.: 8, 12 i 24 tygodnie, analizując osobno schematy bez oraz w skojarzeniu z RBV (Rozdz. 6.3.2).

6.3.1. Profil bezpieczeństwa preparatu Harvoni w porównaniu z PLC

Preparat Harvoni w porównaniu z PLC nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, w tym również zdarzeń o ciężkim nasileniu oraz nie prowadzi do zwiększonego ryzyka przedwczesnego przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Analiza poszczególnych zdarzeń nie wykazała różnic pomiędzy preparatem Harvoni oraz PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia m.in.: astenii, problemów ze snem, nudności, biegunki, bólu mięśni, stawów oraz pleców, wystąpienia duszności, suchej skóry i innych. Nie stwierdzono również różnic pomiędzy ramionami badania w odniesieniu do zdarzeń hematologicznych, w tym anemii, limfocytopenii oraz małopłytkowości (Rysunek 8).

Zastosowanie preparatu Harvoni zamiast PLC w znamieny statystycznie sposób przyczyniało się do redukcji ryzyka wystąpienia świądu, co należy tłumaczyć poprawą czynności wątroby. Z kolei odsetek osób doświadczających bólów głowy oraz zmęczenia był niższy w grupie PLC (Rysunek 8).

Rysunek 8.
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dla porównania preparatu Harvoni z PLC na podstawie badania SIRIUS



6.3.2. Ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u osób leczonych preparatem Harvoni

Uśrednione ryzyko (średnia ważona liczebnością próby) wystąpienia działań niepożądanych ogółem u pacjentów leczonych bez zastosowania rybawiryiny wynosiło 66%, 70% oraz 83%, odpowiednio w przypadku terapii 8-, 12- i 24-tygodniowej. Schematy leczenia skojarzonego z RBV charakteryzowały się wyższym ryzykiem działań niepożądanych ogółem, które wynosiło od 75% u osób leczonych przez 8 tygodni do 92% u pacjentów poddanych 24-tygodniowej terapii. Podobnie, u osób leczonych preparatem Harvoni w monoterapii raportowano niższe ryzyko AE o potencjalnym związku z przyjmowaną terapią (38-51%) w porównaniu z osobami otrzymującymi terapię skojarzoną (62–78%). Odsetek osób raportujących ciężkie AE wahał się od 1,4% do 7,9% w przypadku schematów bez RBV oraz od 0,8% do 3% u osób poddanych terapii skojarzonej z RBV. Działania niepożądane stanowiły przyczynę przedwczesnego przerwania leczenia u mniej niż 0,4%

osób leczonych nie dłużej niż 12 tygodni oraz u nie więcej niż 2% chorych leczonych przez 24 tygodnie (Tabela 41).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: zmęczenie (19-40%), ból głowy (14-31%), nudności (7-17%), bezsenność (5-20%), astenia (6-19%), ból stawów (4-15%), biegunka (6-10%), kaszel (1-13%), wysypka (1-13%), drażliwość (1-12%), zawroty głowy (3-11%) i inne przedstawione poniżej (Tabela 41). Wyniki badań wskazują, iż dodanie RBV do terapii z wykorzystaniem Harvoni prowadzi do zwiększenia ryzyka większości działań niepożądanych, zwłaszcza takich jak: zmęczenie, bóle głowy, kaszel, wysypka i nudności (Tabela 41).

Zaburzenia hematologiczne raportowano rzadko, z wyjątkiem łagodnego obniżenia poziomu hemoglobiny (<10 g/dl), które obserwowano u 6% do 8% chorych poddanych terapii z RBV (Tabela 41).

Szczegółową ocenę profilu bezpieczeństwa w zależności od historii wcześniejszego leczenia oraz czasu trwania terapii przeprowadzono w ramach porównania pośredniego (Rozdział 6.5).

Tabela 41.

Wyniki analizy bezpieczeństwa preparatu Harvoni w skojarzeniu z lub bez rybawiryny u pacjentów zakażonych GT1 HCV bez względu na wcześniejsze leczenie

Zdarzenie	Ryzyko zdarzenia (%)					
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV
Przerwanie leczenia AE	0,0%	0,3%	1,0%	0,4%	0,0%	1,8%
AE ogółem	65,5%	70,4%	82,6%	74,7%	84,4%	91,5%
SAE	1,7%	1,4%	7,9%	0,8%	2,5%	3,0%
AE stopnia 3/4	0,9%	2,2%	9,5%	5,1%	5,6%	6,1%
AE związane z leczeniem	38,1%	44,1%	50,6%	61,6%	70,3%	77,7%
Zmęczenie	19,1%	20,1%	23,3%	32,1%	29,9%	40,2%
Ból głowy	13,6%	20,1%	27,3%	24,1%	20,9%	30,5%
Nudności	7,2%	10,6%	10,9%	16,9%	16,8%	17,4%
Bezsenność	4,7%	7,2%	10,7%	11,8%	16,3%	20,1%
Ból stawów	4,2%	6,9%	10,2%	5,1%	7,6%	15,3%
Astenia	n/a	6,3%	18,7%	n/a	17,2%	12,0%
Kaszel	1,3%	3,2%	7,9%	5,9%	10,3%	12,5%
Biegunka	7,2%	6,8%	10,4%	5,5%	6,9%	9,5%
Zaparcia	4,3%	2,7%	5,5%	5,5%	2,8%	2,7%
Wysypka	1,3%	4,0%	6,7%	8,0%	9,5%	13,1%
Świąd	0,9%	3,7%	4,2%	6,8%	9,9%	9,1%
Drażliwość	1,3%	3,9%	7,4%	12,2%	8,5%	11,0%
Zawroty głowy	2,8%	3,6%	6,4%	6,0%	6,7%	10,8%
Infekcje GDO	10,0%	4,5%	6,4%	0,0%	7,8%	9,9%

Zdarzenie	Ryzyko zdarzenia (%)					
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV
Duszność	0,0%	0,3%	3,2%	5,1%	13,2%	8,1%
Skurcze mięśni	1,7%	2,1%	1,8%	4,6%	7,8%	10,8%
Anemia	0,9%	0,3%	0,3%	8,0%	11,2%	10,4%
Sucha skóra	n/a	0,0%	3,8%	n/a	4,1%	9,9%
Niepokój	n/a	1,7%	3,7%	n/a	7,5%	2,7%
Wymioty	0,0%	1,3%	0,0%	9,5%	3,5%	8,1%
Ból brzucha	5,0%	4,5%	0,0%	4,8%	2,8%	4,5%
Nieżyt żołądka i jelit	n/a	20,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a
Ból mięśni	n/a	4,2%	9,1%	n/a	6,1%	9,0%
Ból pleców	5,0%	3,2%	8,1%	4,8%	2,3%	9,0%
Ból gardła	n/a	0,8%	0,0%	n/a	2,5%	5,4%
GERD	n/a	0,0%	n/a	n/a	22,2%	n/a
Depresja	n/a	0,0%	n/a	n/a	11,1%	n/a
Spadek apetytu	0,0%	2,1%	n/a	9,5%	0,0%	n/a
Zapalenie nosogardzieli	n/a	2,8%	2,8%	n/a	4,5%	5,4%
Zapalenie oskrzeli	5,0%	2,0%	9,1%	4,8%	3,8%	7,2%
Zapalenie skóry	5,0%	0,0%	n/a	0,0%	6,7%	n/a
Zapalenie spojówek	n/a	0,0%	n/a	n/a	22,2%	n/a
Zaburzenia snu	n/a	n/a	10,4%	n/a	1,3%	n/a
Zapalenie zatok	n/a	0,8%	2,8%	n/a	5,0%	6,3%
Grypa	10,0%	0,0%	n/a	0,0%	0,0%	n/a
Zapalenie gardła	0,0%	2,1%	n/a	0,0%	0,0%	n/a
Choroby grypopodobne	n/a	0,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a
Artropatia	n/a	0,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a
Gorączka	n/a	0,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a
Łuszczyca	n/a	0,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a
Neutropenia	n/a	0,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a
Pęknięcie skóry	n/a	0,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a
Reakcja w miejscu podania	n/a	0,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a
Zaburzenia smaku	n/a	0,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a
Zdarzenia hematologiczne						
Hemoglobina <10 g/dl	0,0%	0,2%	0,2%	5,5%	6,8%	7,6%
Hemoglobina <8.5 g/dl	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%	0,6%
Limfocyty 350 - <500/mm ³	0,0%	0,3%	2,2%	0,4%	0,9%	2,7%
Limfocyty <350/mm ³	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,5%	0,3%
Płytki krwi 25 000 - <50 000/mm ³	0,0%	0,3%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%

Zdarzenie	Ryzyko zdarzenia (%)					
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV
Neutrofile 500 - <750/mm ³	0,0%	0,4%	1,4%	0,4%	0,0%	0,0%

6.4. Wyniki porównania pośredniego skuteczności wirusologicznej

6.4.1. Populacja ogólna pacjentów przednio nieleczonych

Wyniki porównania bez dostosowania w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych wskazują na wyższą skuteczność wirusologiczną zarejestrowanych schematów z wykorzystaniem preparatu Harvoni w porównaniu do terapii opcjonalnych. W grupach stosujących Harvoni odsetek osób uzyskujących SVR wahał się od 94% w przypadku terapii 8-tygodniowej (H8) do 98% po 24-tygodniowym leczeniu (H24), podczas gdy uśredniony odsetek osób osiagających SVR w grupach TVR i BOC wynosił odpowiednio 74% oraz 65%. Jeszcze niższą skuteczność obserwowano w przypadku schematów dwulekowych opartych na PegIFN α oraz RBV, w przypadku których uśrednione prawdopodobieństwo SVR oszacowano w metaanalizie na 45%, przy czym obserwowano zróżnicowanie w zależności od rodzaju PegIFN α . W grupie stosującej PegIFN α 2a trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskiwało 49% pacjentów, natomiast u osób stosujących PegIFN α 2b odsetek ten był niższy i wynosił 40% (Tabela 42 oraz Rysunek 9).

Szczegółowe dane dotyczące dostępnych dowodów naukowych dla skuteczności wirusologicznej poszczególnych interwencji przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.5.1, Tabela 61).

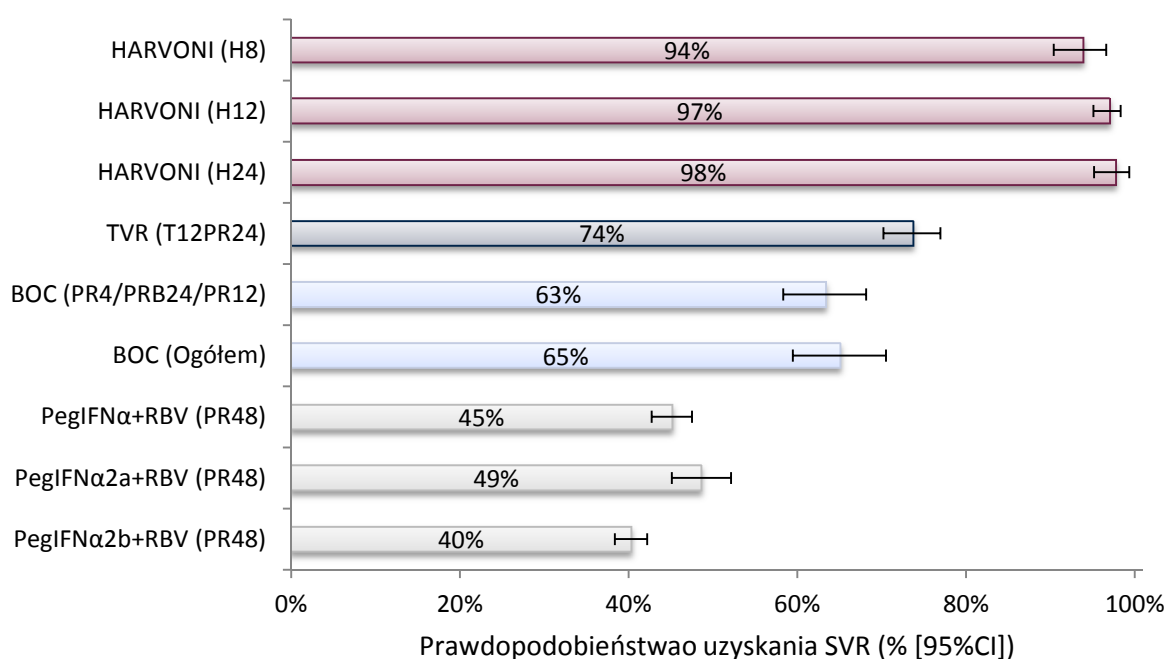
Tabela 42.

Wyniki metaanalizy badań w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji dotychczas nielezionej zakażonej GT1 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii

Schemat	SVR			
	n	N	P [95%CI]	Heterogeniczność
Harvoni				
H8	221	235	0,94 [0,90; 0,97]	(p = 0,902) I ² = 0%
H12	435	449	0,97 [0,95; 0,98]	(p = 0,103) I ² = 56%
H24	212	217	0,98 [0,95; 0,99]	ND
TVR				
T12PR24/48	1107	1503	0,74 [0,70; 0,77]	(p = 0,067) I ² = 44%
Badania dla BOC				
Ogółem	610	940	0,65 [0,59; 0,71]	(p = 0,037) I ² = 65%
PR4/PRB24/PR20	233	368	0,63 [0,58; 0,68]	ND

Schemat	SVR			
	n	N	P [95%CI]	Heterogeniczność
Badania dla PegIFNα				
PR24/48(Ogółem)	2260	5254	0,45 [0,43; 0,48]	($p < 0,001$) $I^2 = 55\%$
PR48(α2a)	1262	2774	0,49 [0,45; 0,52]	($p < 0,001$) $I^2 = 58\%$
PR48(α2b)	998	2480	0,40 [0,38; 0,42]	($p = 0,547$) $I^2 = 0\%$
Ocena GRADE dla porównania między interwencjami: Niska				

Rysunek 9.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT1 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii



6.4.2. Populacja pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem TT IL 28B

W warunkach polskich finansowanie leków z grupy DAA, stanowiących komparatory dla preparatu Harvoni, u chorych dotąd nieleczonych ograniczone zostało do populacji pacjentów z wariantem TT genu IL 28B, dlatego w ramach niniejszej analizy przeprowadzono porównanie skuteczności preparatu Harvoni ze schematami obejmującymi BOC i TVR w tej podgrupie chorych.

Wyniki porównania bez dostosowania w subpopulacji pacjentów zakażonych GT1 HCV, dotychczas nieleczonych, z wariantem TT genu IL 28 B wskazują na wyższą skuteczność wirusologiczną preparatu Harvoni w porównaniu z terapiami opcjonalnymi. W grupach stosujących preparat Harvoni odsetek osób uzyskujących SVR mieścił się w przedziale od 92% w przypadku terapii 8-tygodniowej (H8) do 98% dla schematu 24-tygodniowego (H24), podczas gdy uśredniony odsetek osób

osiągających SVR w grupach TVR i BOC wynosił odpowiednio 66% oraz 57% (Tabela 43, Rysunek 10).

Szczegółowe dane dotyczące dostępnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności wirusologicznej poszczególnych interwencji przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.5.1, Tabela 62)

Tabela 43.

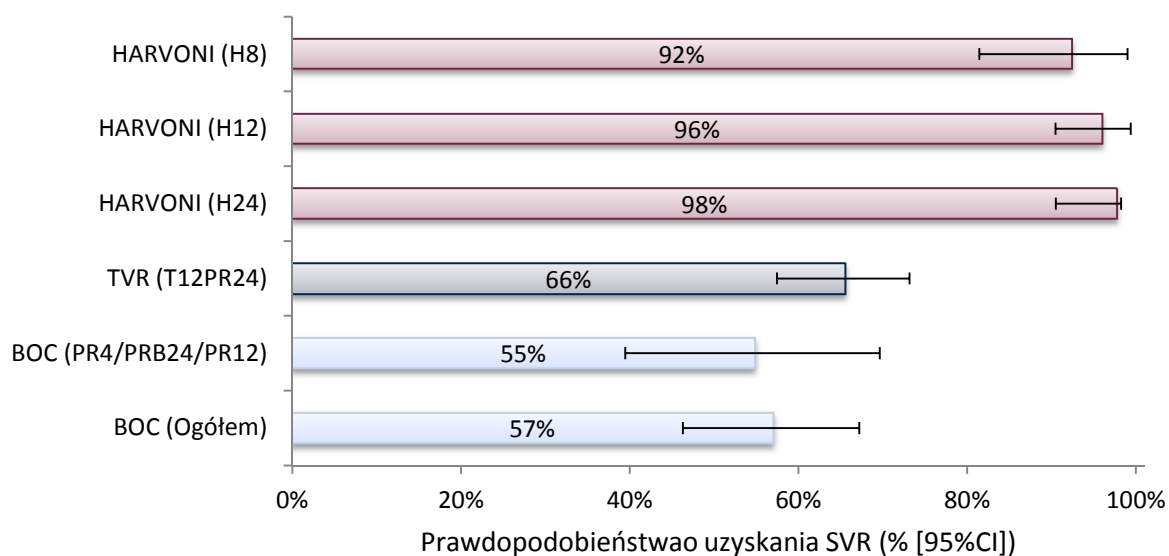
Wyniki metaanalizy badań w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji dotychczas nieleczonych zakażonej GT1 HCV z wariantem TT genu IL 28B

Schemat	SVR			
	n	N	P [95%CI]	Heterogeniczność
Harvoni				
H8	36	39	0,92 [0,81; 0,99]	ND
H12	79	82	0,96 [0,90; 0,99]	(p = 0,444) I ² = 0%
H24	43	44	0,98 [0,91; 0,98]	ND
TVR				
T12PR24/48	92	140	0,66 [0,57; 0,73]	(p = 0,660) I ² = 0%
Badania dla BOC				
Ogółem	843	1308	0,57 [0,46; 0,67]	(p = 0,690) I ² = 0%
PR4/PRB24/PR20	233	368	0,55 [0,39; 0,70]	ND

Ocena GRADE dla porównania między interwencjami: Niska

Rysunek 10.

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT1 HCV z wariantem TT genu IL-28B w zależności od rodzaju zastosowanej terapii



6.4.3. Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej

Wyniki porównania bez dostosowania w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej (PegIFN α +RBV), wskazują na wyższą skuteczność zarejestrowanych schematów preparatu Harvoni niż terapii opcjonalnych. W grupach stosujących Harvoni odsetek osób uzyskujących SVR mieścił się w przedziale od 93% w przypadku terapii 12-tygodniowej (H12) do 100% dla schematów 24-tygodniowych (H24), podczas gdy uśredniony odsetek osób osiągających SVR w grupach TVR i BOC wynosił odpowiednio 61% oraz 63%. (Tabela 44, Rysunek 11).

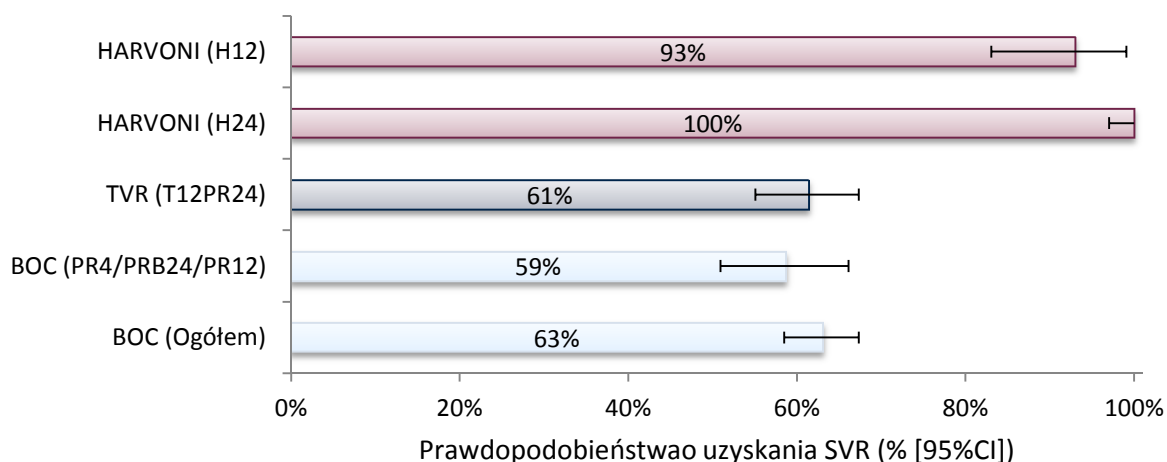
Szczegółowe dane dotyczące dostępnych dowodów naukowych dla efektywności klinicznej poszczególnych interwencji przedstawiono w aneksie (Rozdz. 17.5.1, Tabela 63)

Tabela 44.

Wyniki metaanalizy badań w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej zakażonej GT1 HCV

Schemat	SVR			
	n	N	P [95%CI]	Heterogeniczność
Harvoni				
H12	40	43	0,93 [0,83; 0,99]	ND
H24	58	58	1,00 [0,97; 1,00]	ND
TVR				
T12PR24/48	795	1293	0,61 [0,55; 0,67]	(p = 0,000) I ² = 81%
BOC				
Ogółem	288	457	0,63 [0,59; 0,67]	(p = 0,334) I ² = 9%
PR4/PRB24/PR20	95	162	0,59 [0,51; 0,66]	ND
Ocena GRADE dla porównania między interwencjami: Niska				

Rysunek 11.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej zakażonych GT1 HCV



6.4.4. Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR

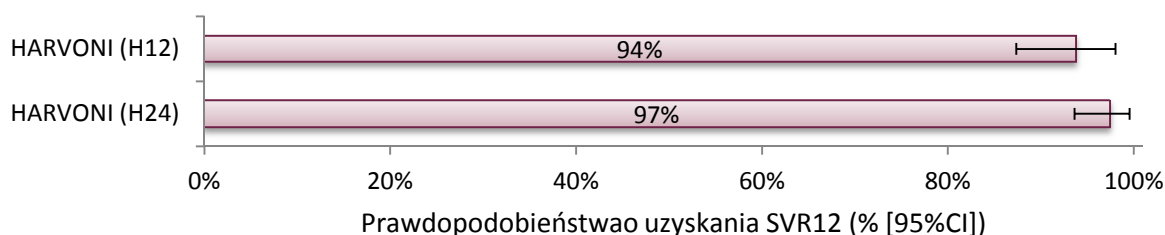
W warunkach polskich pacjenci zakażeni GT1 HCV, którzy nie uzyskali SVR w wyniku zastosowanej terapii z wykorzystaniem dostępnych leków z grupy DAA (BOC lub TVR), nie posiadają skutecznej alternatywy terapeutycznej. W tej grupie chorych stosuje się obecnie leczenie objawowe, które jednak nie przyczynia się do uzyskania remisji wirusologicznej. Dostępne dowody naukowe wskazują na wysoką skuteczność preparatu Harvoni w populacji zakażonej GT1 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej opartej na BOC lub TVR. W grupach stosujących Harvoni odsetek osób uzyskujących SVR wynosił 94% w przypadku terapii 12-tygodniowej (H12) i 97% po 24 tygodniach leczenia (H24) (Tabela 45, Rysunek 12).

Szczegółowe dane dotyczące dostępnych dowodów naukowych dla skuteczności wirusologicznej poszczególnych interwencji przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.5.1, Tabela 64)

Tabela 45.
Wyniki metaanalizy badań w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR zakażonej GT1 HCV

Schemat	SVR			
	n	N	P [95%CI]	Heterogeniczność
Harvoni				
H12	80	85	0,94 [0,87; 0,98]	(p = 0,927) ^{I2} = 0%
H24	124	127	0,97 [0,94; 1,00]	(p = 0,919) ^{I2} = 0%

Rysunek 12.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR zakażonych GT1 HCV



6.5. Wyniki porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa metodą jakościową

6.5.1. Pacjenci uprzednio nieleczeni

Wyniki porównania bez dostosowania w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV, dotychczas nieleczonych wskazują, iż preparat Harvoni posiada korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z terapią standardową, jak również względem schematów trójlekowych z wykorzystaniem BOC lub TVR (Rysunek 13).

Szczególnie korzystne z perspektywy oceny bezpieczeństwa okazały się schematy Harvoni zarejestrowane do stosowania u osób bez marskości wątroby, polegające na podawaniu tego preparatu przez 8 lub 12 tygodni bez RBV. U pacjentów leczonych według tych schematów umiarkowanie często raportuje się AE ogółem (59-68%), AE związane z leczeniem (40-46%), rzadko dochodzi do ciężkich AE (2%) oraz AE wymagających przedwczesnego przerwania leczenia (0-<1%). Ponadto preparatem Harvoni przez okres nie dłuższy niż 12 tygodni (H8, H12) cechowała się najniższym odsetkiem osób raportujących:

- zmęczenie (9-21%),
- ból głowy (14%),
- ból stawów (4-7%)
- nudności (7-11%),
- biegunkę (6-7%),
- bezsenność (5-7%),
- zawroty głowy (3%)
- dolegliwości skórne, w tym: świąd (1-4%) i wysypkę (1-4%),
- anemię ogółem (0,4-1%).

W grupach stosujących preparat Harvoni bez RBV przez 8 lub 12 tygodni u żadnego z chorych nie raportowano spadku poziomu hemoglobiny poniżej 8,5 mg/dl, natomiast anemię odnotowywano sporadycznie (Rysunek 13).

Schematy wymagające dłuższego stosowania Harvoni (24 tygodnie) bez lub w skojarzeniu z RBV (H24 oraz H24+RBV), przeznaczone odpowiednio do leczenia pacjentów z wyrównaną oraz niewyrównaną marskością wątroby, charakteryzowały się wyższym ryzykiem wystąpienia AE ogółem (odpowiednio 82% oraz 92%), AE związanych z leczeniem (odpowiednio 53% oraz 70%) i AE o ciężkim nasileniu (odpowiednio 8% oraz 3%), przy niewielkim ryzyku zdarzeń wymagających przedwczesnego przerwania terapii (odpowiednio 2% oraz 3%). Pacjenci leczeni według 24-tygodniowych schematów w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z RBV umiarkowanie często doświadczali:

- zmęczenia (odpowiednio 24% oraz 38%),
- bólów głowy (odpowiednio 25% oraz 30%),
- nudności (odpowiednio 13% oraz 15%)
- biegunki (odpowiednio 11% oraz 6%),
- bezsenności (odpowiednio 12% oraz 22%),
- dolegliwości skórnych, w tym świądu (odpowiednio 4% oraz 9%) i wysypki (odpowiednio 7% oraz 12%)

U żadnego z chorych otrzymujących monoterapię Harvoni przez 24 tygodnie nie stwierdzono anemii. Z kolei anemia bez względu na poziom nasilenia raportowana była u 10% pacjentów otrzymujących preparat Harvoni w skojarzeniu z RBV przez 24 tygodnie, przy czym nie stwierdzono przypadków redukcji poziomu hemoglobiny poniżej 8,5 mg/dl (Rysunek 13). W żadnym z badań oceniających preparat Harvoni u pacjentów uprzednio nieleczonych nie raportowano depresji.

Terapia standardowa oraz zarejestrowane schematy podawania BOC i TVR charakteryzowały się wysokim skumulowanym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem (odpowiednio 97%, 99%, 99%) oraz działań niepożądanych o ciężkim nasileniu (odpowiednio 7%, 10 oraz 11%). Zdecydowanie wyższe niż w przypadku Harvoni było również ryzyko przedwczesnego przerwania leczenia z powodu AE (odpowiednio 6%, 14% oraz 13%). Działania niepożądane związane z przyjmowanym leczeniem raportowano u 95% pacjentów otrzymujących TVR. Ponadto, terapia standardowa oraz terapie trójlekowe z wykorzystaniem BOC i TVR cechowały się wysokim skumulowanym ryzykiem wystąpienia:

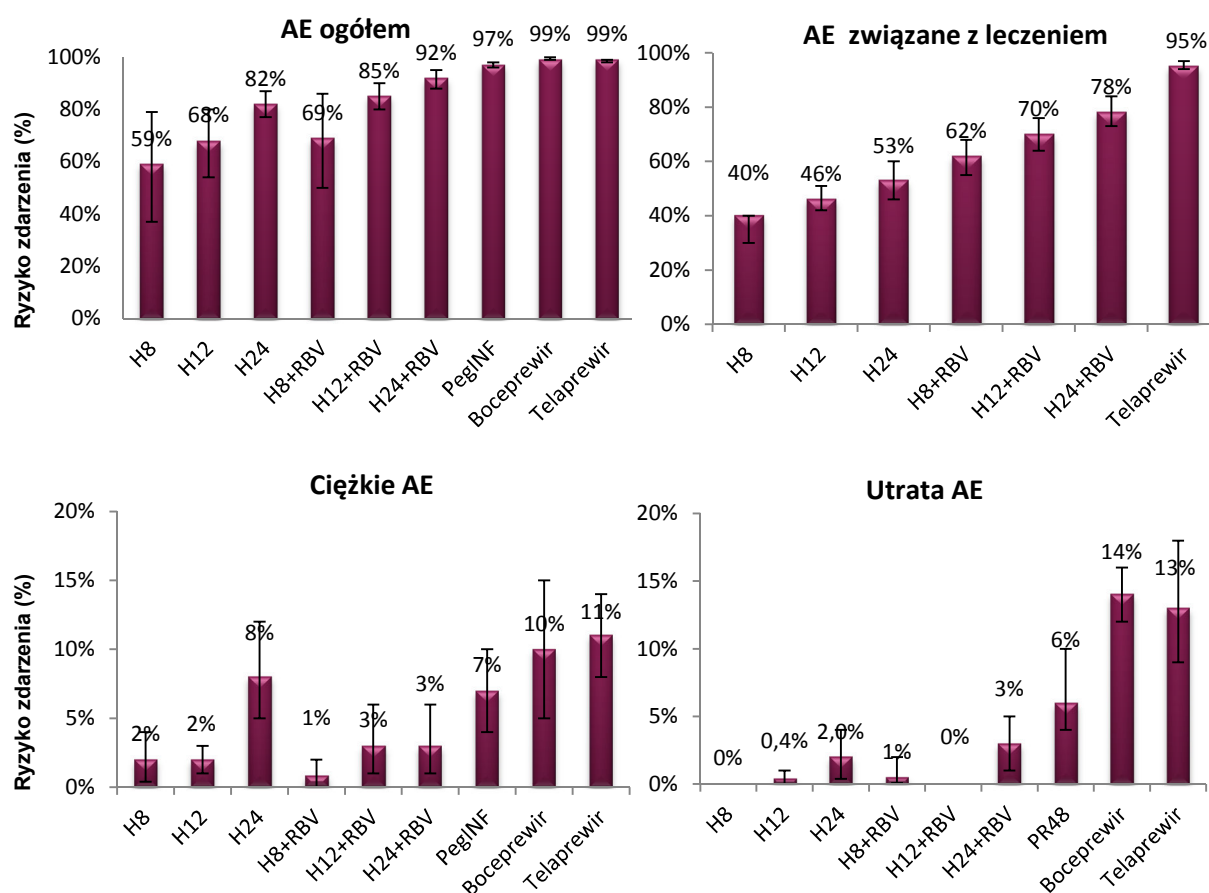
- zmęczenia (odpowiednio 52%, 62% oraz 53%),
- bólów głowy (odpowiednio 39%, 46% oraz 42%),
- bólu stawów (odpowiednio 20%, 19% oraz 13%)
- nudności (odpowiednio 26%, 45% oraz 47%)
- biegunki (odpowiednio 18%, 25% oraz 29%),
- bezsenność (odpowiednio 30%, 33% oraz 30%),
- zawrotów głowy (odpowiednio 14%, 18% oraz 15%).

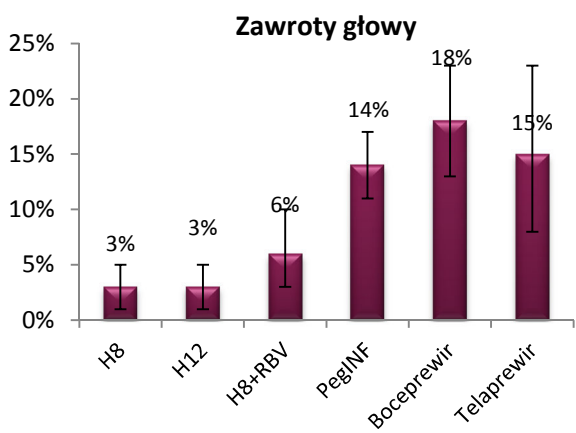
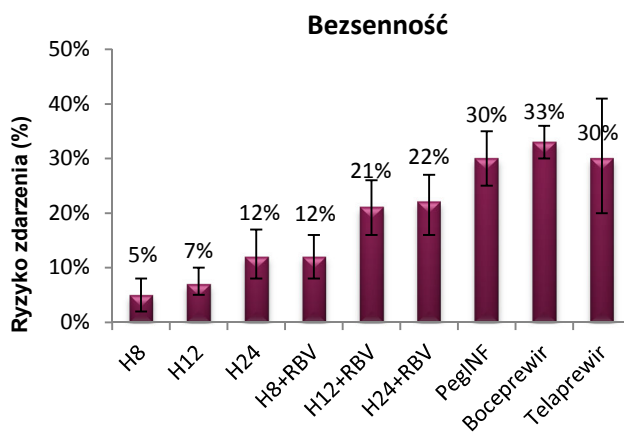
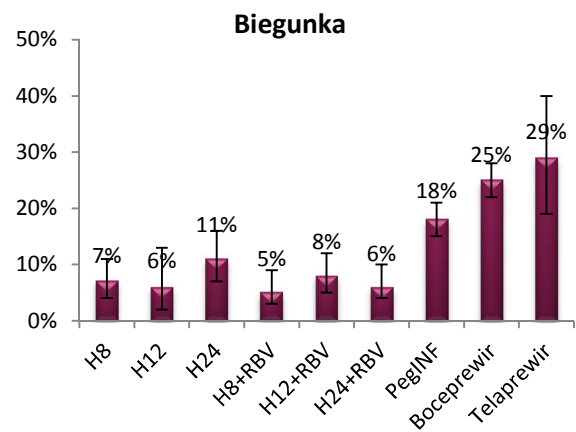
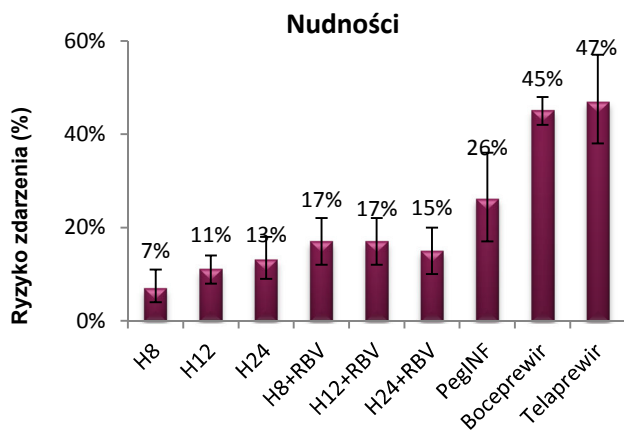
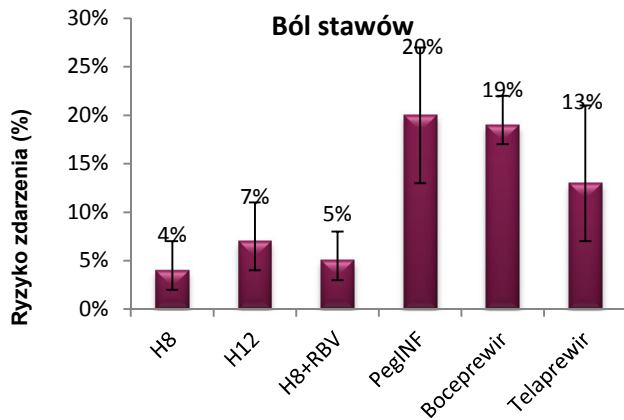
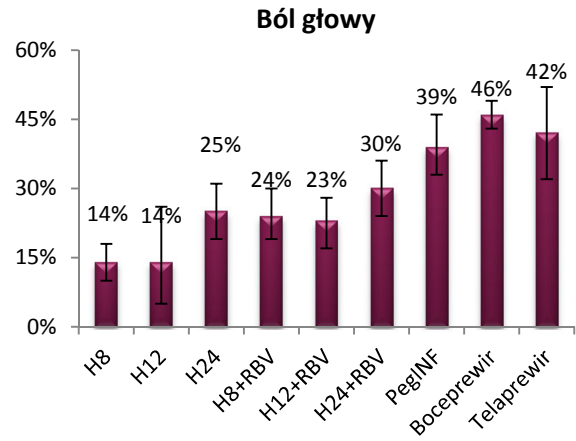
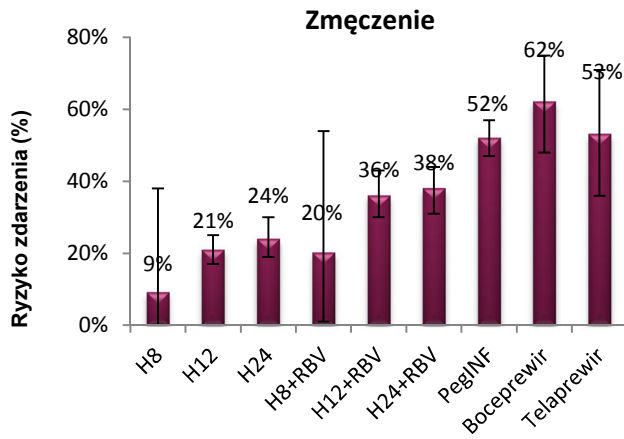
Skumulowane wyniki bezpieczeństwa wskazują, iż w porównaniu z preparatem Harvoni wszystkie komparatory charakteryzują się numerycznie wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w obrębie skóry, przy czym szczególnie wysokie ryzyko raportowano w przypadku TVR, którego

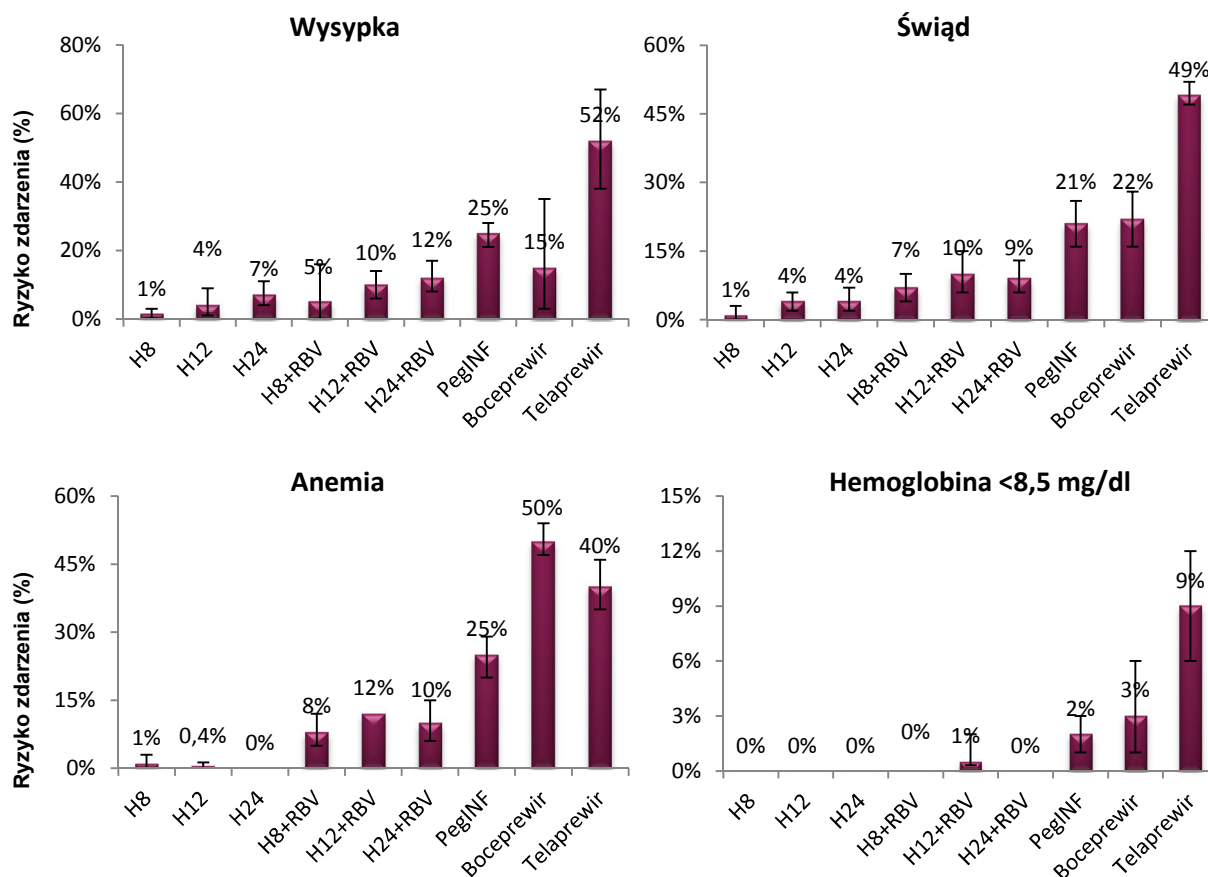
stosowanie związane było z wystąpieniem wysypki u 52% chorych oraz świądu u 49% leczonych. Uśrednione ryzyko anemii wynosiło 25% w przypadku terapii standardowej oraz wahało się w zakresie 40-50% u chorych leczonych schematami trójlekowymi z wykorzystaniem TVR i BOC. Ryzyko obniżenia poziomu hemoglobiny poniżej 8,5 mg/dl oszacowano na 2% w przypadku terapii standardowej, 3% u pacjentów stosujących BOC oraz 9% u chorych otrzymujących TVR. Uśrednione ryzyko wystąpienia depresji w przypadku komparatorów było znaczące i wynosiło 16% dla terapii standardowej oraz 18-20% w przypadku schematów zawierających TVR lub BOC (Rysunek 13).

Szczegółowe wyniki metaanaliz przeprowadzonych dla oceny profilu bezpieczeństwa ocenianych schematów terapeutycznych stosowanych u pacjentów dotychczas nieleczonych przedstawiono w Aneksie (Rozd. 17.5.2, Tabela 67).

Rysunek 13.
Metaanaliza wyników badań dotyczących ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT1 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii







Ocena GRADE dla porównania między interwencjami dla każdego z ocenianych zdarzeń: Niska

6.5.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Wyniki porównania bez dostosowania w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wskazują, iż preparat Harvoni posiada korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż schematy trójlewkowe oparte na BOC lub TVR (Rysunek 14).

Szczególnie korzystne z perspektywy oceny bezpieczeństwa okazały się schematy obejmujące monoterapię Harvoni, a w szczególności schemat H12, który zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, stanowi podstawę terapii u pacjentów bez marskości wątroby po niepowodzeniu uprzedniej terapii. Schemat H12 w porównaniu z pozostałymi interwencjami cechował się najniższym skumulowanym ryzykiem wystąpienia AE ogółem (58%), ciężkich AE (1%), zmęczenia (10%), dolegliwości bólowych w obrębie głowy (20%), mięśni (4%) i stawów (6%), nudności (5%), zawrotów głowy (3%), wysypki (2%). Ponadto, u żadnego z pacjentów leczonych zgodnie ze schematem H12 nie stwierdzono konieczności przerwania leczenia z powodu wystąpienia AE, nie odnotowano również żadnych przypadków astenii, gorączki, chorób grypopodobnych, depresji, a także nieprawidłowości hematologicznych, w tym anemii ogółem, obniżenia poziomu hemoglobiny poniżej 8,5 mg/dl oraz neutropenii (Rysunek 14).

Schematy polegające na podawaniu preparatu Harvoni w skojarzeniu z RBV, które zgodnie z rejestracją stosuje się jedynie u chorych z niewyrównaną marskością wątroby, na ogół cechowały się wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z monoterapią Harvoni o analogicznym okresie leczenia. Jednakże, w większości przypadków schematy złożone z preparatu Harvoni oraz RBV związane były z niższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych niż schematy obejmujące podawanie BOC oraz TVR, zwłaszcza w odniesieniu do:

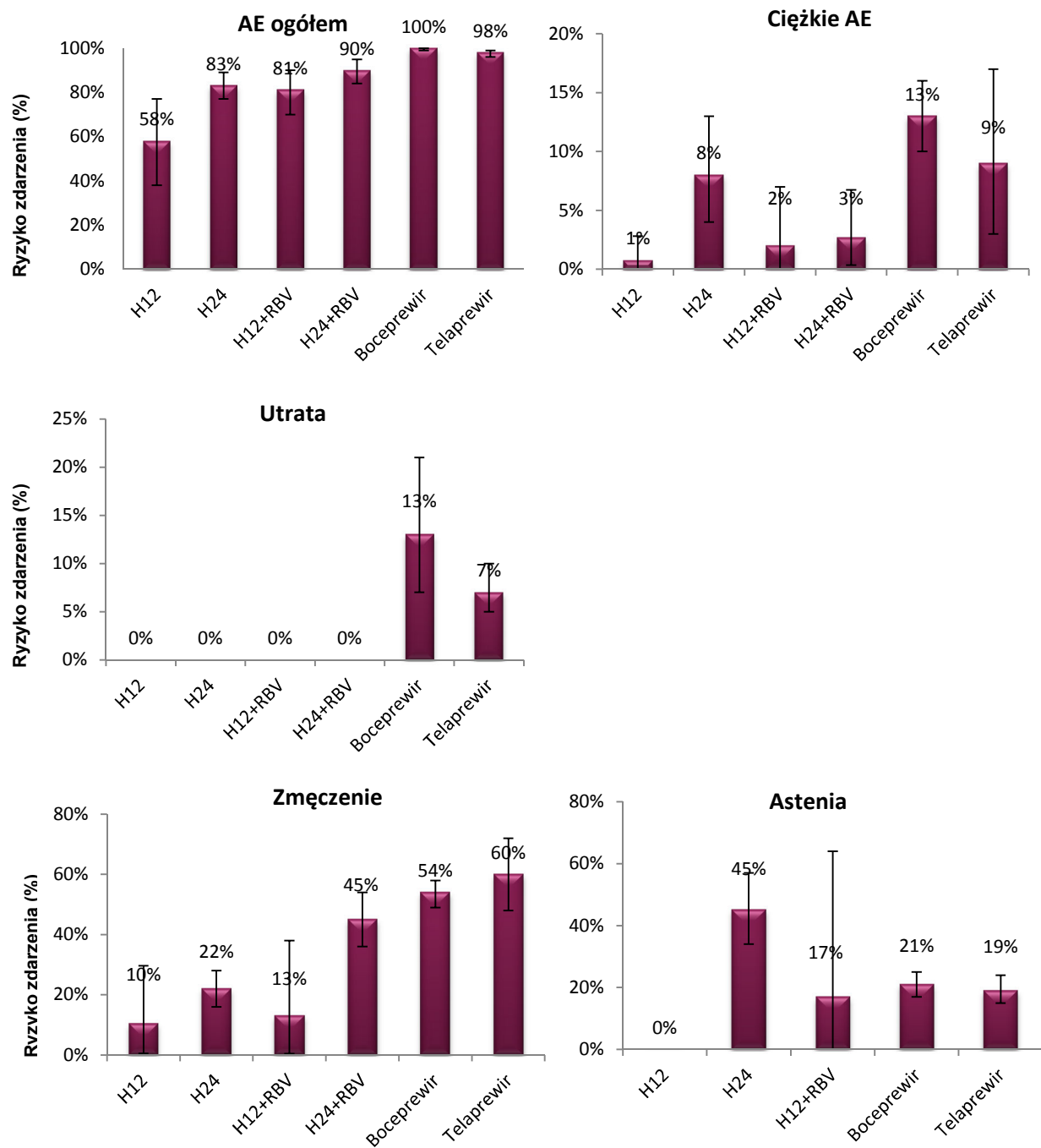
- AE ogółem (81-90% vs 100% vs 98%),
- ciężkich AE (2-3% vs 13% vs 9%),
- zmęczenia (13-45% vs 54% vs 60%),
- bólu głowy (19-32% vs 33% vs 43%),
- bólu mięśni (6-9% vs 23% vs 18%),
- biegunki (6-15% vs 23% vs 27%),
- nudności (18-23% vs 40% vs 35%),
- bezsenności (10-17% vs 26% vs 27%),
- wysypki (9-14% vs 18 vs 37%),
- świądu (8-9% vs 17% vs 43%),
- zawrotów głowy (7-11% vs 15% vs 8%),
- anemii (8-11% vs 46% vs 29%) (Rysunek 14).

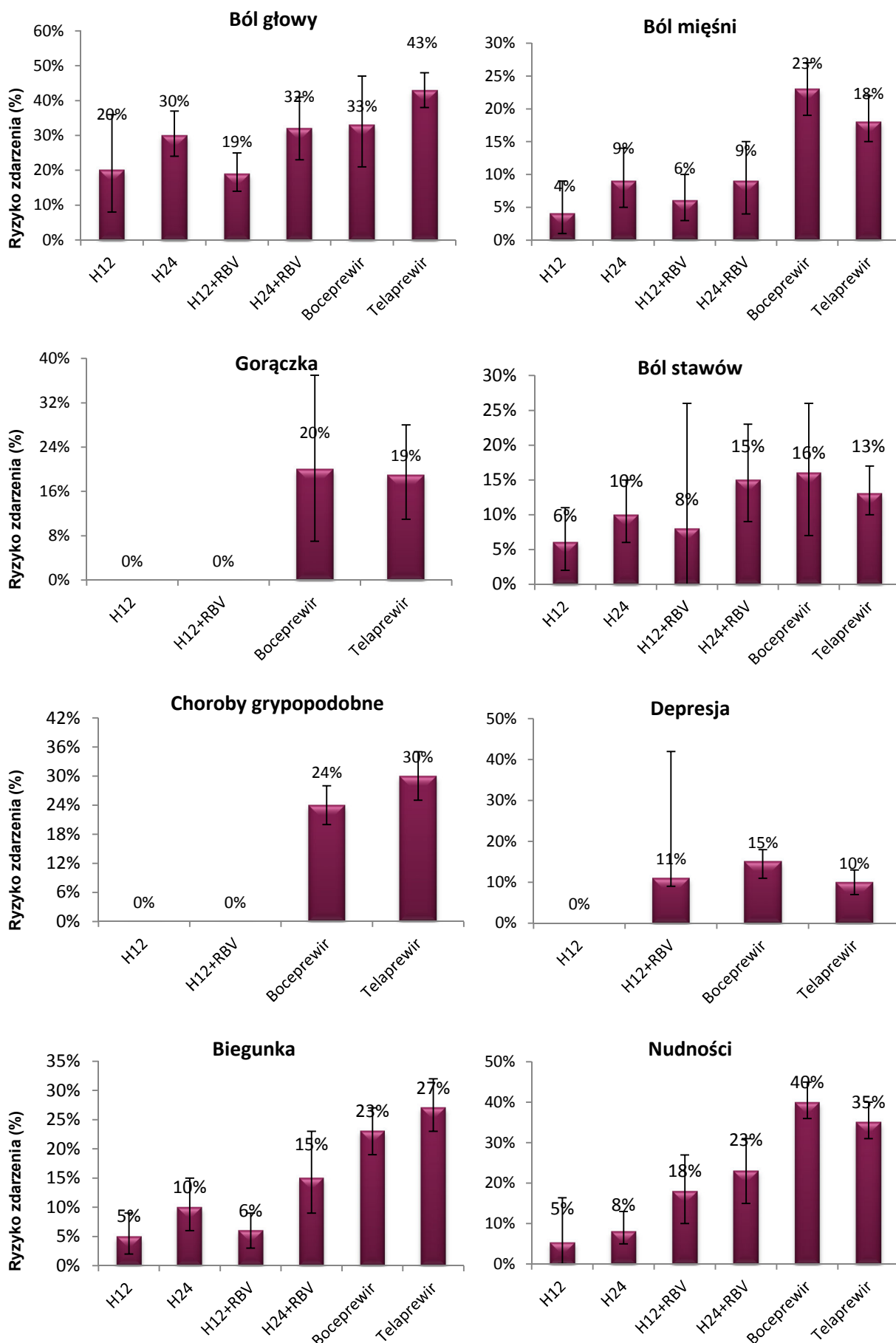
Depresję raportowano tylko u jednego pacjenta z marskością wątroby i całkowitym brakiem odpowiedzi na uprzednią terapię, leczonego według pozarejestryjnego schematu H12 + RBV. Ponadto, w grupie chorych stosujących Harvoni w skojarzeniu z RBV u żadnego z chorych nie raportowano przedwczesnego przerwania terapii z powodu AE, nie odnotowano również żadnych przypadków gorączki, chorób grypopodobnych oraz neutropenii, podczas gdy zdarzenia te stwierdzono u znacznego odsetka chorych leczonych interwencjami opcjonalnymi (Rysunek 14).

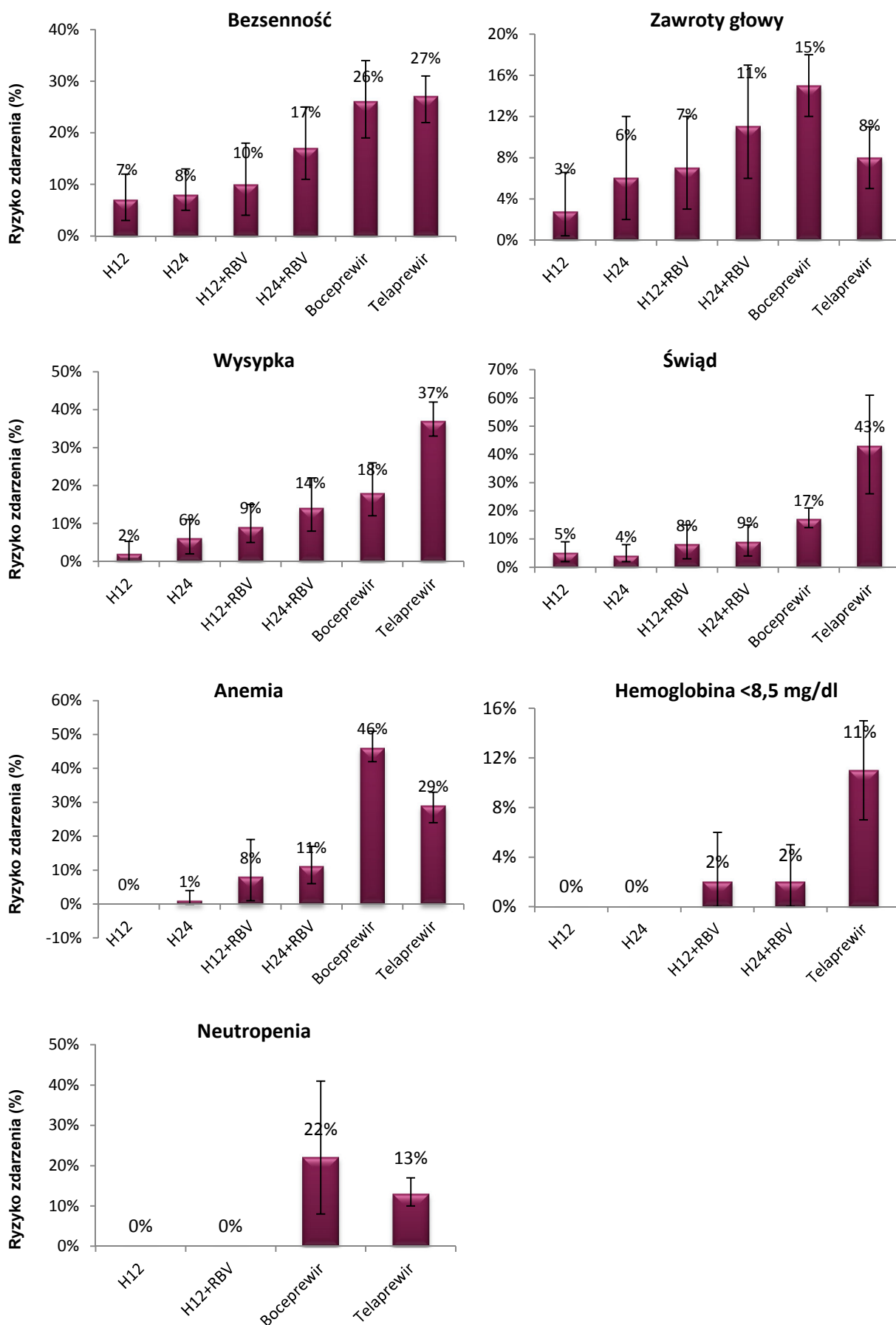
W populacji jednego z badań rekrutujących pacjentów szczególnie obciążonych, tj. z marskością wątroby i niepowodzeniem dwóch wcześniejszych terapii przeciwwirusowych raportowano wysoki odsetek chorych z astenią. W pracy tej wysokie ryzyko astenii zaobserwowano również w grupie otrzymującej placebo (Rozdz. 6.3.1), co wskazuje, iż wysokie ryzyko astenii mogło stanowić przede wszystkim cechę populacji badanej, zaś stosowane interwencje nie miały na nie wpływu. W pozostałych badaniach nie raportowano przypadków astenii u chorych otrzymujących preparat Harvoni (Rysunek 14).

Szczegółowe wyniki metaanaliz przeprowadzonych dla oceny profilu bezpieczeństwa ocenianych schematów terapeutycznych, stosowanych u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, przedstawiono w Aneksie (Rozd. 17.5.2, Rysunek 14)

Rysunek 14.
Metaanaliza wyników badań dotyczących ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów po niepowodzeniu
uprzedniej terapii zakażonych GT1 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii







Ocena GRADE dla porównania między interwencjami dla każdego z ocenianych zdarzeń: Niska

7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

7.1. Ledipaswir/sofosbuwir (Harvoni®)

Od czasu rejestracji leku EMA oraz FDA – MedWatch, URPL oraz MHRA nie opublikowały żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania sofosbuwiru w skojarzeniu z ledipaswirem. [81]

Produktu Harvoni® nie należy podawać równocześnie z produktami leczniczymi będącymi silnymi induktorami p-glikoproteiny w jelitach, tj. ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, ziołem dziurawca, które mogą zmniejszać osoczowe stężenie składowych leku, co prowadzi do zmniejszenia efektywności terapeutycznej leku. [81]

Opisywany produkt leczniczy może być podawany w skojarzeniu z RBV, jednakże nie zaleca się stosowania wymienionej terapii u kobiet w ciąży, z uwagi na ryzyko wystąpienia wad wrodzonych i/lub zgonu narażonych płodów. Stosowanie preparatu w terapii skojarzonej z RBV u kobiet w wieku reprodukcyjnym wymaga użycia co najmniej dwóch skutecznych form antykoncepcji w trakcie oraz po terapii skojarzonej. Ze względu na ograniczone dane dotyczące wpływu produktu Harvoni w okresie płodowym oraz noworodkowym nie zaleca się stosowania leku w ciąży oraz podczas karmienia piersią. [81]

W chwili obecnej brak jest oceny bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów z koinfekcją HCV/HBV, a także u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub schyłkową niewydolnością nerek, wymagających hemodializy. [81]

7.2. Sofosbuwir (Sovaldi®)

Od czasu rejestracji leku, agencje EMA, URPL oraz MHRA nie opublikowały żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania sofosbuwiru, jednak ze względu, iż preparat zawiera nową substancję czynną, lek ten znajduje się na liście preparatów objętych dodatkowym monitoringiem.

W listopadzie 2014 roku FDA – MedWatch raportował natomiast wprowadzenie zmiany w ulotce dla pacjenta, w której to nie zaleca się stosowania SBV w skojarzeniu z RBV i/lub PegIFN α u kobiet w ciąży. Podkreślono, iż stosowanie preparatu w terapii skojarzonej u kobiet w wieku reprodukcyjnym wymaga użycia co najmniej dwóch skutecznych form antykoncepcji w trakcie oraz 6 mies. po zakończeniu terapii. Zaleca się comiesięczne wykonywanie testów ciążowych. [224]

Zgodnie z ChPL opublikowaną przez EMA Sovaldi nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18. roku życia. [79]

Produktu Sovaldi nie należy podawać w monoterapii, a także w skojarzeniu z telaprewirem lub boceprewirem ze względu na brak istniejących dowodów dotyczących interakcji między preparatami. Ponadto, produktu Sovaldi® nie można podawać równocześnie z produktami leczniczymi będącymi silnymi induktorami p-glikoproteiny w jelitach, tj. ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, ziołem dziurawca, które znacząco zmniejszają stężenie sofosbuviru w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia efektywności terapeutycznej leku. [79]

7.3. Rybawiryna (Copegus, Copegasus-β, Rebetol)

W bazie EMA, URPL oraz MHRA nie odnaleziono żadnych alertów dotyczących stosowania rybawiryny.

FDA – MedWatch opublikowało jeden alert dotyczący bezpieczeństwa w trakcie trójlekowej terapii rybawiryną, PegIFNα oraz telaprewirem. W 2012 roku podano do publicznej wiadomości, iż połączenie takie może powodować wystąpienie ciężkich reakcji skórnych (zespół toksycznej nekrolizy naskórka, polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi, zespół Stevensa i Johnsona) mogących zakończyć się zgonem. FDA zaleca natychmiastowe przerwanie terapii trójlekowej u pacjentów, u których rozwinęły się ciężkie powikłania skórne. [225] W bazie MedWatch odnaleziono ponadto 8 zawiadomień dotyczących uzupełnienia przez FDA ulotki produktu leczniczego o dodatkowe działania niepożądane, interakcje z innymi lekami oraz użycie w specyficznych grupach pacjentów.

Zgodnie z opublikowanymi przez FDA zmianami jednoczesne podawanie RBV z PegIFNα może wywołać dodatkowe działania niepożądane, takie jak: surowicze odwarstwienie siatkówki [226], problemy z narządami ciała [227], anemię hemolityczną prowadzącą do nasilenia chorób serca i w rezultacie zawału mięśnia sercowego [228], śmiertelne lub zagrażające życiu choroby neuropsychiatryczne, autoimmunologiczne, niedokrwienne oraz zakaźne [228], aplazję czysto czerwonokrwinkową [229], odwodnienie [230], odrzucenie przeszczepu wątroby i nerek, zaburzenia dentystryczne i przyzębia [231]. Zaburzenia dentystryczne i przyzębia obserwowano zarówno podczas terapii skojarzonej z RBV i PegIFNα, jak i w trakcie monoterapii każdym z nich. [231] W przypadku terapii pacjentów pediatrycznych (3–17 lat) możliwe jest zahamowanie tempa wzrostu [231].

Ponadto, odnaleziono informację o możliwych interakcjach pomiędzy terapią skojarzoną RBV/PegIFNα oraz azatiopryną lub wysoce aktywną terapią przeciwretrowirusową (HAART) (specyficzna grupa pacjentów). W przypadku stosowania produktu u pacjentów przyjmujących azatioprynę może dojść do wystąpienia pancytopenii oraz hamowania czynności szpiku kostnego. [232] Z kolei użycie terapii u pacjentów z marskością wątroby oraz z koinfekcją HIV/HCV przyjmujących równocześnie HAART może prowadzić do wystąpienia dekompensacji wątroby prowadzącej do zgonu. [233]

Zgodnie z ChPL opublikowaną przez EMA preparaty zawierające substancję czynną RBV nie są zalecane u kobiet w ciąży oraz w trakcie laktacji. [63] Substancja ta, a także jej metabolity, wydalone są przez nerki, wobec czego nie powinna być stosowana u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min, w tym u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i poddawanych hemodializom. [63] Opisywanego produktu nie należy również podawać u pacjentów z zaburzeniami wątroby, zdekompensowaną marskością wątroby, wyniszczającymi chorobami zasadniczymi, hemoglobinopatią, zaburzeniami kardiologicznymi oraz u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktozy i zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy. [63] Opisywano także przypadki zwiększenia stężenia hormonu stymulującego tarczycę (TSH). [63]

7.4. Peginterferon alfa (PegIntron, Pegasys)

Od czasu rejestracji preparatu EMA, URPL oraz MHRA nie opublikowały alertów bezpieczeństwa dotyczących stosowania PegIFN α .

W bazie FDA – MedWatch odnaleziono jeden alert bezpieczeństwa tożsamy z alertem dla RBV, opisujący możliwość wystąpienia ciężkich reakcji skórnych u pacjentów poddanych trójlekowej terapii z PegIFN α , RBV i telaprewirem. [225] Ponadto, w bazie MedWatch odnaleziono 16 zawiadomień o wprowadzonych przez FDA zmianach w ulotce produktu leczniczego, w obrębie działań niepożądanych, interakcji z innymi lekami oraz użycia w specyficznych grupach pacjentów. Odnalezione komunikaty zawierały wszystkie wyżej wymienione informacje dotyczące zmian wprowadzonych w ulotce RBV (Rozdział 7.3) oraz 5 dodatkowych komunikatów, które przedstawiono poniżej.

Zgodnie z informacjami z wyszukanych komunikatów terapia PegIFN α może prowadzić do wystąpienia: zaburzeń mózgowo-naczyniowych [234, 235], immunogenności [236], zakrzepowej plamicy, kołatania serca, zaburzeń słuchu, zespołu naczyniówkowo-oponowego, aftowego zapalenia jamy ustnej, osłabienia, układowego toczenia rumieniowatego, rumienia wielopostaciowego, zakażeń bakteryjnych, rhabdomyolizy, zapalenia mięśni, drgawek, utraty pamięci, neuropatii obwodowej, parestezji, migrenowego bólu głowy, myśli samobójczych, niewydolności nerek, łuszczycy oraz nadciśnienia. [237] Zgodnie z informacjami zawartymi w aktualizacji ulotki produktu leczniczego z września 2014 roku, wystąpienie któregokolwiek z wymienionych objawów powinno być przyczyną modyfikacji dawki lub zaprzestania leczenia. Stan szczególnie narażonych pacjentów w czasie trwania terapii PegIFN α powinien być dodatkowo monitorowany. [238] W przypadku osób z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie zaleca się szczególną ostrożność stosowania terapii z uwagi na ryzyko wystąpienia zaostrzeń objawów choroby. [239]

W nawiązaniu do opublikowanych komunikatów FDA nie zaleca stosowania PegIFN α u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>6 punktów w skali Child-Pugh). [236]

U kobiet w wieku reprodukcyjnym w trakcie terapii PegIFN α zaleca się użycie skutecznych form antykoncepcji w trakcie terapii. [240] PegIFN α należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści ze stosowania przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu. [62, 142]

Zgodnie z informacjami opublikowanymi przez EMA i FDA w charakterystykach produktów leczniczych omawianych preparatów, leczenie PegIFN α może prowadzić do zaburzeń kardiologicznych, w związku z tym zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów z rozpoznanymi wcześniej zaburzeniami czynności serca oraz wykonanie badania EKG przed terapią oraz w trakcie jej trwania. [62, 142] Produkty zawierające PegIFN α nie są zalecane u osób z ciężką chorobą serca w wywiadzie, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną. [62, 142] Stosowania produktów zawierających PegIFN α nie zaleca się także u pacjentów z zapaleniem wątroby o podłożu autoimmunologicznym, z zaburzeniami psychicznymi (dzieci i młodzież) oraz ze współistniejącym zakażeniem HIV/HCV i marskością wątroby. [62, 142] PegIFN α może powodować podwyższenie wartości wskaźników krzepnięcia, które wskazują na możliwość wystąpienia dekompensacji czynności wątroby. [62, 142]

Istnieją doniesienia o możliwości wystąpienia działań niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem PegIFN α , do których należą: zaburzenia czynności tarczycy, objawy płucne (duszność, zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych, nacieki w tkance płucnej), retinopatia, infekcje, posocznica, ostre reakcje skórne, hiperglicydemia oraz zespół Vogta-Koyanagi-Harady z objawami dotyczącymi oczu, słuchu, opon mózgowych i skóry. [62, 142]

U pacjentów zakażonych HIV/HCV w trakcie stosowania terapii HAART istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej oraz dekompensacji czynności wątroby (szczególnie u pacjentów z marskością wątroby). Terapia trójlekowa PegIFN α , RBV i zydowudyną w grupie pacjentów HIV/HCV dodatkowo zwiększa ryzyko wystąpienia niedokrwistości. [62, 142]

W chwili obecnej brak jest oceny bezpieczeństwa stosowania PegIFN α w połączeniu z RBV u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub innymi narządami, jednakże istnieją zgłoszenia o przypadkach odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek u pacjentów stosujących PegIFN α w monoterapii oraz w terapii skojarzonej. [62, 142]

8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz sieci Internet odnaleziono 4 przeglądy systematyczne, z których 3 oceniały skuteczność i bezpieczeństwo terapii z zastosowaniem preparatu Harvoni, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów zainfekowanych GT1 HCV, zaś w jednym opracowaniu oceniano zmianę jakości życia w trakcie leczenia.

Wyniki odnalezionych przeglądów wskazują, iż preparat Harvoni stosowany w ramach zarejestrowanych schematów leczenia pozwala na uzyskanie remisji wirusologicznej u 93-100% pacjentów uprzednio nieleczonych oraz u 94-100% chorych, u których wcześniejsze leczenie nie przyniosło spodziewanych efektów. [241–243] Harvoni jest również opcją o wysokiej efektywności w leczeniu pacjentów z marskością wątroby, u których skumulowane prawdopodobieństwo uzyskania SVR w zależności od stosowanego schematu wynosi 94-95% u pacjentów uprzednio nieleczonych oraz 84-100% u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. [242, 243] Pacjenci otrzymujący preparat Harvoni w monoterapii raportowali znamienne poprawę w odniesieniu do jakości życia oraz innych punktów końcowych podlegających ocenie pacjenta, w tym ocenie produktywności. [244]

Harvoni stanowi opcję o korzystnym profilu bezpieczeństwa. W zależności od stosowanego schematu leczenia ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych wahało się od 0% do 8%, zaś działania niepożądane wymagające przerwania terapii występowały sporadycznie i raportowano je niemal wyłącznie w badaniach o niskiej wiarygodności, u pacjentów przyjmujących LDV, SBV oraz RBV jako oddzielne leki. Do najczęściej raportowanych zdarzeń w trakcie przyjmowania preparatu Harvoni należały: zmęczenie (21-24%), ból głowy (14-24%), bezsenność (5-9%), nudności (7-11%) i biegunka (7-10%). Anemię raportowano u 0-1% chorych otrzymujących interwencję bez RBV oraz u 8-12% pacjentów leczonych Harvoni w skojarzeniu z RBV. Depresję stwierdzono jedynie u 3 chorych, z czego dwie osoby przyjmowały LDV, SBV oraz RBV jako osobne leki w ramach badania o niskiej wiarygodności.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych przeglądów systematycznych oraz najważniejsze wnioski wyciągnięte przez autorów opracowania (Tabela 46).

Tabela 46.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań/ N pts.	Punkty końcowe	Wnioski
<p>CADTH [241]</p>	<p>Populacja docelowa: Przewlekłe WZW C, genotyp 1 HCV</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Ovid Medline, Ovid EMBASE, Centre for Reviews and Dissemination, CADTH oraz główne agencje HTA, Internet. (28 maj 2014)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT/nRCT, meta-analizy, przeglądy systematyczne</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<p>SBV/LDV (Harvoni), ombitaswir/paritaprevir/rytonawir (Holkira)</p>	<p>(Harvoni) 5 RCT 1 nRCT</p>	<p>Efektywność kliniczna (SVR)</p>	<p>W ramach przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano 5 badań RCT (ION-1, ION-2, ION-3, ELECTRON, LONESTAR) oraz 1 badanie jednoramienne (Osinusi 2014).</p> <p>Odsetek chorych uprzednio nieleczonych uzyskujących SVR wynosił:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 68% po terapii Harvoni + RBV przez 6 tygodni, • 93-100% po terapii Harvoni ± RBV przez 8 tygodni, • 95-99% po terapii Harvoni przez 12 tygodni, • 97-100% po terapii Harvoni + RBV przez 12 tygodni, • 98-99% po terapii Harvoni ± RBV przez 24 tygodnie. <p>Odsetek chorych po niepowodzeniu uprzedniej terapii uzyskujących SVR wynosił:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 94-100% po terapii Harvoni przez 12 tygodni, • 96-100% po terapii Harvoni + RBV przez 12 tygodni, • 95-100% po terapii Harvoni ± przez 24 tygodni. <p>Ryzyko ciężkich AE wahało się w zakresie 0-8%, przy czym najczęściej zdarzenia te raportowano w ramieniu leczonym schematem H24. Działania niepożądane prowadziły do przedwczesnego zakończenia terapii u 4% chorych otrzymujących LDV, SBV oraz RBV jako osobne leki przez 12 tygodni. Anemię raportowano u 0-1% chorych otrzymujących interwencję bez RBV oraz u 8-12% pacjentów leczonych Harvoni w skojarzeniu z RBV. Wysypkę stwierdzano u 0-16% chorych. Depresję raportowano jedynie w badaniu ELECTRON i stwierdzono ją jedynie u chorych przyjmujących LDV, SBV oraz RBV jako osobne leki.</p>
<p>Smith 2015 [243]</p>	<p>Populacja docelowa: Przewlekłe WZW C</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, EMBASE, ClinicalTrials.gov. (październik 2014)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: Badania I, II i III fazy</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<p>SBV/LDV (Harvoni),</p>	<p>bd/1952</p>	<p>Efektywność kliniczna (SVR), bezpieczeństwo (ciężkie AE), profil farmakologiczny</p>	<p>Schematy leczenia Harvoni obejmujące 12- lub 24-tygodniowe leczenie pozwalają na uzyskanie SVR u 94-99% pacjentów i są skuteczne w leczeniu chorych uprzednio nieleczonych (H12), a także pacjentów po niepowodzeniu uprzedniej terapii zarówno bez marskości (H12), jak i z marskością wątroby (H24). Pacjenci uprzednio nieleczeni i z wyjściowym poziomem wirerii nieprzekraczającym 6x10⁶ IU/ml mogą otrzymywać skrócony cykl leczenia przez 6 tyg. Preparat Harvoni posiada korzystny profil bezpieczeństwa, a do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należą: ból głowy, zmęczenie, bezsenność, nudności i biegunka. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu raportowano u 0-8% chorych w zależności od schematu leczenia</p>

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań/ N pts.	Punkty końcowe	Wnioski
Tice 2015 [242]	<p>Populacja docelowa: Przewlekłe WZW C, genotyp 1 HCV</p> <p>Przeszukane bazy: Medline, EMBASE, Cochrane Clinical Trials, Cochrane Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Web of Science, BIOSIS (10 września 2014)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT/nRCT, meta-analizy, przeglądy systematyczne</p> <p>Analiza danych: Ilościowa</p>	<p>SBV/LDV (Harvoni), SBV (Sovaldi), SMV (Olysio), DTV (Daklinza) ombitaswir/ paritaprevir/ rytonawir + dazabuwir (Holkira)</p>	(Harvoni) 8 badań/ 841	Efektywność kliniczna (SVR)	<p>Odsetek chorych uprzednio nieleczonych bez marskości wątroby z SVR wyniósł dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematu H8 – 0,948 [0,913; 0,976], • schematu H12 – 0,985 [0,968; 0,997], • schematu H24 – 0,984 [0,953; 0,997]. <p>Odsetek chorych uprzednio nieleczonych z marskością wątroby uzyskujących SVR wyniósł dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematu H12 – 0,946 [0,818; 0,993], • schematu H24 – 0,939 [0,798; 0,993]. <p>Odsetek chorych bez marskości wątroby, po niepowodzeniu uprzedniej terapii, uzyskujących SVR wyniósł dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematu H12 – 0,977 [0,924; 1,00], • schematu H24 – 0,989 [0,938; 1,00]. <p>Odsetek chorych z marskością wątroby, po niepowodzeniu uprzedniej terapii, uzyskujących SVR wyniósł dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematu H12 – 0,846 [0,712; 0,948], • schematu H24 – 1,00 [0,846; 1,00]. <p>W zależności od stosowanego schematu preparat Harvoni przyczyniał się do wystąpienia AE ogółem u 69-81% chorych, przy czym przerwanie terapii z powodu AE dotyczyło jedynie <1% pacjentów. Spośród najczęstszych działań niepożądanych raportowano zmęczenie (21-24%), ból głowy (14-24%), bezsenność (5-9%), nudności (7-11%), biegunkę (7-10%). Nie stwierdzono przypadków anemii u pacjentów otrzymujących preparat Harvoni.</p>
Younossi 2015 [244]	<p>Populacja docelowa: Przewlekłe WZW C (w tym koinfekcje)</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, PubMed (październik 2014)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT/nRCT III fazy</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<p>SBV/LDV (Harvoni), SBV, SIM</p>	bd/bd	Jakość życia, produktywność	<p>W trakcie terapii pacjenci otrzymujący preparat Harvoni raportowali poprawę jakości życia oraz innych punktów końcowych. Pacjenci z ramion otrzymujących Harvoni w monoterapii w porównaniu do leczenia skojarzonego z RBV raportowali istotnie wyższą korzyść w odniesieniu do jakości życia i produktywności. Uzyskanie SVR wiązało się z wyższą oceną w odniesieniu do jakości życia i innych punktów podlegających ocenie pacjenta.</p>

9. WNIOSKI KOŃCOWE

9.1. Analiza kliniczna na podstawie pierwotnych dowodów naukowych

Skuteczność wirusologiczna

Wyniki badań klinicznych III fazy (RCT) przeprowadzone na dużych liczebnie próbach wskazują, iż preparat Harvoni podawany zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z RBV posiada wysoką skuteczność w leczeniu przewlekłego WZW C u chorych niepoddanych uprzednio terapii oraz u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Dodatkowo, zastosowanie preparatu Harvoni pozwala na całkowite wykluczenie PegIFN α z leczenia WZW C.

W populacji osób dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo 8-tygodniowa terapia z wykorzystaniem Harvoni pozwalała uzyskać SVR u 94% leczonych, natomiast stosowanie schematów zakładających dłużej trwające leczenie związane było z wyższą skutecznością sięgającą 97% w przypadku terapii 12-tygodniowej oraz 98% dla terapii trwającej 24-tygodnie. Preparat Harvoni podawany bez RBV pozwalał na uzyskanie SVR u 92-98% chorych dotychczas nieleczonych obciążonych wariantem TT IL 28B, stanowiącym negatywny czynnik rokowniczy odpowiedzi na terapię z wykorzystaniem PegIFN α , w tym również w połączeniu z lekami DAA (BOC, TVR). [REDACTED]

W populacji osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej (PegIFN α +RBV) w zależności od zastosowanego schematu leczenia preparatem Harvoni SVR uzyskiwano u 93-100% chorych. Analogicznie, lek Harvoni podawany bez rybawiryny u pacjentów po nieskuteczności terapii trójlekowej (PegIFN α + RBV + BOC/TVR) prowadził do wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej u 94% i 97% po terapii trwającej odpowiednio 12 i 24 tygodnie.

Wyniki badań klinicznych wskazują, iż terapia polegająca na równoczesnym podawaniu RBV wraz z lekiem Harvoni posiada porównywalną skuteczność do analogicznych schematów stosowanych w monoterapii (tj. bez RBV) u chorych uprzednio nieleczonych, zaś u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dodanie RBV może nieznacznie zwiększać prawdopodobieństwo uzyskania SVR, dlatego zgodnie z ChPL 24-tygodniowa terapia preparatem Harvoni oraz RBV została zarezerwowana wyłącznie dla pacjentów z marskością oraz niewyrównaną czynnością wątroby.

Jakość życia

Pacjenci otrzymujący preparat Harvoni w monoterapii (tj. bez RBV) przez okres od 8 do 24 tygodni w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem leczenia w momencie zakończenia terapii raportowali znamiennej statystycznie poprawę jakości życia wg kwestionariuszy SF-36 w odniesieniu do

komponenty fizycznej i psychicznej, a także odczuwali redukcję zmęczenia wg kwestionariusza FACIT-F oraz poprawę stopnia upośledzenia aktywności wg kwestionariusza WPAI:SHP. Podawanie preparatu Harvoni bez RBV w ocenie pacjentów nie wpływało na poziom ich produktywności.

Równoczesne podawanie leku Harvoni z RBV nie wpływało na zmianę oceny jakości życia względem stanu przed rozpoczęciem terapii oraz na ocenę innych parametrów za wyjątkiem pogorszenia komponenty umysłowej SF-36 u chorych leczonych w schemacie H8+RBV oraz pogorszenia produktywności u pacjentów leczonych w schemacie H12+RBV.

Profil bezpieczeństwa

Wyniki randomizowanej, podwójnie zaślepionej próby wskazują, iż Harvoni w porównaniu z placebo w populacji osób szczególnie obciążonych (marskość wątroby oraz niepowodzenie dwóch wcześniejszych linii terapii przeciwwirusowych) nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, SAE, utraty z powodu AE oraz szeregu zdarzeń, w tym: astenii, problemów ze snem, nudności, biegunki, bólu mięśni, stawów oraz pleców, wystąpienia duszności, suchej skóry i innych, a także zdarzeń hematologicznych takich jak anemia, limfocytopenia oraz małopłytkowość. Zastosowanie preparatu Harvoni zamiast PLC w znamieny statystycznie sposób przyczyniało się do redukcji ryzyka wystąpienia świądu, z kolei odsetek osób doświadczających bólów głowy oraz zmęczenia był niższy w grupie PLC.

Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, iż terapia z wykorzystaniem preparatu Harvoni posiada korzystny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do większości ocenianych działań niepożądanych, w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu oraz nieprawidłowych wyników testów laboratoryjnych. U pacjentów otrzymujących preparat Harvoni bez RBV przez okres od 8 do 24 tygodni przedwczesne przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych raportowano jedynie w pojedynczych przypadkach dla każdego ze schematów (0%-1,2%), zaś prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w zależności od schematu leczenia wahało się w granicach od 1,4% do 7,9%. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami w trakcie stosowania preparatu Harvoni były zmęczenie, ból głowy, nudności, bezsenność, ból stawów, kaszel, wysypka, biegunka i zawroty głowy. Wyniki badań wskazują, iż dodanie RBV do terapii z wykorzystaniem Harvoni może prowadzić do istotnego zwiększenia ryzyka niektórych działań niepożądanych, zwłaszcza w odniesieniu do zmęczenia, bólu głowy, kaszlu, wysypki i nudności.

9.2. Analiza kliniczna na podstawie porównania pośredniego

Efektywność wirusologiczna

Wyniki odnalezionych badań klinicznych wskazują, iż u chorych dotychczas nieleczonych preparat Harvoni podawany w schematach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi charakteryzuje się najwyższą skutecznością spośród dostępnych opcji terapeutycznych. Uśredniony odsetek osób uzyskujących SVR dla preparatu Harvoni wynosił 94% i 97% odpowiednio w przypadku schematów H8 i H12, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem

inhibitorów proteaz wirusowych (boceprewir, telaprewir) wahała się od 63% do 74%, a w przypadku dwulekowej terapii standardowej (PegIFN α +RBV) nie przekraczało 50%. Analogicznie, preparat Harvoni stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi u chorych dotąd nieleczonych z wariantem TT IL 28B posiadał wyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR (92-96%) w porównaniu z terapią trójlekową (55-66%).

SBV stanowi również wysoce korzystną alternatywę terapeutyczną u osób zakażonych GT1 HCV, u których wcześniejsza terapia standardowa oparta na pegylowanych interferonach w połączeniu z RBV nie przyniosła oczekiwanych efektów. W tej populacji preparat Harvoni w schematach zgodnych z ChPL pozwala na uzyskanie SVR u 93% do 100%, podczas gdy wskaźnik SVR dla terapii trójlekowej polegającej na dodaniu BOC/TVR do leczenia standardowego był o ponad 30% niższy (59-63%).

Preparat Harvoni pozwala na uzyskanie SVR12 u 94-97% pacjentów po niepowodzeniu uprzedniej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR, którzy w warunkach polskich nie posiadają efektywnej alternatywy terapeutycznej.

Profil bezpieczeństwa

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż preparat Harvoni stosowany w ramach schematów zarejestrowanych do stosowania u chorych uprzednio nieleczonych bez marskości (H8, H12) posiada korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z komparatorami (terapią standardową, schematami leczenia obejmującymi BOC i TVR) i charakteryzuje się niższym ryzykiem działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, bólu głowy i stawów, zmęczenia, nudności, biegunki, bezsenności, zawrotów głowy, wysypki, świądu oraz anemii. Przedwczesne przerwanie leczenia z powodu wystąpienia AE raportowano u 0-<1% chorych leczonych bez RBV oraz u 0-3% pacjentów otrzymujących terapię w skojarzeniu z RBV, podczas gdy w przypadku komparatorów ryzyko tych zdarzeń wynosiło od 6% do 14% w zależności od rodzaju terapii. W żadnym z włączonych badań oceniających preparat Harvoni u osób uprzednio nieleczonych nie raportowano depresji, z kolei w przypadku komparatorów jej ryzyko było znaczące i dotyczyło 16% do 20% chorych.

Preparat Harvoni stosowany zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami u chorych bez marskości po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (H12 oraz H24) posiada korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu ze schematami leczenia uwzględniającymi BOC lub TVR. W porównaniu z komparatorami stosowanie Harvoni przez 12 lub 24 tygodni cechowało się numerycznie niższym ryzykiem AE ogółem oraz ciężkich AE, a dodatkowo nie powodowało AE prowadzących do przedwczesnego przerwania terapii, podczas gdy ryzyko ich wystąpienia w grupach TVR i BOC wynosiło odpowiednio 7% i 13%. Dodatkowo, schematy leczenia z wykorzystaniem Harvoni zarejestrowane do stosowania u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia w porównaniu do interwencji opcjonalnych cechowały się znacznie niższym ryzykiem wystąpienia szeregu zdarzeń, w tym: zmęczenia, dolegliwości bólowych w obrębie głowy, mięśni i stawów, chorób grypopodobnych, biegunki, nudności, bezsenności, wysypki, świądu, anemii oraz neutropenii. Depresję raportowano

tylko u jednego pacjenta z marskością wątroby i całkowitym brakiem odpowiedzi na uprzednią terapię, leczonego według pozarejestacyjnego schematu H12 + RBV.

10. DYSKUSJA

Przeprowadzona analiza kliniczna miała za zadanie ocenę skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa preparatu Harvoni w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych GT1 HCV [REDACTED]. W ramach populacji docelowej uwzględniono zarówno chorych uprzednio nieleczone przeciwwirusowo, w tym niekwalifikujących się do leczenia interferonami, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Skuteczność aktualnie dostępnych w Polsce interwencji przeznaczonych do leczenia przewlekłego WZW C jest niewystarczająca. W przypadku chorych nowozdiagnozowanych stosowana powszechnie terapia standardowa oparta na PegIFN α i RBV pozwala na uzyskanie remisji średnio u nie więcej niż 50% pacjentów, zaś dodanie BOC lub TVR do terapii standardowej pozwala na zwiększenie odsetka SVR do 73%, przy czym leki te udostępniono w Polsce jedynie dla wąskiej grupy chorych z wariantem TT genu IL 28B. [64, 69, 151, 152] U pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia powtórna terapia standardowa posiada niską skuteczność przy wysokim ryzyku działań niepożądanych [245–248], stąd w zasadzie jedyną dostępną opcję o potwierdzonej skuteczności stanowi terapia trójlekowa polegająca na dodaniu BOC/TVR do PegIFN α +RBV, aczkolwiek jej stosowanie związane jest z wysokim ryzykiem działań niepożądanych. Wobec powyższego zastąpienie aktualnie stosowanych terapii schematami zawierającymi sofosbuvir i ledipaswir może przynieść znaczne korzyści, gdyż ich przeciętna skuteczność oscyluje w granicach od 93% do 100%. Szczególną grupę chorych stanowią pacjenci, którzy ze względu na przeciwwskazania do PegIFN α nie kwalifikują się do leczenia z wykorzystaniem interferonów, a tym samym w warunkach polskich pozbawieni są możliwości przyjmowania jakiegokolwiek aktywnej terapii przeciwwirusowej. Preparat Harvoni podaje się wyłącznie bez PegIFN α , dzięki czemu jego finansowanie ze środków publicznych zapewni możliwość leczenia tej grupy chorych.

[REDACTED]

WZW C jako jednostka chorobowa wykazuje stosunkowo duży stopień zróżnicowania wynikający przede wszystkim z obecności 6 głównych wariantów czynnika etiologicznego, różniących się genotypem, rozpowszechnieniem oraz podatnością na terapię. Zakażenia GT1 HCV cechują się wysokim poziomem oporności na terapię standardową, stąd postępowanie kliniczne zakłada długotrwałe (co najmniej 6 miesięcznego) stosowanie wysokich dawek PegIFN α w skojarzeniu z RBV. Poważnym ograniczeniem takiej terapii jest ryzyko wystąpienia szeregu działań niepożądanych pogorszających jakość życia, co niekiedy wręcz wyklucza możliwość wdrożenia tej formy terapii (u części pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonów). [249]

Preparat Harvoni posiada najprostszy schemat dawkowania spośród leków dostępnych na rynku, wymagający przyjmowania wyłącznie 1 tabletki jeden raz dziennie, a u chorych z niewyrównaną funkcją wątroby w skojarzeniu z RBV. Pozwala to na całkowitą eliminację podskórnego podania PegIFN α , co jest nieodzowne zarówno w przypadku terapii standardowej, jak i schematów wykorzystujących BOC, TVR lub SMV. Ocenę skuteczności leku u pacjentów z zakażeniem GT1 HCV przeprowadzono na szeroką skalę w ramach odrębnych badań klinicznych o wysokiej wiarygodności, rekrutujących zarówno chorych uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Wysoką skuteczność preparatu Harvoni oceniano początkowo w ramach badań II fazy, a następnie potwierdzono ją w ramach trzech randomizowanych prób klinicznych III fazy, z których każda zaprojektowana została do porównania schematów terapeutycznych różniących się okresem leczenia (od 8 do 24 tygodni) oraz równoczesnym stosowaniem RBV (z lub bez RBV). Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach dotyczących Harvoni była trwała odpowiedź wirusologiczna, która ma charakter obiektywny i interpretuje się ją jako utrzymanie wiremii poniżej progu detekcji przez 12 lub 24 tygodnie po zakończeniu leczenia, co w praktyce oznacza całkowitą eliminację wirusa z organizmu. Spontanicznej eliminacji wirusa z organizmu nie obserwuje się u chorych nieotrzymujących aktywnego leczenia przeciwwirusowego, co oznacza, że obserwowane w badaniach klinicznych prawdopodobieństwo remisji choroby stanowi bezpośredni efekt terapii. [156, 157, 250] Mając na uwadze, iż już w badaniach II fazy preparat Harvoni wykazał skuteczność znacznie przewyższającą terapię standardową należy uznać, iż rezygnacja z grupy referencyjnej otrzymującej PegIFN α +RBV jest wysoce uzasadniona etycznie.

Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Harvoni u osób nowozdiagnozowanych oceniano w dwóch badaniach III fazy o dużej liczebności (ION-1, ION-3) oraz w jednym badaniu RCT II fazy (LONESTAR). Skumulowane wyniki wszystkich opracowań wskazują, iż 94% chorych leczonych Harvoni uzyskuje odpowiedź SVR już po 8-tygodniowej terapii, zaś po 12 i 24 tygodniach leczenia skuteczność mierzona odsetkiem SVR wzrasta odpowiednio do nawet 97% i 98%. Terapia z wykorzystaniem preparatu Harvoni posiada korzystny profil bezpieczeństwa, przy czym najniższe ryzyko zdarzeń o charakterze niepożądanym raportowano w przypadku najkrótszego, 8-tygodniowego schematu leczenia, który w porównaniu z dłuższymi cyklami terapii (12 i 24 tygodnie) powodował

mniejsze ryzyko działań niepożądanych ogółem (56% vs 68% vs 82%), w tym zdarzeń związanych z przyjmowanym leczeniem (40% vs 46% vs 53%), a także ciężkich działań niepożądanych (2% vs 2% vs 8%), zmęczenia (9% vs 21% vs 24%), bólu głowy (14% vs 14% vs 25%), bezsenności (5% vs 7% vs 12%) i innych. Wyniki analizy klinicznej wskazują więc, iż schemat obejmujący 12 tygodniową terapię pozwala uzyskać wysoką skuteczność kosztem nieco mniej korzystnego profilu bezpieczeństwa względem schematu obejmującego podawanie preparatu Harvoni przez 8 tygodni. Jednakże w analizie warstwowej wykazano, iż w niektórych grupach chorych schemat H8 pozwala na uzyskanie SVR12 na poziomie porównywalnym z dłuższymi cyklami leczenia. Wykazano bowiem, że u kobiet oraz chorych z niską wyjściową wiremią (>6 mlnIU/ml) prawdopodobieństwo nawrotu wirerii po wcześniej uzyskanym jej zaniku było niższe niż w populacjach dopełniających i wynosiło odpowiednio jedynie 1% i 2%. Stąd też w niektórych sytuacjach klinicznych można rozważyć skrócenie czasu terapii do 8 tygodni w celu ograniczenia ryzyka działań niepożądanych bez znaczącego obniżenia skuteczności terapii. Dostępne dane wskazują, iż równoczesne podawanie RBV razem z preparatem Harvoni u pacjentów rozpoczynających leczenie nie zwiększa skuteczności wirusologicznej, natomiast wiąże się z pogorszeniem profilu bezpieczeństwa. Schematy leczenia skojarzonego z RBV w porównaniu do analogicznych schematów monoterapii charakteryzowały się wyższym ryzykiem działań niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń związanych z przyjmowaną terapią, zmęczenia, bólu głowy, nudności, bezsenności, dolegliwości skórnych, anemii i innych. Dlatego też u chorych z wyrównaną funkcją wątroby zalecane jest stosowanie schematów bez RBV, natomiast 24-tygodniowa terapia złożona z preparatu Harvoni oraz RBV przeznaczona jest dla pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

Preparat Harvoni posiada również wysoką skuteczność (92-96%) w subpopulacjach chorych z wariantem TT genu IL 28B warunkującym oporność na terapię z wykorzystaniem PegIFN α , co przejawia się znacznie niższą podatnością na terapię standardową (<30%), a także obniżeniem wrażliwości na leczenie skojarzone z wykorzystaniem BOC (55-57%) oraz TVR (66%). [151, 251] W tak obciążonej populacji preparat Harvoni stosowany w ramach zarejestrowanych schematów (H8, H12, H24, H24+RBV) pozwalał na uzyskanie SVR u 92-100% chorych.

Skuteczność ocenianej interwencji w II linii leczenia została potwierdzona w 1 badaniu RCT III fazy (ION-2), a także w trzech badaniach fazy II (ELECTRON, LONESTAR, SIRIUS), w których uczestniczyli zarówno pacjenci otrzymujący uprzednio terapię standardową, jak i chorzy po nieskuteczności BOC lub TVR. Zastosowanie preparatu Harvoni prowadziło do uzyskania SVR u 93-100% chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej oraz u 94-97% pacjentów nieodpowiadających na leczenie trójlekowe (PegIFN α + RBV + BOC/TVR). Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż podobnie jak w I linii leczenia, najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa posiadają schematy o krótszym okresie leczenia, charakteryzujące się niższym ryzykiem w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, zdarzeń o ciężkim nasileniu, a także zmęczenia i innych dolegliwości. Mając na uwadze stosunkowo wysoki odsetek odpowiedzi oraz korzystny profil bezpieczeństwa w leczeniu II linii zaleca się 12-tygodniowy schemat podawania preparatu Harvoni w monoterapii.

Dostępne badania kliniczne wskazują również na wysoką skuteczność schematów zawierających preparat Harvoni u pacjentów z marskością wątroby, którzy stanowili 16% populacji jednego z badań III fazy rekrutujących chorych uprzednio nieleczonych (ION-1) oraz około 20% pacjentów z badania ION-2 rekrutującego chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Dodatkowo, chorych z marskością wątroby kwalifikowano także do badań II fazy. W pracy ELECTRON uczestniczyli pacjenci z marskością wątroby i całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię standardową. W drugiej z prac (LONESTAR) pacjenci z marskością stanowili 55% populacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem BOC lub TVR, zaś w trzecim z badań II fazy (SIRIUS) populację docelową stanowili wysoko obciążeni pacjenci z marskością wątroby oraz niepowodzeniem dwóch linii wcześniejszych terapii przeciwwirusowych, tj. leczenia standardowego (I linia) oraz terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR. Analiza warstwowa badania ION-1 wykazała, iż skuteczność leku Harvoni w subpopulacji osób z marskością wątroby wynosi 97% dla każdego ze schematów bez RBV (H12, H24), zaś w ramionach z RBV wszyscy pacjenci uzyskali SVR. [167] W badaniu ION-2 wszyscy pacjenci z marskością leczeni w II linii zgodnie z warunkami rejestracyjnymi leku (tj. schematy H24 lub H24 + RBV) uzyskali remisję wirusologiczną niezależnie od rodzaju wcześniejszej terapii przeciwwirusowej. [170] W badaniu LONESTAR nie przedstawiono efektów leczenia w podgrupie pacjentów z marskością wątroby, jednak wysoka skuteczność w całej populacji badanej (95-100%) świadczy, iż również w tym badaniu zastosowane leczenie przynosiło wysoką korzyść u chorych z marskością wątroby. W badaniu ELECTRON wszyscy pacjenci leczeni preparatem Harvoni w skojarzeniu z RBV przez 12 tygodni uzyskali odpowiedź SVR, natomiast w badaniu SIRIUS odsetek osób, u których doszło do zaniku wirerii po 12 tygodniach od zakończenia terapii wynosił 96% w przypadku schematy 12-tygodniowego leczenia z RBV oraz 97 w ramieniu chorych leczonych przez 24 tygodnie bez RBV.

Uzyskane w niniejszej analizie klinicznej wyniki dotyczące skuteczności preparatu Harvoni w różnych subpopulacjach chorych zakażonych GT1 HCV są spójne z rezultatami dwóch opublikowanych dotychczas przeglądów systematycznych. [241, 242] Wyniki obu opracowań wtórnych wskazują, iż preparat Harvoni stosowany w ramach zarejestrowanych schematów leczenia pozwala na uzyskanie remisji wirusologicznej u 93-100% pacjentów uprzednio nieleczonych oraz u 94-100% chorych, u których wcześniejsze leczenie nie przyniosło spodziewanych efektów. [241, 242] W podgrupie pacjentów z marskością wątroby skumulowane prawdopodobieństwo uzyskania SVR w zależności od stosowanego schematu wynosiło 94-95% dla pacjentów uprzednio nieleczonych oraz 84-100% u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. [242]

Ze względu na brak grup referencyjnych w badaniach dla Harvoni uprawniających do przeprowadzenia formalnego porównania ilościowego w niniejszej analizie zaprezentowano wyniki porównania pośredniego bez dostosowania mającego charakter jakościowego zestawienia skumulowanych efektów dla poszczególnych terapii w formie tabelarycznej i graficznej. Wskaźniki efektywności klinicznej, zarówno dla ocenianej interwencji, jak i dla komparatorów oszacowano w metaanalizie badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach obszernych przeszukań systematycznych, przez co z dużym prawdopodobieństwem stanowią one wiarygodne estymatory

rzeczywistej skuteczności poszczególnych opcji. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, iż schematy z wykorzystaniem preparatu Harvoni posiadają znacznie wyższą skuteczność niż aktualnie stosowane opcje terapeutyczne. W populacji chorych dotychczas nieleczonych preparat Harvoni pozwalał na uzyskanie SVR przeciętnie u 94-98% pacjentów, z kolei uśredniona efektywność terapii standardowej nie przekraczała 50% zaś w przypadku schematów zawierających DAA sięgała 74%. W populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej zastosowanie preparatu Harvoni pozwalało na uzyskanie SVR u 93-100% leczonych, podczas gdy skuteczność BOC i TVR nie przekraczała 63%, zaś prawdopodobieństwo spontanicznej remisji u chorych nieotrzymujących aktywnego leczenia przeciwwirusowego jest znikome. [156, 252]

W badaniach dotyczących komparatorów (PegIFN α , BOC, TVR) ocenę skuteczności, zdefiniowaną jako niewykrywalny poziom wirerii, dokonywano po 24 tygodniach od zakończenia terapii. Tymczasem większość wyników odnoszących się do preparatu Harvoni mierzono po 12 tygodniach od zakończenia leczenia. Oba powyższe wskaźniki należy uznać za tożsame, gdyż zgodnie z najnowszymi doniesieniami istnieje ścisły związek pomiędzy SVR12 oraz SVR24. Ponadto, w badaniu ION-2 u wszystkich pacjentów, którzy uzyskali SVR12 nie stwierdzono obecności wirerii również po 24 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR24). [170] Chen i wsp. 2013 działając w ramach FDA zaobserwowali, że u blisko 99% pacjentów uzyskujących niewykrywalny poziom wirerii po 12 tygodniach od zakończenia leczenia, utrzymuje się on również po 24 tygodniach. [253] Pozostaje to w zgodzie ze stanowiskiem EMA, która podkreśla, iż pozytywna wartość predykcyjna (PPV) SVR12 w odniesieniu do SVR24 wynosi 99%. [79]

Wyniki porównawczej analizy bezpieczeństwa wskazują, iż preparat Harvoni posiada korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż interwencje opcjonalne. Podawany w schematach przewidzianych dla pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby (tj. H8, H12 i H24) zarówno w porównaniu z terapią standardową (dotyczy pacjentów uprzednio nieleczonych), jak i względem BOC i TVR, charakteryzuje się niższym ryzykiem działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, zdarzeń związanych z przyjmowanym leczeniem, bólów głowy, zmęczenia, nudności, biegunki, bezsenności, zawrotów głowy, wysypki, świądu oraz anemii. Ponadto, preparat Harvoni stosowany zgodnie z rejestracją u chorych z wyrównaną funkcją wątroby sporadycznie prowadzi do wystąpienia działań niepożądanych wymagających przedwczesnego przerwania terapii (<2%), podczas gdy zdarzenia te w grupach PegIFN α , BOC i TVR prowadziły do przerwania leczenia u 6-14% leczonych.

Podsumowując, preparat Harvoni stanowi interwencję, która posiada dobrze udokumentowaną, bardzo wysoką skuteczność przeciwwirusową w różnych subpopulacjach chorych z zakażeniem GT1 HCV, a ponadto charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z interwencjami dostępnymi w warunkach polskich. Dodatkowo, dopuszczenie preparatu Harvoni do stosowania otwiera nowe możliwości terapeutyczne zarówno w populacjach, w których dostępne metody leczenia nie przynoszą obecnie efektów klinicznych na oczekiwanym poziomie, jak również u pacjentów, którzy z przyczyn medycznych nie mogą otrzymywać interferonu.

11. OGRANICZENIA

Na etapie analizy klinicznej natrafiono na ograniczenia wynikające z obiektywnych przyczyn, które mogą wpływać na wyniki analizy:

1. Odnalezione dowody naukowe nie pozwalają na bezpośrednie wnioski na temat efektywności ocenianej interwencji względem terapii standardowej lub leczenia opartego na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. Ze względu na brak wspólnego komparatora dla ocenianych interwencji możliwe było jedynie przeprowadzenie wnioskowania pośredniego bez dostosowania. Należy jednak podkreślić, iż SVR będący głównym punktem końcowym stosowanym w ocenie skuteczności terapii przeciw HCV ma charakter obiektywny i jest wolny od efektu placebo, gdyż u chorych nieotrzymujących aktywnej terapii przeciwwirusowej spontanicznych remisje występują niezwykle rzadko. Tym samym skuteczność interwencji mierzona odsetkiem osób uzyskujących SVR stanowi bezpośredni efekt działania leku. Dzięki temu porównanie pośrednie bez dostosowania przeprowadzone z wykorzystaniem reprezentatywnych, dużych liczebnie grup obarczone jest niewielkim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.
2. Analiza skuteczności leczenia została oparta jedynie na zastępczych punktach końcowych dotyczących odpowiedzi wirusologicznej uzyskiwanej w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu (SVR). Należy jednak podkreślić udowodniony związek pomiędzy uzyskaniem SVR a redukcją ryzyka odległych powikłań wątrobowych. [21, 85–87]
3. W pracach oceniających preparat Harvoni główny punkt końcowy dotyczący skuteczności (SVR) zdefiniowano jako brak wirerii po 12 tygodniach od zakończenia leczenia, podczas gdy w innych pracach włączonych do porównania pośredniego skuteczność oceniano zazwyczaj w 24. tygodniu po skończonej terapii. Z drugiej jednak strony wydaje się, iż różnica w definicji skuteczności leczenia ma niewielki wpływ na uzyskiwane wyniki, gdyż SVR12 posiada wysoką pozytywną oraz negatywną wartość predykcyjną uzyskania SVR24 u chorych zakażonych GT1 (odpowiednio 98,3% oraz 99,8%), co oznacza iż SVR12 jest dobrym predykatorem uzyskania odpowiedzi SVR24. [253]

12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 47.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 4.3.2 Rozdz. 17.1	Str. 91 Str. 191
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	Rozdz. 2	Str. 22
2. opis technologii opcjonalnych	Rozdz. 3.4	Str. 58
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 5 Rozdz. 17.1	Str. 95 Str. 191
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 4.2	Str. 83
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 8	Str. 149
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 4.2 Rozdz. 5.2–5.3	Str. 83 Str. 98; 112
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 5.2–5.3	Str. 98; 112
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 6.4 i 6.5	Str. 131 i 136
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 5.1	Str. 95
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. 17.1	Str. 191
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 5.1	Str. 95
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 5.1 Rozdz. 17.2 Rozdz. 17.3	Str. 95 Str. 200 Str. 210
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 6 Rozdz. 17.4	Str. 117 Str. 242
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 7	Str. 144
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/d	n/d

13. BIBLIOGRAFIA

1. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Kraków 2011.
2. Chen SL, Morgan TR. (2006) The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 3(2):47–52.
3. Bartenschlager R, Lohmann V. (2000) Replication of hepatitis C virus. *J Gen Virol* 81(7):1631–1648.
4. Pisula A, Janczewska-Kazek E, Boroń-Kaczmarska A. (2007) Biologia wirusa zapalenia wątroby typu C i jej wpływ na patogenezę zakażenia [Biology of hepatitis C virus and its influence on pathogenesis of infection] Biology of hepatitis C virus and its influence on pathogenesis of infection. *Medical Science Review - Hepatologia* (7):71–76.
5. Nitkiewicz J. (2004) Epidemiologia molekularna wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV). *Przegląd Epidemiologiczny* (58):413–421.
6. Wrotkowska M, Stalke P, Smiatacz T, Zaucha JM. (2011) Powikłania hematologiczne u chorych na wirusowe zapalenie wątroby. *Hematologia* 2(2):162–171.
7. Pawlotsky J-M. (2004) Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. *Trends Microbiol.* 12(2):96–102.
8. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, Weiner AJ, Houghton M, Rosa D, Grandi G, Abrignani S. (1998) Binding of Hepatitis C Virus to CD81. *Science* 282(5390):938–941.
9. Lozach P-Y, Amara A, Bartosch B, Virelizier J-L, Arenzana-Seisdedos F, Cosset F-L, Altmeyer R. (2004) C-type lectins L-SIGN and DC-SIGN capture and transmit infectious hepatitis C virus pseudotype particles. *J. Biol. Chem.* 279(31):32035–32045.
10. Liu S, Yang W, Shen L, Turner JR, Coyne CB, Wang T. (2009) Tight junction proteins claudin-1 and occludin control hepatitis C virus entry and are downregulated during infection to prevent superinfection. *J. Virol.* 83(4):2011–2014.
11. Heo T-H, Chang J-H, Lee J-W, Fong SKH, Dubuisson J, Kang C-Y. (2004) Incomplete Humoral Immunity against Hepatitis C Virus Is Linked with Distinct Recognition of Putative Multiple Receptors by E2 Envelope Glycoprotein. *J Immunol* 173(1):446–455.
12. Nash KL, Bentley I, Hirschfield GM. (2009) Managing hepatitis C virus infection. *BMJ* 338(jun26 1):b2366–b2366.
13. Caraballo Cortés K, Radkowski M. (2011) WPŁYW ZMIENNOŚCI WIRUSA ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C (HCV) NA SKUTECZNOŚĆ TERAPII PRZECIWWIRUSOWEJ. *POST. MIKROBIOL.* 2(50):131–139.
14. Hnatyszyn HJ. (2005) Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antivir. Ther. (Lond.)* 10(1):1–11.
15. Franciscus A. (2013) HCV Genotype and Quasispecies. available at: http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/genotype.pdf.
16. Kozłowska J, Jabłońska J, Cianciara J. Włóknienie wątroby w przebiegu przewlekłego zakażenia wirusami HBV i HCV (Liver fibrosis in chronic hbv and hcv infection). *Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych Instytut Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych*.
17. Rockey D, Friedman S. Hepatic fibrosis and Cirrhosis *Pathophysiology of the Liver*.
18. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. (2008) Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 48(2):418–431.
19. Davis GL. Epidemiology of Chronic HCV M.L. Shiffman (ed). *Chronic Hepatitis C Virus: Advances in Treatment, Promise for the Future*.
20. John-Baptiste A, Krahn M, Heathcote J, Laporte A, Tomlinson G. (2010) The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: meta-analysis and meta-regression. *J. Hepatol.* 53(2):245–251.
21. Morisco F. (2013) Sustained virological response: A milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology* 19(18):2793.
22. Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Kim H-Y, Seeff LB, Szabo G, Wright EC, Sterling RK, Everson GT, Lindsay KL, Lee WM, Lok AS, Morishima C, et al. (2011) A Prospective Study of the Rate of Progression in Compensated, Histologically Advanced Chronic Hepatitis C (HEP-10-2210). *Hepatology* 54(2):396–405.
23. Madaliński K, Flisiak R, Halota W, Tomasiewicz K, Grabarczyk P, Solnica B, Mazur B, Puacz E. (2013) Diagnostyka laboratoryjna zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Roboczej 2012/2013. *Journal of Laboratory Diagnostics* 49(1):65–70.
24. Wawrzynowicz-Syczewska M. (2005) Diagnostyka serologiczna zakażeń wirusami hepatotropowymi. *Voice* 12(3):4–9.

25. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. (2009) Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology* 49(4):1335–1374.
26. Wytyczne Polska Grupa Ekspertów HCV. Rekomendacje leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C Polskiej Grupy ekspertów HCV 2014. available at: http://www.intermedis.pl/pliki/HCV_PGE_2014.pdf.
27. Theise ND. (2007) Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Mod. Pathol.* 20 Suppl 1:S3–14.
28. Hübscher SG. (1998) Histological grading and staging in chronic hepatitis: clinical applications and problems. *Journal of Hepatology* 29(6):1015–1022.
29. Guido M, Mangia A, Faa G. (2011) Chronic viral hepatitis: The histology report. *Digestive and Liver Disease* 43:S331–S343.
30. Bogucki M, Flisiak R, Halota W, Jaworska U, Kozierkiewicz A, Kruszewski J, Małecką-Libera B, Matusiewicz W, Pepke B, Raciborski F, Samoliński B. (2012) Raport-rekomendacje 2013-2014. Diagnostyka i terapia wirusowego zapalenia wątroby typu C. Instytut Ochrony Zdrowia available at: http://www.gwiazdanadziei.pl/download/raport_komisji_zdrowia.pdf.
31. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. (2013) Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 57(4):1333–1342.
32. Duffel, E, Haar K, Likatavicius G, Sfetcu O, Spiteri G, van de Laar M. (2012) Annual Epidemiological Report, Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data. European Centre for Disease Prevention and Control available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2012.pdf>.
33. Rosińska M, Radziszewski F, Stępień M. (2012) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2010 roku. *Przegląd epidemiologiczny* 66(2):287 – 292.
34. Stępień M, Rosińska M. (2011) Badania po rozpowszechnienia HCV w Polsce – gdzie jesteśmy? *Przegląd Epidemiologiczny* 65(1):15–20.
35. Parda N. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2012 roku Tom 68. 2014.
36. Rosińska M, Czarkowski MP. (2007) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2005 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 61(2):281–286.
37. Bobel D, Rosińska M. (2008) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2006 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 62(2):325–331.
38. Laskus I, Rosińska M. (2009) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2007 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 63(2):251–254.
39. Stępień M, Rosińska M. (2010) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2008 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 64(2):245–250.
40. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. (2014) Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2014 r. oraz w porównywalnym okresie 2013 r. available at: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2014/INF_14_12B.pdf.
41. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. (2015) Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 15 lutego 2015 r. oraz w porównywalnym okresie 2014 r. available at: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2015/INF_15_02A.pdf.
42. Rosińska M, Parda N, Stępień M. (2013) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2011 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 67(2):353–356.
43. Kuszewski K, Czarkowski MP. (2001) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 1999 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 1-2(55):125–129.
44. Mazurek J. (2001) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2000 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 55(2):325–328.
45. Bielak A. (2003) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2001 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 1(57):125–128.
46. Kuszewski K, Czarkowski MP. (2004) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2002 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 58(1):131–137.
47. Czarkowski MP, Kuszewski K. (2005) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2003 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 59(2):303–308.
48. Czarkowski MP. (2006) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2004 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 60(3):481–486.
49. Rosińska M, Stępień M. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2009 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 65(2):265–269.
50. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. (2014) Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 30 września 2014 r. oraz w porównywalnym okresie 2013 r. available at: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2014/INF_14_09B.pdf.
51. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 października 2013 r. oraz w porównywalnym okresie 2012 r. *Zakład Epidemiologii NIZP-PZH*.

52. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2009 r. oraz w porównywalnym okresie 2008 r. available at: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2009/INF_09_12B.pdf.
53. IKAR pro. available at: <http://www.ikarpro.pl/> (25.2.2014).
54. WHO | Hepatitis C. available at: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html#HCV> (22.11.2013).
55. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A, Tyczyno M, Halota W, Pawłowska M, Stańczak J, Berak H, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boroń-Kaczmarska A. (2012) Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegląd Epidemiologiczny* 66(1):11–16.
56. Yee HS, Chang MF, Pocha C, Lim J, Ross D, Morgan TR, Monto A, Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program, National Hepatitis C Program Office. (2012) Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am. J. Gastroenterol.* 107(5):669–689; quiz 690.
57. Sherman M, Shafran S, et al. (2007) Management of chronic hepatitis C. Canadian Consensus guidelines. available at: <http://www.hepatology.ca/cm/FileLib/hepC.pdf>.
58. European Association for the Study of the Liver. (2011) EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 55(2):245–264.
59. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for Study of Liver Diseases. (2011) An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 54(4):1433–1444.
60. Booth J, O’Grady J, et al. (2001) Clinical guidelines on the management of hepatitis C compiled on behalf of the Royal College of Physicians of London and the British Society of Gastroenterology. available at: <http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/liver/clinguidehepc.pdf>.
61. SIGN. (2006) Management of hepatitis C A national clinical guideline. available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign92.pdf>.
62. (2014) Charakterystyka produktu leczniczego- Pegasys (pegylowany interferon alfa-2a). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf (2.2.2015).
63. (2014) Charakterystyka produktu leczniczego - Rebetol (Rybawiryna). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf (2.2.2015).
64. Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, García-Álvarez M, Resino S. (2013) Meta-analysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Medicine* 11(1):6.
65. Press Announcements - FDA approves new treatment for hepatitis C virus. WebContent, available at: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm376449.htm> (14.2.2014).
66. AbbVie. (2015) European Commission Grants Marketing Authorizations for AbbVie’s VIEKIRAX® (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tablets) + EXVIERA® (dasabuvir tablets) for the Treatment of Chronic Hepatitis C. available at: <http://abbvie.mediaroom.com/2015-01-16-European-Commission-Grants-Marketing-Authorizations-for-AbbVies-VIEKIRAX-ombitasvir-paritaprevir-ritonavir-tablets-EXVIERA-dasabuvir-tablets-for-the-Treatment-of-Chronic-Hepatitis-C> (2.3.2015).
67. FDA. (2014) FDA approves Viekira Pak to treat hepatitis C. available at: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm427530.htm> (19.2.2015).
68. Charakterystyka produktu leczniczego- Victrelis (Boceprewir). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
69. Charakterystyka produktu leczniczego- Incivo (Telaprewir). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf.
70. Charakterystyka Produktu Leczniczego Olysio (Simeprewir). EMEA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf.
71. EMA. (2015) Charakterystyka produktu leczniczego Viekirax (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir). available at: http://www.abbvie.pl/content/dam/abbviecorp/pl/docs/Viekirax_Charakterystyka-Produktu-Leczniczego_15%20Jan2015.pdf.
72. Medivir: Simeprevir approved in the European Union for the treatment of adults with hepatitis C genotype 1 and 4 infection (01.10.2014). <http://www.marketwatch.com/story/medivir-simeprevir-approved-in-the-european-union-for-the-treatment-of-adults-with-hepatitis-c-genotype-1-and-4-infection-2014-05-16>.
73. Casey LC, Lee WM. (2013) Hepatitis C virus therapy update 2013. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 29(3):243–249.

74. OLYSIO™ (simeprevir) Receives FDA Approval for Combination Treatment of Chronic Hepatitis C | Johnson & Johnson. available at: <http://www.jnj.com/news/all/OLYSIO-simeprevir-Receives-FDA-Approval-for-Combination-Treatment-of-Chronic-Hepatitis-C> (14.2.2014).
75. EMA. (2015) Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Exviera (dazabuwir). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003837/WC500182236.pdf.
76. EMA. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Sovaldi (sofosbuvir).
77. (2014) Harvoni to jest to. (19.2.2015).
78. EMA. (2015) Charakterystyka Produktu leczniczego - Exviera (dazabuwir). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf.
79. (2015) Charakterystyka produktu leczniczego - Sofosbuvir (Sovaldi). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf (2.2.2015).
80. EMA. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Harvoni (ledipaswir/sofosbuvir). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003850/WC500177997.pdf.
81. EMA. (2014) Charakterystyka produktu leczniczego - Ledipaswir/Sofosbuvir (Harvoni). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf.
82. Charakterystyka Produktu Leczniczego- Daklinza (Daklataswir). EMEA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.
83. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, Juszczyk J, Cianciara J, Pawłowska M, Simon K, Małkowski P, Polska Grupa Ekspertów HCV. (2012) Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2011. *Przeegl Epidemiol* 66(1):83–88.
84. (2011) Clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf.
85. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. (2013) Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis of Observational Studies. *Ann Intern Med* 158(5_Part_1):329–337.
86. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. (2010) A Sustained Viral Response Is Associated With Reduced Liver-Related Morbidity and Mortality in Patients With Hepatitis C Virus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 8(3):280–288.e1.
87. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J. (2002) Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 35(3):704–708.
88. Wytyczne AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2014. available at: <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>.
89. Wytyczne DVA. (2014) Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C resource Center Program and the Office of Public Health. available at: <http://www.hepatitis.va.gov/pdf/2014hcv.pdf>.
90. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. (2014) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 60(2):392–420.
91. SIGN. (2013) Guideline 133: Management of hepatitis C. SIGN available at: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/133/index.html> (18.11.2013).
92. Miller MH, Agarwal K, Austin A, Brown A, Barclay ST, Dundas P, Dusheiko GM, Foster GR, Fox R, Hayes PC, Leen C, Millson C, Ryder SD, Tait J, Ustianowski A, et al. (2014) Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 39(12):1363–1375.
93. Umar M, Khan AG, Abbas Z, Arora S, Asifabbas N, Elewaut A, Esmat G, Foster G, Fried M, Goh K-L, Hamama TBK, Imawari M, Isakov V, Krabshuis J, LaBrecque D, et al. (2014) World Gastroenterology Organisation global guidelines: diagnosis, management and prevention of hepatitis C April 2013. *J. Clin. Gastroenterol.* 48(3):204–217.
94. WHO. Wytyczne WHO. Guidelines for the screening care and treatment of persons with hepatitis infection. available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1.
95. Minister Zdrowia. (2015) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r. Załącznik B.2. LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C (ICD-10 B 18.2). Minister Zdrowia available at: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/9/akt.pdf.

96. Rekomendacja HAS dotycząca finansowania preparatu Harvoni. HAS available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/a_2014_0115_atu_harvoni_2014-12-23_13-55-1_777.pdf.
97. Scottish Medicines Consortium. (2015) Rekomendacje Scottish Medicines Consortium - ledipasvir/sofosbuvir, 90mg/400mg, film-coated tablet (Harvoni®) SMC No. (1030/15). available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1030_15_ledipasvir_sofosbuvir_Harvoni/ledipasvir_sofosbuvir_Harvoni (11.3.2015).
98. NICE. (2015) Hepatitis C (chronic) - ledipasvir-sofosbuvir [ID742]: appraisal consultation document. available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag484/documents/hepatitis-c-chronic-ledipasvirsofosbuvir-id742-appraisal-consultation-document2> (3.3.2015).
99. Common Drug Review- Submission Status- Harvoni. available at: http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr_SR0395_Harvoni.pdf.
100. Hepatitis C (chronic) - ledipasvir-sofosbuvir [ID742] | Guidance and guidelines | NICE. available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag484> (26.2.2015).
101. CADTH. (2014) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Sofosbuvir. available at: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_sovaldi_august_20_2014.pdf.
102. NHS Scotland. (2014) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Sofosbuvir (964/14). available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M_Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.6_-_June_2014_sofosbuvir_Sovaldi_FINAL_May_2014_for_website.pdf.
103. (2015) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Sovaldi. Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. NICE available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta330/resources/guidance-sofosbuvir-for-treating-chronic-hepatitisc-pdf>.
104. (2014) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu SOVALDI. HAS available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/sovaldi_en_ct13392_prlabo.pdf.
105. (2014) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Sofosbuvir. available at: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-07>.
106. (2012) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania Boceprewiru w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa i rybawiryną (107/2012). available at: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/REK/RP_107_2012_Victrelis.pdf.
107. (2012) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania telaprewiru w terapii skojarzonej z interferonem i rybawiryną (116/2012). available at: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/089/REK/RP_116_2012_Incivo.pdf.
108. Komunikat - 3 posiedzenie Rady Przejrzystości | Agencja Oceny Technologii Medycznych. available at: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=939> (13.3.2015).
109. Komunikat - 6 posiedzenie Rady Przejrzystości | Agencja Oceny Technologii Medycznych. available at: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=946> (13.3.2015).
110. (2011) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania Boceprewiru w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa i rybawiryną. available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/victrelis_ct_11493.pdf.
111. (2011) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania Boceprewiru w terapii skojarzonej z peginterferonem i rybawiryną, u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, którzy nie byli uprzednio leczeni (723/11). available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Naive_Patients_FINAL_September_2011_for_website_revised_311010.pdf.
112. (2012) Wytyczne NICE. Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C (253). available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13718/58913/58913.pdf>.
113. (2013) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania telaprewiru w terapii skojarzonej z interferonem i rybawiryną. available at: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Incivek%20RFA-SR0311-June-14-13.pdf.
114. (2013) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania Boceprewiru w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa i rybawiryną. available at: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SF0312-Victrelis_RFA_June-14-13.pdf.
115. (2011) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania telaprewiru w terapii skojarzonej z interferonem i rybawiryną u pacjentów po niepowodzeniu uprzedniej terapii (742/11). available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Exp_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf.
116. (2011) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania telaprewiru w terapii skojarzonej z interferonem i rybawiryną, u pacjentów uprzednio nieleczonych (743/11). available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Naive_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf.

117. (2012) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania Boceprewiru i Telaprewiru w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa i rybawiryną. available at: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-07/july-2012-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
118. (2012) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania Boceprewiru w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2b i rybawiryną. available at: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-11/november-2012-pbac-outcomes-1st-time-decision-not-to-recommend-v3.pdf>.
119. AOTM. (2009) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Peginterferon alfa-2a (36/11/2009). available at: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_36_11_2009_peginterferon_Pegasys.pdf.
120. (2004) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania interferonu alfa (Pegasys) w terapii skojarzonej z rybawiryną. available at: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Pegasys_10_14_04.pdf.
121. (2010) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania interferonu alfa 2a(Pegasys). available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/pegasys_ct_7395.pdf.
122. (2010) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania interferonu alfa terapii skojarzonej z rybawiryną (24/2010). available at: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R33-2010-przewlekly%20WZW%20C/R_24_2010_wzw_C.pdf.
123. (2008) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania interferonu alfa 2b. available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/viraferonpeg_ct_5474.pdf.
124. (2009) Rekomendacja NHS SCOTLAND w sprawie finansowania interferonu alfa (Pegasys) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną. available at: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/Microsoft_Word_-_peginterferon_alfa_2a_Pegasys_FINAL_July_2009_for_website.pdf.
125. Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania interferonu pegylowanego alfa 2a (Pegasys) 10/02. available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/PegylatedInterferonalpha2aAdvice_6-9-02_.pdf.
126. NHS Scotland. (2009) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Peginterferon alfa-2a (561/09). available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Microsoft_Word_-_peginterferon_alfa_2a_Pegasys_FINAL_July_2009_for_website.pdf.
127. PBAC. (2011) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Peginterferon alfa-2b w skojarzeniu z Rybawiryną. available at: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-07/july-2011-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
128. PBAC. (2013) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Peginterferon alfa-2a w skojarzeniu z Rybawiryną. available at: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-03/march-2013-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
129. (2006) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania interferonu pegylowanego alfa 2a. available at: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2006-03/positive-recommendations>.
130. (2008) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania interferonu pegylowanego alfa 2b. available at: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2008-07/july-2008-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
131. (2010) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania interferonu pegylowanego alfa 2a i alfa 2b w terapii skojarzonej z rybawiryną (TA200). available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta200>.
132. (2004) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania interferonu pegylowanego i niepegylowanego alfa 2a (TA75). available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta75/resources/ta75-hepatitis-c-pegylated-interferons-ribavirin-and-alfa-interferon-information-for-the-public2>.
133. (2006) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania interferonu pegylowanego alfa 2b w terapii skojarzonej z rybawiryną (TA106). available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta106>.
134. (2011) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania Boceprewiru w terapii skojarzonej z peginterferonem i rybawiryną, u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby po niepowodzeniu poprzedniej terapii (722/11). available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Experienced_Patients_FINAL_September_2011_for_website.pdf.
135. (2011) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania telafrewiru. available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/incivo_ct_11500.pdf.
136. (2012) Wytuczne NICE. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C (252). available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13717/58912/58912.pdf>.
137. (2006) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania Peginterferonu alfa i rybawiryny u osób z łagodną przewlekłą infekcją HCV [TA106]. available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta106/resources/ta106-hepatitis-c-peginterferon-alfa-and-ribavirin-information-for-the-public2>.
138. (2002) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania interferonu pegylowanego alfa 2b (ViraferonPeg®) 02/02. available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/PegylatedinterferonAlfa2bAdvice_10-5-02_.pdf.

139. (2008) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania interferonu pegylowanego alfa 2b (ViraferonPeg®+Rebetol®) 488/08. available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pegylated_interferon_2b__ViraferonPeg_plus_Rebetol__FINAL_July_2008.doc_for_website.pdf.
140. Halota W, Pawłowska M, Andrejczyn, M. (2004) Interferony alfa w leczeniu przewlekłych zakażeń HCV. *Przegląd Epidemiologiczny* (58):405–411.
141. (2014) Charakterystyka produktu leczniczego. VifaferonPeg (Pegylowany interfeon alfa-2b). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000329/WC500050892.pdf (2.2.2015).
142. (2014) Charakterystyka produktu leczniczego-PegIntron (Pegylowany interferon alfa2b). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf (2.2.2015).
143. (2014) Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin Mylan (Rybawiryne). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001185/WC500094137.pdf (2.2.2015).
144. (2014) Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin Teva (Rybawiryne). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001018/WC500056547.pdf (2.2.2015).
145. (2014) Charakterystyka produktu leczniczego- Ribavirin Teva Pharma B.V. (Rybawiryne). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001064/WC500056845.pdf (2.2.2015).
146. (2012) Charakterystyka produktu leczniczego-Copegus 400 (Rybawiryne). Roche Polska available at: http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/Copegus_400_.pdf (2.2.2015).
147. (2012) Charakterystyka produktu leczniczego- Copegus 200mg (Rybawiryne). Roche Polska available at: http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/copegus_200.pdf (2.2.2015).
148. Minister Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. available at: http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0015/30363/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf.
149. AASLD. (2014) Wytyczne AASLD/IDSA. Full Report | Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. available at: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view> (18.2.2015).
150. Poordad F, McCone J Jr, 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 J-P, et al. (2011) Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 364(13):1195–1206.
151. Jacobson I. (2011) Telaprevir Substantially Improved SVR Rates Across All IL28B Genotypes in the ADVANCE Study. available at: http://www.natap.org/2011/EASL/EASL_33.htm (9.2.2015).
152. Poordad F, Bronowicki J-P, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, Poynard T, Morgan TR, Molony C, Pedicone LD, Sings HL, Burroughs MH, Sniukiene V, Boparai N, Goteti VS, et al. (2012) Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology* 143(3):608–618.e1–5.
153. (2014) OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. available at: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zaldoobw_20140224_poz42.pdf (25.2.2014).
154. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, et al. (2009) Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.* 361(6):580–593.
155. 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, et al. (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 370(20):1879–1888.
156. FDA. (2013) Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct- Acting Antiviral Drugs for Treatment. available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM225333.pdf>.
157. Jacobson I, Yoshida EM, Sulkowski M, Nelson DR, Svarovskaia E, An D, McNally J, Brainard DM, Symonds WT, McHutchison JG, Pianko S, Kowdley KV. (2013) Treatment with sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks achieves SVR12 of 78% in GT2/3 interferon-ineligible, -intolerant, or -unwilling patients: results of the phase 3 POSITRON trial. *Journal of Hepatology* 58, Supplement 1:S28.
158. 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, et al. (2010) Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 362(14):1292–1303.

159. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, Horban A, Brown A, Peeters M, Lenz O, Ouwkerk-Mahadevan S, Scott J, De La RG, Kalmeijer R, Sinha R, et al. (2014) Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 146(1528-0012 (Electronic)):1669–1679.
160. AOTM. (2009) Wytoczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). available at: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne_hta/2009/09.05.29_wytoczne_HTA_pl_MS.pdf.
161. AOTM. (2009) Wytoczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). available at: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne_hta/2009/09.05.29_wytoczne_HTA_pl_MS.pdf.
162. Hu K-Q, Freilich B, Brown RS, Brass C, Jacobson IM. (2011) Impact of Hispanic or Asian ethnicity on the treatment outcomes of chronic hepatitis C: results from the WIN-R trial. *J. Clin. Gastroenterol.* 45(8):720–726.
163. Pattullo V, Heathcote EJ, Wong DKH. (2010) Superior response to pegylated interferon and ribavirin in Asians with chronic hepatitis C. *Hepatology* 4(4):723–731.
164. Yan K-K, Guirgis M, Dinh T, George J, Dev A, Lee A, Zekry A. (2008) Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection. *World J. Gastroenterol.* 14(21):3416–3420.
165. Freeman MF, Tukey JW. (1950) Transformations Related to the Angular and the Square Root. *Ann. Math. Statist.* 21(4):607–611.
166. Miller JJ. (1978) The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation. *The American Statistician* 32(4):138.
167. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski J-P, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, et al. (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 370(20):1889–1898.
168. Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Hunt SL. (2015) Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the Ion-1, 2 and 3 clinical trials. *Hepatology*.
169. Conelly S. Clinical Review. NDA 205834. Ledipasvir/Sosobuvir Fixed- Dose combination. FDA available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205834Orig1s000MedR.pdf.
170. 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, et al. (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 370(16):1483–1493.
171. (2015) Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Genotype 1 HCV Infection (ION-2). available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01768286?term=01768286&rank=1>.
172. Hyland RH. Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-3). available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01851330?term=ION-3&rank=1>.
173. (2015) Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01260350?term=01260350&rank=1>.
174. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM, Symonds WT, McHutchison JG, Pang PS. (2014) Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 146(3):736–743.e1.
175. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. (2014) 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. *Lancet* 383(9916):515–523.
176. (2015) Safety and Efficacy of LDV/SOF Fixed-Dose Combination (FDC) ± Ribavirin in HCV Genotype 1 Subjects. available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01726517?term=01726517&rank=1>.
177. Bourlière M, Bronowicki J-P, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, Tran A, Larrey DG, Ratziu V, Alric L, Hyland RH, Jiang D, Doehle B, Pang PS, Symonds WT, et al. (2015) 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* 15(4):397–404.
178. Napoli N, Giannelli G, Parisi CV, Antonaci A, Maddalena G, Antonaci S. (2005) Predictive value of early virological response to treatment with different interferon-based regimens plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *New Microbiol.* 28(1):13–21.
179. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. (2002) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 347(13):975–982.

180. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. (2001) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 358(9286):958–965.
181. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marino-Marsilia G, Fontanella L, Leandro G. (2010) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 138(1):116–122.
182. Dogan UB, Atabay A, Akin MS, Yalaki S. (2013) The comparison of the efficacy of pegylated interferon alpha-2a and alpha-2b in chronic hepatitis C patients with genotype 1. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 25(1473-5687 (Electronic)):1082–1085.
183. Berak H, Laskus T, Kolakowska-Rzadzka A, Wasilewski M, Stanczak JJ, Bardadin K, Walewska-Zielecka B, Horban A. (2014) Peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b combined with ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C: Results of a prospective single-centre study. *Adv Med Sci* 59(1898-4002 (Electronic)):261–265.
184. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, et al. (2009) Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 361(6):580–593.
185. Mach TH, Cieśla A, Warunek W, Janas-Skulina U, Cibor D, Owczarek D, Ciećko-Michalska I. (2011) Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 121(12):434–439.
186. Neri S, Pulvirenti D, Bertino G. (2006) Psychiatric symptoms induced by antiviral therapy in chronic hepatitis C: comparison between interferon-alpha-2a and interferon-alpha-2b. *Clin Drug Investig* 26(11):655–662.
187. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. (2010) Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 138(1):108–115.
188. Yenice N, Mehtap O, Gümrah M, Arican N. (2006) The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol* 17(2):94–98.
189. 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, et al. (2011) Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 364(25):2405–2416.
190. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ. (2009) Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine* 360(18):1827–1838.
191. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki J-P, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, et al. (2009) Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 360(18):1839–1850.
192. 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, et al. (2010) Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 376(9742):705–716.
193. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, Moroz L, Craxi A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La RG, Kalmeijer R, Scott J, Sinha R, et al. (2014) Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 384(1474-547X (Electronic)):403–413.
194. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, Janczewska E, Villamil F, Scott J, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La RG, Kalmeijer R, Sinha R, et al. (2014) Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 384(1474-547X (Electronic)):414–426.
195. 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, et al. (2013) Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naive genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology* 58(1527-3350 (Electronic)):1918–1929.
196. Manns M, Reesink H, Berg T, Dusheiko G, Flisiak R, Marcellin P, Moreno C, Lenz O, Meyvisch P, Peeters M, Sekar V, Simmen K, Verloes R. (2011) Rapid viral response of once-daily TMC435 plus pegylated interferon/ribavirin in hepatitis C genotype-1 patients: a randomized trial. *Antiviral therapy* 16:1021–1033.
197. Lawitz EJ, Poordad FF, Brainard D. (2013) Sofosbuvir in Combination With PegIFN and Ribavirin for 12 Weeks Provides High SVR Rates in HCV-Infected Genotype 2 or 3 Treatment- Experienced Patients with and without Compensated Cirrhosis: Results from the LONESTAR-2 Study. available at: http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_23.htm (14.1.2014).

198. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, DeJesus E, McHutchison JG, Cornpropst MT, Mader M, Albanis E, Jiang D, Hebner CM, Symonds WT, Berrey MM, Lalezari J. (2013) Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. *J. Hepatol.* 58(4):663–668.
199. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, Thuluvath PJ, Tatum HA, Waked I, Esmat G, Lawitz EJ, Rustgi VK, Pol S, Weis N, Pockros PJ, et al. (2014) Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* (1468-3288 (Electronic)):
200. Pol S, Ghalib RH, Rustgi VK, Martorell C, Everson GT, Tatum HA, Hezode C, Lim JK, Bronowicki JP, Abrams GA, Brau N, Morris DW, Thuluvath PJ, Reindollar RW, Yin PD, et al. (2012) Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial. *Lancet Infect Dis* 12(1474-4457 (Electronic)):671–677.
201. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ, PROVE1 Study Team. (2009) Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 360(18):1827–1838.
202. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, et al. (2014) Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N. Engl. J. Med.* 370(21):1993–2001.
203. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, et al. (2011) Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *New England journal of medicine* 364:2405–2416.
204. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki J-P, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, et al. (2009) Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 360(18):1839–1850.
205. 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, et al. (2010) 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. *Lancet* 376(9742):705–716.
206. 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. (2011) Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *New England journal of medicine* 364:1195–1206.
207. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, Afdhal NH, Bernstein DE, DeJesus E, Freilich B, Nelson DR, Dieterich DT, Jacobson IM, Jensen D, Abrams GA, et al. (2013) Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 13(1474-4457 (Electronic)):401–408.
208. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, DeJesus E, McHutchison JG, Cornpropst MT, Mader M, Albanis E, Jiang D, Hebner CM, Symonds WT, Berrey MM, Lalezari J. (2013) Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. *J Hepatol* 58(1600-0641 (Electronic)):663–668.
209. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. (2002) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 347(13):975–982.
210. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. (2001) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 358(9286):958–965.
211. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marino-Marsilia G, Fontanella L, Leandro G. (2010) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 138(1):116–122.
212. Mach TH, Ciesla A, Warunek W, Janas-Skulina U, Cibor D, Owczarek D, Ciecko-Michalska I. (2011) Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. *Pol Arch Med Wewn.* 121(1897-9483 (Electronic)):434–439.
213. Neri S, Pulvirenti D, Bertino G. (2006) Psychiatric symptoms induced by antiviral therapy in chronic hepatitis C: comparison between interferon-alpha-2a and interferon-alpha-2b. *Clin Drug Investig* 26(11):655–662.
214. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. (2010) Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 138(1):108–115.
215. Prati GM, Aghemo A, Rumi MG, D'Ambrosio R, De Nicola S, Donato MF, Degasperis E, Colombo M. (2012) Hyporesponsiveness to PegIFNα2B plus ribavirin in patients with hepatitis C-related advanced fibrosis. *J. Hepatol.* 56(2):341–347.

216. Yenice N, Mehtap O, Gümrah M, Arican N. (2006) The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol* 17(2):94–98.
217. 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, et al. (2010) Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 362(14):1292–1303.
218. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Moellhaupt B, Pockros P, Terg R, et al. (2011) Telaprevir for retreatment of HCV infection. *New England journal of medicine* 364:2417–2428.
219. Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, Drenth JP, Serfaty L, De BK, Van HR, Luo D, Picchio G, Beumont M. (2011) Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 140(2):459–468.
220. Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, Nyberg L, Brown RS, Hézode C, Rizzetto M, Paraná R, De Meyer S, De Masi R, Luo D, Bertelsen K, et al. (2014) Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 146(3):744–753.e3.
221. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, Villamil FG, Andreone P, George J, Dammers E, Fu M, Kurland D, Lenz O, Ouwkerk-Mahadevan S, Verbinnen T, et al. (2015) Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 15(1):27–35.
222. Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, Bacon BR, Niederau C, Sherman M, Goteti V, Sings HL, Barnard RO, Howe JA, Pedicone LD, Burroughs MH, et al. (2013) Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11(1542-7714 (Electronic)):81–87.
223. 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. (2011) Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine* 364:1207–1217.
224. (2014) Sovaldi (sofosbuvir) Tablet Drug Safety Labeling Changes, November 2014. WebContent, available at: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm426234.htm> (18.2.2015).
225. FDA Drug Safety Communication: Serious skin reactions after combination treatment with the Hepatitis C drugs Incivek (telaprevir), peginterferon alfa, and ribavirin. available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332731.htm> (6.2.2014).
226. Drug Safety Labeling Changes > Copegus-β (ribavirin) 200 mg tablets in combination with Pegasys-β (peginterferon alfa-2a) - serous retinal detachment. available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm155402.htm> (6.2.2014).
227. Drug Safety Labeling Changes > PegIntron and Rebetol (peginterferon alfa-2b and ribavirin) - body organ problem. available at: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm116475.htm> (6.2.2014).
228. Medication Guide - safety labeling change to the boxed warning - neuropsychiatric disorders. available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/125196s000lbl.pdf.
229. Safety Information > Copegus (ribavirin) tablet - pure red cell aplasia (PRCA). available at: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm207396.htm> (6.2.2014).
230. Drug Safety Labeling Changes > Copegus (ribavirin, USP) Tablets - dehydration. available at: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm117818.htm> (6.2.2014).
231. Safety Information > Rebetol (ribavirin) capsules and solution - ophthalmologic, dental and periodontal disorders, impact on growth. available at: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm194393.htm> (6.2.2014).
232. (2013) Safety Information > Rebetol (ribavirin) capsules and oral solution - azathioprine. available at: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm233679.htm> (6.2.2014).
233. (2010) Safety Information > Copegus (ribavirin) tablets - cirrhosis patients coinfecting with HIV. available at: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm218877.htm> (6.2.2014).
234. Medication Guide - Peginterferon alpha (cerebrovascular disorders). available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/103964s5133lbl.pdf.
235. Drug Safety Labeling Changes > Pegasys (interferon alfa 2a) December 2008 - cerebrovascular. available at: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm125298.htm> (6.2.2014).
236. Safety Information > Sylatron (peginterferon alfa-2b). available at: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm314604.htm> (6.2.2014).

237. Safety Information > PegIntron (peginterferon alfa-2b) Injection, Powder for Solution for Subcutaneous Use - AE. available at: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm165158.htm> (6.2.2014).
238. Pegasys (β (peginterferon alfa-2a) Drug Safety Labeling Changes September 2014, February 2011. WebContent, available at: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm247047.htm> (18.2.2015).
239. Safety Information > PegIntron (Peginterferon alfa-2b) Injection, Powder for Solution for Subcutaneous Use-neuropsychiatric. available at: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm287601.htm> (6.2.2014).
240. Safety Information > PegIntron (Peginterferon alfa-2b) -reproductive. available at: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm311124.htm> (6.2.2014).
241. CADTH. *Holkira (Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir with Dasabuvir) and Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir) for Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence*. Ottawa (ON) 2015.
242. Tice J, Ollendorf D, Chahal H, Kahn J, Marseille E. (2015) CTAF: Newest Treatments for Hepatitis C, Genotype 1 | Institute for Clinical and Economic Review. available at: <http://www.icer-review.org/ctaf-newest-treatments-for-hepatitis-c-genotype-1/> (10.3.2015).
243. Smith MA, Chan J, Mohammad RA. (2015) Ledipasvir-Sofosbuvir: Interferon-/Ribavirin-Free Regimen for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Ann Pharmacother* 49(3):343–350.
244. Younossi Z, Henry L. (2015) Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C - the impact of liver disease and new treatment regimens. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 41(6):497–520.
245. AOTM. (2012) Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-RK-4351-1/2012- Wniosek o objęcie refundacją leku Incivo (telaprewir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1. available at: http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/AWA/090_AWA_RK-4351-2_Victrelis_boceprewir_WZW-C_2012.10.31.pdf.
246. AOTM. (2012) Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-RK-4351-2/2012 - Wniosek o objęcie refundacją leku Victrelis (boceprewir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1. available at: http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/AWA/090_AWA_RK-4351-2_Victrelis_boceprewir_WZW-C_2012.10.31.pdf.
247. 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, et al. (2011) Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *New England Journal of Medicine* 364(25):2417–2428.
248. Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G. (2008) Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *J. Interferon Cytokine Res.* 28(10):623–629.
249. Younossi Z, Kallman J, Kincaid J. (2007) The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology* 45(3):806–816.
250. Watanabe H, Saito T, Shinzawa H, Okumoto K, Hattori E, Adachi T, Takeda T, Sugahara K, Ito J, Saito K, Togashi H, Suzuki R, Hayashi M, Miyamura T, Matsuura Y, et al. (2003) Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: A population-based cohort study. *Journal of Medical Virology* 71(1):56–61.
251. Bota S, Sporea I, Şirli R, Neghină AM, Popescu A, Străin M. (2013) Role of interleukin-28B polymorphism as a predictor of sustained virological response in patients with chronic hepatitis C treated with triple therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig* 33(5):325–331.
252. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff E, Al-Assi MT, Subramanian GM, An D, Lin M, et al. (2013) Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *New England journal of medicine* 368(20):1867–1877.
253. Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR, Zeng W, Murray J, Birnkrant D. (2013) Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology* 144(7):1450–1455.e2.
254. Wyles DL, Rodriguez TM, Lawitz E, Shiffman ML, Pol S, Herring RW, Massetto B, Kanwar B, Trenkle JD, Pang PS, Zhu Y, Mo H, Brainard DM, Subramanian GM, McHutchison JG, et al. (2014) All-oral combination of ledipasvir, vedoprevir, tegobuvir, and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 HCV infection. *Hepatology* 60:56–64.
255. Koff RS. (2014) Review article: The efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 39(5):478–487.
256. Derbala M, Amer A, Bener A, Lopez AC, Omar M, El Ghannam M. (2005) Pegylated interferon-alpha 2b-ribavirin combination in Egyptian patients with genotype 4 chronic hepatitis. *J. Viral Hepat.* 12(4):380–385.

257. Derbala MF, Al Kaabi SR, El Dweik NZ, Pasic F, Butt MT, Yakoob R, Al-Marri A, Amer AM, Morad N, Bener A. (2006) Treatment of hepatitis C virus genotype 4 with peginterferon alfa-2a: impact of bilharziasis and fibrosis stage. *World J. Gastroenterol.* 12(35):5692–5698.
258. Iwasaki Y, Araki Y, Taniguchi H, Okamoto R-I, Kobashi H, Ikeda F, Miyake Y, Takaki A, Yamamoto K. (2015) Randomized trial of peginterferon alpha-2b plus low and escalating dose of ribavirin in patients with chronic hepatitis C with high viral load genotype 1. *J. Med. Virol.* 87(4):625–633.
259. Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Uchihara M, Nishimura Y, Inoue K, Ueda K, Tsuchiya K, Hamano K, Itakura J, Miyake S. (2004) A comparison of the exponential decay slope between PEG-IFN alfa-2b/ribavirin and IFN alfa-2b/ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1b infection and a high viral load. *Intervirology* 47(2):102–107.
260. Kawaoka T, Kawakami Y, Tsuji K, Ito H, Kitamoto M, Aimitsu S, Kawakami H, Jeong SC, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, Chayama K. (2009) Dose comparison study of pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin in naïve Japanese patients with hepatitis C virus genotype 2: a randomized clinical trial. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 24(3):366–371.
261. Lee S-D, Yu M-L, Cheng P-N, Lai M-Y, Chao Y-C, Hwang S-J, Chang W-Y, Chang T-T, Hsieh T-Y, Liu C-J, Chen D-S. (2005) Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *J. Viral Hepat.* 12(3):283–291.
262. Miyase S, Haraoka K, Ouchida Y, Morishita Y, Fujiyama S. (2012) Randomized trial of peginterferon α -2a plus ribavirin versus peginterferon α -2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in Japanese patients. *J. Gastroenterol.* 47(9):1014–1021.
263. Su S-S, He H, Kong L-B, Zhang Y-G, Zhao S-X, Wang R-Q, Zheng H-W, Sun D-X, Nan Y-M, Yu J. (2014) Regulatory phenotype, PD-1 and TLR3 expression in T cells and monocytes from HCV patients undergoing antiviral therapy: A randomized clinical trial. *PLoS One* 9(4):
264. Tsubota A, Arase Y, Someya T, Suzuki Y, Suzuki F, Saitoh S, Ikeda K, Akuta N, Hosaka T, Kobayashi M, Kumada H. (2005) Early viral kinetics and treatment outcome in combination of high-dose interferon induction vs. pegylated interferon plus ribavirin for naïve patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *J. Med. Virol.* 75(1):27–34.
265. Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, Wada S, Mori H, Maruyama A, Shibata S, Nozawa Y, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Kamijo A, Kobayashi M, et al. (2014) KIR3DL1-HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C. *Human immunology* 75:822–826.
266. Dore G., Lawitz E., Hezode Ch., Shafran SD. (2015) Daclatasvir plus Peginterferon and Ribavirin in noninferior to Peginterferon and Ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. *Gastroenterology* 148:355–366.
267. 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, et al. (2013) Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 368(1533-4406 (Electronic)):1878–1887.
268. Kamal SM, Ahmed A, Mahmoud S, Nabegh L, Gohary I, Obadan I, Hafez T, Ghoraba D, Aziz AA, Metaoei M. (2011) Enhanced efficacy of pegylated interferon alpha-2a over pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4A randomized trial and quality of life analysis. *Liver international* 31:401–411.
269. Nevens F, Van Vlierberghe H, D'Heygere E, Delwaide J, Adler M, Henrion J, Lenaerts A, Hendlisz A, Michielsen P, Bastens B, Brenard R, Laureys A, BERNAR-1 Study Group. (2010) A randomized, open-label, multicenter study evaluating the efficacy of peginterferon alfa-2a versus interferon alfa-2a, in combination with ribavirin, in naïve and relapsed chronic hepatitis C patients. *Acta Gastroenterol. Belg.* 73(2):223–228.
270. Gad RR, Males S, El Makhzangy H, Shouman S, Hasan A, Attala M, El Hoseiny M, Zalata K, Abdel-Hamid M, Fontanet A, Mohamed MK, Esmat G. (2008) Predictors of a sustained virological response in patients with genotype 4 chronic hepatitis C. *Liver Int.* 28(8):1112–1119.
271. 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, et al. (2014) Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology* 146(1528-0012 (Electronic)):430–441.
272. Alfaleh FZ, Hadad Q, Khuroo MS, Aljumah A, Algamedi A, Alashgar H, Al-Ahdal MN, Mayet I, Khan MQ, Kessie G. (2004) Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C in Saudi patients commonly infected with genotype 4. *Liver Int.* 24(6):568–574.
273. Bruno S, Cammà C, Di Marco V, Rumi M, Vinci M, Camozzi M, Rebutti C, Di Bona D, Colombo M, Craxi A, Mondelli MU, Pinzello G. (2004) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *J. Hepatol.* 41(3):474–481.
274. Bruno R, Sacchi P, Maiocchi L, Zocchetti C, Ciappina V, Patrino S, Filice G. (2005) Area-under-the-curve for peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b is not related to body weight in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. *Antivir. Ther. (Lond.)* 10(2):201–205.

275. Bruno R, Sacchi P, Scagnolari C, Torriani F, Maiocchi L, Patruno S, Bellomi F, Filice G, Antonelli G. (2007) Pharmacodynamics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in interferon-naïve patients with chronic hepatitis C: a randomized, controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 26(3):369–376.
276. Di Bisceglie AM, Sulkowski M, Gane E, Jacobson IM, Nelson D, Desouza C, Alves K, George S, Kieffer T, Zhang EZ, Kauffman R, Asmal M, Koziel MJ. (2014) VX-222, a non-nucleoside NS5B polymerase inhibitor, in telaprevir-based regimens for genotype 1 hepatitis C virus infection. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 26(7):761–773.
277. Feng B, Yang R-F, Xie Q, Shang J, Kong F-Y, Zhang H-Y, Rao H-Y, Jin Q, Cong X, Liu Y-Y, Kang Y, Wei L. (2014) Hepatitis C virus core antigen, an earlier and stronger predictor on sustained virological response in patients with genotype 1 HCV infection. *BMC gastroenterology* 14(1):
278. Ferenci P, Brunner H, Laferl H, Scherzer T-M, Maieron A, Strasser M, Fischer G, Hofer H, Bischof M, Stauber R, Gschwantler M, Steindl-Munda P, Stauer K, Löschenberger K, Austrian Hepatitis Study Group. (2008) A randomized, prospective trial of ribavirin 400 mg/day versus 800 mg/day in combination with peginterferon alfa-2a in hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *Hepatology* 47(6):1816–1823.
279. Fernandez-Rodriguez CM, Morillas RM, Masnou H, Navarro JM, Barcena R, Gonzalez JM, Martin-Martin L, Poyato A, Miquel-Planas M, Jorquera F, Casanovas T, Salmeron J, Calleja JL, Sola R, Alonso S, et al. (2014) Randomized clinical trial comparing high versus standard dose of ribavirin plus peginterferon alfa-2a in hepatitis C genotype 3 and high viral load. Dargen-3 study. *Gastroenterol Hepatol* 37(0210-5705 (Print)):1–8.
280. Forestier N, Larrey D, Marcellin P, Guyader D, Patat A, Rouzier R, Smith PF, Qin X, Lim S, Bradford W, Porter S, Seiwert SD, Zeuzem S. (2011) Antiviral activity of danoprevir (ITMN-191/RG7227) in combination with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in patients with hepatitis C. *Journal of infectious diseases* 204:601–608.
281. Hotho DM, de BJ, Spaan M, Treitel MA, Boonstra A, de Knecht RJ, Janssen HL, Reesink HW. (2013) Sustained virologic response after therapy with the HCV protease inhibitor narlaprevir in combination with peginterferon and ribavirin is durable through long-term follow-up. *J Viral Hepat.* 20(1365-2893 (Electronic)):e78–e81.
282. Krawitt EL, Gordon SR, Grace ND, Ashikaga T, Ray MA, Palmer M, Yarze JC, Moskowitz S, New York New England Study Team. (2006) A study of low dose peginterferon alpha-2b with ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.* 101(6):1268–1273.
283. Larrey D, Lohse AW, de L V, Trepo C, Gerlach T, Zarski JP, Tran A, Mathurin P, Thimme R, Arasteh K, Trautwein C, Cerny A, Dikopoulos N, Schuchmann M, Heim MH, et al. (2012) Rapid and strong antiviral activity of the non-nucleosidic NS5B polymerase inhibitor BI 207127 in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin. *J Hepatol* 57(1600-0641 (Electronic)):39–46.
284. Lindh M, Arnholm B, Bjorkman P, Hellstrand K, Lagging M, Nilsson S, Wahlberg T, Wallmark E, Weiland O, Wejstal R, Westin J, Widell A, Norkrans G. (2013) Dynamic tailoring of treatment durations improves efficiency of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin. *J Viral Hepat.* 20(1365-2893 (Electronic)):e82–e89.
285. Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, Drenth JP, Serfaty L, Backer K, Heeswijk R, Luo D, Picchio G, Beumont M. (2011) Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 140:459–468.
286. Meyer S, Dierynck I, Ghys A, Beumont M, Daems B, Baelen B, Sullivan JC, Bartels DJ, Kieffer TL, Zeuzem S, Picchio G. (2012) Characterization of telaprevir treatment outcomes and resistance in patients with prior treatment failure: results from the REALIZE trial. *Hepatology* 56:2106–2115.
287. Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Chung RT, Hamzeh FM, Jensen DM. (2010) Factors associated with rapid and early virologic response to peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment in HCV genotype 1 patients representative of the general chronic hepatitis C population. *J. Viral Hepat.* 17(2):139–147.
288. Roffi L, Colloredo G, Pioltelli P, Bellati G, Pozzpi M, Parravicini P, Bellia V, Del Poggio P, Fornaciari G, Ceriani R, Ramella G, Corradi C, Rossini A, Bruno S, Gruppo Epatologico Lombardo. (2008) Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis. *Antivir. Ther. (Lond.)* 13(5):663–673.
289. Saibara T, Enomoto N, Kaneko S, Chayama K, Sata M, Imawari M, Onishi S, Okita K. (2014) Clinical efficacy of combination therapy with ME3738 and pegylated interferon-alpha-2a in patients with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology research* 44:410–419.
290. Scherzer TM, Hofer H, Staettermayer AF, Rutter K, Beinhardt S, Steindl MP, Kerschner H, Kessler HH, Ferenci P. (2011) Early virologic response and IL28B polymorphisms in patients with chronic hepatitis C genotype 3 treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Journal of hepatology* 54:866–871.
291. 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, et al. (2011) Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine* 365:1014–1024.

292. Silva M, Poo J, Wagner F, Jackson M, Cutler D, Grace M, Bordens R, Cullen C, Harvey J, Laughlin M. (2006) A randomised trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE). *J. Hepatol.* 45(2):204–213.
293. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki J-P, Rajender RK, Harrison SA, Afdhal NH, Sings HL, Pedicone LD, Koury KJ, Sniukiene V, Burroughs MH, Albrecht JK, Brass CA, Jacobson IM. (2013) Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* 57(3):974–984.
294. Wagner F, Thompson R, Kantaridis C, Simpson P, Troke PJ, Jagannatha S, Neelakantan S, Purohit VS, Hammond JL. (2011) Antiviral activity of the hepatitis C virus polymerase inhibitor filibuvir in genotype 1-infected patients. *Hepatology* 54:50–59.
295. Andriulli A, Cursaro C, Cozzolongo R, Iacobellis A, Valvano MR, Mangia A, Minerva N, Bacca D, Stanzione M, Scuteri A, Montalto G, Andreone P. (2009) Early discontinuation of ribavirin in HCV-2 and HCV-3 patients responding to Peg-interferon alpha-2a and ribavirin. *J. Viral Hepat.* 16(1):28–35.
296. Benhamou Y, Moussalli J, Ratzu V, Lebray P, De BK, De MS, Ghys A, Luo D, Picchio GR, Beumont M. (2013) Telaprevir activity in treatment-naïve patients infected hepatitis C virus genotype 4: a randomized trial. *J Infect Dis* 208(1537-6613 (Electronic)):1000–1007.
297. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, et al. (2006) Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 130(4):1086–1097.
298. Bronowicki JP, Ratzu V, Gadano A, Thuluvath PJ, Bessone F, Martorell CT, Pol S, Terg R, Younes Z, He B, Eley T, Cohen D, Yu F, Hernandez D, McPhee F, et al. (2014) Randomized trial of asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin for previously untreated genotype 1 or 4 chronic hepatitis C. *J Hepatol* (1600-0641 (Electronic)):
299. Bruno R, Sacchi P, Ciappina V, Zochetti C, Patruno S, Maiocchi L, Filice G. (2004) Viral dynamics and pharmacokinetics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in naïve patients with chronic hepatitis c: a randomized, controlled study. *Antivir. Ther. (Lond.)* 9(4):491–497.
300. Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, Blokhina NP, Horban A, Teuber G, Sarrazin C, Balciuniene L, Feinman SV, Faruqi R, Pedicone LD, Esteban R, SUCCESS Study Investigators. (2010) Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. *Hepatology* 52(4):1201–1207.
301. Buti M., Flisiak R., Kao J.-H., Chuang W.-L. (2014) Alisporivir with peginterferon/ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection who failed to respond to or relapsed after prior interferon-based therapy: FUNDAMENTAL, a Phase II trial. *Journal of Viral Hepatitis*.
302. Chevaliez S, Høzode C, Soulier A, Costes B, Bouvier AM, Rouanet S, Foucher J, Bronowicki JP, Tran A, Rosa I, Mathurin P, Alric L, Leroy V, Couzigou P, Mallat A, et al. (2011) High-dose pegylated interferon-? and ribavirin in nonresponder hepatitis C patients and relationship with IL-28B genotype (SYREN trial). *Gastroenterology* 141:119–127.
303. Dalgard O, Bjørø K, Ring-Larsen H, Björnsson E, Holberg-Petersen M, Skovlund E, Reichard O, Myrvang B, Sundelöf B, Ritland S, Hellum K, Frydén A, Florholmen J, Verbaan H, North-C Group. (2008) Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 47(1):35–42.
304. De MS, Ghys A, Dierynck I, Beumont M, Luo D, Picchio G. (2014) Virologic characterization of genotype 4 hepatitis C virus variants in patients treated with telaprevir. *Virology journal* 11(1):
305. Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM, Rustgi VK. (2007) Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J. Viral Hepat.* 14(10):721–729.
306. Everson G, Cooper C, Hezode C, Shiffman ML, Yoshida E, Beltran-Jaramillo T, Andreone P, Bruno S, Ferenci P, Zeuzem S, Brunda M, Le PS, Najera I, Zhou J, Navarro MT, et al. (2014) DAUPHINE: a randomized phase II study of danoprevir/ritonavir plus peginterferon alpha-2a/ribavirin in HCV genotypes 1 or 4. *Liver Int* (1478-3231 (Electronic)):
307. Fabris P, Carlotta A, Del BT, Malfatti F, Tramarin A, Miotti MA, Baldo V, Floreani A, Giordani MT, Grasso A. (2013) Therapy of chronic hepatitis C with PEG-IFN alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 2 or 3: 16 versus 24 weeks, clinical outcome and direct cost analyses. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 25(1473-5687 (Electronic)):1396–1401.
308. Ferenci P, Asselah T, Foster GR, Zeuzem S, Sarrazin C, Moreno C, Ouzan D, Maevskaia M, Calinas F, Morano LE, Crespo J, Dufour J-F, Bourlière M, Agarwal K, Forton D, et al. (2015) STARTVerso1: A randomized trial of faldaprevir plus pegylated interferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection. *J. Hepatol.*

309. Foster GR, Hézode C, Bronowicki JP, Carosi G, Weiland O, Verlinden L, Heeswijk R, Baelen B, Picchio G, Beumont M. (2011) Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology* 141:881–889.
310. Francioso S, Almerighi C, Forte P, Bandiera F, Nosotti L, Lionetti R, Taliani G, Piras MR, Ponti ML, Parruti G, Di CF, Gentile S, Piccolo P, Salso A, Riccobelli F, et al. (2014) A simple rule to personalize standard dual therapy across all genotypes in naive chronic hepatitis C patients: the TT4 randomized trial. *Dig Liver Dis* 46(1878-3562 (Electronic)):164–169.
311. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM, PEGASYS International Study Group. (2004) Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann. Intern. Med.* 140(5):346–355.
312. Helbling B, Jochum W, Stamenic I, Knöpfli M, Cerny A, Borovicka J, Gonvers J-J, Wilhelmi M, Dinges S, Müllhaupt B, Esteban A, Meyer-Wyss B, Renner EL, Swiss Association for the Study of the Liver (SASL). (2006) HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J. Viral Hepat.* 13(11):762–769.
313. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandão-Mello CE, Reddy KR, Craxi A, Martin AO, Teuber G, Messinger D, Thommes JA, Tietz A. (2009) Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 150(8):528–540.
314. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, Färkkilä M, Buhl MR, Mørch K, Dhillon AP, Alsiö A, Hellstrand K, Westin J, Norkrans G, NORDynamic Study Group. (2008) Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology* 47(6):1837–1845.
315. Lawitz E, Rodriguez TM, Stoehr A, Gane EJ, Serfaty L, Bhanja S, Barnard RJ, An D, Gress J, Hwang P, Mobashery N. (2013) A phase 2B study of MK-7009 (vaniprevir) in patients with genotype 1 HCV infection who have failed previous pegylated interferon and ribavirin treatment. *Journal of hepatology* 59:11–17.
316. Lindh M, Lagging M, Färkkilä M, Langeland N, Mørch K, Nilsson S, Norkrans G, Pedersen C, Buhl MR, Westin J, Hellstrand K. (2011) Interleukin 28B gene variation at rs12979860 determines early viral kinetics during treatment in patients carrying genotypes 2 or 3 of hepatitis C virus. *J. Infect. Dis.* 203(12):1748–1752.
317. Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, Vinelli F, Scotto G, Montalto G, Romano M, Cristofaro G, Mottola L, Spirito F, Andriulli A. (2008) Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology* 47(1):43–50.
318. Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, Buggisch P, Rössle M, Hinrichsen H, Merican I, Ilan Y, Mauss S, Abu MS, Horban A, Müller TH, et al. (2011) Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *Journal of hepatology* 55:554–563.
319. Marcellin P, Cooper C, Balart L, Larrey D, Box T, Yoshida E, Lawitz E, Buggisch P, Ferenci P, Weltman M, Labriola-Tompkins E, Le PS, Najera I, Thomas D, Hooper G, et al. (2013) Randomized controlled trial of danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Gastroenterology* 145(1528-0012 (Electronic)):790–800.
320. Muir AJ, Arora S, Everson G, Flisiak R, George J, Ghalib R, Gordon SC, Gray T, Greenbloom S, Hassanein T, Hillson J, Horga MA, Jacobson IM, Jeffers L, Kowdley KV, et al. (2014) A randomized phase 2b study of peginterferon lambda-1a for the treatment of chronic HCV infection. *J Hepatol* (1600-0641 (Electronic)):
321. Nelson DR, Zeuzem S, Andreone P, Ferenci P, Herring R, Jensen DM, Marcellin P, Pockros PJ, Rodriguez-Torres M, Rossaro L, Rustgi VK, Sepe T, Sulkowski M, Thomason IR, Yoshida EM, et al. (2012) Balapiravir plus peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin in a randomized trial of hepatitis C genotype 1 patients. *Ann Hepatol* 11(1665-2681 (Print)):15–31.
322. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. (2007) Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 46(6):1688–1694.
323. Pianko S, Zeuzem S, Chuang WL, Foster GR, Sarin SK, Flisiak R, Lee CM, Andreone P, Piratvisuth T, Shah S, Sood A, George J, Gould M, Komolmit P, Thongsawat S, et al. (2012) Randomized trial of albinterferon alfa-2b every 4 weeks for chronic hepatitis C virus genotype 2/3. *J Viral Hepat.* 19(1365-2893 (Electronic)):623–634.
324. Pockros PJ, Jensen D, Tsai N, Taylor R, Ramji A, Cooper C, Dickson R, Tice A, Kulkarni R, Vierling JM, Lou MM, Chen YC, Najera I, Thommes J. (2013) JUMP-C: a randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naive HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology* 58(1527-3350 (Electronic)):514–523.
325. Rodriguez-Torres M, Stoehr A, Gane EJ, Serfaty L, Lawitz E, Zhou A, Bourque M, Bhanja S, Strizki J, Barnard RJ, Hwang PM, DiNubile MJ, Mobashery N. (2014) Combination of vaniprevir with peginterferon and ribavirin significantly increases the rate of SVR in treatment-experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12(1542-7714 (Electronic)):1029–1037.

326. Rodriguez-Torres M, Yoshida EM, Marcellin P, Srinivasan S, Purohit VS, Wang C, Hammond JL. (2014) A phase 2 study of filibuvir in combination with pegylated IFN alfa and ribavirin for chronic HCV. *Ann Hepatol* 13(1665-2681 (Print)):364–375.
327. Rotman Y, Noureddin M, Feld JJ, Guedj J, Witthaus M, Han H, Park YJ, Park SH, Heller T, Ghany MG, Doo E, Koh C, Abdalla A, Gara N, Sarkar S, et al. (2014) Effect of ribavirin on viral kinetics and liver gene expression in chronic hepatitis C. *Gut* 63(1468-3288 (Electronic)):161–169.
328. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, Crespo J, Andrade R, Martínez-Bauer E, Pérez R, Testillano M, Planas R, Solá R, García-Bengoechea M, Garcia-Samaniego J, et al. (2006) Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 131(2):451–460.
329. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, Shafran SD, Barange K, Lin A, Soman A, Zeuzem S, ACCELERATE Investigators. (2007) Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N. Engl. J. Med.* 357(2):124–134.
330. Shoeb D, Dearden J, Weatherall A, Bargery C, Moreea S, Alam S, White E, Vila X, Freshwater D, Ryder S, Mills PR, Alexander GJ, Forton D, Foster GR. (2014) Extended duration therapy with pegylated interferon and ribavirin for patients with genotype 3 hepatitis C and advanced fibrosis: Final results from the STEPS trial. *J Hepatol* 60(1600-0641 (Electronic)):699–705.
331. Sjogren MH, Sjogren R, Lyons MF, Ryan M, Santoro J, Smith C, Reddy KR, Bonkovsky H, Huntley B, Faris-Young S. (2007) Antiviral response of HCV genotype 1 to consensus interferon and ribavirin versus pegylated interferon and ribavirin. *Dig. Dis. Sci.* 52(6):1540–1547.
332. Sood A, Midha V, Goyal O. (2014) Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 early responders with 36 week pegylated interferon and ribavirin therapy. *Ann Hepatol* 13(1665-2681 (Print)):503–509.
333. Sulkowski MS, Bourliere M, Bronowicki JP, Asselah T, Pawlotsky JM, Shafran SD, Pol S, Mauss S, Larrey D, Datsenko Y, Stern JO, Kukulj G, Scherer J, Nehmiz G, Steinmann GG, et al. (2013) Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse: SILEN-C2 trial. *Hepatology* 57(1527-3350 (Electronic)):2155–2163.
334. Tatum H., Thuluvath J., Lawitz E., Martorell C. (2014) A randomized, placebo-controlled study of the NS5B inhibitor beclabuvir with peginterferon/ribavirin for HCV genotype 1. *Journal of Viral Hepatitis*.
335. Wedemeyer H, Jensen D, Herring R Jr, Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Bzowej N, Pockros P, Vierling J, Ipe D, Munson ML, Chen YC, Najera I, Thommes J. (2013) PROPEL: a randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naive HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology* 58(1527-3350 (Electronic)):524–537.
336. Yu M-L, Dai C-Y, Huang J-F, Hou N-J, Lee L-P, Hsieh M-Y, Chiu C-F, Lin Z-Y, Chen S-C, Hsieh M-Y, Wang L-Y, Chang W-Y, Chuang W-L. (2007) A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 56(4):553–559.
337. Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'Brien CB, Lamour F, Lardelli P, PEGASYS Study NR16071 Investigator Group. (2004) Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 127(6):1724–1732.
338. Escudero A, Rodríguez F, Serra MA, Del Olmo JA, Montes F, Rodrigo JM. (2008) Pegylated alpha-interferon-2a plus ribavirin compared with pegylated alpha-interferon-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C virus: prospective, non-randomized study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 23(6):861–866.
339. Hofmann WP, Bock H, Weber C, Tacke W, Pfaff R, Kihn R, Moog G, Kellner HU, Schöfer M, Frick B, Berg P, Rambow A, Friedrich-Rust M, Herrmann E, Sarrazin C, et al. (2006) [Effectiveness of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C treated by private practice gastroenterologists]. *Z Gastroenterol* 44(1):25–31.
340. Maieron A, Metz-Gercek S, Hackl F, Ziachehabi A, Fuchsteiner H, Luger C, Mittermayer H, Schöfl R. (2010) Antiviral treatment of chronic hepatitis C in clinical routine. *Wien. Klin. Wochenschr.* 122(7-8):237–242.
341. Márquez Peiró JF, Valero Alcocer VE, Morales Suárez-Varela M, Llopis González A, Pérez Peiró C. (2007) [Toxicity of the treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alpha (2a or 2b) plus ribavirin in patients not previously treated]. *Med Clin (Barc)* 129(16):612–614.
342. Rodriguez-Torres M, Jeffers LJ, Sheikh MY, Rossaro L, Ankoma-Sey V, Hamzeh FM, Martin P, Latino Study Group. (2009) Peginterferon alfa-2a and ribavirin in Latino and non-Latino whites with hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 360(3):257–267.
343. Witthoefft T, Hueppe D, John C, Goelz J, Heyne R, Moeller B, Teuber G, Wollschlaeger S, Baumgarten A, Simon K-G, Moog G, Dikopoulos N, Mauss S. (2010) Efficacy and tolerability of peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin in the daily routine treatment of patients with chronic hepatitis C in Germany: the PRACTICE study. *J. Viral Hepat.* 17(7):459–468.
344. Aljumah AA, Murad MH. (2013) Pegylated versus standard interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Res* 43(1386-6346 (Print)):1255–1263.

345. Bota S, Sporea I, Sirlu R, Neghina AM, Popescu A, Strain M. (2013) Role of interleukin-28B polymorphism as a predictor of sustained virological response in patients with chronic hepatitis C treated with triple therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 33(1179-1918 (Electronic)):325–331.
346. Chen Y, Xu HX, Wang LJ, Liu XX, Mahato RI, Zhao YR. (2012) Meta-analysis: IL28B polymorphisms predict sustained viral response in HCV patients treated with pegylated interferon-alpha and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 36(1365-2036 (Electronic)):91–103.
347. Chou R, Carson S, Chan BKS. (2008) Pegylated interferons for chronic hepatitis C virus infection: an indirect analysis of randomized trials. *J. Viral Hepat.* 15(8):551–570.
348. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell E, Fu R. (2012).
349. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell EB, Fu R. (2013) Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. *Ann Intern.Med* 158(1539-3704 (Electronic)):114–123.
350. Cooper C, Lester R, Thorlund K, Druyts E, El Khoury AC, Yaya S, Mills EJ. (2013) Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis. *QJM* 106(1460-2393 (Electronic)):153–163.
351. Coppola N, Pisaturo M, Sagnelli C, Sagnelli E, Angelillo IF. (2014) Peg-interferon plus ribavirin with or without boceprevir or telaprevir for HCV genotype 1: A meta-analysis on the role of response predictors. *PLoS One* 9(4):
352. Cure S, Diels J, Gavart S, Bianic F, Jones E. (2012) Efficacy of telaprevir and boceprevir in treatment-naive and treatment-experienced genotype 1 chronic hepatitis C patients: an indirect comparison using Bayesian network meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 28(1473-4877 (Electronic)):1841–1856.
353. Dang SS, Wang WJ, Wang XF, Li YP, Li M, Jia XL, Wang Y, Liu E, Zhao S. (2012) Telaprevir for chronic hepatitis C with genotype 1: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 59(0172-6390 (Print)):461–468.
354. De Compagri P, Koleva D, Mangia A, Motterlini Stat Sci N, Garattini L. (2008) Cost minimisation analysis of 12 or 24 weeks of peginterferon alfa-2b + ribavirin for hepatitis C virus. *J Med Econ* 11(1):151–163.
355. Druyts E, Lorenzi M, Toor K, Thorlund K, Mills EJ. (2014) Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon-ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. *QJM* (1460-2393 (Electronic)):
356. Druyts E, Mills EJ, Nachega J, O'Regan C, Cooper CL. (2012) Differences in clinical outcomes among hepatitis C genotype 1-infected patients treated with peginterferon alpha-2a or peginterferon alpha-2b plus ribavirin: a meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol* 5(1178-7023 (Electronic)):11–21.
357. ElWakil R, Montasser M, Mansour M, Salman T, El Balahony M, Helail E, Shehata K, Attallah K, Medvar M. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in treatment naive Egyptian patients. *Jornal of Clinical Virology* 36(suppl 2):S142–S143.
358. Flori N, Funakoshi N, Duny Y, Valats JC, Bismuth M, Christophorou D, Daures JP, Blanc P. (2013) Pegylated interferon-alpha2a and ribavirin versus pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in chronic hepatitis C : a meta-analysis. *Drugs* 73(0012-6667 (Print)):263–277.
359. Goralczyk AD, Cameron S, Amanzada A. (2013) Treatment of chronic HCV genotype 1 infection with telaprevir: A Bayesian mixed treatment comparison of fixed-length and response-guided treatment regimens in treatment-naive and -experienced patients. *BMC gastroenterology* 13(1):
360. Grieve R, Roberts J, Wright M, Sweeting M, DeAngelis D, Rosenberg W, Bassendine M, Main J, Thomas H. (2006) Cost effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut* 55(9):1332–1338.
361. Gu L, Chen Q, Xie J, Yan Y, Wu G, Tan J, Liang B, Chen W, Wu P, Su L, Tang N. (2012) Telaprevir for genotype 1 chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Pharmazie* 67(0031-7144 (Print)):963–972.
362. Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C, Gluud LL. (2014) Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2(1469-493X (Electronic)):CD005441.
363. Hauser G, Awad T, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. (2014) Peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2(1469-493X (Electronic)):CD005642.
364. Horsmans Y, Colle I, Van Vlierberghe H, Langlet P, Adler M, Bourgeois N, Brenard R, Michielsen P, Goossens A, Bruckers L, Belgian Association for the Study of the Liver. (2008) Weekly pegylated interferon alpha-2b vs daily interferon a-2b versus standard regimen of interferon a-2b in the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection. *Acta Gastroenterol. Belg.* 71(3):293–297.
365. Ishida H, Inoue Y, Wong JB, Okita K. (2004) Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C: a Japanese trial. *Hepatol. Res.* 28(3):125–136.
366. Katz LH, Goldvaser H, Gafter-Gvili A, Tur-Kaspa R. (2012) Extended peginterferon plus ribavirin treatment for 72 weeks versus standard peginterferon plus ribavirin treatment for 48 weeks in chronic hepatitis C

- genotype 1 infected slow-responder adult patients. *Cochrane Database Syst Rev* 9(1469-493X (Electronic)):CD008516.
367. Kershenovich D, Muñoz L, Malé R, Gaytan J, Sánchez F. (2010) Proceed with caution: peginterferon alpha-2a versus peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C. A systematic review of randomized trials. *Hepatology* 52(6):2240–2241; author reply 2241–2242.
 368. Kolakowska-Radzka A, Berak H, Wasilewski M, Horban A. (2008) Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa 2a vs alfa 2b with ribavirin in chronic hepatitis c genotype 3 patients. randomized open label study. *Hepatology* 48(S1):817A–911A.
 369. Koretz RL, Pleguezuelo M, Arvaniti V, Barrera BP, Ciria R, Gurusamy KS, Davidson BR, Burroughs AK. (2013) Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 1(1469-493X (Electronic)):CD003617.
 370. Lanini S, Mammone A, Puro V, Girardi E, Bruzzi P, Ippolito G. (2014) Triple therapy for hepatitis C improves viral response but also increases the risk of severe infections and anaemia: a frequentist meta-analysis approach. *New Microbiol.* 37(1121-7138 (Print)):263–276.
 371. Lin W-A, Tarn Y-H, Tang S-L. (2006) Cost-utility analysis of different peg-interferon alpha-2b plus ribavirin treatment strategies as initial therapy for naïve Chinese patients with chronic hepatitis C. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 24(10):1483–1493.
 372. Liu T, Sha K, Yang L, Wang Y, Zhang L, Liu X, Yang F. (2014) IL-28B polymorphisms correlated with treatment response in HCV-4 mono-infected patients: A meta-analysis. *PLoS One* 9(3):
 373. Magni C, Niero F, Argentero B, Giorgi R, Mainini A, Pastecchia C, Ricci E, Schiavini M, Terzi R, Vivrito M, Resta M. Antiviral activity and tolerability between pegylated interferon alpha-2a and alpha-2b in naive patients with chronic hepatitis C: results of a prospective monocentric randomized trial. *Hepatology* 50:720A.
 374. Mangia A, Cimino L, Persico M, Demelia L, Rumi MG, Spinzi G, Fatuzzo F, Levrero M, Frugiuele P, Fornaciari G, Stefano G, Ventuorini L, Roda E, Brillanti S. (2005) Enhanced response to peginterferon- α -2a-based triple therapy in previously non-responsive chronic hepatitis C: Final results of pretty study. *Journal of Hepatology* 42:200–201.
 375. Manns MP, Markova AA, Calle SB, Cornberg M. (2012) Phase III results of Boceprevir in treatment naive patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Liver Int* 32 Suppl 1(1478-3231 (Electronic)):27–31.
 376. Melia MT, Muir AJ, McCone J, Shiffman ML, King JW, Herrine SK, Galler GW, Bloomer JR, Nunes FA, Brown KA, Mullen KD, Ravendhran N, Ghalib RH, Boparai N, Jiang R, et al. (2011) Racial differences in hepatitis C treatment eligibility. *Hepatology* 54(1):70–78.
 377. Moghaddam A, Melum E, Reinton N, Ring LH, Verbaan H, Björro K, Dalgard O. (2011) IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Hepatology* 53:746–754.
 378. Orlewska E. (2004) Cost-effectiveness of pegylated IFN-alpha2b and -2a and ribavirin for chronic hepatitis C treatment. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 4(5):495–504.
 379. Park C, Jiang S, Lawson KA. (2014) Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: A meta-analysis. *J.Clin.Pharm. Ther.* 39(1):14–24.
 380. Pearlman BL, Ehleben C. (2010) Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virological response. *Hepatology* 52(4):1519–1520; author reply 1520–1521.
 381. Qin H, Li H, Zhou X, Feng F, Shen Y, Tan H, Ye F, Xie Y. (2012) Safety of telaprevir for chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig.* 32(1179-1918 (Electronic)):665–672.
 382. Rangnekar AS, Fontana RJ. (2013) IL-28B polymorphisms and the response to antiviral therapy in HCV genotype 2 and 3 varies by ethnicity: a meta-analysis. *J Viral Hepat.* 20(1365-2893 (Electronic)):377–384.
 383. Romero-Gomez M, Planas R, Ampuero J, Sola R, Garcia-Samaniego J, Diago M, Crespo J, Calleja JL, Turnes J. (2013) Meta-analysis: pegylated interferon alpha-2a achieves higher early virological responses than alpha-2b in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 37(1365-2036 (Electronic)):1065–1073.
 384. Shepherd J, Brodin H, Cave C, Waugh N, Price A, Gabbay J. (2004) Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 8(39):iii–iv, 1–125.
 385. Siebert U, Sroczynski G, Aidsburger P, Rossol S, Wasem J, Manns MP, McHutchison JG, Wong JB. (2009) Clinical effectiveness and cost effectiveness of tailoring chronic hepatitis C treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin to HCV genotype and early viral response: a decision analysis based on German guidelines. *Pharmacoeconomics* 27(4):341–354.
 386. Sinha S, Gulur P, Patel V, Hage-Nassar G, Tenner S. A randomized prospective clinical trial comparing pegylated interferon alpha2a/ribavirin versus pegylated interferon alpha 2b/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis c. *American Journal of Gastroenterology, Supplements* 99(10):S77.
 387. Sitole M, Silva M, Spooner L, Comee MK, Malloy M. (2013) Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials. *Clin Ther* 35(1879-114X (Electronic)):190–197.

388. Sulkowski MS, Bourliere M, Bronowicki J-P, Asselah T, Pawlotsky J-M, Shafran SD, Pol S, Mauss S, Larrey D, Datsenko Y, Stern JO, Kukulj G, Scherer J, Nehmiz G, Steinmann GG, et al. (2013) Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse: SILEN-C2 trial. *Hepatology* 57(6):2155–2163.
389. Sun X, Patnode CD, Williams C, Senger CA, Kapka TJ, Whitlock EP. (2012).
390. Tatum H, Thuluvath P, Lawitz E, Martorell CT, DeMicco M, Cohen S. (2012) A phase 2a study of BMS-791325, an NS5B polymerase inhibitor, with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection. *Journal of hepatology* 56:S450.
391. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, Urban T, Afdhal NH, Jacobson IM, Esteban R, Poordad F, Lawitz EJ, McCone J, Shiffman ML, Galler GW, et al. (2010) Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 139(1):120–129.e18.
392. Thorlund K, Druyts E, Mills EJ. (2014) SVR12 is higher than SVR24 in treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon plus ribavirin. *Clin Epidemiol* 6(1179-1349 (Electronic)):49–58.
393. Toyoda H, Kumada T. (2009) Pharmacotherapy of chronic hepatitis C virus infection - the IDEAL trial: '2b or not 2b (= 2a), that is the question.' *Expert Opin Pharmacother* 10(17):2845–2857.
394. Wang X, Liu F, Wei F, Ren H, Hu A. (2014) Efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 6: A meta-analysis. *PLoS One* 9(6):
395. Wong JB, Davis GL, McHutchison JG, Manns MP, Albrecht JK, International Hepatitis Interventional Therapy Group. (2003) Economic and clinical effects of evaluating rapid viral response to peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.* 98(11):2354–2362.
396. Yang D, Liang HJ, Li D, Wei X, Ma L, Jia Z. (2013) The efficacy and safety of telaprevir-based regimens for treating chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a meta-analysis of randomized trials. *Intern.Med* 52(1349-7235 (Electronic)):653–660.
397. Yang Z, Zhuang L, Yang L, Chen X. (2013) Efficacy and Tolerability of Peginterferon alpha -2a and Peginterferon alpha -2b, Both plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterol Res Pract* 2013(1687-6121 (Print)):739029.
398. Yee BE, Nguyen NH, Zhang B, Vutien P, Wong CR, Lutchman GA, Nguyen MH. (2014) Meta-analysis: influence of host and viral factors in patients with chronic hepatitis C genotype 4 treated with pegylated interferon and ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 26(1473-5687 (Electronic)):1189–1201.
399. Zhao S, Liu E, Yu H, Yang H, Xun M, Xue X, Song J, Xu K, Chu Y. (2008) Comparison of peginterferon and interferon in treating Chinese patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 55(84):1047–1054.
400. Zhao S, Liu E, Chen P, Cheng D, Lu S, Yu Q, Wang Y, Wei K, Yang P. (2010) A comparison of peginterferon α -2a and α -2b for treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus: A meta-analysis of randomized trials. *Clin Ther* 32(9):1565–1577.
401. Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z, Poordad F, Bacon B, Gottesdiener K, Pedicone LD, Albrecht JK, Brass CA, Thompson S, Burroughs MH. (2013) Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. *J Hepatol* 58(1600-0641 (Electronic)):479–487.
402. Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz EJ, Roberts S, Younossi Z, Foster GR, Focaccia R, Horban A, Pockros PJ, Van Heeswijk RPG, De Meyer S, Luo D, Botfield M, et al. (2013) Limited impact of IL28B genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure. *J. Hepatol.* 58(5):883–889.
403. Anderson RT, Baran RW, Erickson P, Revicki DA, Dietz B, Gooch K. (2014) Psychometric evaluation of the hepatitis C virus patient-reported outcomes (HCV-PRO) instrument: validity, responsiveness, and identification of the minimally important difference in a phase 2 clinical trial. *Qual Life Res* 23(1573-2649 (Electronic)):877–886.
404. Bruijne J, Vliet A, Weegink CJ, Mazur W, Wiercinska D, Simon K, ska S, Kapocsi J, Vorkonyi I, Zhou XJ, Temam MF, Molles J, Chen J, Pietropaolo K, McCarville JF, et al. (2012) Rapid decline of viral RNA in chronic hepatitis C patients treated once daily with IDX320: a novel macrocyclic HCV protease inhibitor. *Antiviral therapy* 17:633–642.
405. Gardner S, Cutrell A, Elko-Simms C, Adkison K, Hamatake R, Walker J, Rodriguez-Torres M, Hong Z. (2014) A double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the safety, antiviral activity and pharmacokinetics of GSK2336805 when given as monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C virus genotype 1-infected treatment-naive subjects. *Liver Int* 34(1478-3231 (Electronic)):e89–e95.
406. Marcellin P, Craxi A, Brandao-Mello CE, Di Bisceglie AM, Andreone P, Freilich B, Rajender RK, Oliveira MA, Teuber G, Messinger D, Hooper G, Wat C, Tatsch F, Jensen DM. (2013) Predicting early and sustained virological responses in prior nonresponders to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin retreated with peginterferon alpha-2a plus ribavirin and the benefit-risk ratio of retreatment. *J Clin Gastroenterol* 47(1539-2031 (Electronic)):786–793.

407. Scott J, Rosa K, Fu M, Cerri K, Peeters M, Beumont M, Zeuzem S, Evon DM, Gilles L. (2014) Fatigue during treatment for hepatitis C virus: results of self-reported fatigue severity in two Phase IIb studies of simeprevir treatment in patients with hepatitis C virus genotype 1 infection. *BMC Infect Dis* 14(1471-2334 (Electronic)):465.
408. Sporea I, Danila M, Sirli R, Popescu A, Laza A, Baditoiu L. (2006) Comparative study concerning the efficacy of Peg-IFN alpha-2a versus Peg-IFN alpha-2b on the early virological response (EVR) in patients with chronic viral C hepatitis. *J Gastrointestin Liver Dis* 15(2):125–130.
409. Stepanova M, Nader F, Cure S, Bourhis F, Hunt S, Younossi ZM. (2014) Patients' preferences and health utility assessment with SF-6D and EQ-5D in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 40(1365-2036 (Electronic)):676–685.
410. Terrault N, Cooper C, Balart LA, Larrey DG, Box TD, Yoshida E, Lawitz E, Buggisch P, Ferenci P, Weltman M, Labriola TE, Thomas DN, Hooper G, Shulman N, Zhang Y, et al. (2011) High sustained virologic response (SVR24) rates with response-guided danoprevir (DNV; RG7227) plus Pegifn alpha-2A (40KD) and ribavirin (P/R) in treatment-naive HCV genotype 1 (G1) patients: results from the atlas study. *Hepatology* 54:398A–399A.
411. Tong X, Le PS, Li L, Haines K, Pisco K, Baronas V, Yan JM, So SS, Klumpp K, Najera I. (2014) In vivo emergence of a novel mutant L159F/L320F in the NS5B polymerase confers low-level resistance to the HCV polymerase inhibitors mericitabine and sofosbuvir. *J Infect Dis* 209(1537-6613 (Electronic)):668–675.
412. Tamori A, Kioka K, Sakaguchi H, Enomoto M, Hai H, Kawamura E, Hagihara A, Fujii H, Uchida-Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Murakami Y, Kawasaki Y, Tsuruta D, Kawada N. (2015) Effects on anemia of drug adjustment in patients with chronic hepatitis C during telaprevir-combined therapy. *Ann Hepatol* 14(1):28–35.
413. Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Kondo C, Itokawa N, Nakagawa A, Fukuda T, Matsushita Y, Narahara Y, Osada Y, Yamaguchi H, Nakatsuka K, Iwakiri K, Kawamoto C, Sakamoto C. (2014) Effect of fluvastatin on 24-week telaprevir-based combination therapy for hepatitis C virus genotype 1b-infected chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 26(7):781–787.
414. Suzuki F, Suzuki Y, Sezaki H, Akuta N, Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saito S, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Watahiki S, Kobayashi M, Nakayasu Y, et al. (2013) Exploratory study on telaprevir given every 8 h at 500 mg or 750 mg with peginterferon-alpha-2b and ribavirin in hepatitis C patients. *Hepatol. Res.* 43(7):691–701.
415. Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, Wada S, Mori H, Maruyama A, Shibata S, Nozawa Y, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Kamijo A, Kobayashi M, et al. (2014) KIR3DL1-HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C. *Hum. Immunol.* 75(8):822–826.
416. Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Hara T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. (2013) Emergence of telaprevir-resistant variants detected by ultra-deep sequencing after triple therapy in patients infected with HCV genotype 1. *J. Med. Virol.* 85(6):1028–1036.
417. Sulkowski M, Mallolas J, Pol S, Fainboim H, Cooper C, Slim J, Rivero A, Mak C, Thompson S, Howe A, Wenning L, Sklar P, Wahl J, Greaves W. (2013) Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial.
418. Pearlman BL, Ehleben C. (2014) Hepatitis C genotype 1 virus with low viral load and rapid virologic response to peginterferon/ribavirin obviates a protease inhibitor. *Hepatology* 59(1):71–77.
419. Di Bisceglie AM, Sulkowski M, Gane E, Jacobson IM, Nelson D, DeSouza C, Alves K, George S, Kieffer T, Zhang EZ, Kauffman R, Asmal M, Koziel MJ. (2014) VX-222, a non-nucleoside NS5B polymerase inhibitor, in telaprevir-based regimens for genotype 1 hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 26(7):761–773.
420. Manns MP, Vierling JM, Bacon BR, Bruno S, Shibolet O, Baruch Y, Marcellin P, Caro L, Howe AYM, Fandozzi C, Gress J, Gilbert CL, Shaw PM, Cooreman MP, Robertson MN, et al. (2014) The combination of MK-5172, peginterferon, and ribavirin is effective in treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 infection without cirrhosis. *Gastroenterology* 147(2):366–376.e6.
421. Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki J-P, Manns MP, Bacon BR, Esteban R, Flamm SL, Kwo PY, Pedicone LD, Deng W, Dutko FJ, DiNubile MJ, Koury KJ, Helmond FA, et al. (2014) Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials. *J. Hepatol.* 61(2):200–209.
422. Vierling JM, Flamm S, Gordon SC, et al. (2011) Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: The provide study. *Hepatology* 54:796A–797A.
423. Ralston R, Vierling J, Lawitz E, McCone J. (2010) Long-term follow-up of patients treated with boceprevir in combination with Peg-Intron/Ribavirin (P/R): durability of responses and rates of reversion of resistance mutations. *Antiviral Therapy* 15(Suppl. 2):A30.

424. 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, et al. (2011) Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 365(11):1014–1024.
425. Charlton M. (2011) Boceprevir (Victrelis) for HCV: V is for victory and very complex. *Hepatology* 54(2):1822–1886.
426. De Meyer S, Dierynck I, Ghys A, Beumont M, Daems B, Van Baelen B, Sullivan JC, Bartels DJ, Kieffer TL, Zeuzem S, Picchio G. (2012) Characterization of telaprevir treatment outcomes and resistance in patients with prior treatment failure: results from the REALIZE trial. *Hepatology* 56(6):2106–2115.
427. Marcellin P, Forns X, Goser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, Drenth JPH, Serfaty L, Backer K, Heeswijk R, Paepe E, Meyer S, Beumont M. (2010) Telaprevir Q8H or Q12H combined with either peginterferon (PEG-IFN, P) alfa-2a or alfa-2b and ribavirin (RBV, R) in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C patients: Final results of the randomized, open-label, multicenter phase 2 study C208. *Hepatology International* 4:61.
428. Davitkov P, Hirsch A, Chandar A, Compan A, Silveria M, Anthony D, Bonomo R, Falck-Ytter. (2014) Boceprevir-associated resource use is less per SVR achieved compared to telaprevir—a pragmatic head-to-head randomized controlled trial. *Gastroenterology* (146):S928.
429. Lim LY, Kwo PY. (2011) A glimpse at the future of hepatitis C therapy: the INFORM trial. *Hepatology* 54(1):360–363.
430. Benhamou Y, Moussalli J, Ratzu V, Lebray P, Backer K, Ghys A. (2010) Activity of telaprevir monotherapy or in combination with peginterferon-alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 4 hepatitis C patients: final results of study C210. *Hepatology* (52):719A.
431. Sievert W, Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Janczewska E, Zeuzem S, Nyberg LM, Brown J, Hezode C, Rizzetto M, Parana R, Meyer S, Luo D, Witek J. Non-inferiority of twice-daily telaprevir versus administration every 8 hours in treatment-naïve, genotype 1 HCV infected patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (28):166.
432. Reesink HW, Weegink CJ. (2009) New hope for a cure for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 51(4):835–837.
433. Brochot E, Helle F, François C, Castelain S, Capron D, Nguyen-Khac E, Duverlie G. (2014) Which therapeutic option for hepatitis C virus genotype 1? *Scand. J. Gastroenterol.* 1–9.
434. Druyts E, Lorenzi M, Toor K, Thorlund K, Mills EJ. (2014) Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon-ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. *QJM*.
435. Albrecht J, Vierling J, Kwo P, Lawiitz E. (2011) Frequencies of resistance-associated amino acid variants (RAV) following treatment with boceprevir (BOC) plus peginterferon alfa-2b and ribavirin (P/R). *Hepatol Int* (5):S3–558.
436. Asselah T. (2011) A sprint to increase response to HCV treatment: expectancies but caution. *J. Hepatol.* 55(5):1154–1158.
437. Bogнар F. (2011) Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates: Analysis of previously untreated and previous-treatment failure patients. *J Gastroenterol Hepatol* 26:19.
438. Bogнар F. (2011) Projecting the clinical impact of therapeutic regimens including boceprevir in previously untreated adult subjects with chronic hepatitis C genotype 1. *J Gastroenterol Hepatol* 26:19.
439. Bogнар F. (2011) IL28B polymorphism predicts virologic response in patients with hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir (BOC) combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 26:19–20.
440. Diels J, Cure S, Gavart S. (2011) PIN7 The Comparative Efficacy of Telaprevir Versus Boceprevir in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis. *Value in Health* 14(7):A266.
441. Dignass A, Faiss S, Galle P, et al. (2012) Boceprevir-benefit assessment by the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) in accordance with A section sign 35a SGB V (dosage evaluation). *Z Gastroenterol* 50:20–21.
442. Flamm S, Lawitz E, Jacobson I, et al. (2011) Overall safety profile of boceprevir (BOC) plus peginterferon ALFA-2A/ribavirin in genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin. *Hepatology* 54:838A.
443. Jurchis AR, Sirli R, Sporea I, Bota S, Sendroiu M, Danila M, Popescu A. (2012) DOUBLE VERSUS TRIPLE THERAPY IN CHRONIC HCV HEPATITIS - A SYSTEMATIC REVIEW. *Journal of Hepatology* 56:S442.
444. Mallolas J, Pol S, Rivero A, et al. (2012) Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients: End of treatment (week 48) interim results. *J Hepatol* 56:S22.
445. Pearlman B, Ehleben C. (2012) Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 (G1) infection with low viral load (LVL) and rapid virologic response (RVR) to peginterferon and ribavirin (PEG/RBV) can be treated without a protease inhibitor (PI), irrespective of il-28b status or patient ethnicity. *Hepatology* (56):268A.
446. Pol S, Cooper C, Fainboim H, Slim J, Rivero A, Laguno M, Thompson S, Wahl J, Greaves W, Sulkowski M. (2012) Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV Co-infected patients: Follow up week 12 (SVR 12) interim results. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 15:

447. Poordad F, Howe J, Burroughs M, Ogert R, Pedicone L, Hazuda D, Howe A, Flamm S. Sustained viral response and boceprevir resistance following combination treatment with boceprevir plus peginterferon Alfa-2a/Ribavirin in HCV Genotype 1 prior relapsers and non-responders. *Hepatology International* (171):
448. Poordad F, Bruno S, Flamm S, Pedicone L, Deng W, Burroughs M, Brass C, Albrecht J, Bacon B. (2012) Predictors of sustained virological response (SVR) among poor interferon (INF) responders when boceprevir (BOC) added to peg-interferon alfa-2b/ribavirin (PR). *Hepatology International* (166):
449. Poordad F, Sulkowski M, Mallolas J, Pol S, Rivero A, Fainboim H, Cooper C, Slim, J. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients: Interim results. *Hepatology International* 4:2012.
450. Sulkowski MS, Poordad F, McCone J, et al. (2011) Boceprevir combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1: SPRINT-2 final results. *J Int Assoc Phys AIDS* 10:197–198.
451. Foote BS, Spooner LM, Belliveau PP. (2011) Boceprevir: a protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother* 45(9):1085–1093.
452. Tungol A, Rademacher K, Schafer JA. (2011) Formulary management of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C virus. *J Manag Care Pharm* 17(9):685–694.
453. Sitole M, Silva M, Spooner L, Comee MK, Malloy M. (2013) Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials. *Clin Ther* 35(2):190–197.
454. Park C, Jiang S, Lawson KA. (2014) Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 39(1):14–24.
455. Lee LY, Tong CYW, Wong T, Wilkinson M. (2012) New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials. *Int. J. Clin. Pract.* 66(4):342–355.
456. Lanini S, Mammone A, Puro V, Girardi E, Bruzzi P, Ippolito G. (2014) Triple therapy for hepatitis C improves viral response but also increases the risk of severe infections and anaemia: a frequentist meta-analysis approach. *New Microbiol.* 37(3):263–276.
457. Kieran J, Schmitz S, O’Leary A, Walsh C, Bergin C, Norris S, Barry M. (2013) The relative efficacy of boceprevir and telaprevir in the treatment of hepatitis C virus genotype 1. *Clin. Infect. Dis.* 56(2):228–235.
458. Cure S, Diels J, Gavart S, Bianic F, Jones E. (2012) Efficacy of telaprevir and boceprevir in treatment-naïve and treatment-experienced genotype 1 chronic hepatitis C patients: an indirect comparison using Bayesian network meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 28(11):1841–1856.
459. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell E, Fu R. *Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults*. Rockville (MD) 2012.
460. Coppola N, Pisaturo M, Sagnelli C, Sagnelli E, Angelillo IF. (2014) Peg-Interferon Plus Ribavirin with or without Boceprevir or Telaprevir for HCV Genotype 1: A Meta-Analysis on the Role of Response Predictors. *PLoS ONE* 9(4):e94542.
461. Cooper C, Lester R, Thorlund K, Druyts E, El Khoury AC, Yaya S, Mills EJ. (2013) Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis. *QJM* 106(2):153–163.
462. Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, Nachega JB, El Khoury AC, O’Regan C, Mills EJ. (2012) Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 8:105–130.
463. Chang MH, Gordon LA, Fung HB. (2012) Boceprevir: a protease inhibitor for the treatment of hepatitis C. *Clin Ther* 34(10):2021–2038.
464. Foster GR, Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz EJ, Diago M, Roberts S, Pockros PJ, Younossi Z, Lonjon-Domanec I, De Meyer S, Luo D, George S, Beumont M, Picchio G. (2013) Sustained virologic response rates with telaprevir by response after 4 weeks of lead-in therapy in patients with prior treatment failure. *J. Hepatol.* 58(3):488–494.

14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	21
Tabela 2.	Rozpowszechnienie wirusa HCV na świecie według genotypów [15]	24
Tabela 3.	Prawdopodobieństwo progresji do kolejnych etapów zwłóknienia wątroby [18]	27
Tabela 4.	Interpretacja testów wykonywanych podczas diagnozowania wirusowego zapalenia wątroby typu C	29
Tabela 5.	Schemat postępowania diagnostycznego w przewlekłym zakażeniu HCV [1].....	29
Tabela 6.	Ocena zmian histologicznych według skali Knodella.....	30
Tabela 7.	Oceny nasilenia zmian histopatologicznych według skali Ishaka	31
Tabela 8.	Ocena nasilenia zmian histopatologicznych wg skali Scheuera	32
Tabela 9.	Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg skali METAVIR	33
Tabela 10.	Porównanie skal opisujących stopień zwłóknienia wątroby	34
Tabela 11.	Liczba osób z WZW C leczonych w ramach programu terapeutycznego/lekowego w latach 2011-2013.....	37
Tabela 12.	Odsetek pacjentów o poszczególnych stopniach zwłóknienia w skali METAVIR	38
Tabela 13.	Struktura genotypów HCV według Panasiuk 2012.....	39
Tabela 14.	Liczba zgonów spowodowanych infekcją HCV w Polsce w latach 1997–2012 [33, 36–39, 42–49].....	39
Tabela 15.	Rodzaje odpowiedzi wirusologicznej [25, 56]	40
Tabela 16.	Zależność pomiędzy wystąpieniem SVR a powikłaniami późnymi WZW C.....	44
Tabela 17.	Średnia różnica w ocenie jakości życia w skali SF-36 pomiędzy grupą pacjentów uzyskujących SVR a grupą bez SVR w badaniu Bernstein 2002.....	44
Tabela 18.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w przewlekłym WZW C.....	46
Tabela 19.	Podsumowanie rekomendacji dotyczących leczenia pacjentów z przewlekłym WZW-C zakażonych genotypem 1 HCV	51
Tabela 20.	Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania terapii WZW C	57
Tabela 21.	Schemat dawkowania sofosbuviru	58
Tabela 22.	Schemat dawkowania PegIFNα2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii.....	62
Tabela 23.	Schemat dawkowania telaprewiru [69]	67
Tabela 24.	Schemat dawkowania boceprewiru [68]	68
Tabela 25.	Schemat dawkowania sofosbuviru	70
Tabela 26.	Schemat dawkowania preparatu Viekirax (wg. [71]).....	72
Tabela 27.	Schemat dawkowania preparatu Exviera(wg. [78])	73
Tabela 28.	Schemat dawkowania preparatu Olysio (wg. [70])	74
Tabela 29.	Schemat dawkowania preparatu Daklinza (wg. [82]).....	75
Tabela 30.	Schematy dawkowania preparatu Harvoni w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na historię wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego i marskość wątroby.....	79
Tabela 31.	Podsumowanie wyboru komparatorów dla SBV w leczeniu przewlekłego WZW C.....	80
Tabela 32.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla preparatu Harvoni	101
Tabela 33.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla terapii standardowej PegIFNα + RBV	105
Tabela 34.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla BOC i TVR	114
Tabela 35.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu preparatu Harvoni u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT1 HCV.....	117
Tabela 36.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu preparatu Harvoni u pacjentów zakażonych GT1 HCV dotychczas nieleczonych z genotypem TT IL 28B.....	119

	120
Tabela 38.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu preparatu Harvoni u pacjentów po nieskuteczności wcześniejszej terapii standardowej (PegIFN α +RBV) zakażonych GT1 HCV.....	121
Tabela 39.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu preparatu Harvoni u pacjentów zakażonych GT1 HCV po nieskuteczności wcześniejszej terapii trójlekowej z wykorzystaniem BOC lub TVR.....	122
Tabela 40.	Zmiana jakości życia oraz innych parametrów ocenianych przez pacjenta w momencie zakończenia terapii z wykorzystaniem preparatu Harvoni w porównaniu do wartości wyjściowych.....	126
Tabela 41.	Wyniki analizy bezpieczeństwa preparatu Harvoni w skojarzeniu z lub bez rybawiryny u pacjentów zakażonych GT1 HCV bez względu na wcześniejsze leczenie.....	129
Tabela 42.	Wyniki metaanalizy badań w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji dotychczas nieleczonych zakażonych GT1 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii.....	131
Tabela 43.	Wyniki metaanalizy badań w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji dotychczas nieleczonych zakażonych GT1 HCV z wariantem TT genu IL 28B.....	133
Tabela 44.	Wyniki metaanalizy badań w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej zakażonych GT1 HCV.....	134
Tabela 45.	Wyniki metaanalizy badań w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR zakażonych GT1 HCV.....	135
Tabela 46.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych.....	150
Tabela 47.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy kliniczne.....	162
Tabela 43.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez Pubmed.com).....	191
Tabela 44.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE (przez embase.com).....	191
Tabela 45.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CENTRAL.....	192
Tabela 46.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez Pubmed.com).....	192
Tabela 47.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE (przez embase.com).....	194
Tabela 48.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CENTRAL.....	195
Tabela 49.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	197
Tabela 50.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE (przez embase.com).....	197
Tabela 51.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CENTRAL.....	198
Tabela 52.	Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką gastroenterologiczną.....	199
Tabela 53.	Kryteria kwalifikacji oraz parametry oceniane w badaniach włączonych do porównania pośredniego.....	210
Tabela 54.	Charakterystyka populacji oraz interwencji stosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.....	221
Tabela 55.	Charakterystyka metodyki oraz ocena wiarygodności badań włączonych do porównania pośredniego.....	239
Tabela 61.	Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji dotychczas nieleczonych zakażonych GT1 HCV.....	243
Tabela 62.	Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji dotychczas nieleczonych zakażonych GT1 HCV z wariantem TT genu IL-28B.....	244
Tabela 63.	Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej.....	245
Tabela 64.	Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR.....	245
Tabela 65.	Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych.....	246
Tabela 66.	Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.....	265
Tabela 67.	Wyniki metaanalizy w ocenie bezpieczeństwa u pacjentów uprzednio nieleczonych.....	272
Tabela 63.	Wyniki metaanalizy w ocenie bezpieczeństwa u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.....	275

Tabela 64.	Badania w toku oceniające preparat Harvoni w leczeniu WZW-C.....	278
Tabela 65.	Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	280
Tabela 66.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych w badaniach z grupą kontrolną.....	280
Tabela 67.	Formularz do ekstrakcji danych w badaniach bez grupy kontrolnej.....	281
Tabela 68.	Badania wykluczone na etapie pełnych tekstów odnalezione w wyniku przeszukania systematycznego	281
Tabela 69.	Badania wykluczone na etapie pełnych tekstów odnalezione w wyniku przeszukania systematycznego	281
Tabela 70.	Badania wykluczone na etapie pełnych tekstów odnalezione w wyniku przeszukania systematycznego	286
Tabela 71.	Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C	289
Tabela 72.	Zalecenia Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C	292
Tabela 73.	Zalecenia amerykańskiego rządowego programu ds. postępowania w WZW dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C.....	296
Tabela 74.	Zalecenia Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C	298
Tabela 75.	Wytyczne SIGN dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C	301
Tabela 76.	Wytyczne WGO dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C	303
Tabela 77.	Wytyczne WHO dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C	304
Tabela 78.	Wytyczne wydane przez Konsensus Brytyjski (UK 2014) dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z WZW-C	306

15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Liczba nowo zdiagnozowanych przypadków zachorowań na WZW C w Polsce w latach 1997–15.02.2015 [33, 35–51]	35
Wykres 2.	Zapadalność na WZW C w Polsce w latach 1997–2014 [33, 35–40, 42–49, 52]	36
Wykres 3.	Zapadalność na WZW C wśród mieszkańców terenów wiejskich i miejskich w Polsce w latach 1997–2011 [33, 36–39, 42–49]	36
Wykres 4.	Zapadalność na WZW C wśród kobiet i mężczyzn w Polsce w latach 1997–2011 [33, 36–39, 42–49, 51]	37

16. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Budowa genomu wirusa HCV.....	23
Rysunek 2. Cykl replikacji wirusa HCV [12].....	23
Rysunek 3. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (zapytanie kliniczne I: skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Harvoni).....	96
Rysunek 4. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (zapytanie kliniczne II: skuteczność i bezpieczeństwo terapii standardowej)	97
Rysunek 5. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	98
Rysunek 6. Wyniki analizy klinicznej dotyczące SVR12 dla preparatu Harvoni w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych genotypem 1 HCV	119
Rysunek 7. Wyniki analizy klinicznej dotyczące SVR12 dla preparatu Harvoni w populacji pacjentów po niepowodzeniu dotychczasowego leczenia zakażonych genotypem 1 HCV.....	124
Rysunek 8. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dla porównania preparatu Harvoni z PLC na podstawie badania SIRIUS	128
Rysunek 9. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT1 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii	132
Rysunek 10. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT1 HCV z wariantem TT genu IL-28B w zależności od rodzaju zastosowanej terapii	133
Rysunek 11. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej zakażonych GT1 HCV.....	135
Rysunek 12. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR zakażonych GT1 HCV	136
Rysunek 13. Metaanaliza wyników badań dotyczących ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT1 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii.....	138
Rysunek 14. Metaanaliza wyników badań dotyczących ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów po niepowodzeniu poprzedniej terapii zakażonych GT1 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii.....	142

17. ANEKS

17.1. Strategia wyszukiwania

17.1.1. Zapytanie kliniczne I (skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Harvoni)

Tabela 48.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez Pubmed.com)

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	[REDACTED]	[REDACTED]
#2	[REDACTED]	[REDACTED]
#3	[REDACTED]	[REDACTED]
#4	[REDACTED]	[REDACTED]
#5	[REDACTED]	[REDACTED]
#6	[REDACTED]	[REDACTED]
#7	[REDACTED]	[REDACTED]
#8	[REDACTED]	[REDACTED]
#9	[REDACTED]	[REDACTED]
#10	[REDACTED]	[REDACTED]
Data przeszukania: 3.02.2015		

Tabela 49.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE (przez embase.com)

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	[REDACTED]	[REDACTED]
#2	[REDACTED]	[REDACTED]
#3	[REDACTED]	[REDACTED]
#4	[REDACTED]	[REDACTED]
#5	[REDACTED]	[REDACTED]
#6	[REDACTED]	[REDACTED]
#7	[REDACTED]	[REDACTED]
#8	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#9	[REDACTED]	[REDACTED]
#10	[REDACTED]	[REDACTED]
Data przeszukania: 3.02.2015		

Tabela 50.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CENTRAL

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	[REDACTED]	[REDACTED]
#2	[REDACTED]	[REDACTED]
#3	[REDACTED]	[REDACTED]
#4	[REDACTED]	[REDACTED]
#5	[REDACTED]	[REDACTED]
#6	[REDACTED]	[REDACTED]
#7	[REDACTED]	[REDACTED]
#8	[REDACTED]	[REDACTED]
Data przeszukania: 3.02.2015		

17.1.2. Zapytanie kliniczne II (skuteczność i bezpieczeństwo terapii standardowej)

Tabela 51.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez Pubmed.com)

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	[REDACTED]	[REDACTED]
#2	[REDACTED]	[REDACTED]
#3	[REDACTED]	[REDACTED]
#4	[REDACTED]	[REDACTED]
#5	[REDACTED]	[REDACTED]
#6	[REDACTED]	[REDACTED]
#7	[REDACTED]	[REDACTED]
#8	[REDACTED]	[REDACTED]
#9	[REDACTED]	[REDACTED]
#10	[REDACTED]	[REDACTED]
#11	[REDACTED]	[REDACTED]
#12	[REDACTED]	[REDACTED]
#13	[REDACTED]	[REDACTED]

#14	[REDACTED]	[REDACTED]
#15	[REDACTED]	[REDACTED]
#16	[REDACTED]	[REDACTED]
#17	[REDACTED]	[REDACTED]
#18	[REDACTED]	[REDACTED]
#19	[REDACTED]	[REDACTED]
#20	[REDACTED]	[REDACTED]
#21	[REDACTED]	[REDACTED]
#22	[REDACTED]	[REDACTED]
#23	[REDACTED]	[REDACTED]
#24	[REDACTED]	[REDACTED]
#25	[REDACTED]	[REDACTED]
#26	[REDACTED]	[REDACTED]
#27	[REDACTED]	[REDACTED]
#28	[REDACTED]	[REDACTED]
#29	[REDACTED]	[REDACTED]
#30	[REDACTED]	[REDACTED]
#31	[REDACTED]	[REDACTED]
#32	[REDACTED]	[REDACTED]
#33	[REDACTED]	[REDACTED]
#34	[REDACTED]	[REDACTED]
#35	[REDACTED]	[REDACTED]
#36	[REDACTED]	[REDACTED]
#37	[REDACTED]	[REDACTED]
#38	[REDACTED]	[REDACTED]
#39	[REDACTED]	[REDACTED]
#40	[REDACTED]	[REDACTED]
#41	[REDACTED]	[REDACTED]
#42	[REDACTED]	[REDACTED]
#43	[REDACTED]	[REDACTED]
#44	[REDACTED]	[REDACTED]
#45	[REDACTED]	[REDACTED]
#46	[REDACTED]	[REDACTED]
#47	[REDACTED]	[REDACTED]
#48	[REDACTED]	[REDACTED]

Data przeszukania: 10.02.2014

Tabela 52.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE (przez embase.com)

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	[REDACTED]	■
#2	[REDACTED]	■
#3	[REDACTED]	■
#4	[REDACTED]	■
#5	[REDACTED]	■
#6	[REDACTED]	■
#7	[REDACTED]	■
#8	[REDACTED]	■
#9	[REDACTED]	■
#10	[REDACTED]	■
#11	[REDACTED]	■
#12	[REDACTED]	■
#13	[REDACTED]	■
#14	[REDACTED]	■
#15	[REDACTED]	■
#16	[REDACTED]	■
#17	[REDACTED]	■
#18	[REDACTED]	■
#19	[REDACTED]	■
#20	[REDACTED]	■
#21	[REDACTED]	■
#22	[REDACTED]	■
#23	[REDACTED]	■
#24	[REDACTED]	■
#25	[REDACTED]	■
#26	[REDACTED]	■
#27	[REDACTED]	■
#28	[REDACTED]	■
#29	[REDACTED]	■
#30	[REDACTED]	■
#31	[REDACTED]	■
#32	[REDACTED]	■
#33	[REDACTED]	■
#34	[REDACTED]	■

#35	[REDACTED]	■
#36	[REDACTED]	■
#37	[REDACTED]	■
#38	[REDACTED]	■
#39	[REDACTED]	■
#40	[REDACTED]	■
#41	[REDACTED]	■
#42	[REDACTED]	■
#43	[REDACTED]	■
#44	[REDACTED]	■
#45	[REDACTED]	■
#46	[REDACTED]	■
#47	[REDACTED]	■
#48	[REDACTED]	■
#49	[REDACTED]	■
#50	[REDACTED]	■
Data przeszukania: 10.02.2015		

Tabela 53.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CENTRAL

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	[REDACTED]	■
#2	[REDACTED]	■
#3	[REDACTED]	■
#4	[REDACTED]	■
#5	[REDACTED]	■
#6	[REDACTED]	■
#7	[REDACTED]	■
#8	[REDACTED]	■
#9	[REDACTED]	■
#10	[REDACTED]	■
#11	[REDACTED]	■
#12	[REDACTED]	■
#13	[REDACTED]	■
#14	[REDACTED]	■
#15	[REDACTED]	■

#16	[REDACTED]	■
#17	[REDACTED]	■
#18	[REDACTED]	■
#19	[REDACTED]	■
#20	[REDACTED]	■
#21	[REDACTED]	■
#22	[REDACTED]	■
#23	[REDACTED]	■
#24	[REDACTED]	■
#25	[REDACTED]	■
#26	[REDACTED]	■
#27	[REDACTED]	■
#28	[REDACTED]	■
#29	[REDACTED]	■
#30	[REDACTED]	■
#31	[REDACTED]	■
#32	[REDACTED]	■
#33	[REDACTED]	■
#34	[REDACTED]	■
#35	[REDACTED]	■
#36	[REDACTED]	■
#37	[REDACTED]	■
#38	[REDACTED]	■
#39	[REDACTED]	■
#40	[REDACTED]	■
#41	[REDACTED]	■
#42	[REDACTED]	■
#43	[REDACTED]	■
#44	[REDACTED]	■
#45	[REDACTED]	■
#46	[REDACTED]	■
#47	[REDACTED]	■
Data przeszukania: 10.02.2015		

17.1.3. Zapytanie kliniczne III (skuteczność i bezpieczeństwo schematów zawierających BOC i TVR)

Tabela 54.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Nazwa	Liczba
#1	[REDACTED]	[REDACTED]
#2	[REDACTED]	[REDACTED]
#3	[REDACTED]	[REDACTED]
#4	[REDACTED]	[REDACTED]
#5	[REDACTED]	[REDACTED]
#6	[REDACTED]	[REDACTED]
#7	[REDACTED]	[REDACTED]
#8	[REDACTED]	[REDACTED]
#9	[REDACTED]	[REDACTED]
#10	[REDACTED]	[REDACTED]
#11	[REDACTED]	[REDACTED]
#12	[REDACTED]	[REDACTED]
#13	[REDACTED]	[REDACTED]
#14	[REDACTED]	[REDACTED]
#15	[REDACTED]	[REDACTED]
Data przeszukania: 19.02.2015		

Tabela 55.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE (przez embase.com)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	[REDACTED]	[REDACTED]
#2	[REDACTED]	[REDACTED]
#3	[REDACTED]	[REDACTED]
#4	[REDACTED]	[REDACTED]
#5	[REDACTED]	[REDACTED]
#6	[REDACTED]	[REDACTED]
#7	[REDACTED]	[REDACTED]

#8	[REDACTED]	[REDACTED]
#9	[REDACTED]	[REDACTED]
#10	[REDACTED]	[REDACTED]
#11	[REDACTED]	[REDACTED]
#12	[REDACTED]	[REDACTED]
#13	[REDACTED]	[REDACTED]
#14	[REDACTED]	[REDACTED]
#15	[REDACTED]	[REDACTED]
#16	[REDACTED]	[REDACTED]
Data przeszukania: 19.02.2015		

Tabela 56.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CENTRAL

Lp.	Nazwa	Liczba
#1	[REDACTED]	[REDACTED]
#2	[REDACTED]	[REDACTED]
#3	[REDACTED]	[REDACTED]
#4	[REDACTED]	[REDACTED]
#5	[REDACTED]	[REDACTED]
#6	[REDACTED]	[REDACTED]
#7	[REDACTED]	[REDACTED]
#8	[REDACTED]	[REDACTED]
#9	[REDACTED]	[REDACTED]
#10	[REDACTED]	[REDACTED]
#11	[REDACTED]	[REDACTED]
#12	[REDACTED]	[REDACTED]
#13	[REDACTED]	[REDACTED]
#14	[REDACTED]	[REDACTED]
Data przeszukania: 19.02.2015		

17.1.4. Przeszukanie stron towarzystw naukowych

Tabela 57.

Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką gastroenterologiczną

Towarzystwo	Hasło
American Gastroenterological Association (AGA)	sofosbuvir – 83 ledipasvir – 10 sofosbuvir/ledipasvir– 2 Harvoni – 4 GS-5885 – 2
The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	sofosbuvir – 130 sofosbuvir/ledipasvir– 42 Harvoni – 5 GS-5885 – 27 Harvoni AND (hvc or hepatitis c) – 5
The British Society of Gastroenterology (BSG)	sofosbuvir – 4 sofosbuvir/ledipasvir– 0 ledipasvir– 1 Harvoni–0 GS-5885–0
The European Association for the Study of the Liver (EASL)	sofosbuvir – 108 sofosbuvir/ledipasvir– 103 Harvoni–0 GS-5885–327 Harvoni AND (hvc or hepatitis c) -97
The International Association for the Study of the Liver (IASL)	sofosbuvir – 54 sofosbuvir/ledipasvir– 42 Harvoni–5 GS-5885–27
United European Gastroenterology Federation (UEGF)	sofosbuvir – 4 sofosbuvir/ledipasvir– 0 Harvoni–0 GS-5885–0 Harvoni AND (hvc or hepatitis c) –62
Data przeszukania:	5 marca 2015

17.2. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy dla preparatu Harvoni

17.2.1. Badania III fazy

ION – 1[167]							
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem LDV/SBV z/bez RBV u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C (genotyp 1)							
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia					
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C ; 3. Poziom HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml oznaczony podczas screeningu; 4. Pacjenci wcześniej nieleczeni przeciw HCV; 5. Genotyp 1a, 1b lub 1a/1b; 6. Parametry laboratoryjne podczas screeningu: poziom ALT lub AST $\leq 10 \times$ULN, Hgb ≥ 12 g/dl (mężczyźni) i 11 g/dl (kobiety), płytek krwi $\geq 50\ 000$ komórek/mm^3, INR $\leq 1,5$, albuminy ≥ 3 g/dl, bilirubiny bezpośredniej $\leq 1,5 \times$ULN, HbA1c $\leq 8,5\%$, klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min, INR $\leq 1,5 \times$ULN; 7. Przewodowe EKG; 8. U pacjentów z marskością wątroby, w celu wykluczenia raka wątrobowokomórkowego, wymagane jest obrazowanie wątroby (w ciągu 6 miesięcy od 1 dnia przyjmowania interwencji); 9. Ustalenie marskości wątroby (biopsja/FibroTest®), zgodnie z protokołem, liczba pacjentów z marskością wątroby nie mogła przekraczać 20% badanej populacji; 10. Zgoda na stosowanie antykoncepcji; 11. Ogólnie dobry stan zdrowia. 		<ol style="list-style-type: none"> 1. Koinfekcja HBV, HIV; 2. Istotne medycznie choroby lub zaburzenia, które mogą zakłócać leczenie, ocenę i przestrzeganie protokołu przez pacjentów 3. Nadużywanie alkoholu 4. Jednoczesne przyjmowanie zabronionych leków; 5. Klinicznie istotne uzależnienie od leków w okresie 12 miesięcy screeningu; 6. Ciąża lub karmienie piersią, ciężarna partnerka. 					
Oceniane punkty końcowe							
I-rzędowy PK: SVR12							
Pozostałe PK: SVR4, odsetek pacjentów z HCV RNA < 25 IU/ml w 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 tygodniu leczenia, HCV RNA < 25 IU/ml w 2, 4 i 12 tygodniu leczenia, wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót infekcji, lekooporność, bezpieczeństwo (przerwanie terapii, AEs, zaburzenia hematologiczne)							
Charakterystyka populacji							
Cecha populacji	H12	H12 + RBV	H24	H24 + RBV	Łącznie	Różnica między grupami	
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	n/a	
Liczba pacjentów	214	217	217	217	865	NS	
Wiek w latach, średnia [zakres]	52 [18–75]	52 [18–78]	53 [22–80]	53 [24–77]	53 [18–80]	NS	
Odsetek mężczyzn	59	59	64	55	59	NS	
Odsetek pacjentów rasy białej	87	87	82	84	85	NS	
BMI, średnia [zakres]	27 [18–41]	27 [18–42]	27 [18–48]	26 [18–48]	27 [18–48]	NS	
Odsetek pacjentów zakażonych genotypem	1a	67	68	67	66	67	NS
	1b	31	31	31	33	32	NS
	Inne	2	<1	1	1	1	NS
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL 28b	CC	26	35	24	34	30	NS
	CT	53	49	55	52	52	NS
	TT	21	16	21	15	18	NS

ION – 1[167]						
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,4 (0,69)	6,4 (0,64)	6,3 (0,68)	6,3 (0,65)	6,4 (0,67)	NS
Odsetek pacjentów z marskością wątroby	16	15	15	17	16	NS
Interwencja i komparator						
Schemat badania	Badanie randomizowane w układzie czterech grup równoległych w stosunku 1:1:1:1 Ramiona: H12 vs H12 + RBV vs H24 vs H24 + RBV					
Interwencje	LDV w dawce 90 mg + SBV w dawce 400 mg (połączenie dwóch leków w jednej tabletkie) doustnie, 1 raz dziennie RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg)					
Kointerwencje	bd					
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	Schematy H12, H12 +RBV: 12 tyg./obserwacja do 24 tyg. Schematy H24, H24 +RBV: 24 tyg./obserwacja do 36 tyg.					
Metodyka						
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA					
Randomizacja	TAK; w układzie 1:1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV i marskość wątroby					
Kierunek badania	prospektywny					
Ukrycie kodu alokacji	NIE					
Zaślepienie	NIE					
Utrata z badania (%)	32/870 (4%) Opis prawidłowy (10 AEs, 3 niepowodzenie leczenia, 1 przełom wirusologiczny, 10 utrata z okresu obserwacji, 7 wycofanie zgody, 1 błędna randomizacja)					
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>					
Metoda analizy wyników	mITT					
Ocena wiarygodności badania	Jadad: 2/5					
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Europa)					
Sponsor badania	Gilead Sciences					

ION – 2[170]

Randomizowane badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem LDV/SBV z/bez RBV u osób z przewlekłym WZW C (genotyp 1) po nieskutecznej terapii PEG/RBV z/bez inhibitorem proteaz

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia				
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C; 3. Poziom HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml oznaczony podczas screeningu; 4. Niepowodzenie terapii PEG/RBV \pm inhibitor proteaz (NS3/4A), nie z powodu działań niepożądanych; 5. Genotyp 1a, 1b lub 1a/1b; 6. Parametry laboratoryjne podczas screeningu: poziom ALT lub AST $\leq 10 \times$ ULN, Hgb ≥ 12 g/dl (mężczyźni) i 11 g/dl (kobiety), płytek krwi $\geq 50\ 000$ komórek/mm³, abuminy ≥ 3 g/dl, bilirubiny bezpośredniej $\leq 1,5 \times$ ULN, HbA1c $\leq 8,5\%$, klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min, INR $\leq 1,5 \times$ ULN; 7. U pacjentów z marskością wątroby, w celu wykluczenia raka wątrobowokomórkowego, wymagane jest obrazowanie wątroby (w ciągu 6 miesięcy od 1 dnia przyjmowania interwencji); 8. Ustalenie marskości wątroby (biopsja/FibroTest®); 9. Ogólnie dobry stan zdrowia. 		<ol style="list-style-type: none"> 1. Inne przewlekłe choroby wątroby; 2. Istotne medycznie choroby lub zaburzenia, które mogą zakłócać leczenie, ocenę i przestrzeganie protokołu przez pacjentów 3. Jednoczesne przyjmowanie zabronionych leków; 4. Klucznie istotne uzależnienie od leków; 5. Ciąża lub karmienie piersią. 				
Oceniane punkty końcowe						
<p>I-rzędowy PK: SVR12 (< 25 IU/ml)</p> <p>Pozostałe PK: SVR4 i 24, odsetek pacjentów z HCV RNA < 25 IU/ml w 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 tygodniu leczenia i, odsetek pacjentów z normalizacją ALT w 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 tygodniu leczenia, HCV RNA < 25 IU/ml w 2, 4 tygodniu leczenia i na końcu leczenia, wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót infekcji, lekooporność, bezpieczeństwo (przerwanie terapii, AEs, zaburzenia hematologiczne)</p>						
Charakterystyka populacji						
Cecha populacji	H12	H12 + RBV	H24	H24 + RBV	Łącznie	Różnica między grupami
Wcześniejsze leczenie	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	n/a
Liczba pacjentów	109	111	109	111	440	n/a
Wiek w latach, średnia [zakres]	56 [24–67]	57 [27–75]	56 [25–68]	55 [28–70]	56 [25–75]	NS
Odsetek mężczyzn	68	64	68	61	65	NS
Odsetek pacjentów rasy białej	77	85	83	80	81	NS
BMI, średnia [zakres]	29 [19–47]	28 [19–45]	28 [19–41]	28 [19–50]	28 [19–50]	NS
Odsetek pacjentów zakażonych genotypem	1a	79	79	78	79	NS
	1b	21	21	22	21	NS
	Inne	-	-	-	-	NS
Odsetek pacjentów z polimorfizmami IL 28b	CC	9	10	15	16	NS
	CT	64	69	62	61	NS
	TT	27	21	23	23	NS
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,5 (0,44)	6,4 (0,54)	6,4 (0,57)	6,5 (0,60)	6,5 (0,54)	NS
Odsetek pacjentów z marskością wątroby	20	20	20	20	20	NS
Interwencja i komparator						
Schemat badania	Badanie randomizowane w układzie czterech grup równoległych w stosunku 1:1:1:1 Ramiona: H12 vs H12 + RBV vs H24 vs H24 + RBV					
Interwencje	LDV w dawce 90 mg + SBV w dawce 400 mg (połączenie dwóch leków w jednej tabletkie) doustnie, 1 raz dziennie RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów < 75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg)					

Kointerwencje	bd
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	Schematy H12, H12 +RBV: 12 tyg./obserwacja do 36 tyg. Schematy H24, H24 +RBV: 24 tyg./obserwacja do 48 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK; w układzie 1:1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV, marskość wątroby i odpowiedź na wcześniejszą terapię (nawrót/przełom wirusologiczny vs brak odpowiedzi)
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	NIE
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania (%)	4/441 (<1%) Opis prawidłowy (2 niepowodzenie leczenia, 1 przełom wirusologiczny 1 nie rozpoczął leczenia)
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	mITT
Ocena wiarygodności badania	Jadad: 2/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Gilead Sciences

ION – 3[155]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem LDV/SBV z/bez RBV u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C (genotyp 1)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C; 3. Poziom HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml oznaczony podczas screeningu; 4. Pacjenci wcześniej nieleczeni; 5. Genotyp 1a, 1b lub 1a/1b; 6. Brak marskości wątroby; 7. Parametry laboratoryjne podczas screeningu: poziom ALT lub AST $\leq 10 \times$ ULN, Hgb ≥ 12 g/dl (mężczyźni) i 11 g/dl (kobiety), płytek krwi $\geq 50\ 000$ komórek/mm³, albuminy ≥ 3 g/dl, bilirubiny bezpośredniej $\leq 1,5 \times$ ULN, HbA1c $\leq 8,5\%$, klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min, INR $\leq 1,5 \times$ ULN; 8. Prawidłowe EKG; 9. BMI ≥ 18 kg/m². 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Marskość wątroby lub inne przewlekłe choroby wątroby; 2. Istotne medycznie choroby lub zaburzenia, które mogą zakłócać leczenie, ocenę i przestrzeganie protokołu przez pacjentów 3. Jednoczesne przyjmowanie zabronionych leków; 4. Klinicznie istotne uzależnienie od leków i alkoholu; 5. Cięża lub karmienie piersią.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: SVR4, HCV RNA < 25 IU/ml w 2 i 4 tygodniu leczenia, wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót infekcji, lekooporność, bezpieczeństwo (przerwanie terapii, AEs, zaburzenia hematologiczne)

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	H8	H8 + RBV	H12	Łącznie	Różnica między grupami
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE	NIE	NS
Liczba pacjentów	215	216	216	647	NS
Wiek w latach, średnia [zakres]	53 [22–75]	51 [21–71]	53 [20–71]	52 [20–75]	NS

ION – 3[155]						
Odsetek mężczyzn	60	54	59	58	NS	
Odsetek pacjentów rasy białej	76	81	77	78	NS	
BMI, średnia [zakres]	28 [18–43]	28 [18–56]	28 [19–45]	28 [18–56]	NS	
Odsetek pacjentów zakażonych genotypem	1a	80	80	80	80	NS
	1b	20	20	20	20	NS
	Inne	<1	-	-	<1	NS
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL 28b	CC	26	28	26	27	NS
	CT	56	59	57	57	NS
	TT	18	13	17	16	NS
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,5 (0,8)	6,4 (0,7)	6,4 (0,8)	6,4 (0,8)	NS	
Odsetek pacjentów z marskością wątroby	-	-	-	-	NS	
Interwencja i komparator						
Schemat badania	Badanie randomizowane w układzie trzech grup równoległych w stosunku 1:1:1 Ramiona: H8 vs H8 + RBV vs H12					
Interwencje	LDV w dawce 90 mg + SBV w dawce 400 mg (połączenie dwóch leków w jednej tabletkie) doustnie, 1 raz dziennie RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)					
Kointerwencje	bd					
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	Schematy H8, H8 +RBV: 8 tyg./obserwacja do 20 tyg. Schemat H12: 12 tyg./obserwacja do 24 tyg.					
Metodyka						
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA					
Randomizacja	TAK; w układzie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV					
Kierunek badania	prospektywny					
Ukrycie kodu alokacji	NIE					
Zaślepienie	NIE					
Utrata z badania (%)	18/647(3%) Opis prawidłowy (3 AEs, 13 utrata z okresu obserwacji, 2 wycofanie zgody)					
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority/Noninferiority					
Metoda analizy wyników	ITT					
Ocena wiarygodności badania	Jadad: 2/5					
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)					
Sponsor badania	Gilead Sciences					

17.2.2. Badania II fazy**LONESTAR [175]**

Badanie randomizowane, otwartej próby, jednośrodkowe, II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kombinacji ledipaswiru z sofosbuvirem z/bez rybawiryny u pacjentów z przewlekłym WZW-C, GT1 zarówno wcześniej leczonych jak i nieleczonych.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Przewlekła infekcja HCV, GT-1 2. Wiek >18 lat 3. Poziom HCV RNA w surowicy $\geq 10\,000$ IU/ml	1. Niewyrównana funkcja wątroby (obecność wodobrzusza, encefalopatii lub krwawienia z żyłaków) 2. BMI ≤ 18 kg/m ² 3. Koinfekcja HBV lub HIV

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: Wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót infekcji po zakończeniu leczenia, SVR4, EOT, AEs

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Kohorta A			Kohorta B	
	H8	H8 + RBV	H12	H12	H12 + RBV
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE	TAK (58% BOC, 42% TVR)	TAK (52% BOC, 48% TVR)
Liczba pacjentów	20	21	19	19	21
Wiek w latach, średnia (SD)	48 (10,7)	50 (11,1)	46 (11,6)	54 (6,6)	52 (9,8)
Odsetek mężczyzn	70	57	58	79	67
Odsetek pacjentów rasy białej	80	100	95	89	90
BMI, średnia (SD)	28,7 (6,9)	29,8 (5,5)	28,1 (5,8)	31,4 (4,7)	31,5 (7,3)
Odsetek pacjentów zakażonych genotypem	1a	85	90	89	95
	1b	15	10	11	5
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL 28b	CC	20	33	5	11
	CT	60	52	74	68
	TT	20	14	21	21
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,1 (0,8)	6,0 (0,8)	6,1 (0,8)	6,3 (0,5)	6,2 (0,4)
Odsetek pacjentów z marskością wątroby	0	0	0	58	52

Interwencja i komparator

Schemat badania	Kohorta A: Badanie randomizowane w układzie trzech grup równoległych u pacjentów wcześniej nieleczonych w stosunku 1:1:1 Ramiona: H8 vs H8 + RBV vs H12
	Kohorta B: Badanie randomizowane w układzie dwóch grup równoległych w stosunku 1:1 Ramiona: H12 vs N=H12 + RBV
Interwencje	LDV w dawce 90 mg + SBV w dawce 400 mg (połączenie dwóch leków w jednej tabletkie) doustnie, 1 raz dziennie RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg)

LONESTAR [175]	
Kointerwencje	bd
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	Schematy H8, H8 +RBV: 8 tyg./ obserwacja do 32 tyg. Schematy H12, H12 + RBV: 12 tyg./obserwacja do 36 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK, randomizacja komputerowa (ze stratyfikacją ze względu na genotyp 1a i 1b oraz obecność lub brak marskości wątroby)
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania (%)	1 (1) Opis prawidłowy (wycofanie zgody)
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Nie opisano</i>
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena wiarygodności badania	3/5
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Gilead Sciences

ELECTRON [174]	
Wieloramiennie badanie II fazy porównujące 22 schematy terapeutyczne. Kryteria włączenia do analizy spełniała kohorta obejmująca 2-ramienne badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematów H12 oraz H12 + RBV u pacjentów z przewlekłym WZW-C, GT-1 z całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię standardową oraz marskością wątroby.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat 2. Przewlekła infekcja HCV, GT1 (poziom HCV RNA $>50\ 000\text{IU/ml}$) 3. Udokumentowany, całkowity brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie oraz obecność marskości wątroby 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Koinfekcja HBV lub HIV

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: bd

Pozostałe PK: Poziom HCV RNA w 8 i 12 tyg. leczenia oraz w 2,4,8,12 i 24 tyg. po zakończeniu terapii, oznaki funkcji życiowych, oznaczenia biochemiczne, AEs

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	H12	H12 + RBV
Wcześniejsze leczenie	TAK	TAK
Liczba pacjentów	10	9
Wiek w latach, średnia (SD)	61 (4,9)	57 (5,2)
Odsetek mężczyzn	100	89
Odsetek pacjentów rasy białej	80	100
BMI, średnia (SD)	31,0 (6,8)	27,3 (5,0)
Odsetek pacjentów zakażonych genotypem	1a	78
	1b	22

ELECTRON [174]			
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL 28b	CC	40	22
	CT	40	56
	TT	20	22
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)		6,5 (0,6)	6,3 (0,8)
Odsetek pacjentów z marskością wątroby		100	100
Interwencja i komparator			
Schemat badania	Badanie randomizowane w układzie dwóch grup równoległych w stosunku 1:1 Ramiona: H12 vs N12 + RBV		
Interwencje	LDV w dawce 90 mg + SBV w dawce 400 mg (połączenie dwóch leków w jednej tabletki) doustnie, 1 raz dziennie RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg)		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12tyg/ obserwacja do 36 tyg.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA		
Randomizacja	TAK, metodą komputerową		
Kierunek badania	Prospektywne		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	NIE		
Utrata z badania (%)	0		
Testowana hipoteza wyjściowa	brak		
Metoda analizy wyników	bd		
Ocena wiarygodności badania	3/5		
Lokalizacja badania	Dwuośrodkowe (Nowa Zelandia)		
Sponsor badania	Gilead Sciences		

SIRIUS

Wieloośrodkowe badanie randomizowane z zaślepieniem fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kombinacji ledipaswiru z sofosbuvirem z/bez rybawiryny u pacjentów z przewlekłym WZW-C, GT1 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 4. Wiek >18 lat; 5. Przewlekła infekcja HCV, GT-1; 6. Poziom HCV RNA w surowicy \geq10 000 IU/ml; 7. Brak odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem PegIFN+RBV+inhibitora proteazy, po wcześniejszym udokumentowanym niepowodzeniu PegIFN+RBV; 8. Marskość wątroby udokumentowana biopsją, wyn kiem elastografii (>12,5 kPa), bądź wynikiem Fibrotestu (>0,75) wraz z stosunkiem AST do płytek krwi >2; 9. Parametry laboratoryjne: poziom Hgb \geq110 g/l, płytek krwi \geq50x10⁹/l, albuminy \geq30 g/l, bilirubiny bezpośredniej \leq1,5xULN, PT \leq1,5xULN. 	<ol style="list-style-type: none"> 10. Niewyrównana funkcja wątroby (obecność wodobrzusza, encefalopatii wątrobowej lub krwawienia z żyłaków) 11. HCC lub inne nowotwory; 12. Przeszczep narządów mięszowych, w tym wątroby; 13. Wcześniejsze leczenie lekami z grupy DAA; 14. Stałe przyjmowanie systemowych immunosupresantów; 15. Ciąża lub karmienie piersią, ciężarna partnerka; 16. Istotne medycznie choroby lub zaburzenia, które mogą zakłócać leczenie, ocenę i przestrzeganie protokołu przez pacjentów.

SIRIUS			
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: SVR12			
Pozostałe PK: Wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót infekcji po zakończeniu leczenia, SVR4, RVR, AEs			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	H12+RBV ^a	H24 ^b	
Wcześniejsze leczenie	TAK	TAK	
Liczba pacjentów	77 ^c	78 ^c	
Wiek w latach, średnia (SD)	56 (7,4)	57 (10,7)	
Odsetek mężczyzn	75	72	
Odsetek pacjentów rasy białej	99	96	
BMI, średnia (SD)	27,9 (5,5)	26,3 (4,2)	
Odsetek pacjentów zakażonych genotypem	1a	62	64
	1b	36	35
	1 (podtyp nieokreślony)	1	1
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL 28b	CC	5	8
	CT	64	68
	TT	31	24
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,5 (0,5)	6,5 (0,6)	
Odsetek pacjentów z marskością wątroby		100 ^d	
Interwencja i komparator			
Schemat badania	Badanie randomizowane w układzie dwóch grup równoległych w stosunku 1:1 Ramiona: H12 + RBV vs H24		
Interwencje	LDV w dawce 90 mg + SBV w dawce 400 mg (połączenie dwóch leków w jednej tabletkie) doustnie, 1 raz dziennie RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	Schematy H12+RBV ^a oraz H24: 24 tyg./ obserwacja do 36 tyg.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA		
Randomizacja	TAK, randomizacja komputerowa (ze stratyfikacją ze względu na genotyp 1a i 1b oraz uzyskanie bądź nie LLOQ podczas wcześniejszego leczenia)		
Kierunek badania	prospektywny		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	TAK + maskowanie		
Utrata z badania (%)	1 (1) Opis prawidłowy (AE)		
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie opisano		

SIRIUS	
Metoda analizy wyników	mITT
Ocena wiarygodności badania	5/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja)
Sponsor badania	Gilead Sciences

17.3. Szczegółowa charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do porównania pośredniego

Tabela 58.
Kryteria kwalifikacji oraz parametry oceniane w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie [Ref.]	Selekcja do badania		Oceniane PK
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
PegIFNα + RBV vs IFNα leukocytnary + RBV			
Napoli 2005 [178]	1) Wykrywalny poziom HCV RNA; 2) ALT>ULN przez min.6 msc przed rozpoczęciem leczenia; 3) Histopatologiczne potwierdzenie WZW-C; 4) Pacjenci TN	1) Niewyrównana marskość wątroby; 2) Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (Hb<12g/dl kobiety i <13 g/dl mężczyźni, neutrofile <1,5*1000komórek/ml, płytki krwi<90*100/ml); 3) Ciężka choroba psychiczna w wywiadzie; 4) Ciężka choroba serca; 5) Hemoglobinopatie; 6) Choroba autoimmunologiczna; 7) Koinfekcja HIV; 8) Wcześniejsza transplantacja wątroby; 8) Inna niż HCV przyczyna choroby wątroby; 9) Kobiety niezdolne lub niechętne do stosowania antykoncepcji, 10) Hemofilia, 11) Uzależnienie od alkoholu.	<u>Skuteczność:</u> SVR24, EVR, EOTR <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs
PegIFNα + RBV vs rIFN + RBV			
Fried 2002 [209]	1) dorośli 2) uprzednio nieleczeni interferonem; 2) ≥2000 kopi/ml HCV RNA w osoczu (zgodnie z testem PCR); 3) stężenie ALT > ULN w ciągu ostatnich 6 mies. przed włączeniem do badania; 4) biopsja wątroby potwierdzająca obecność przewlekłego WZW C.	1) neutropenia (<1500 neutrofilów/mm ³); 2) trombocytopenia (<90000 płytek krwi/mm ³); 3) anemia (stężenie hemoglobiny <12 g/dl – kobiety, <13 g/dl – mężczyźni);4) zakażenie HIV; 5) niewyrównana czynność wątroby; 6) stężenie kreatyniny w surowicy >1,5 x ULN; 7) słabo kontrolowane zaburzenia psychiczne; 8) uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu roku przed włączeniem do badania; 9) istotne współwystępujące schorzenia.	<u>Skuteczność:</u> SVR24 (I rz.), SVR24 w zależności od genotypu, marskości, odpowiedź wirusologiczna na koniec terapii, <u>Bezpieczeństwo:</u> AE, SAE, nieprawidłowości w wynkach badań laboratoryjnych.

Badanie [Ref.]	Selekcja do badania		Oceniane PK
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Manns 2014 (QUEST-2) [194]	1) Wiek ≥ 18 lat, 2) Przewlekłe HCV, GT1 3) Poziom HCV RNA $>10\ 000$ IU/ml, 4) TN, 5) Pacjenci z marskością pod warunkiem, że USG wykonane w przeciągu 6 msc. nie wykazało HCC	1) Niewyrównana funkcja wątroby, 2) Choroba wątroby nie związana z infekcją HCV 3) Koinfekcja HIV, HBV, HCV GT inny niż 1, 4) Przeciwskazania do terapii PegIFNa2a/b lub RBV, 4) Nieprawidłowości badań laboratoryjnych: liczba płytek krwi $<90\ 000/\text{mm}^3$ (pacjenci przyjmujący PegIFNa2a) lub $<100\ 000/\text{mm}^3$ (pacjenci przyjmujący PegIFNa2b), 5) Choroba nowotworowa (lub inna aktywna choroba) w ciągu 5 lat przed skriningiem, 6) Kobiety w ciąży lub planujące zajść w ciążę	<u>Skuteczność:</u> SVR12 (I rz.), SVR24, RVR, jakość życia <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych
PegIFNa + RBV vs PegIFNa + RBV			
Dogan 2013 [182]	1) Przewlekłe WZW-C, HCV GT-1, 2) Wyrównana choroba wątroby; 3) Wykrywalny poziom HCV RNA; 4) TN; 5) Płytki krwi $\geq 80\ 000/\text{mm}^3$, neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$, HB ≥ 12 g/dl (kobiety) i ≥ 13 g/dl (mężczyźni).	1) Koinfekcja HBV, HIV 2) Choroba wątroby inna niż WZW-C, 3) Chorobliwa otyłość (BMI >40), 4) Niekontrolowana cukrzyca (HbA1c $>8,5\%$), 5) Poważna depresja lub choroba psychiczna, 6) Nadużywanie substancji psychoaktywnych	<u>Skuteczność:</u> SVR12, SVR24, poziom HCV RNA w 4, 12, 24 i 48 tygodniu, RVR, ETR, EVR, nawrót choroby <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs
Berak 2014 [183]	1) Wiek ≥ 18 lat; 2) HCV, GT1; 3) Wykrywalny poziom HCV RNA; 4) TN; 5) Brak niewyrównanej choroby wątroby w wywiadzie; 6) Liczba neutrofilii $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$, poziom Hb >12 g/dl, poziom płytek krwi min. $70\ 000/\text{mm}^3$	1) Koinfekcja HBV lub HIC; 2) Ciężka postać depresji; 3) Inna klinicznie istotna choroba współistniejąca; 4) Pacjenci nadużywający alkoholu lub narkotyków; 5) Pacjenci z historią uzależnienia <6 mies. przed włączeniem do badania; 6) Kobiety w wieku rozrodczym, nie wyrażające zgody na stosowanie antykoncepcji	<u>Skuteczność:</u> SVR24 (I rz.), ETR, EVR, cEVR <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs <u>Inne:</u> adherencja
Rumi 2010 (MIST) [214, 215]	1) wiek 18–70 lat; 2) wykrywalne HCV RNA; 3) ALT powyżej normy, 3) biopsja wątroby potwierdzająca WZW C w przebiegu poprzednich 24 mies.; 4) pacjenci uprzednio nieleczeni.	1) prawidłowy wyn k ALT, hemoglobina ≤ 12 g/dl u kobiet i ≤ 13 g/dl u mężczyzn, białe krwinki $\leq 2,5 \times 10^3$ komórek/ mm^3 , neutrofile $\leq 1,5 \times 10^3$ komórek/ mm^3 , kreatynina $>1,5 \times \text{ULN}$; 2) inne, współistniejące choroby wątroby; 3) zakażenie HIV; 4) choroby autoimmunologiczne; 4) przeciwwskazania do stosowania PegIFN lub RBV.	<u>Skuteczność:</u> SVR24, HCV RNA w 4, 12, 24 i 48 tyg. leczenia, <u>Bezpieczeństwo:</u> SAE związane z leczeniem, depresja, wyniki badań laboratoryjnych.

Badanie [Ref.]	Selekcja do badania		Oceniane PK
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Ascione 2010 [211]	1) wiek ≥ 18 lat; 2) przewlekłe WZW C; 3) nieleczeni interferonem; 3) wykrywalne stężenie HCV RNA w osoczu; 4) poziom ALT $> 1,5 \times$ ULN przez ≥ 6 mies.; 5) biopsja wątroby wykonana w ciągu ostatnich 12 mies. przed rozpoczęciem badania i oceniona wg kryteriów Scheuera; 6) kobiety: z negatywnym wynikiem testu ciążowego, stosujące antykoncepcję podczas terapii i 6 mies. po jej zakończeniu; 7) co najmniej 6 mies. okres abstynencji alkoholowej	1) Hb < 120 g/l; 2) liczba neutrofilii $< 1,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $< 70 \times 10^9/l$; 3) nieprawidłowy poziom kreatyniny w surowicy; 4) HBsAg (+) i Ab anty-HIV podczas skringingu; 5) inne przyczyny choroby wątroby; 6) niewyrównana czynność wątroby w wywiadzie; 7) klinicznie istotna depresja lub inne psychiczne zaburzenia; 8) rak; 9) ciężka choroba serca, nerek lub płuc; 10) niekontrolowana cukrzyca lub poważne nadciśnienie z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, w tym retinopatia.	<u>Skuteczność:</u> SVR24 (I rz.), EVR, ETR, nawrót zakażenia, <u>Bezpieczeństwo:</u> AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych
Yenice 2006 [216]	1) TN (INF + RBV); 2) Obecność przeciwciał anty-HCV; 3) Poziom transaminaz w osoczu podwyższony lub w normie; 4) Obecność HCV RNA; 5) Włóknienie min. 1 stopnia wg. Skali Knodell; 6) Wyniki badań laboratoryjnych (Hb ≥ 12 g/dl (kobiety) i ≥ 13 g/dl (mężczyźni), leukocyty $3 \times 10^3/mm^3$, neutrofile $\geq 1,5 \times 10^3/mm^3$, płytki krwi $100 \times 10^3/mm^3$, bilirubina, albumina i kreatynina w normie)	1) Koinfekcja HBV, HDV, HIV – zdefiniowane jako obecność antygenu lub przeciwciał; 2) Wodobrzusze; 3) Krwawienie z żyłaków przełyku; 4) HCC 5) Inny nowotwór złośliwy; 6) Używanie antydepresantów lub leków uspokajających dłużej niż 3 miesiące; 7) Depresja, choroby psychiczne, próby samobójcze w wywiadzie; 8) Klinicznie istotne choroby serca lub płuc	<u>Skuteczność:</u> SVR24, EOT
Neri 2006 [213]	1) TN; 2) HCV potwierdzone testem rekombinowanego immunoblotu trzeciej generacji; 3) HCV GT-1b; 4) Wykonana biopsja wątroby, określenie zmian martwiczko-zapalnych i stopnia zwłóknienia wątroby	2) Wiek < 18 lub > 65 r.ż.; 2) Zmiany parametrów hematologicznych (leukocyty $< 3 000/mm^3$, płytki krwi $< 80 000/mm^3$); 3) Rak wątrobowo komórkowy; 4) Pierwotna żółciowa marskość wątroby lub niewyrównana marskość; 5) Alkoholowa choroba wątroby; 6) Nadużywanie alkoholu/narkotyków; 7) Choroba autoimmunologiczna, hemochromatoza, porfiria, przewlekła choroba nerek lub płuc; 8) Ciężkie zaburzenia behawioralne (psychoza i/lub próby samobójcze); 9) Koinfekcja HIV; 10) Pacjenci wcześniej leczeni IFN; 11) Zaburzenia nastroju i/lub terapia antydepresantami.	<u>Skuteczność:</u> SVR24 (I rz.), nawrót, przełom wirusologiczny <u>Bezpieczeństwo:</u> ocena występowania psychiatrycznych działań niepożądanych, AEs, SAE
Mach 2011 [212]	1) Obecność przeciwciał anty-HCV i HCV RNA w surowicy; 2) Podwyższone ALT na min. 6 msc przed włączeniem do badania; 3) Przewlekła infekcja HCV potwierdzona histologicznie; 4) BMI < 30 .	1) Niewyrównana marskość wątroby; 2) Autoimmunologiczna choroba wątroby; 3) Uzależnienie od alkoholu; 4) Nowotwór wątroby; 5) Koinfekcja HBV, HIV 6) Ciężka przewlekła choroba tj. cukrzyca, dyslipidemia, syndrom metaboliczny, hemochromatoza 7) Przyjmowanie terapii immunosupresyjnej	<u>Skuteczność:</u> SVR24, poziom HCV RNA po 12 tyg. terapii, EVR, ETR

Badanie [Ref.]	Selekcja do badania		Oceniane PK
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
McHutchison 2009 (IDEAL) [154]	1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Wyrównana choroba wątroby; 3) Przewlekła infekcja HCV, GT1; 4) Wykrywalny poziom HCV RNA; 5) TN; 6) Neutrofile $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$; 7) Płytki krwi $\geq 80\ 000/\text{mm}^3$; 8) Hb $\geq 12\text{g/dl}$ (kobiety) i $\geq 13\text{g/dl}$ (mężczyźni); 9) Biopsja wątroby w ciągu 3 lat przed skringiem	1) Koinfekcja HIV/HBV; 2) Choroba wątroby inna niż WZW-C; 3) Niekontrolowana cukrzyca typu 2; 4) Chorobliwa otyłość (waga >125 kg); 5) Ciężka postać depresji lub ciężka choroba psychiczna; 6) Nadużywanie substancji psychoaktywnych	Skuteczność: SVR24 (I rz.), nawrót, zmiana poziomu HCV RNA w trakcie leczenia, EOTR Bezpieczeństwo: AEs, nieprawidłowości w wynkach badań laboratoryjnych, zmiana dawkowania leków
PegIFNa + RBV vs leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym			
Jacobson 2014 (QUEST-1) [193]	1) Wiek ≥ 18 lat; 2) HCV, GT1; 3) poziom HCV RNA na etapie skringingu $> 10\ 000$ IU/ml; 4) TN; 5) Pacjenci z marskością kwalifikowani pod warunkiem braku HCC potwierdzonego w USG	1) Niewyrównana choroba wątroby; 2) inna niż WZW-C choroba wątroby; 3) koinfekcja HIV lub HBV; 4) Infekcja HCV o genotypie innym niż 1; 5) Klucznie istotne odstępstwa w wynikach badań laboratoryjnych; 6) Inna klinicznie istotna choroba współistniejąca; 7) Mężczyźni i kobiety planujący posiadanie dziecka	Skuteczność: SVR12 (I rz.), SVR24, RVR, przełom wirusologiczny Bezpieczeństwo: AEs, zmiany parametrów laboratoryjnych
Manns 2001 [210]	1) TN; 2) Wykrywalne HCV RNA w surowicy; 3) Biopsja wykonana 1 rok przed włączeniem do badania potwierdzająca diagnozę przewlekłej infekcji HCV; 4) Podwyższone ALT w surowicy (>43 IU/l mężczyźni i >34 IU/l kobiety); 5) Minimalne wartości parametrów laboratoryjnych: Hb 120g/l kobiety i 130g/l mężczyźni; białe krwinki $3 \cdot 10^9/l$; neutrofile $1,5 \cdot 10^9/l$; płytki krwi $100 \cdot 10^9/l$; bilirubina, abumina i kreatynina w normie.	1) Niewyrównana marskość wątroby; 2) Stężenie α -fetoproteiny w surowicy $>50\mu\text{g/l}$; 3) Koinfekcja HIV; 4) Po transplantacji organu; 5) Choroba wątroby z przyczyn innych niż infekcja HCV; 6) Choroba psychiczna w wywiadzie; 7) Zaburzenie napadowe; 8) Choroba układu krwionośnego; 9) Hemofilia; 10) Niekontrolowana cukrzyca; 11) Choroba autoimmunologiczna; 12) Niezdolni do stosowania antykoncepcji.	Skuteczność: SVR24 (I rz.), wskaźnik odpowiedzi biochemicznej (aminotransferaza alaninowa) na końcu terapii, odpowiedź histologiczna (dla zapalenia i zwłóknienia) Bezpieczeństwo: AE, SAE.
Lawitz 2013c (PROTON) [207]	1) Wiek 18–70; 2) TN; 3) Przewlekłe HCV, GT 1; 4) Poziom HCV $\geq 50\ 000$ IU/ml; 5) pacjenci bez marskości wątroby posiadający udokumentowany jej brak potwierdzony biopsją, w przeciągu 36 mies. przed randomizacją; 6) liczba neutrofilii $1,5 \cdot 10^9/l$ ($1,25 \cdot 10^9/l$ afro amerykańskie); 7) Hb ≥ 11 g/dl (kobiety) lub ≥ 12 g/dl (mężczyźni); 8) Płytki krwi $>90 \cdot 10^9/l$; 9) Bilirubina $2 \times \text{ULN}$; 10) Albumina 30 g/l lub mniej..	1) HBV; 2) HIV; 3) Choroba psychiczna; 4) Choroby płuc lub serca; 5) Zaburzenia napadowe; 6) Inne poważne choroby współistniejące.	Skuteczność: SVR12, SVR24, zmiana HCV RNA po 12 tyg., RVR, EVR, ERVR, EOTR, Bezpieczeństwo: AEs (I rz.), odsetek pacjentów z opornością na Sofosbuvir, parametry laboratoryjne
McHutchison 2009 (PROVE1) [201]	1) Wiek 18–65 lat; 2) Przewlekła infekcja WZW-C, GT1; 3) TN; 4) Seronegatywność pod kątem antygenów i przeciwciał HBV i HIV 1 i 2; 5) Neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$; 6) Płytki krwi $\geq 90\ 000/\text{mm}^3$; 7) Hb w normie	1) Niewyrównana choroba wątroby; 2) Choroba wątroby o przyczynach innych niż infekcja HCV; 3) HCC; 4) Udowodniona histologicznie marskość wątroby	Skuteczność: SVR24 (I rz.), SVR12, zmiana poziomu HCV RNA w dniach 1 i 4, oraz 2,3,4,6,8,10,12,16,20,24,28,36,48 tygodniu leczenia, przełom wirusologiczny, nawrót, Bezpieczeństwo: AEs, zgony, nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych, wystąpienie mutacji

Badanie [Ref.]	Selekcja do badania		Oceniane PK
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Rodriguez-Torres 2013 [208]	1) TN; 2) HCV GT1; 3) Poziom HCV RNA $\geq 100\ 000$ IU/ml na etapie skriningu; 4) Wiek 18–65 lat; 5) BMI 18–36 kg/m ² ; 6) Kobiety w wieku rozrodczym wyłącznie jeśli stosują antykoncepcję; 7) Biopsja wątroby w ciągu ostatnich 3 lat wykluczająca marskość; 8) Generalnie dobry stan zdrowia, brak innych poważnych schorzeń współistniejących	1) HbsAg(+), 2) Obecność przeciwciał anty HbcAg klasy IgM; 3) Obecność przeciwciał anty HIV	<u>Skuteczność:</u> SVR12, SVR24, zmiana poziomu HCV RNA po 28 dniach terapii <u>Bezpieczeństwo (I rz.):</u> AEs, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych
Fried 2013 (PILLAR) [195]	1) Dorośli, 2) Przewlekłe WZW-C, poziom HCV RNA $> 100\ 000$ IU/ml, 3) GT 1, 4) TN, 5) Kwalifikujący się do leczenia PegINF	1) Biopsja potwierdzająca marskość, 2) Koinfekcja HIV, HBV 3) Płytki krwi $< 90\ 000$ /mm ³ , Hb < 12 g/dl kobiety i < 13 g/dl mężczyźni.	<u>Skuteczność:</u> SVR24 (I rz.), SVR12 poziom HCV RNA w 4, 12 i 24 tygodniu leczenia, przełom wirusologiczny, nawrót <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs
Hezode 2014 [199]	1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe WZW-C, GT 1 lub 4; 3) marskość wątroby potwierdzona wynikiem biopsji wątroby w dowolnym czasie przed randomizacją; 4) pacjenci bez marskości wątroby – biopsja wykonana w ciągu ostatnich 24 mies. przed randomizacją; 5) poziom HCV RNA $\geq 100\ 000$ IU/mL; 6) poziom ALT $< 5 \times$ ULN.	1) niewyrównana czynność wątroby w wywiadzie; 2) wcześniejsza terapia przeciw WZW-C; 3) koinfekcja WZW-B lub HIV; 4) dowód na obecność przewlekłej choroby wątroby, innej niż WZW-C.	<u>Skuteczność:</u> SVR24 (I rz.), odsetek pacjentów z genotypem 1, którzy osiągnęli z eRVR (HCV RNA nie wykrywalne w 4 i 12 tyg.) (I rz.), odsetek pacjentów z RVR, cEVR, EOTR, SVR12, nawrót choroby, niepowodzenie wirusologiczne (HCV RNA wykrywalne po zakończeniu terapii), <u>Bezpieczeństwo:</u> AE, SAE.

Badanie [Ref.]	Selekcja do badania		Oceniane PK
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Poordad 2011 (SPRINT-2) [206]	<p>1) TN, 2) Wiek ≥ 18 lat, 3) Waga 40–125 kg, 4) Przewlekła infekcja HCV, GT 1; 5) poziom HCV RNA w osoczu $\geq 10\,000$ IU/ml; 6) biopsja wątroby potwierdzająca HCV (bez żadnej innej etiologii); 7) USG wykluczające raka wątrobowo komórkowego w przypadku pacjentów ze zwłóknieniem pomostowym lub marskością; 8) stosowanie antykoncepcji</p>	<p>1) Choroba wątroby o przyczynie innej niż infekcja HCV, 2) Niewyrównana marskość wątroby, 3) Niewydolność nerek, 4) Koinfekcja HIV, HBV, 5) Ciąża lub karmienie piersią, 6) Aktywny nowotwór złośliwy; 7) pacjenci wcześniej leczeni (za wyjątkiem ziół nie powodujących hepatotoksyczności, które należy przestać stosować przed 1 dniem badania (sylimaryny mogą być stosowane podczas badania)); 8) Leczenie jakimkolwiek badaniem lekiem podczas 30-dniowego okresu randomizacji; 9) Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w trakcie randomizacji lub zamiar wzięcia udziału w innym badaniu klinicznym; 10) zakaz wykonywania dodatkowych badań poza protokołem; 11) niewyrównana choroba wątroby (wodobrzusze, krwawiące żyłaki, encefalopatia wątrobowa); 12) cukrzyca i/lub retinopatia, zaburzenia nerwu wzrokowego, krwotoki z siatkówki lub jakiegokolwiek inne znaczące zaburzenia/choroby oczu; 13) Istniejące zaburzenia psychiatryczne (depresja umiarkowana lub ciężka, hospitalizacja z powodu depresji, terapia elektrowstrząsami w przeszłości, długi okres nieobecności w pracy i/lub zaburzenia normalnych funkcji życiowych z powodu depresji); 14) myśli/próby samobójcze; 15) ciężkie choroby psychiczne w historii (m.in. schizofrenia, psychozy, choroba dwubiegunowa, choroba stresu pourazowego lub mania); 16) stosowanie litu 17) stosowanie leków antypsychotycznych</p>	<p><u>Skuteczność:</u> SVR24 (I rz.), SVR12, EVR, niewykrywalny poziom HCV RNA w 12 i 72 tyg. leczenia <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs</p>
Manns 2011 (OPERA-1) [196]	<p>1) Wiek 18–70 lat; 2) Przewlekła infekcja HCV, GT-1 (diagnoza >6 miesięcy przed skriningiem); 3) Poziom HCV RNA w osoczu $\geq 10\,000$ IU/ml; 4) BMI 18–32 kg/m²; 5) TN lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii / nawrocie</p>	<p>1) Niewyrównana choroba wątroby (Child Pugh B lub C); 2) Choroba wątroby o innych źródłach niż infekcja HCV, 3) HCC; 4) Neutrofile $< 2\,000$ komórek/mm³, płytki krwi $< 90\,000$/mm³, bilirubina $\geq 1,5$xULN, wydłużony czas QTc > 480 ms., ALT i AST > 5xULN; 5) Nadużywanie alkoholu lub pozytywny wynik na amfetaminę, kokainę i opioidy w moczu; 6) Koinfekcja HIV-1, HIV-2, HBV 7) Gruźlica, 8) TE, jeżeli aktualnie zażywają lub zażywali inh bitory polimerazy HCV, lub PegINF + RBV na 6 miesięcy przed włączeniem do badania; 9) Jeżeli występują przeciwwskazania do stosowania PegINF lub RBV</p>	<p><u>Skuteczność:</u> SVR12, SVR24, zmiana poziomu HCV RNA (log10) w 1 i 4 tyg. (I rz.), RVR, EVR, cEVR, eRVR, przełom wirusologiczny, nawrót, SVR4, SVR8, farmakokinetyka, farmakokinetyka <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs, parametry laboratoryjne</p>

Badanie [Ref.]	Selekcja do badania		Oceniane PK
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Flamm 2013 (P05685AM2) [222]	<p>1) Pacjenci leczeni PegINF/RBV przez minimum 12 tygodni; 2) Udokumentowany niewykrywalny poziom HCV-RNA w okresie 30 dni przed zakończeniem badania oraz wykrywalny poziom w okresie follow-up; 3) Udokumentowany spadek HCV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ po 12 tygodniach terapii; 4) Przewlekła infekcja HCV, GT-1, 5) Biopsja potwierdzająca stopień zakażenia wątroby, 6) Pacjenci z włóknieniem pomostowym lub marskością muszą mieć wykonane USG wykluczające HCC, 7) Wiek ≥ 18 lat, 8) Waga 40–125 kg, 9) Pacjenci oraz ich partnerzy muszą stosować antykoncepcję</p>	<p>1) Koinfekcja HIV, HBV lub pacjenci z objawami wskazującymi na koinfekcję; 2) Pacjenci, którzy w przeszłości musieli przerwać terapię INF/RBV w związku z wystąpieniem działań niepożądanych związanych z leczeniem; 3) Leczenie RBV na 90 dni przed rozpoczęciem badania, lub INF 1 miesiąc przed rozpoczęciem badania; 4) Wcześniejsze leczenie WZW-C badaną interwencją 5) Wcześniejsze leczenie formułą roślinną o znanym wpływie toksycznym na wątrobę; 6) Udział w innym badaniu na 30 dni przed rozpoczęciem rekrutacji lub chęć wzięcia udziału w innym badaniu klinicznym; 7) Niewyrównana choroba wątroby; 8) Cukrzyca lub nadciśnienie z istotnymi klinicznie powikłaniami ocznymi; 8) Choroba psychiatryczna w wywiadzie; 9) Nadużywanie substancji psychoaktywnych; 10) Jakakolwiek choroba w wywiadzie uniemożliwiająca udziału pacjenta w badaniu lub zakończenia badania; 11) Aktywna choroba nowotworowa lub jej podejrzenie lub nowotwór złośliwy w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat; 12) Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; planujące ciążę oraz mężczyźni, których partnerki są w ciąży; 13) Pacjenci, którzy są członkami personelu zaangażowanego w organizację badania lub rodzina zaangażowanego w organizację badania lub rodzina personelu; 14) Pacjenci u których wystąpiły zagrażające życiu SAEs w trakcie skriningu; 15) Pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie (za wyjątkiem zapalenia spowodowanego woreczkiem żółciowym); 16) Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych Liczba neutrofilii < 1500 komórek/mm³, Hb < 12 g/dl (kobiety) < 13 g/dl (mężczyźni), kreatynina $> \text{ULN}$, bilirubina $\geq 1,5 \text{ULN}$, albumina $< \text{LLN}$; Płytki krwi $< 100\ 000/\text{mm}^3$; TSH $> 1,2 \times \text{ULN}$ lub $< 0,8 \text{LLN}$; nieprawidłowy poziom glukozy; PT/PTT $> 10\%$ normy; miano przeciwciał przeciwjadrowych $> 1:320$, AFP $> 100 \text{ng/ml}$ lub AFP 50–100ng/ml (wymagane USG wykluczające HCC).</p>	<p><u>Skuteczność:</u> SVR24 (I rz.), EVR, poziom HCV RNA po 12 tyg., <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs</p>

Badanie [Ref.]	Selekcja do badania		Oceniane PK
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Hezode 2009 (PROVE-2) [204]	1) TN; 2) Wiek 18–65 lat; 3) Przewlekła infekcja HCV, GT1 min. 6 msc. 4) Wykrywalny poziom HCV RNA w osoczu; 5) Brak dowodów klinicznych na obecność marskości wątroby w okresie 2 lat przed włączeniem do badania; 6) Seronegatywny HBV, HIV 1 i 2; 7) Stosowanie dwóch metod antykoncepcji; 8) Negatywny wyn k testu ciążowego na wszystkich wizytach kontrolnych	1) Pacjenci, którzy w przeszłości otrzymywali leki będące oceniane w niniejszym badaniu lub jakiegokolwiek inne leki przeciw WZW-C; 2) Jakiegokolwiek medyczne przeciwwskazanie do stosowania PegINF lub RBV; 3) Ciężka choroba wątroby inna niż WZW-C (tj. WZW-B, marskość wywołana alkoholem lub lekami, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, hemochromatoza, choroba Wilsona, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, pierwotna żółciowa marskość wątroby) 4) Diagnoza lub podejrzenie HCC; 5) Udowodniona histologicznie marskość wątroby; 6) Nadużywanie alkoholu/narkotyków w ciągu ostatnich 12 miesięcy; 7) Udział w badaniu klinicznym oceniającym badaną interwencję na 90 dni przed rozpoczęciem badania lub udział w więcej niż 2 badaniach klinicznych w ciągu ostatnich 12 miesięcy	<u>Skuteczność:</u> SVR24 (1 rz.), SVR12, EOTR, nawrót <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs
McHutchison 2010 (PROVE3) [217]	1) Wiek 18–70lat; 2) Przewlekła infekcja HCV, GT1; 3) Wcześniej leczeni PegINF + RBV lecz nie osiągnęli SVR; 4) Seronegatywni HBV(-), HIV 1 i 2 (-), 5) Neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$, Płytki krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, Bilirubina w normie	1) Niewyrównana choroba wątroby; 2) HCC; 3) Inna niż WZW-C poważna choroba wątroby	<u>Skuteczność:</u> SVR24 (1 rz.), poziom HCV RNA w 1,2,3,4,8,12,16,20,24,32,36,40,44 i 48 tygodniu, , EOTR <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs, wyniki badań laboratoryjnych
Kwo 2010 (SPRINT-1) [205]	1) TN; 2) HCV GT1; 3) Wiek 18–60 lat; 4) Biopsja wątroby wykonana w czasie ostatnich 5 lat, potwierdzająca diagnozę; 5) Parametry laboratoryjne: Hb ≥ 130 g/l (mężczyźni), ≥ 120 g/l (kobiety); neutrofile $1,5 \cdot 10^9/l$, płytki krwi $100 \cdot 10^9/l$, bilirubina, albumina i kreatynina w normie.	1) Niewyrównana marskość wątroby; 2) Koinfekcja HIV, 3) Transplantacja organu; 4) Choroba wątroby inna niż WZW-C, 5) Choroba psychiczna w wywiadzie; 6) Padaczka; 7) Choroba układu krążenia; 8) Hemoglobinopatie; 9) Hemofilia; 10) Niekontrolowana cukrzyca; 11) Choroba autoimmunologiczna	<u>Skuteczność:</u> SVR24 (1 rz.), przełom wirusologiczny, wystąpienie mutacji, odpowiedź w 4., 8., 12., 24. i 48. tyg., EOTR, nawroty <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs
Zeuzem 2011 (REALIZE) [247]	1) Wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe HCV, GT-1; 3) Brak SVR pomimo leczenia PegINF + RBV (min. 80% zalecanej dawki i dostępne dane odnośnie wcześniejszego leczenia); 4) Wykrywalny poziom HCV RNA; 5) Biopsja w ciągu ostatnich 18 miesięcy; 6) Neutrofile $\geq 1200/\text{mm}^3$, 6) Płytki krwi $\geq 90\ 000/\text{mm}^3$, 7) Hb ≥ 12 g/dl (kobiety) i ≥ 13 g/dl (mężczyźni).	1) Niewyrównana choroba wątroby, 2) Choroba wątroby o źródłach innych niż infekcja HCV; 3) Nowotwór	<u>Skuteczność:</u> SVR24 (1 rz.), RVR, nawrót, zmiana poziomu HCV RNA w log10 od <i>baseline</i> <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs

Badanie [Ref.]	Selekcja do badania		Oceniane PK
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Bacon 2011 (RESPOND-2) [223]	<p>1) Wcześniejsze leczenie PegINF ± RBV min. 12 tygodni; 2) Niewykrywalny poziom HCV RNA na 30 dni po zakończeniu leczenia oraz wykrywalny poziom w okresie <i>follow-up</i> lub udokumentowany spadek HCV RNA $\geq 2\log_{10}$ w 12 tyg. leczenia; 3) Przewlekła infekcja HCV, GT-1; 4) Biopsja lub histologia potwierdzająca przewlekłą infekcję HCV; 5) Pacjenci z włóknieniem pomostowym lub marskością muszą mieć wykonane USG w okresie 6 msc. od włączenia do badania, wykluczające HCC; 6) Wiek ≥ 18 lat; 7) Waga 40–125 kg; 8) Pacjenci oraz ich partnerzy muszą wyrazić zgodę na stosowanie antykoncepcji</p>	<p>1) Koinfekcja HIV lub HBV; 2) Konieczność przerwania wcześniejszej terapii PegINF + RBV z powodu wystąpienia AEs; 3) Leczenie RBV na 90 dni i interferonem α na 1 miesiąc przed skringiem; 4) Leczenie HCV jednym z badanych leków, przyjmowanie formuły roślinnej o znanym wpływie toksycznym na wątrobę; 5) Udział w innym badaniu klinicznym na 30 dni przed randomizacją lub chęć wzięcia udziału w innym badaniu klinicznym; 6) Niewyrównana choroba wątroby np. wodobrzusze, krwawienie z żyłaków, encefalopatie; 7) Cukrzyca lub nadciśnienie z klinicznie istotnymi powikłaniami wzroku; 8) Choroba psychiczna w wywiadzie; 8) Klinicznie potwierdzony nałóg narkotykowy/alkoholowy; 9) Jakakolwiek choroba która może wpływać na udział pacjenta w badaniu oraz zakończenie przez niego badania; 10) Nowotwór złośliwy obecnie lub w wywiadzie; 11) Cięża lub karmienie piersią; 12) Pacjenci będący częścią personelu zaangażowanego w prowadzenie badania lub ich rodzina; 13) Pacjenci u których wystąpiły zagrażające życiu SAEs w okresie skringu; 14) Hb < 12 g/dl (kobiety) i < 13 g/dl (mężczyźni); Neutrofile < 1500/mm³; Płytki krwi < 100 000/mm³; Bilirubina > 1,5*ULN, Abumina < LLN, TSH > 1,2*ULN lub < 0,8*ULN, kreatynina > ULN; 15) Glukoza, α-fetoproteina w normie określonej w protokole badania 16) PT/PTT > 10% powyżej normy; miano przeciwciał przeciwwjadrowych > 1:320</p>	<p><u>Skuteczność:</u> SVR24 (1 rz.), SVR12, EVR, przełom wirusologiczny, niewykrywalny poziom HCV RNA na końcu terapii <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs</p>

Badanie [Ref.]	Selekcja do badania		Oceniane PK
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Jacobson 2011 (ADVANCE) [203]	<p>1) TN, wiek 18–70 lat; 2) Przewlekłe HCV potwierdzone wynikiem biopsji (max sprzed roku), GT1, 3) HbsAg (-), 4) HIV (-), 5) Liczba neutrofilii >1500/mm³, 6) Płytki krwi >90 000/mm³; 7) Hb≥12g/dl (kobiety) ≥13g/dl (mężczyźni); 8) kwas moczowy TSH i T4 oraz pozostałe wyniki hematologiczne i kliniczne w normie; 9) brak ciąży, brak karmienia piersią, stosowanie antykoncepcji</p>	<p>1) Niewyrównana choroba wątroby u pacjentów z marskością (w historii: wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, krwawiące żyłki przełyku i/lub: INR ≥1,5, albuminy <3,3 g/dl, bilirubina >1,8 ULN), 2) Inna niż WZW-C choroba wątroby (HBV, marskość spowodowana nadużywaniem narkotyków/alkoholu, automimmunologiczne zapalenie wątroby, choroba Wilsona, hemochromatoza, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, pierwotne żółciowe zapalenie wątroby) 3) HCC (potwierdzone wynikami poziomu α-fetoproteiny ≥50 ng/ml, USG); 4) przeciwwskazania do terapii PegIFNα2a lub RBV (nadwrażliwość, hemoglobinopatie, znacząca lub niestabilna choroba serca i/lub nieprawidłowe EKG, zaburzenia tarczycy nie dające się leczyć, słabo kontrolowana cukrzyca, kliren kreatyniny ≤50 ml/min podczas skrinigu, miano przeciwciał przeciwwądrowych ≥1:640 w skriningu, 5) aktywna choroba złośliwa lub w ciągu ostatnich 5 lat; 6) zaburzenia psychiatryczne: ciężka depresja lub hospitalizacja z jej powodu, schizofrenia, choroba dwubiegunowa, ciężki niepokój zaburzenia osobowości, okres niezdatności lub osłabienia z powodu chorób psychicznych w ciągu ostatnich 5 lat; 7) uraz czaszki lub zaburzenia napadowe wymagające leków w przeszłości; 8) pacjenci po transplantacji (za wyjątkiem rogówki i skóry), 9) choroby wymagające korynkosteroidoterapii, 10) choroby autoimmunologiczne, 11) ostre zapalenie trzustki w ciągu 5 lat, 12) retinopatia lub inne choroby okulistyczne, przewlekła choroba płuc, hemofilia w przeszłości, 13) poważne infekcje wirusowe lub grzybicze; 14) nadużywanie narkotyków/alkoholu; 15) udział w innych badaniach klinicznych: badanego leku w ciągu ostatnich 90 dni, 2 leków w ciągu 12 mies, jakimkolwiek badaniu klinicznym leków konkurencyjnych; 16) nadwrażliwość na tartrazynę.</p>	<p><u>Skuteczność:</u> SVR24,(I rz.), SVR12, EOTR, zmiana poziomu HCV RNA, niewykrywalny poziom HCV RNA w 12 i 72 tyg., RVR, nawrót, FSS, zgłaszane przez pacjentów efekty włączając EQ-5D, ocenę wydajności w pracy, ocenę wykorzystania opieki zdrowotnej <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs, parametry laboratoryjne</p>
Pol 2012 [200]	<p>1) Przewlekłe WZW-C, GT-1; 2) TN lub <4tyg. Ekspozycji na rybawirynę lub interferon; 3) Poziom HCV RNA≤10⁵ IU/ml; 4) Wiek 18–70 lat.</p>	<p>1) Marskość potwierdzona biopsją w czasie 24 miesięcy od rozpoczęcia badania, 2) Klinicznie istotne choroby współistniejące, 3) Koinfekcja HIV lub HBV</p>	<p><u>Skuteczność:</u> SVR12, SVR24, eRVR w 4 i 12 tyg. (I rz.), RVR, cEVR, przełom, nawrót <u>Bezpieczeństwo:</u> Aes, zgony, nieprawidłowości w wynkach badań laboratoryjnych.</p>

Badanie [Ref.]	Selekcja do badania		Oceniane PK
	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Porównanie schematów TVR			
Marcellin 2011 [219]	1) Wiek: 18-65 lat, 2) Pacjenci wcześniej nieleczeni, 3) HCV GT-1, 4) Poziom HCV RNA w osoczu $\geq 10\ 000$ IU/ml, 5) liczba neutrofilii $\geq 1500/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, 6) Udokumentowany stopień zwłóknienia wątroby w ciągu 18 mies. za pomocą biopsji lub metodą elastograficzna.	1) Przeciwwskazania do terapii PegIFN lub RBV, 2) Nadużywanie leków w przeszłości, 3) Udokumentowana marskość, 4) Inna znacząca choroba wątroby (włączając HBV, rak wątrobowokomórkowy), HIV, 5) Nadużywanie alkoholu w przeszłości lub obecnie.	<u>Skuteczność:</u> zmiany poziomu HCV RNA w 4., 12., 20., 24. tyg. i na końcu terapii, SVR24, RVR, częściowa odpowiedź na leczenie, przełom wirusologiczny, nawrót. <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs, SAEs, zgony, zmiany parametrów laboratoryjnych. <u>Inne:</u> farmakokinetyka.
Buti 2014 (OPTIMIZE) [220]	1) Wiek: 18-70 lat, 2) Pacjenci wcześniej nieleczeni, 3) HCV potwierdzona przez wykrywalny poziom HCV RNA >6 mies. przed wizytą skrinigową lub diagnoza postawiona na podstawie biopsji, 4) Poziom HCV RNA w osoczu $\geq 1\ 000$ IU/ml, 5) udokumentowana biopsja wątroby <2 lat przed skrinigiem lub biopsja wykonana podczas skrininu.	1) Genotyp HCV inny niż GT-1, 2) Pacjenci wcześniej leczeni przeciw HCV, 3) Niewyrównana marskość wątroby, 4) Rak wątrobowo komórkowy, 5) dodatkowa znacząca choroba wątroby, 6) Marskość wątroby związana z nadużywaniem leków lub alkoholu.	<u>Skuteczność:</u> SVR12, SVR24, zmiany poziomu HCV RNA w 4. i 12. tyg., niepowodzenie wirusologiczne (HCV RNA w 4. tyg. $>1\ 000$ IU/ml i w tygodniach: 12, 24, 32 i 40 ≥ 25 IU/ml, SVR12 w zależności od genotypu IL28B, genotypu HCV i stadium choroby wątroby, powstawanie wariantów lekoopornych na TVR, nawrót, RVR. <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs, SAEs, zgony, zmiany parametrów laboratoryjnych. <u>Inne:</u> farmakokinetyka, adherencja.
TVR vs SMV			
Reddy 2015 (ATTAIN) [221]	1) Wiek ≥ 18 lat, 2) HCV GT-1, 3) Wyrównana choroba wątroby, 4) Poziom HCV RNA w osoczu $\geq 10\ 000$ IU/ml, 5) Pacjenci wcześniej leczeni z brakiem lub częściową odpowiedzią na leczenie (pacjenci bez odpowiedzi po min. 12 tygodniowej terapii PegIFNalpha + RBV z niższą niż $2\log_{10}$ redukcją wyjściowego poziomu HCV RNA i wykrywalnym poziomem HCV RNA podczas ostatniego pomiaru w trakcie terapii; pacjenci z częściową odpowiedzią po min. 20 tyg. terapii PegIFN + RBV z redukcją poziomu HCV RNA $\geq 2\log_{10}$ podczas terapii do 12 tyg. i wykrywalnym poziomem HCV RNA podczas ostatniego pomiaru, ale nie wcześniej niż w 20 tyg.	1) Niewyrównana czynność wątroby, 2) Inna choroba wątroby niż HCV, 3) Rak wątrobowo komórkowy, 4) Koinfekcja HAV, HBV, HIV, 5) Inny niż GT-1 HCV, 6) Wcześniejsza terapia anty-HCV inna niż PR, 7) Przeciwwskazania do terapii PR, 7) liczba płytek krwi $<90\ 000/\text{mm}^3$, całkowita liczba neutrofilii $<1\ 500/\text{mm}^3$, hemoglobina <12 g/dl (kobiety), <13 g/dl (mężczyźni), kreatynina $>1,5$ mg/dl, aminotransferaza alaninowa (ALT) i/lub aminotransferaza asparaginianowa (AST) >10 xULN, bilirubina $>1,5$ xULN, alfa-fetoproteina >100 ng/ml, miano przeciwciał przeciwjądrowych $>1:160$, TSH <1 xLLN lub $>1,5$ xULN, 8) Znacząca klinicznie aktywna choroba, która mogłaby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub zakłócać jego udział w badaniu, 9) Kobiety, które były w ciąży lub planują być.	<u>Skuteczność:</u> SVR12, SVR12 w podgrupach (w zależności od genotypu IL28B, marskości, wyjściowego polimorfizmu NS3/4A, subtypów GT-1 HCV), RVR, niepowodzenie terapii, przełom wirusologiczny, nawrót. <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs, SAEs, zgony, zmiany parametrów laboratoryjnych, jakość życia.

Tabela 59.
Charakterystyka populacji oraz interwencji stosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
PegIFNα + RBV vs IFNα leukocytny + RBV										
Napoli 2005 [178]	PR48(α2b) ^a	Terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 48 tyg. (pacjenci GT1). (PegIFNα2b: 1,5 μg/kg/tyg.)			1 (66)					
		RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 800 mg/dzień u pacjentów <60 kg; 1000 mg/dzień u pacjentów ≥60 kg i <75 kg; 1200 mg/dzień u pacjentów ≥75 kg)		32	2/3 (34)		45 (7,8)	72		
	IR48 ^a	Terapia dwulekowa leukocytnym IFNα2b + RBV przez 48 tyg. (IFNα2b: 6MU 3 razy/tyg.;	TN		1 (59)	bd			bd	bd
		RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 800 mg/dzień u pacjentów <60 kg; 1000 mg/dzień u pacjentów ≥60 kg i <75 kg; 1200 mg/dzień u pacjentów ≥75 kg)		32	2/3 (41)		46 (6,5)	69		
PegIFNα + RBV vs rIFNα + RBV										
Fried 2002 [209]	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2a: 180 μg/tyg.)			1 (66)					
		RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg).		453	3 (19)	12	42,8 (10,1)	72	119 (26)	6 (7,3) kopii/ml x 10 ⁽⁻⁶⁾
					4 (3)					
					Inne (<1)					
	rIR48(α2b)	Terapia dwulekowa rekombinowanym IFNα2b + RBV przez 48 tyg. (rIFNα2b w dawce 3 mln j.m. 3 razy w tygodniu	TN		1 (64)					
		RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)		444	3 (19)	12	42,3 (9,6)	73	154 (35)	6 (7,3) kopii/ml x 10 ⁽⁻⁶⁾
P48(α2a)	Monoterapia PegIFNα2a przez 48 tyg.		224	1 (64)	15	42,4 (8,9)	67	78 (35)	5,9 (7,4)	

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
		(PegIFNa2a: 180 µg/tyg.)			2 (17)					kopii/ml x 10 ⁽⁻⁶⁾
					3 (14)					
					4 (4)					
					Inne (<1)					
					1 (68)					
	PR48(α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNa2b + RBV przez 48 tyg. (PegIFNa2b: 1,5 µg/kg/tyg., RBV w dawce 800 mg)		511	2/3 (29)		43 [21–68]	63		
					4/5/6 (3)					
					1 (68)					
Manns 2001 [210]	PR4 + P _{Ld} R44(α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNa2b w dawce 0,5 µg/kg + RBV przez 44 tyg. (PegIFNa2b: 1,5 µg/kg/tyg. przez 4 tyg., potem redukcja dawki do 0,5 µg/kg/tyg, RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75k)	TN	514	2/3 (30)	5-7	44 [22–67]	67	bd	bd
					4/5/6 (2)					
					1 (68)					
	rIR48(α2b)	Terapia dwulekowa rekombinowanym IFNa2b + RBV przez 48 tyg. (rIFNa2b w dawce 3 mln j.m. 3 razy w tygodniu RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)		505	2/3 (29)		43 [22–68]	67		
					4/5/6 (3)					
PegIFNa + RBV vs PegIFNa + RBV										
					1 (68)					
	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNa2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFNa2a: 180µg/tyg.; RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg u pacjentów <75kg; 1200 mg u pacjentów ≥75kg)	TN	35		19	56 (9,3)	57		6,4 (7,6)
Dogan 2013 [182]					1 (100)				bd	
	PR48(α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNa2b + RBV przez 48 tyg. (PegIFNa2b: 1,5µg/kg m.c./tyg.; RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg u pacjentów <75kg; 1200 mg u pacjentów ≥75kg)		43		5	57,4 (9,8)	35		6,5 (7,6)
Berak 2014 [183]	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNa2a + RBV przez 48 tyg.	TN	101	1 (100)	bd	44 [18–69] ^b	52	20 (20)	8,5 (bd)

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
		(PegIFNα2a: 180µg/tyg.; RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg u pacjentów <75kg; 1200 mg u pacjentów ≥75kg)								
	PR48(α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2b: 1,5µg/kg m.c./tyg.; RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg u pacjentów <75kg; 1200 mg u pacjentów ≥75kg)		111			44 [18–66] ^b	62	33 (30)	10,8 (bd)
Rumi 2010 (MIST) [214, 215]	PR48(α2a) ^a	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg. (pacjenci GT1/4). (PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)	TN	212	1 (43)	20	51,6 (12)	60	46 (22)	6,4 (bd)
		2 (33)								
	PR48(α2b) ^a	Terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 48 tyg. (pacjenci GT1/4). (PegIFNα2b: 1,5 µg/kg/tyg., RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 800 mg w dawce podzielonej u pacjentów <65kg; 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów 65–85kg, 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥85kg)		219	3 (16)	18	52,8 (12)	55	73 (33)	6,3 (bd)
				4 (9)	4 (12)					
Ascione 2010 [211]	PR48(α2a) ^a	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg. (pacjenci GT1/4). (PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)	TN	160	1 (56)	21	51,3 (10,3)	51	4 (3)	5,8 (bd)
	PR48(α2b) ^a	Terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 48 tyg. (pacjenci GT1/4). (PegIFNα2b: 1,5 µg/kg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)		160	3 (11)	16	48,9 (11,3)	59	22 (14)	5,8 (bd)
				4 (3)	4 (1)					
Yenice 2006 [216]	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg)	TN	37	1 (100)	bd	50 (bd)	35	3 (8)	bd

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
		RBV w dawce podzielonej zależnej od wagi pacjenta 800 mg u pacjentów 40–64 kg; 1000 mg u pacjentów 65–85 kg; 1200 mg u pacjentów >85 kg)								
	PR48(α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2b: dawka 1,5 µg/kg w dawce zależnej od masy ciała pacjenta 80 µg u pacjentów 40–64kg; 100 µg u pacjentów 65–75 kg; 120 µg u pacjentów 76–85 kg; 150 µg u pacjentów >85 kg RBV w dawce podzielonej zależnej od wagi pacjenta 800 mg u pacjentów 40–64 kg; 1000 mg u pacjentów 65–85 kg; 1200 mg u pacjentów >85 kg)		37			50,8 (bd)	27	3 (8)	
Neri 2006 [213]	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: 1000 mg/dzień)	TN	93	1 (100)	bd	50 (3)	58	12 (13)	bd
	PR48(α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2b : 1,0–1,5 µg/kg/tyg.; RBV: 1000 mg/dzień)		93			49 (4)	60	14 (15)	
Mach 2011 [212]	PR48(α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2b: 1,5 mg/kg/tyg. RBV: 1,0–1,2 g/dzień)	bd	122	1 (100)	bd	44,2 (13,6)	60		6,5 ^b (bd)
	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV: 1,0–1,2 g/dzień)		138			45,2 (10,5)	58		6,6 ^b (bd)
McHutchison 2009 (IDEAL) [154]	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV: 1000 mg/dzień u pacjentów <75 kg, 1200 mg/dzień u pacjentów ≥75 kg)		1035			47,6 (8,2)	59	209 (20)	6,3 (0,6)
	PR48(α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2b: 1,5 µg/kg m.c./tyg. RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta 800 mg/dzień u pacjentów 40–65 kg; 1000 mg/dzień u pacjentów >65–85 kg; 1200 mg/dzień u pacjentów >85 kg–105 kg; 1400 mg/dzień u pacjentów >105–125 kg)	TN	1019	1 (100)	bd	47,5 (7,8)	60	207 (20)	6,3 (0,7)
	P _{LD} R48(α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNα2b w dawce 1 µg/kg + RBV przez 48 tyg.		1016			47,5 (8,1)	60	237 (23)	6,3 (0,7)

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
		(PegIFNα2b: 1,0 µg/kg. m.c./tyg. RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta 800 mg/dzień u pacjentów 40–65 kg; 1000 mg/dzień u pacjentów >65–85 kg; 1200 mg/dzień u pacjentów >85 kg–105 kg; 1400 mg/dzień u pacjentów >105–125 kg)								
PegIFNα + RBV vs leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym										
Jacobson 2014 (QUEST-1) [193]	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tydzień RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)		130		13	48 (39–54) ^c	57	10 (8)	
	SiPR12 + PR24/48(α2a)	Terapia trójlekowa SMV + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg. lub 36 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (SMV: 150 mg/dzień PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)	TN	264	1 (100)	12	48 (39–54) ^c	56	21 (8)	bd
Manns 2014 (QUEST-2) [194]	PR48(α2a/b)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a/b + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg. PegIFNα2b: w dawce uzależnionej od wagi pacjenta 50µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg/tyg. RBV: 800–1400 mg/dzień (w skojarzeniu z PegIFNα2b) lub 1000–1200 (w skojarzeniu z PegIFNα2a)		134		11	47 (18–73) ^c	57	17 (13)	
	SiPR12 + PR24/48(α2a/b)	Terapia trójlekowa SMV + PegIFNα2a/b + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a/b + RBV przez 12 tyg. lub 36 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (SMV: 150 mg/dzień PegIFNα2a: 180 µg/tyg. PegIFNα2b: w dawce uzależnionej od wagi pacjenta 50µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg/tyg. RBV: 800–1400 mg/dzień (w skojarzeniu z PegIFNα2b) lub 1000–1200 (w skojarzeniu z PegIFNα2)	TN	257	1 (100)	7	46 (18–73) ^c	54	12 (5)	bd
Lawitz 2013c	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg.	TN	26	1 (100)	0	48,6 (9,4)	73	11 (42)	6,5 (0,8)

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [\log_{10} IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
(PROTON) [207]		(PegIFN α 2a: 180 μ g/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg)								
	S ₂₀₀ PR12 + PR24/48(α 2a)	Terapia trójlekowa SBV w dawce 200 mg + PegIFN α 2a + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFN α 2a + RBV przez 12 tyg. lub 36 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (SBV:200 QD PegIFN α 2a: 180 μ g/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg)		48			48,4 (11,5)	69	3 (6)	6,5 (0,6)
	S ₄₀₀ PR12 + PR23/48(α 2a)	Terapia trójlekowa SBV w dawce 400 mg + PegIFN α 2a + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFN α 2a + RBV przez 11 tyg. lub 36 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (SBV:400 QD PegIFN α 2a: 180 μ g/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg)		48			51,4 (9,4)	45	6 (13)	6,4 (0,8)
McHutchison 2009 (PROVE-1) [201]	PR48(α 2a)	Terapia dwulekowa PegIFN α 2a + RBV z przez 48 tyg. (PegIFN α 2a: 180 μ g/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg)		75			49 [24–59] ^b	57	17 (23)	6,7 (0,5)
	T12PR24(α 2a)	Terapia trójlekowa TVR + PegIFN α 2a + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFN α 2a + RBV przez 12 tyg. (TPV:1250 mg w dzień 1, następnie 750 mg TID PegIFN α 2a: 180 μ g/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg)	TN	79	1 (100)	0	49 [21–61] ^b	68	26 (33)	6,5 (0,7)
	T12PR48(α 2a)	Terapia trójlekowa TVR w dawce 2250 mg + PegIFN α 2a + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFN α 2a + RBV przez 36 tyg.		79			50 [26–61] ^b	61	25 (32)	6,5 (0,6)

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
Rodriguez-Torres 2013 [208]		(TPV: 1250 mg w dzień 1, następnie 750 mg TID PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)								
	T12PR12(α2a)	Terapia trójlekowa TVR w dawce 2250 mg + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg (TPV: 1250 mg w dzień 1, następnie 750 mg TID PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)		17			49 [34–63] ^b	71	4 (24)	6,6 (0,4)
	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)		14			46,6 [27–62] ^c	79	3 (21)	6,5 (bd)
	S ₁₀₀ PR4 + PR44(α2a)	Terapia trójlekowa SBV w dawce 100 mg + PegIFNα2a + RBV przez 4 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 44 tyg. (SBV: 100 mg QD PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)		16			44,4 [23–57] ^c	69	4 (25)	6,6 (bd)
	S ₂₀₀ PR4 + PR44(α2a)	Terapia trójlekowa SBV w dawce 200 mg + PegIFNα2a + RBV przez 4 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 44 tyg. (SBV: 200 mg OD PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)	TN		1 (100)	0				
	S ₄₀₀ PR4 + PR44(α2a)	Terapia trójlekowa SBV w dawce 400 mg + PegIFNα2a + RBV przez 4 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 44 tyg. (SBV: 400 mg QD PegIFNα2a: 180 µg/tyg)		15			44,9 [29–62] ^c	73	6 (40)	6,5 (bd)

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
		RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)								
Fried 2013 (PILLAR) [195]	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV:1000–1200 mg/dzień)		77			45 [21–67] ^b	51	6 (8)	6,4 (0,6)
	Si ₇₅ PR24 + PR48(α2a)	Terapia trójlekowa SMV w dawce 75 mg + PegIFNα2a + RBV przez 24 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 24 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV:1000–1200 mg/dzień SMV:75 mg QD)		78			47 [19–66] ^b	51	3 (4)	6,5 (0,7)
	Si ₇₅ PR24 + PR24(α2a)	Terapia trójlekowa SMV w dawce 75 mg + PegIFNα2a + RBV przez 24 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 24 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV:1000–1200 mg/dzień SMV:75 mg QD)	TN	75	1 (100)	0	46 [18–67] ^b	63	6 (8)	6,5 (0,6)
	Si ₁₅₀ PR24+ PR48(α2a)	Terapia trójlekowa SMV w dawce 150 mg + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 36 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV:1000–1200 mg/dzień SMV:150 mg QD)		77			47 [18–69] ^b	56	7 (9)	6,5 (0,5)
	Si ₁₅₀ PR24 + PR24(α2a)	Terapia trójlekowa SMV w dawce 150 mg + PegIFNα2a + RBV przez 24 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 24 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV:1000–1200 mg/dzień SMV:150 mg QD)		79		1	47 [19–69] ^b	56	7 (9)	6,6 (0,6)
Hezode 2014 [199]	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)	TN	78	1 (92) 4 (8)	10	51 [25–66] ^b	71	41 (53)	6,4 (bd)
	D ₂₀ PR12 +	Terapia trójlekowa DCV w dawce		159	1 (93)	8	51 [22–70] ^b	67	31 (20)	6,5 (bd)

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
	D ₂₀ PR12/PR12 (α2a)	20 mg + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg., następnie w zależności od odpowiedzi na leczenie terapia trójlekowa DCV + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg. lub dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg, DTV: 20 mg)			4 (7)					
	D ₆₀ PR12 + D ₆₀ PR12/PR12 (α2a)	Terapia trójlekowa DCV w dawce 60 mg + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg., następnie w zależności od odpowiedzi na leczenie terapia trójlekowa DCV + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg. lub dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg, DTV: 60mg)		158	1 (92) 4 (8)	5	50 [18–67] ^b	65	35 (22)	6,5 (bd)
	PR48(α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2b: 1,5 µg/kg m.c. RBV: 600–1400 mg /dzień w dawce podzielonej)		363		4	49 (10)	57	204 (56)	
Poordad 2011 (SPRINT-2) [206]	PR4/PRB24/PR20 (α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 4 tyg., następnie terapia trójlekowa BOC + PegIFNα2b + RBV przez 24 tyg. i w zależności od odpowiedzi na leczenie kontynuacja terapią dwulekową PegIFNα2b + RBV przez 20 tyg. (BOC:800 mg TID PegIFNα2b: 1,5 µg/kg m.c. RBV: 600–1400 mg /dzień w dawce podzielonej)	TN	368	1 (100)	4	50 (9)	62	139 (38)	bd
	PR4/PRB44(α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 4 tyg., następnie terapia trójlekowa BOC + PegIFNα2b + RBV przez 44 tyg. (BOC:800 mg TID PegIFNα2b: 1,5 µg/kg m.c. RBV: 600–1400 mg /dzień w dawce podzielonej)		366		7	49 (9)	60	151 (41)	
Manns 2011 (OPERA-1) [196]	PR24/48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 24 tyg. lub 48 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie.	TN	13	1 (92)	54	45,0 [19–60] ^c	77	3 (23)	6,6 ^b (bd)

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
		(PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: 1000–1200 mg/dzień)								
Si ₂₅ 4PR24/48(α2a)		Dopuszczone były 2 schematy leczenia: I: Monoterapia SMV w dawce 25 mg przez 1 tydz., następnie terapia trójlekowa SMV + PegIFNα2a + RBV przez 3 tyg. i kontynuacja leczenia w zależności od odpowiedzi na leczenie terapią dwulekową PegIFNα2a + RBV przez 20 tyg. lub 44 tyg. II: Terapia trójlekowa SMV w dawce 25 mg+ PegIFNα2a + RBV przez 4 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 20 tyg. lub 44 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (SMV: 25 mg QD PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: 1000–1200 mg/dzień)		18		61	52,0 [22–64] ^c	72	3 (16)	6,7 ^b (bd)
Si ₇₅ 4PR24/48(α2a)		Dopuszczone były 2 schematy leczenia: I: Monoterapia SMV w dawce 75 mg przez 1 tydz., następnie terapia trójlekowa SMV + PegIFNα2a + RBV przez 3 tyg. i kontynuacja leczenia w zależności od odpowiedzi na leczenie terapią dwulekową PegIFNα2a + RBV przez 20 tyg. lub 44 tyg. II: Terapia trójlekowa SMV w dawce 75 mg+ PegIFNα2a + RBV przez 4 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 20 tyg. lub 44 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (SMV: 75 mg QD PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: 1000–1200 mg/dzień)		19	1 (100)	47	47,0 [22–70] ^c	58	5 (28)	6,4 ^b (bd)
PR48(α2a)		Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: 1000–1200 mg/dzień)		6		33	44,5 [19–50] ^c	83	1 (17)	6,4 ^b (bd)
Si ₂₀₀ 4PR24/48(α2a)		Dopuszczone były 2 schematy leczenia: I: Monoterapia SMV w dawce 200 mg przez 1 tydz., następnie terapia trójlekowa SMV + PegIFNα2a + RBV przez 3 tyg. i kontynuacja leczenia w zależności od odpowiedzi na leczenie terapią dwulekową PegIFNα2a + RBV przez 20 tyg. lub 44 tyg. II: Terapia trójlekowa SMV w dawce 200 mg+ PegIFNα2a + RBV przez 4 tyg., następnie		18		17	46,5 [19–68] ^c	56	6 (33)	6,6 ^b (bd)

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
		terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 20 tyg. lub 44 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (SMV: 200 mg QD PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: 1000–1200 mg/dzień)								
	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: 1000–1200 mg/dzień)		9		56	47,0 [21–57] ^c	100	6 (67)	6,4 ^b (bd)
	Si ₇₅ 4PR24/48(α2a)	Terapia trójlekowa SMV w dawce 75 mg+ PegIFNα2a + RBV przez 4 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 20 tyg. lub 44 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (SMV: 75 mg QD PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: 1000–1200 mg/dzień)		9		56	53,0 [38–62] ^c	67	6 (67)	6,9 ^b (bd)
	Si ₁₅₀ 4PR24/48(α2a)	Terapia trójlekowa SMV w dawce 150 mg+ PegIFNα2a + RBV przez 4 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 20 tyg. lub 44 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (SMV: 150 mg QD PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: 1000–1200 mg/dzień)	TE	9		56	56,0 [32–67] ^c	89	6 (67)	6,9 ^b (bd)
	Si ₂₀₀ 4PR24/48(α2a)	Terapia trójlekowa SMV w dawce 200 mg+ PegIFNα2a + RBV przez 4 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 20 tyg. lub 44 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (SMV: 200 mg QD PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: 1000–1200 mg/dzień)		10		60	55,5 [28–69] ^c	80	4 (40)	6,9 ^b (bd)
Flamm 2013 (P05685AM2) [222]	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: 1000–1200 mg/dzień)		67		13	53,5 (bd)	64	47 (70))	
	PR4/PRB44(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 4 tyg., następnie terapia trójlekowa BOC + PegIFNα2a + RBV przez 44 tyg. (BOC: 800 TID PegIFNα2a: 180 µg/tyg)	TE	134	1 (100)	18	52,0 (bd)	72	55 (41)	bd

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
Hezode 2009 (PROVE-2) [204]		RBV: 1000–1200 mg/dzień)								
	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)		82		0	45 [18–64] ^b	56	35 (41)	6,4 (0,6)
	T12PR24(α2a)	Terapia trójlekowa TVR + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg. TVR: :1250 QD w 1 dzień, następnie 750 TID PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)		81		0	46 [19–65] ^b	67	12 (14)	6,5 (0,6)
	T12PR12(α2a)	Terapia trójlekowa TVR + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg. TVR:1250 QD w 1 dzień, następnie 750 TID PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)	TN		1 (100)					
	T12P12(α2a)	Terapia dwulekowa TVR + PegIFNα2a przez 12 tyg. TVR: 1250 QD w 1 dzień, następnie 750 TID PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)		82		0	44 [22–65] ^b	60	22 (27)	6,4 (0,6)
	T12P12(α2a)	Terapia dwulekowa TVR + PegIFNα2a przez 12 tyg. TVR: 1250 QD w 1 dzień, następnie 750 TID PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)		78		1	45 [20–64] ^b	56	12 (15)	6,3 (0,6)
McHutchison 2010 (PROVE-3) [217]	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)		114		11	50 [18–65] ^b	67	78 (68)	6,6 (0,5)
	T12PR24(α2a)	Terapia trójlekowa TVR + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg. TVR: 1250 QD w 1 dzień, następnie 750 TID PegIFNα2a: 180 µg/tyg	TE		1 (100)					
	T12PR24(α2a)	Terapia trójlekowa TVR + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg. TVR: 1250 QD w 1 dzień, następnie 750 TID PegIFNα2a: 180 µg/tyg		115		17	51 [22–65] ^b	68	29 (25)	6,7 (0,5)

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
		RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg								
	T24PR48(α2a)	Terapia trójlekowa TVR + PegIFNα2a + RBV przez 24 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 24 tyg. TVR: 1250 QD w 1 dzień, następnie 750 TID PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg		113		18	52 [31–66] ^b	71	58 (51)	6,7 (0,6)
	T24P24(α2a)	Terapia dwulekowa TVR + PegIFNα2a przez 24 tyg. TVR: 1250 QD w 1 dzień, następnie 750 TID PegIFNα2a: 180 µg/tyg RBV: w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg		111		20	53 [19–69] ^b	65	53 (48)	6,7 (0,5)
Kwo 2010 (SPRINT-1) [205]	PR48(α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 48 tyg. (PegIFNα2b: 1,5 µg/kg/tyg. RBV: 800–1400 mg)		104		8	48,3 (6,9)	67	52 (50)	6,5 (bd)
	PR4/PRB24(α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 4 tyg., następnie terapia trójlekowa BOC + PegIFNα2b + RBV przez 24 tyg. (PegIFNα2b: 1,5 µg/kg/tyg. RBV: 800–1400 mg; BOC: 800 mg TID)	TN	103	1 (100)	7	47,7 (7,4)	50	27 (26)	6,5 (bd)
	PR4/PRB44(α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 4 tyg., następnie terapia trójlekowa BOC + PegIFNα2b + RBV przez 44 tyg. (PegIFNα2b: 1,5 µg/kg/tyg. RBV: 800–1400 mg ; BOC: 800 mg TID)		103		6	47,6 (8,3)	56	27 (26)	6,5 (bd)
	PRB28(α2b)	Terapia trójlekowa BOC + PegIFNα2b + RBV przez 28 tyg.		107		7	46,4 (8,0)	59	30 (28)	6,6 (bd)

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
II część		(PegIFNa2b: 1,5 µg/kg/tyg. RBV: 800–1400 mg; BOC: 800 mg TID)								
	PRB48(α2b)	Terapia trójlekowa BOC + PegIFNa2b + RBV przez 48 tyg. (PegIFNa2b: 1,5 µg/kg/tyg. RBV: 800–1400 mg; BOC: 800 mg TID)		103		9	46,7 (8,8)	61	40 (39)	6,5 (bd)
	PRB48(α2b)	Terapia trójlekowa BOC + PegIFNa2b + RBV przez 48 tyg. (PegIFNa2b: 1,5 µg/kg/tyg. RBV: 800–1400 mg; BOC: 800 mg TID)		16		0	50,3 (8,5)	56	8 (50)	6,4 (bd)
		Terapia trójlekowa BOC + PegIFNa2b + RBV przez 48 tyg.	TN		1 (100)					
	PR _{LD} B48(α2b)	Terapia trójlekowa BOC + PegIFNa2b + RBV przez 48 tyg. (PegIFNa2b: 1,5 µg/kg/tyg. RBV: 400–1000 mg; BOC: 800 mg TID)		59		7	48,7 (5,8)	69	31 (53)	6,5 (bd)
	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNa2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFNa2a: 180 µg/tyg. RBV: 1000–1200 mg)		132		23	50 [21–69] ^b	67	82 (62)	6,6 (bd)
Zeuzem 2011 (REALIZE) [247]	T12PR48(α2a)	Terapia trójlekowa TVR + PegIFNa2a + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNa2a + RBV przez 36 tyg. (TVR: 750 mg TID; PegIFNa2a: 180 µg/tyg. RBV: 1000–1200 mg)	TE	266	1 (100)	27	51 [23–69] ^b	69	100 (38)	6,6 (bd)
	PR4T12PR44(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNa2a + RBV przez 4 tyg., następnie terapia trójlekowa TVR + PegIFNa2a + RBV przez 12 tyg. i kontynuacja leczenia terapią dwulekową PegIFNa2a + RBV przez 32 tyg.		264		25	51 [24–70] ^b	72	79 (30)	6,6 (bd)

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
Bacon 2011 (RESPOND-2) [223]		(TVR: 750 mg TID; PegIFNa2a: 180 µg/tyg. RBV: 1000–1200 mg)								
	PR48(α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNa2b + RBV przez 48 tyg. (PegIFNa2b: 1,5 µg/kg/tyg. RBV: 600–1400 mg w zależności od masy ciała)		80		12	52,9	72	57 (71)	
	PR4/PRB32/PR12 (α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg. następnie terapia trójlekowa BOC + PegIFNa2b + RBV przez 32 tyg. i w zależności od odpowiedzi kontynuacja terapią dwulekową PegIFNa2b + RBV przez 12 tyg. (PegIFNa2b: 1,5 µg/kg/tyg. RBV: 600–1400 mg w zależności od masy ciała; BOC: 800 mg TID)	TE	162	1 (100)	10	52,9	60	58 (35)	bd
	PR4/PRB44(α2b)	Terapia dwulekowa PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg. następnie terapia trójlekowa BOC + PegIFNa2b + RBV przez 44 tyg. (PegIFNa2b: 1,5 µg/kg/tyg. RBV: 600–1400 mg w zależności od masy ciała; BOC: 800 mg TID)		161		14	52,3	70	57 (35)	
Jacobson 2011 (ADVANCE) [203]	PR48(α2a)	Terapia dwulekowa PegIFNa2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFNa2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)		361		6	49 [18–69] ^b	58	159 (44)	6,3 (0,7)
	T12PR24/48(α2a)	Terapia trójlekowa TVR + PegIFNa2a + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNa2a + RBV przez 12 tyg. lub 36 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (PegIFNa2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg;	TN	363	1 (100)	6	49 [19–69] ^b	59	95 (26)	6,3 (0,7)

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [\log_{10} IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
		TVR: 750 mg TID)								
	T8PR24/48(α 2a)	Terapia trójlekowa TVR + PegIFN α 2a + RBV przez 8 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFN α 2a + RBV przez 16 tyg. lub 40 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (PegIFN α 2a: 180 μ g/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg; TVR: 750 mg TID)		364		7	49 [19–68] ^b	58	104 (29)	6,3 (0,7)
	PR48(α 2a)	Terapia dwulekowa PegIFN α 2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFN α 2a: 180 μ g/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg)		12			49,5 [28–67] ^b	67	5 (42)	6,7 (0,4)
	D ₃ PR48(α 2a)	Terapia trójlekowa DCV + PegIFN α 2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFN α 2a: 180 μ g/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg; DCV: 3 mg QD)		12			52,0 [38–66] ^b	75	5 (42)	6,3 (0,7)
PoI 2012 [200]		Terapia trójlekowa DCV + PegIFN α 2a + RBV przez 48 tyg.	TN		1 (100)	0				
	D ₁₀ PR48(α 2a)	Terapia trójlekowa DCV + PegIFN α 2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFN α 2a: 180 μ g/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq 75kg; DCV: 10 mg QD)		12			50,5 [37–68] ^b	67	1 (8)	6,4 (0,7)
	D ₆₀ PR48(α 2a)	Terapia trójlekowa DCV + PegIFN α 2a + RBV przez 48 tyg. (PegIFN α 2a: 180 μ g/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg		12			51,0 [43–67] ^b	58	4 (33)	6,5 (0,4)

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
		w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg; DCV: 60 mg QD)								
Porównanie schematów TVR										
Marcellin 2011 [219]	T12PR24/48 (q8h α2a)	Terapia trójlekowa TVR podawany 3x na dobę co 8 godz. + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 12 lub 36 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (TVR: 750 mg TID; PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV: 1000–1200 mg)		40		3	46,5 [23-63] ^b	50	6 (15)	6,4 (bd)
	T12PR24/48 (q8h α2b)	Terapia trójlekowa TVR podawany 3x na dobę co 8 godz. + PegIFNα2b + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 12 lub 36 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (TVR: 750 mg TID; PegIFNα2b: 1,5 µg/kg/tyg. RBV: 800–1200 mg)		42		2	45,5 [20-65] ^b	48	8 (19)	6,7 (bd)
	T12PR24/48(q12h α2a)	Terapia trójlekowa TVR podawany 2x na dobę co 12 godz. + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 12 lub 36 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (TVR: 1125 mg BID; PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV: 1000–1200 mg)	TN	40	1 (100)	0	40 [22-61] ^b	53	8 (20)	6,5 (bd)
	T12PR24/48 (q12h α2b)	Terapia trójlekowa TVR podawany 2x na dobę co 12 godz. + PegIFNα2b + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2b + RBV przez 12 lub 36 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (TVR: 1125 mg BID; PegIFNα2b: 1,5 µg/kg/tyg. RBV: 800–1200 mg)		39		5	49 [19-63] ^b	49	11 (28)	6,7 (bd)
Buti 2014	T12PR24/48	Terapia trójlekowa TVR podawany 3x na dobę co 8	TN	371	1 (100)	13	48 (11)	63	34 (9)	6,5 (0,7)

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
(OPTIMIZE) [220]	(q8h α2a)	godz. + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 12 lub 36 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (TVR: 750 mg TID; PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)								
	T12PR24/48 (q12h α2a)	Terapia trójlekowa TVR podawany 2x na dobę co 12 godz. + PegIFNα2a + RBV przez 12 tyg., następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 12 lub 36 tyg. w zależności od odpowiedzi na leczenie. (TVR: 1125 mg BID; PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)		369		15	48 (11)	57	40 (11)	6,5 (0,7)
TVR vs SMV										
Reddy 2015 (ATTAIN) [221]	Si12PR48(α2a)	Terapia trójlekowa SMV + PegIFNα2a + RBV z dodatkiem placebo dopasowanym do TVR przez 12 tyg. następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 36 tyg. (SMV: 150 mg QD; PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)		379		23	50 [18-69] ^b	64	21 (6)	6,6 (bd)
	TVR12PR48(α2a)	Terapia trójlekowa TVR + PegIFNα2a + RBV z dodatkiem placebo dopasowanym do SMV przez 12 tyg. następnie terapia dwulekowa PegIFNα2a + RBV przez 36 tyg. (TVR: 750 mg TID; PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta: 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg)	TE		1 (100)					
				384		20	52 [20-69] ^b	58	29 (8)	6,6 (bd)

Badanie [Ref.]	Ramiona		TN/TE	N	Genotyp [% pts]	Marskość [% pts]	Wiek (lata)*	Mężczyźni [% pts]	Utrata z badania n [%]	Średnia wiremia [log ₁₀ IU/ml]*
	Schemat	Interpretacja (dawkowanie)								
w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)										

*Średnia (SD) [zakres]; LD-low dose

a) Czas terapii uzależniony od genotypu wirusa, pacjenci z GT2/3 leczeni 24 tyg;

b) Mediana [zakres];

c) Mediana (rozstęp międzykwartylowy)

Tabela 60.

Charakterystyka metodyki oraz ocena wiarygodności badań włączonych do porównania pośredniego

Badanie [Ref.]	Randomizacja (metoda)	Zaślepienie (metoda)	Opis utraty z badania	Testowana hipoteza	Typ i podtyp badania wg AOTMiT	Jadad	Sponsor
PegIFNα + RBV vs IFNα leukocytarny + RBV							
Napoli 2005 [178]	TAK (bd)	NIE (nd)	bd	Superiority	IIA	1/5	Ministero Dell Universita e della Riccera Scientifica e Technologica, Rome, Italy
PegIFNα + RBV vs rIFN + RBV							
Fried 2002 [209]	TAK (prawidłowa)	TAK (bd)	adekwatny	Superiority	IIA	4/5	Hoffmann-LaRoche, University of North Carolina
Manns 2001 [210]	TAK (prawidłowa)	NIE (nd)	bd	Superiority	IIA	2/5	Schering Plough
PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV							
Dogan 2013 [182]	TAK (bd)	bd	brak	bd	IIA	1/5	bd
Berak 2014 [183]	TAK (bd)	NIE (nd)	adekwatny	Superiority	IIA	2/5	Częściowo finansowane przez Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
Rumi 2010 (MIST) [214, 215]	TAK (prawidłowa)	NIE (nd)	adekwatny	Superiority	IIA	3/5	niezależny

Badanie [Ref.]	Randomizacja (metoda)	Zaślepienie (metoda)	Opis utraty z badania	Testowana hipoteza	Typ i podtyp badania wg AOTMIT	Jadad	Sponsor
Ascione 2010 [211]	TAK (prawidłowa)	NIE (nd)	brak	<i>Superiority</i>	IIA	2/5	niezależny
Yenice 2006 [216]	TAK (bd)	bd	adekwatny	bd	IIA	2/5	bd
Neri 2006 [213]	TAK (prawidłowa)	NIE (nd)	brak	bd	IIA	2/5	niezależny
Mach 2011 [212]	TAK (bd)	NIE (nd)	brak	bd	IIA	1/5	NFZ
McHutchison 2009 (IDEAL) [154]	TAK (prawidłowa)	NIE (nd)	brak	<i>Superiority</i>	IIA	2/5	Schering-Plough
PegIFNα + RBV vs leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym							
Jacobson 2014 (QUEST-1) [193]	TAK (prawidłowa)	TAK (bd)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	4/5	Janssen
Manns 2014 (QUEST-2) [194]	TAK (prawidłowa)	TAK (bd)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	4/5	Janssen Infectious Diseases-Diagnostic
Lawitz 2013c (PROTON) [207]	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	5/5	Gilead Sciences
McHutchison 2009 (PROVE-1) [201]	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	5/5	Vertex Pharmaceuticals
Rodriguez-Torres 2013 [208]	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	adekwatny	<i>bd</i>	IIA	5/5	Gilead Sciences
Fried 2013 (PILLAR) [195]	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	5/5	Janssen Research&Development
Hezode 2014 [199]	TAK (prawidłowa)	TAK (bd)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	4/5	Bristol-Myers Squibb
Poordad 2011 (SPRINT-2) [206]	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	5/5	Schering-Plough
Manns 2011 (OPERA-1) [196]	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	adekwatny	<i>niejasne</i>	IIA	5/5	Tibotec Pharmaceuticals
Flamm 2013 (P05685AM2) [222]	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	5/5	Schering-Plough

Badanie [Ref.]	Randomizacja (metoda)	Zaslepienie (metoda)	Opis utraty z badania	Testowana hipoteza	Typ i podtyp badania wg AOTMiT	Jadad	Sponsor
Hezode 2009 (PROVE-2) [204]	TAK (prawidłowa)	TAK (bd)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	4/5	Vertex Pharmaceuticals
McHutchison 2010 (PROVE-3) [217]	TAK (bd)	TAK (prawidłowa)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	4/5	Vertex Pharmaceuticals
Kwo 2010 (SPRINT-1) [205]	TAK (prawidłowa)	NIE (nd)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	3/5	Merck
Zeuzem 2011 (REALIZE) [247]	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	5/5	Tibotec & Vertex Pharmaceuticals
Bacon 2011 (RESPOND-2) [223]	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	5/5	Schering-Plough
Jacobson 2011 (ADVANCE) [203]	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	adekwatny	<i>Superiority</i>	IIA	5/5	Vertex Pharmaceuticals, Tibotec
PoI 2012 [200]	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	adekwatny	<i>niejasne</i>	IIA	5/5	Bristol-Myers Squibb
Porównanie schematów TVR							
Marcellin 2011 [219]	TAK (prawidłowa)	NIE (nd)	adekwatny	<i>bd</i>	IIA	3/5	Janssen Pharmaceuticals I Vertex Pharmaceuticals Inc.
Buti 2014 (OPTIMIZE) [220]	TAK (prawidłowa)	NIE (nd)	adekwatny	<i>Noninferiority</i>	IIA	3/5	Janssen Pharmaceuticals I Vertex Pharmaceuticals Inc.
TVR vs SMV							
Reddy 2015 (ATTAIN) [221]	TAK (prawidłowa)	TAK (prawidłowa)	adekwatny	<i>Noninferiority</i>	IIA	5/5	Janssen Research and Development

17.4. Dane szczegółowe analizy bezpieczeństwa dla porównania preparatu Harvoni z PLC

Study	H12	PLC	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G.
	n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem	65/77 (84%)	63/78 (81%)	1,05 [0,90; 1,21]	0,04 [-0,08; 0,16]	-	W
Utrata AE	0/77 (0%)	1/78 (1%)	0,34 [0,01; 8,16]	-0,01 [-0,05; 0,02]	-	Ś
SAE	3/77 (4%)	1/78 (1%)	3,04 [0,32; 28,58]	0,03 [-0,02; 0,08]	-	Ś
Astenia	28/77 (36%)	24/78 (31%)	1,18 [0,76; 1,84]	0,06 [-0,09; 0,20]	-	Ś
Ból głowy	27/77 (35%)	16/78 (21%)	1,71 [1,004; 2,91]	0,15 [0,01; 0,28]	6 [3; 159] (NNH)	W
Świąd	4/77 (5%)	14/78 (18%)	0,29 [0,10; 0,84]	-0,13 [-0,23; -0,03]	8 [5; 35] (NNT)	W
Bezsennosc	11/77 (14%)	9/78 (12%)	1,24 [0,54; 2,82]	0,03 [-0,08; 0,13]	-	Ś
Nudnosc	7/77 (9%)	8/78 (10%)	0,89 [0,34; 2,32]	-0,01 [-0,10; 0,08]	-	Ś
Zmęczenia	13/77 (17%)	3/78 (4%)	4,39 [1,30; 14,80]	0,13 [0,04; 0,22]	7 [4; 27] (NNH)	W
Kaszel	5/77 (6%)	2/78 (3%)	2,53 [0,51; 12,66]	0,04 [-0,03; 0,10]	-	Ś
Biegunka	7/77 (9%)	3/78 (4%)	2,36 [0,63; 8,81]	0,05 [-0,02; 0,13]	-	Ś
Drażliwość	8/77 (10%)	2/78 (3%)	4,05 [0,89; 18,47]	0,08 [0,002; 0,15]	12 [6; 622] (NNH)	Ś
Ból mięśni	5/77 (6%)	2/78 (3%)	2,53 [0,51; 12,66]	0,04 [-0,03; 0,10]	-	Ś
Ból stawów	6/77 (8%)	5/78 (6%)	1,22 [0,39; 3,82]	0,01 [-0,07; 0,09]	-	Ś
Sucha skóra	4/77 (5%)	6/78 (8%)	0,68 [0,20; 2,30]	-0,02 [-0,10; 0,05]	-	Ś
Zapalenie oskrzeli	4/77 (5%)	1/78 (1%)	4,05 [0,46; 35,44]	0,04 [-0,02; 0,09]	-	Ś
Ból pleców	6/77 (8%)	2/78 (3%)	3,04 [0,63; 14,59]	0,05 [-0,02; 0,12]	-	Ś
Zaburzenia snu	7/77 (9%)	4/78 (5%)	1,77 [0,54; 5,81]	0,04 [-0,04; 0,12]	-	Ś
Duszności	2/77 (3%)	1/78 (1%)	2,03 [0,19; 21,88]	0,01 [-0,03; 0,06]	-	Ś
Hemoglobina <100 g/l	0/77 (0%)	1/78 (1%)	0,34 [0,01; 8,16]	-0,01 [-0,05; 0,02]	-	Ś
Haemoglobi<85 g/l	0/77 (0%)	1/78 (1%)	0,34 [0,01; 8,16]	-0,01 [-0,05; 0,02]	-	Ś
Limfocyty 0,35–<0,50 × 10 ⁹ /l	0/77 (0%)	0/78 (0%)	1,01 [0,02; 50,41]	0,00 [-0,02; 0,02]	-	Ś
Limfocyty < 0,35 × 10 ⁹ /l	0/77 (0%)	1/78 (1%)	0,34 [0,01; 8,16]	-0,01 [-0,05; 0,02]	-	Ś
Płytki 25–50 × 10 ⁹ /l	0/77 (0%)	0/78 (0%)	1,01 [0,02; 50,41]	0,00 [-0,02; 0,02]	-	Ś

G - Grade: W – wysoki, Ś – Średni, N - Niski

17.5. Dane szczegółowe dla porównania pośredniego

17.5.1. Szczegółowe dane dla porównania pośredniego efektywności klinicznej

Tabela 61.

Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji dotychczas nieleczzonej zakażonej GT1 HCV

Badanie	Schemat	Rodzaj odpowiedzi	N	SVR
Badania dla LDV/SBV				
ION-1	H12	SVR12	214	211 (99%)
	H24		217	212 (98%)
ION-3	H8	SVR12	215	202 (93%)
	H12		216	206 (95%)
LONESTAR	H8	SVR12	20	19 (95%)
	H12		19	18 (95%)
Badania dla TVR				
ADVANCE	T12PR24/48	SVR24	■	■
Marcellin 2011	T12(tid)PR24/48	SVR24	■	■
	T12(bid)PR24/48		■	■
	T12(tid)PR24/48		■	■
	T12(bid)PR24/48		■	■
OPTIMIZE	T12(bid)PR24	SVR24	■	■
	T12(tid)PR24		■	■
PROVE-1	T12PR24	SVR24	■	■
	T12PR48		■	■
PROVE-2	T12PR24	SVR24	■	■
Badania dla BOC				
SPRINT-1	PR4/PRB24	SVR24	■	■
	PR4/PRB44		■	■
SPRINT-2	PR4/PRB24/PR20	SVR24	■	■
	PR4/PRB44		■	■
Badania dla PegIFNα2a				
ADVANCE	PR48	SVR24	■	■
Ascione 2010	PR48	SVR24	■	■
Berak 2014	PR48	SVR24	■	■
Dogan 2013	PR48	SVR24	■	■
Fried 2002	PR48	SVR24	■	■
Hezode 2014	PR48	SVR24	■	■
IDEAL	PR48	SVR24	■	■

Mach 2011	PR48	SVR24	■	■
MIST	PR48	SVR24	■	■
Neri 2006	PR48	SVR24	■	■
OPERA-1	PR48	SVR24	■	■
PILLAR	PR48	SVR24	■	■
PoI 2012	PR48	SVR24	■	■
PROTON	PR48	SVR24	■	■
PROVE1	PR48	SVR24	■	■
PROVE2	PR48	SVR24	■	■
QUEST-1	PR48	SVR24	■	■
QUEST-2	PR48	SVR12	■	■
QUEST-2	PR48	SVR12	■	■
Rodriguez-Torres 2013	PR48	SVR24	■	■
Yenice 2006	PR48	SVR24	■	■
Badania dla PegIFNα2b				
Ascione 2010	PR48	SVR24	■	■
Berak 2014	PR48	SVR24	■	■
Dogan 2013	PR48	SVR24	■	■
IDEAL	PR48	SVR24	■	■
Mach 2011	PR48	SVR24	■	■
Manns 2001	PR48	SVR24	■	■
MIST	PR48	SVR24	■	■
Napoli 2005	PR48	SVR24	■	■
Neri 2006	PR48	SVR24	■	■
QUEST-2	PR48	SVR12	■	■
SPRINT-1	PR48	SVR24	■	■
SPRINT-2	PR48	SVR24	■	■
Yenice 2006	PR48	SVR24	■	■

Tabela 62.

Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji dotychczas nieleczonej zakażonej GT1 HCV z wariantem TT genu IL-28B

Badanie	Schemat	Rodzaj odpowiedzi	N	SVR
Harvoni				
ION-1	H12	SVR12	46	45 (98%)
	H24	SVR12	44	43 (98%)
ION-3	H8	SVR12	39	36 (92%)
	H12	SVR12	36	34 (94%)
TVR				

Badanie	Schemat	Rodzaj odpowiedzi	N	SVR
ADVANCE	T12PR24/48	SVR24	22	16 (73%)
OPTIMIZE	T12(bid)PR24	SVR24	58	38 (66)
	T12(tid)PR24	SVR24	57	37 (65)
PROVE-2	T12PR24	SVR24	3	1 (69%)
BOC				
SPRINT-2	PR4/PRB24/PR20	SVR24	42	23 (55%)
	PR4/PRB44	SVR24	44	26 (59%)

Tabela 63.

Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej

Badanie	Schemat	Rodzaj odpowiedzi	N	SVR
Harvoni				
ION-2	H12	SVR12	43	40 (93%)
	H24	SVR12	58	58 (100%)
TVR				
ATTAIN	T12/PR48	SVR24	■	■
OPTIMIZE	T12(bid)PR24	SVR24	■	■
	T12(tid)PR24	SVR24	■	■
PROVE-3	T12PR24	SVR24	■	■
REALIZE	T12PR48	SVR24	■	■
BOC				
RESPOND-2	PR4/PRB44	SVR24	■	■
	PR4/PRB32/PR12	SVR24	■	■
Flamm 2013	PR4/PRB44	SVR24	■	■

Tabela 64.

Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TVR

Badanie	Schemat	Rodzaj odpowiedzi	N	SVR, n (%)
Harvoni				
ION-2	H12	SVR12	66	62 (94%)
	H24	SVR12	50	49 (98%)
LONESTAR	H12	SVR12	19	18 (70%)

17.5.2. Szczegółowe wyniki dla analizy bezpieczeństwa

Tabela 65.
Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegINF	TVR
AE ogółem									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	354/361 (98)	361/363 (99)
Ascione 2010	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	170/186 (91)	n/a
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	2014/2054 (98)	n/a
ION-1	n/a	169/214 (79)	178/217 (82)	n/a	185/217 (85)	200/217 (92)	n/a	n/a	n/a
ION-3	145/215 (67)	149/216 (69)	n/a	165/216 (76)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
LONESTAR+n	9/20 (45)	8/19 (42)	n/a	12/21 (57)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Marcellin 2011	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	160/161 (99)
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	19/19 (100)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	729/740 (99)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	75/77 (97)	n/a
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	158/158 (100)
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	81/82 (99)	80/81 (99)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	125/130 (96)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	132/134 (99)	n/a
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	13/14 (93)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	204/206 (99)	102/104 (98)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	729/734 (99)	356/363 (98)	n/a

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegINF	TVR
AE stopnia 3/4									
Hezode 2014	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	18/78 (23)	n/a
ION-1	n/a	4/214 (2)	21/217 (10)	n/a	14/217 (6)	12/217 (6)	n/a	n/a	n/a
ION-3	2/215 (1)	7/216 (3)	n/a	8/216 (4)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
LONESTAR +n	0/20 (0)	0/19 (0)	n/a	4/21 (19)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0/19 (0)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	340/740 (46)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	27/77 (35)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	46/134 (34)	n/a
AE związane z leczeniem									
ION-1	n/a	106/214 (50)	115/217 (53)	n/a	152/217 (70)	170/217 (78)	n/a	n/a	n/a
ION-3	82/215 (38)	93/216 (43)	n/a	133/216 (62)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	706/740 (95)
SAE									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	24/361 (7)	33/363 (9)
Ascione 2010	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0/186 (0)	n/a
Hezode 2014	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	6/78 (8)	n/a
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	209/2054 (10)	n/a
ION-1	n/a	1/214 (0)	18/217 (8)	n/a	7/217 (3)	7/217 (3)	n/a	n/a	n/a
ION-3	4/215 (2)	5/216 (2)	n/a	1/216 (0)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
LONESTAR+n	0/20 (0)	1/19 (5)	n/a	1/21 (5)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Marcellin 2011	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	11/161 (7)

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegInF	TVR
MIST	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	3/431 (1)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	3/19 (16)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	90/740 (12)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	10/77 (13)	n/a
PoI 2012	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0/12 (0)	n/a
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	4/75 (5)	15/158 (9)
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	8/82 (6)	16/81 (20)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	8/130 (6)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	10/134 (7)	n/a
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1/14 (7)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	14/206 (7)	8/104 (8)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	87/734 (12)	31/363 (9)	n/a
Utrata AE									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	26/361 (7)	36/363 (10)
Ascione 2010	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	11/186 (6)	n/a
Berak 2014	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	8/212 (4)	n/a
Fried 2002	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	32/453 (7)	n/a
Hezode 2014	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	8/78 (10)	n/a
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	264/2054 (13)	n/a
ION-1	n/a	0/214 (0)	4/217 (2)	n/a	0/217 (0)	6/217 (3)	n/a	n/a	n/a
ION-3	0/215 (0)	2/216 (1)	n/a	1/216 (0)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
LONESTAR+n	0/20 (0)	0/19 (0)	n/a	0/21 (0)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegInF	TVR
Manns 2001	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	72/511 (14)	n/a
Marcellin 2011	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	13/161 (8)
MIST	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	33/431 (8)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0/19 (0)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	127/740 (17)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	4/77 (5)	n/a
Pol 2012	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	2/12 (17)	n/a
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	29/158 (18)
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	6/82 (7)	11/81 (14)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	3/130 (2)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0/134 (0)	n/a
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1/14 (7)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	24/206 (12)	8/104 (8)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	105/734 (14)	57/363 (16)	n/a
Yenice 2006	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	6/80 (8)	n/a
Anemia									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	70/361 (19)	135/363 (37)
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	693/2054 (34)	n/a
ION-1	n/a	0/214 (0)	0/217 (0)	n/a	25/217 (12)	22/217 (10)	n/a	n/a	n/a
ION-3	2/215 (1)	2/216 (1)	n/a	17/216 (8)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
LONESTAR+n	0/20 (0)	0/19 (0)	n/a	2/21 (10)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Marcellin 2011	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	70/161 (43)

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegInF	TVR
Napoli 2004	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	3/32 (9)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	4/19 (21)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	340/740 (46)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	16/77 (21)	n/a
Pol 2012	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	5/12 (42)	n/a
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	20/75 (27)	66/158 (42)
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	14/82 (17)	22/81 (27)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	27/130 (21)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	37/134 (28)	n/a
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1/14 (7)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	113/206 (55)	35/104 (34)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	361/734 (49)	107/363 (29)	n/a
Astenia									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	58/361 (16)	56/363 (15)
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	92/2054 (4)	n/a
ION-1	n/a	14/214 (7)	20/217 (9)	n/a	23/217 (11)	26/217 (12)	n/a	n/a	n/a
Manns 2001	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	92/511 (18)	n/a
Marcellin 2011	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	56/161 (35)
Neri 2006	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	110/186 (59)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	5/19 (26)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	137/740 (19)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	17/77 (22)	n/a

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegINF	TVR
Pol 2012	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1/12 (8)	n/a
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	26/82 (32)	37/81 (46)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	21/130 (16)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	38/134 (28)	n/a
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0/14 (0)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	24/206 (12)	14/104 (13)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	125/734 (17)	70/363 (19)	n/a
Bezsennaść									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	111/361 (31)	117/363 (32)
Ascione 2010	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	15/186 (8)	n/a
Fried 2002	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	168/451 (37)	n/a
Hezode 2014	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	30/78 (38)	n/a
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	829/2054 (40)	n/a
ION-1	n/a	17/214 (8)	26/217 (12)	n/a	45/217 (21)	47/217 (22)	n/a	n/a	n/a
ION-3	11/215 (5)	15/216 (7)	n/a	26/216 (12)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
LONESTAR+n	0/20 (0)	0/19 (0)	n/a	2/21 (10)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Manns 2001	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	204/511 (40)	n/a
Marcellin 2011	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	40/161 (25)
Napoli 2004	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	12/32 (38)	n/a
Neri 2006	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	77/186 (42)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	4/19 (21)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	137/740 (19)

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegIFN	TVR
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	23/77 (30)	n/a
Pol 2012	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	6/12 (50)	n/a
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	29/75 (39)	78/158 (49)
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	32/82 (39)	23/81 (28)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	31/130 (24)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	21/134 (16)	n/a
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	2/14 (14)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	70/206 (34)	40/104 (38)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	239/734 (33)	118/363 (33)	n/a
Biegunka									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	80/361 (22)	102/363 (28)
Hezode 2014	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	14/78 (18)	n/a
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	343/2054 (17)	n/a
ION-1	n/a	24/214 (11)	24/217 (11)	n/a	18/217 (8)	14/217 (6)	n/a	n/a	n/a
ION-3	15/215 (7)	9/216 (4)	n/a	13/216 (6)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
LONESTAR+n	2/20 (10)	0/19 (0)	n/a	0/21 (0)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Manns 2001	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	112/511 (22)	n/a
Marcellin 2011	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	49/161 (30)
Neri 2006	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	16/186 (9)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1/19 (5)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	120/740 (16)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	12/77 (16)	n/a

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegIFN	TVR
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	56/206 (27)	21/75 (28)	76/158 (48)
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	23/82 (28)	20/81 (25)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	19/130 (15)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	12/134 (9)	n/a
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1/14 (7)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	23/104 (22)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	180/734 (25)	79/363 (22)	n/a
Ból głowy									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	142/361 (39)	148/363 (41)
Ascione 2010	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	32/186 (17)	n/a
Fried 2002	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	211/451 (47)	n/a
Hezode 2014	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	36/78 (46)	n/a
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	946/2054 (46)	n/a
ION-1	n/a	53/214 (25)	54/217 (25)	n/a	49/217 (23)	65/217 (30)	n/a	n/a	n/a
ION-3	30/215 (14)	33/216 (15)	n/a	54/216 (25)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
LONESTAR+n	2/20 (10)	0/19 (0)	n/a	3/21 (14)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Manns 2001	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	317/511 (62)	n/a
Marcellin 2011	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	67/161 (42)
Napoli 2004	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	19/32 (59)	n/a
Neri 2006	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	21/186 (12)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	10/19 (53)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	215/740 (29)

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegIFN	TVR
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	40/77 (52)	n/a
Pol 2012	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	3/12 (25)	n/a
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	45/75 (60)	90/158 (57)
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	37/82 (45)	36/81 (44)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	51/130 (39)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	49/134 (37)	n/a
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	2/14 (14)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	95/206 (46)	45/104 (43)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	335/734 (46)	153/363 (42)	n/a
Ból mięśni									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	77/361 (21)	54/363 (15)
Ascione 2010	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	30/186 (16)	n/a
Fried 2002	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	189/451 (42)	n/a
Hezode 2014	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	25/78 (32)	n/a
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	507/2054 (25)	n/a
Manns 2001	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	286/511 (56)	n/a
Napoli 2004	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	19/32 (59)	n/a
Neri 2006	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	62/186 (34)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	5/19 (26)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	74/740 (10)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	17/77 (22)	n/a
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	18/75 (24)	30/158 (19)

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegInIF	TVR
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	17/82 (21)	11/81 (14)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	18/130 (14)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	28/134 (21)	n/a
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1/14 (7)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	47/206 (23)	17/104 (16)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	170/734 (23)	94/363 (26)	n/a
Ból stawów									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	68/361 (19)	49/363 (13)
Ascione 2010	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	76/186 (41)	n/a
Fried 2002	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	121/451 (27)	n/a
Hezode 2014	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	19/78 (24)	n/a
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	488/2054 (24)	n/a
ION-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
ION-3	9/215 (4)	16/216 (7)	n/a	11/216 (5)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
LONESTAR+n	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Manns 2001	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	174/511 (34)	n/a
Napoli 2004	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	12/32 (37)	n/a
Neri 2006	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	84/186 (45)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1/19 (5)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	49/740 (7)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	11/77 (14)	n/a
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	16/75 (21)	39/158 (25)

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegInF	TVR
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	14/82 (17)	8/81 (10)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	21/130 (16)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	14/134 (10)	n/a
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0/14 (0)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	41/206 (20)	21/104 (20)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	141/734 (19)	66/363 (18)	n/a
Depresja									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	79/361 (22)	66/363 (18)
Ascione 2010	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	11/186 (6)	n/a
Fried 2002	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	100/451 (22)	n/a
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	477/2054 (23)	n/a
Manns 2001	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	158/511 (31)	n/a
Marcellin 2011	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	29/161 (18)
MIST	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	34/431 (8)	n/a
Napoli 2004	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	9/32 (28)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1/19 (5)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	63/740 (9)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	14/77 (18)	n/a
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	13/75 (17)	41/158 (26)
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	19/82 (23)	16/81 (20)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	16/130 (12)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	19/134 (14)	n/a

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegINF	TVR
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0/14 (0)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	40/206 (19)	22/104 (21)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	152/734 (21)	79/363 (22)	n/a
Gorączka									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	87/361 (24)	95/363 (26)
Ascione 2010	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	66/186 (35)	n/a
Fried 2002	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	195/451 (43)	n/a
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	593/2054 (29)	n/a
Manns 2001	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	235/511 (46)	n/a
Marcellin 2011	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	45/161 (28)
Napoli 2004	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	16/32 (50)	n/a
Neri 2006	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	87/186 (47)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	2/19 (11)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	140/740 (19)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	13/77 (17)	n/a
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	22/75 (29)	39/158 (25)
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	19/82 (23)	14/81 (17)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	28/130 (22)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	53/134 (40)	n/a
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1/14 (7)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	62/206 (30)	35/104 (34)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	241/734 (33)	121/363 (33)	n/a

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegINF	TVR
Hb <8,5 g/dl									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	7/361 (2)	33/363 (9)
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	64/2034 (3)	n/a
ION-1	n/a	0/214 (0)	0/217 (0)	n/a	1/217 (0)	0/217 (0)	n/a	n/a	n/a
ION-3	0/215 (0)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
LONESTAR+n	0/20 (0)	0/19 (0)	n/a	0/21 (0)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
MIST	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	4/431 (1)	n/a
Neri 2006	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	4/186 (2)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	6/206 (3)	0/104 (0)	n/a
Neutropenia									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	68/361 (19)	51/363 (14)
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	589/2054 (29)	n/a
Napoli 2004	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	6/32 (19)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	3/19 (16)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	66/740 (9)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	16/77 (21)	n/a
Poi 2012	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	5/12 (42)	n/a
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	18/75 (24)	38/158 (24)
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	14/82 (17)	3/81 (4)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	23/130 (18)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	36/134 (27)	n/a
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1/14 (7)	n/a

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegINF	TVR
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	48/206 (23)	12/104 (12)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	185/734 (25)	77/363 (21)	n/a
Nudności									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	112/361 (31)	156/363 (43)
Ascione 2010	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	22/186 (12)	n/a
Fried 2002	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	130/451 (29)	n/a
Hezode 2014	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	20/78 (26)	n/a
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	810/2054 (39)	n/a
ION-1	n/a	24/214 (11)	29/217 (13)	n/a	37/217 (17)	32/217 (15)	n/a	n/a	n/a
ION-3	15/215 (7)	24/216 (11)	n/a	38/216 (18)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
LONESTAR+n	2/20 (10)	1/19 (5)	n/a	2/21 (10)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Manns 2001	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	220/511 (43)	n/a
Marcellin 2011	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	71/161 (44)
Neri 2006	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	18/186 (10)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	3/19 (16)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	281/740 (38)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	21/77 (27)	n/a
Poi 2012	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	6/12 (50)	n/a
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	22/75 (29)	104/158 (66)
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	33/82 (40)	39/81 (48)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	32/130 (25)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	24/134 (18)	n/a

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegIFN	TVR
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	6/14 (43)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	90/206 (44)	45/104 (43)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	334/734 (46)	153/363 (42)	n/a
Objawy grypopodobne									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	101/361 (28)	102/363 (28)
Hezode 2014	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	16/78 (21)	n/a
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	324/2054 (16)	n/a
Marcellin 2011	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	66/161 (41)
MIST	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	270/431 (63)	n/a
Neri 2006	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	140/186 (76)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	4/19 (21)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	135/740 (18)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	29/77 (38)	n/a
Pol 2012	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	4/12 (33)	n/a
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	32/75 (43)	87/158 (55)
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	43/82 (52)	32/81 (40)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	26/130 (20)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	35/134 (26)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	36/206 (17)	25/104 (24)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	174/734 (24)	93/363 (26)	n/a
Świąd									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	131/361 (36)	181/363 (50)

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegIFN	TVR
Ascione 2010	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	31/186 (17)	n/a
Fried 2002	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	101/451 (22)	n/a
Hezode 2014	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	26/78 (33)	n/a
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	345/2054 (17)	n/a
ION-1	n/a	11/214 (5)	8/217 (4)	n/a	22/217 (10)	20/217 (9)	n/a	n/a	n/a
ION-3	2/215 (1)	5/216 (2)	n/a	16/216 (7)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
LONESTAR+n	0/20 (0)	0/19 (0)	n/a	0/21 (0)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Manns 2001	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	148/511 (29)	n/a
Marcellin 2011	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	87/161 (54)
Napoli 2004	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	5/32 (16)	n/a
Neri 2006	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	3/186 (2)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	2/19 (11)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	342/740 (46)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	35/77 (45)	n/a
Pol 2012	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	3/12 (25)	n/a
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	17/75 (23)	88/158 (56)
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	29/82 (35)	41/81 (51)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	26/130 (20)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	36/134 (27)	n/a
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1/14 (7)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	38/206 (18)	16/104 (15)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	181/734 (25)	98/363 (27)	n/a

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegINF	TVR
Wysypka									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	88/361 (24)	133/363 (37)
Hezode 2014	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	25/78 (32)	n/a
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	515/2054 (25)	n/a
ION-1	n/a	16/214 (7)	16/217 (7)	n/a	21/217 (10)	27/217 (12)	n/a	n/a	n/a
ION-3	3/215 (1)	5/216 (2)	n/a	19/216 (9)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
LONESTAR+n	0/20 (0)	0/19 (0)	n/a	0/21 (0)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Manns 2001	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	123/511 (24)	n/a
Marcellin 2011	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	98/161 (61)
Napoli 2004	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	7/32 (22)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	4/19 (21)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	278/740 (38)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	18/77 (23)	n/a
Pol 2012	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	3/12 (25)	n/a
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	31/75 (41)	121/158 (77)
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	29/82 (35)	40/81 (49)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	42/130 (32)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	27/134 (20)	n/a
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	2/14 (14)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	15/206 (7)	6/104 (6)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	181/734 (25)	83/363 (23)	n/a

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegINF	TVR
Zawroty głowy									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	49/361 (14)	57/363 (16)
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	317/2054 (15)	n/a
ION-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
ION-3	6/215 (3)	9/216 (4)	n/a	13/216 (6)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
LONESTAR+n	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Manns 2001	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	107/511 (21)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	3/19 (16)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	71/740 (10)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	6/77 (8)	n/a
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	14/75 (19)	47/158 (30)
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	8/82 (10)	5/81 (6)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	9/130 (7)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	9/134 (7)	n/a
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	2/14 (14)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	30/206 (15)	16/104 (15)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	147/734 (20)	60/363 (17)	n/a
Zmęczenie									
ADVANCE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	206/361 (57)	207/363 (57)
Ascione 2010	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	109/186 (59)	n/a
Fried 2002	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	242/451 (54)	n/a
Hezode 2014	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	46/78 (59)	n/a

Badanie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV	BOC	PegInNF	TVR
IDEAL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1328/2054 (65)	n/a
ION-1	n/a	44/214 (21)	53/217 (24)	n/a	79/217 (36)	82/217 (38)	n/a	n/a	n/a
ION-3	45/215 (21)	49/216 (23)	n/a	75/216 (35)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
LONESTAR+n	0/20 (0)	1/19 (5)	n/a	1/21 (5)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Manns 2001	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	327/511 (64)	n/a
Marcellin 2011	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	61/161 (38)
Napoli 2004	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	18/32 (56)	n/a
Neri 2006	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	74/186 (40)	n/a
OPERA-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	8/19 (42)	n/a
OPTIMIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	366/740 (49)
PILLAR	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	37/77 (48)	n/a
Pol 2012	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	9/12 (75)	n/a
PROVE-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	57/75 (76)	143/158 (91)
PROVE-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	30/82 (37)	21/81 (26)
QUEST-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	53/130 (41)	n/a
QUEST-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	56/134 (42)	n/a
Rodriguez-Torres 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	8/14 (57)	n/a
SPRINT-1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	143/206 (69)	57/104 (55)	n/a
SPRINT-2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	405/734 (55)	217/363 (60)	n/a

Tabela 66.
Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Zdarzenie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]					
	H12	H24	H12+RBV	H24+RBV	BOC	TVR
AE ogółem						
ELECTRON	7/10 (70)	n/a	8/9 (89)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	134/134 (100)	n/a
ION-2	73/109 (67)	88/109 (81)	96/111 (86)	100/111 (90)	n/a	n/a
LONESTAR+e	7/19 (37)	n/a	12/21 (57)	n/a	n/a	n/a
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	112/115 (97)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	260/266 (98)
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	321/323 (99)	n/a
SIRIUS	n/a	67/77 (87)	66/77 (86)	n/a	n/a	n/a
AE stopnia 3/4						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	1/9 (11)	n/a	n/a	n/a
ION-2	2/109 (2)	10/109 (9)	3/111 (3)	8/111 (7)	n/a	n/a
LONESTAR +e	0/19 (0)	n/a	2/21 (10)	n/a	n/a	n/a
AE związane z leczeniem						
ELECTRON	5/10 (50)	n/a	8/9 (89)	n/a	n/a	n/a
ION-2	38/109 (35)	50/109 (46)	77/111 (69)	85/111 (77)	n/a	n/a
SAE						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	0/9 (0)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	18/134 (13)	n/a
ION-2	0/109 (0)	6/109 (6)	0/111 (0)	3/111 (3)	n/a	n/a
LONESTAR+e	1/19 (5)	n/a	1/21 (5)	n/a	n/a	n/a

Zdarzenie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]					
	H12	H24	H12+RBV	H24+RBV	BOC	TVR
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	6/115 (5)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	33/266 (12)
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	39/323 (12)	n/a
SIRIUS	n/a	8/77 (10)	3/77 (4)	n/a	n/a	n/a
Utrata AE						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	0/9 (0)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	23/134 (17)	n/a
ION-2	0/109 (0)	0/109 (0)	0/111 (0)	0/111 (0)	n/a	n/a
LONESTAR+e	0/19 (0)	n/a	0/21 (0)	n/a	n/a	n/a
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	11/115 (10)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	17/266 (6)
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	33/323 (10)	n/a
SIRIUS	n/a	0/77 (0)	0/77 (0)	n/a	n/a	n/a
Anemia						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	0/9 (0)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	67/134 (50)	n/a
ION-2	0/109 (0)	1/109 (1)	9/111 (8)	12/111 (11)	n/a	n/a
LONESTAR+e	0/19 (0)	n/a	6/21 (29)	n/a	n/a	n/a
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	30/115 (26)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	79/266 (30)
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	144/323 (45)	n/a
SIRIUS	n/a	1/77 (1)	1/77 (1)	n/a	n/a	n/a

Zdarzenie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]					
	H12	H24	H12+RBV	H24+RBV	BOC	TVR
Astenia						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	0/9 (0)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	28/134 (21)	n/a
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	51/266 (19)
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	68/323 (21)	n/a
SIRIUS	n/a	35/77 (45)	29/77 (38)	n/a	n/a	n/a
Bezsennaść						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	1/9 (11)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	29/134 (22)	n/a
ION-2	10/109 (9)	4/109 (4)	18/111 (16)	19/111 (17)	n/a	n/a
LONESTAR+e	0/19 (0)	n/a	0/21 (0)	n/a	n/a	n/a
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	33/115 (29)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	68/266 (26)
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	95/323 (29)	n/a
SIRIUS	n/a	13/77 (17)	7/77 (9)	n/a	n/a	n/a
Biegunka						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	0/9 (0)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	30/134 (22)	n/a
ION-2	7/109 (6)	9/109 (8)	5/111 (5)	17/111 (15)	n/a	n/a
LONESTAR+e	0/19 (0)	n/a	0/21 (0)	n/a	n/a	n/a
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	37/115 (32)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	66/266 (25)

Zdarzenie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]					
	H12	H24	H12+RBV	H24+RBV	BOC	TVR
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	74/323 (23)	n/a
SIRIUS	n/a	9/77 (12)	7/77 (9)	n/a	n/a	n/a
Ból głowy						
ELECTRON	3/10 (30)	n/a	2/9 (22)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	35/134 (26)	n/a
ION-2	28/109 (26)	25/109 (23)	26/111 (23)	35/111 (32)	n/a	n/a
LONESTAR+e	1/19 (5)	n/a	1/21 (5)	n/a	n/a	n/a
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	51/115 (44)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	112/266 (42)
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	129/323 (40)	n/a
SIRIUS	n/a	31/77 (40)	13/77 (17)	n/a	n/a	n/a
Ból mięśni						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	0/9 (0)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	25/134 (19)	n/a
ION-2	5/109 (5)	8/109 (7)	6/111 (5)	10/111 (9)	n/a	n/a
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	25/115 (22)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	45/266 (17)
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	79/323 (24)	n/a
SIRIUS	n/a	9/77 (12)	6/77 (8)	n/a	n/a	n/a
Ból stawów						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	2/9 (22)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	14/134 (10)	n/a

Zdarzenie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]					
	H12	H24	H12+RBV	H24+RBV	BOC	TVR
ION-2	7/109 (6)	7/109 (6)	13/111 (12)	17/111 (15)	n/a	n/a
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	14/115 (12)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	36/266 (14)
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	66/323 (20)	n/a
SIRIUS	n/a	12/77 (16)	0/77 (0)	n/a	n/a	n/a
Depresja						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	1/9 (11)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	19/134 (14)	n/a
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	13/115 (11)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	24/266 (9)
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	47/323 (15)	n/a
Gorączka						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	0/9 (0)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	17/134 (13)	n/a
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	16/115 (14)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	60/266 (23)
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	91/323 (28)	n/a
Hb <8,5 g/dl						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	0/9 (0)	n/a	n/a	n/a
ION-2	0/109 (0)	0/109 (0)	0/111 (0)	2/111 (2)	n/a	n/a
LONESTAR+e	0/19 (0)	n/a	2/21 (10)	n/a	n/a	n/a
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	28/266 (11)

Zdarzenie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]					
	H12	H24	H12+RBV	H24+RBV	BOC	TVR
SIRIUS	n/a	0/77 (0)	1/77 (1)	n/a	n/a	n/a
Neutropenia						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	0/9 (0)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	42/134 (31)	n/a
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	12/115 (10)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	38/266 (14)
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	46/323 (14)	n/a
Nudności						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	4/9 (44)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	51/134 (38)	n/a
ION-2	13/109 (12)	7/109 (6)	20/111 (18)	25/111 (23)	n/a	n/a
LONESTAR+e	0/19 (0)	n/a	4/21 (19)	n/a	n/a	n/a
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	41/115 (36)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	94/266 (35)
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	134/323 (41)	n/a
SIRIUS	n/a	8/77 (10)	8/77 (10)	n/a	n/a	n/a
Objawy grypopodobne						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	0/9 (0)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	34/134 (25)	n/a
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	29/115 (25)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	85/266 (32)
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	75/323 (23)	n/a

Zdarzenie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]					
	H12	H24	H12+RBV	H24+RBV	BOC	TVR
Świąd						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	0/9 (0)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	18/134 (13)	n/a
ION-2	5/109 (5)	2/109 (2)	10/111 (9)	10/111 (9)	n/a	n/a
LONESTAR+e	1/19 (5)	n/a	0/21 (0)	n/a	n/a	n/a
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	39/115 (34)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	138/266 (52)
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	61/323 (19)	n/a
SIRIUS	n/a	7/77 (9)	11/77 (14)	n/a	n/a	n/a
Wysypka						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	0/9 (0)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	30/134 (22)	n/a
ION-2	2/109 (2)	6/109 (6)	11/111 (10)	16/111 (14)	n/a	n/a
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	43/115 (37)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	99/266 (37)
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	49/323 (15)	n/a
Zawroty głowy						
ELECTRON	0/10 (0)	n/a	0/9 (0)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	17/134 (13)	n/a
ION-2	3/109 (3)	7/109 (6)	8/111 (7)	12/111 (11)	n/a	n/a
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	10/115 (9)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	19/266 (7)

Zdarzenie	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]					
	H12	H24	H12+RBV	H24+RBV	BOC	TVR
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	50/323 (15)	n/a
Zmęczenie						
ELECTRON	1/10 (10)	n/a	1/9 (11)	n/a	n/a	n/a
Flamm 2013	n/a	n/a	n/a	n/a	66/134 (49)	n/a
ION-2	23/109 (21)	26/109 (24)	45/111 (41)	50/111 (45)	n/a	n/a
LONESTAR+e	0/19 (0)	n/a	0/21 (0)	n/a	n/a	n/a
PROVE-3	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	77/115 (67)
REALIZE	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	145/266 (55)
RESPOND-2	n/a	n/a	n/a	n/a	179/323 (55)	n/a
SIRIUS	n/a	15/77 (19)	5/77 (6)	n/a	n/a	n/a

17.5.3. Szczegółowe wyniki metaanaliz dla analizy bezpieczeństwa

Tabela 67.
Wyniki metaanalizy w ocenie bezpieczeństwa u pacjentów uprzednio nieleczonych

Zdarzenie	Proporcja								
	H8	H8+RBV	H12	H12+RBV	H24	H24+RBV	PegINF	Boceprewir	Telaprewir
Przerwanie terapii z powodu AE	0,00 (2 RCT, N = 235)	0,005 [0,001; 0,02] (p = 0,822) I ² = 0% (2 RCT, N = 237)	0,004 [0,00003; 0,01] (p = 0,298) I ² = 17% (3 RCT, N = 449)	0,00 (1 RCT, N = 217)	0,02 [0,004; 0,04] (1 RCT, N = 217)	0,03 [0,01; 0,05] (1 RCT, N = 217)	0,06 [0,04; 0,10] (p < 0,001) I ² = 94% (18 RCT, N = 5301)	0,14 [0,12; 0,16] (p = 0,343) I ² = 0% (2 RCT, N = 940)	0,13 [0,09; 0,18] (p = 0,001) I ² = 79% (5 RCT, N = 1503)
AE ogółem	0,59 [0,37; 0,79] (p = 0,051) I ² = 74% (2 RCT, N = 235)	0,69 [0,50; 0,86] (p = 0,066) I ² = 70% (2 RCT, N = 237)	0,68 [0,54; 0,80] (p = 0,002) I ² = 85% (3 RCT, N = 449)	0,85 [0,80; 0,90] (1 RCT, N = 217)	0,82 [0,77; 0,87] (1 RCT, N = 217)	0,92 [0,88; 0,95] (1 RCT, N = 217)	0,97 [0,96; 0,98] (p = 0,017) I ² = 54% (11 RCT, N = 3524)	0,99 [0,99; 1,00] (p = 0,558) I ² = 0% (2 RCT, N = 940)	0,99 [0,98; 0,99] (p = 0,296) I ² = 17% (5 RCT, N = 1503)

Zdarzenie	Proporcja								
	H8	H8+RBV	H12	H12+RBV	H24	H24+RBV	PegINF	Boceprewir	Telaprewir
AE stopnia 3/4	0,01 [0,0004; 0,03] (p = 0,981) I ² = 0% (2 RCT, N = 235)	0,09 [0,001; 0,30] (p = 0,017) I ² = 82% (2 RCT, N = 237)	0,03 [0,01; 0,04] (p = 0,616) I ² = 0% (3 RCT, N = 449)	0,06 [0,04; 0,10] (1 RCT, N = 217)	0,10 [0,06; 0,14] (1 RCT, N = 217)	0,06 [0,03; 0,09] (1 RCT, N = 217)	0,23 [0,11; 0,37] (p < 0,001) I ² = 86% (4 RCT, N = 308)	n/a	0,46 [0,42; 0,50] (1 RCT, N = 740)
AE związane z leczeniem	0,4 [0,3; 0,4] (1 RCT, N = 215)	0,62 [0,55; 0,68] (1 RCT, N = 216)	0,46 [0,42; 0,51] (p = 0,179) I ² = 45% (2 RCT, N = 430)	0,70 [0,64; 0,76] (1 RCT, N = 217)	0,53 [0,46; 0,60] (1 RCT, N = 217)	0,78 [0,73; 0,84] (1 RCT, N = 217)	n/a	n/a	0,95 [0,94; 0,97] (1 RCT, N = 740)
Ciężkie AE	0,02 [0,004; 0,04] (p = 0,764) I ² = 0% (2 RCT, N = 235)	0,01 [0,00002; 0,02] (p = 0,114) I ² = 60% (2 RCT, N = 237)	0,02 [0,01; 0,03] (p = 0,116) I ² = 54% (3 RCT, N = 449)	0,03 [0,01; 0,06] (1 RCT, N = 217)	0,08 [0,05; 0,12] (1 RCT, N = 217)	0,03 [0,01; 0,06] (1 RCT, N = 217)	0,07 [0,04; 0,10] (p < 0,001) I ² = 89% (15 RCT, N = 4120)	0,10 [0,05; 0,15] (p = 0,032) I ² = 78% (2 RCT, N = 940)	0,11 [0,08; 0,14] (p = 0,028) I ² = 63% (5 RCT, N = 1503)
Zmęczenie	0,09 [0,0008; 0,38] (p = 0,002) I ² = 90% (2 RCT, N = 235)	0,20 [0,01; 0,54] (p = 0,001) I ² = 91% (2 RCT, N = 237)	0,21 [0,17; 0,25] (p = 0,163) I ² = 45% (3 RCT, N = 449)	0,36 [0,30; 0,43] (1 RCT, N = 217)	0,24 [0,19; 0,30] (1 RCT, N = 217)	0,38 [0,31; 0,44] (1 RCT, N = 217)	0,52 [0,47; 0,57] (p < 0,001) I ² = 90% (18 RCT, N = 4869)	0,62 [0,48; 0,75] (p < 0,001) I ² = 93% (2 RCT, N = 940)	0,53 [0,36; 0,71] (p < 0,001) I ² = 98% (5 RCT, N = 1503)
Ból głowy	0,14 [0,10; 0,18] (p = 0,765) I ² = 0% (2 RCT, N = 235)	0,24 [0,19; 0,30] (p = 0,307) I ² = 4% (2 RCT, N = 237)	0,14 [0,05; 0,26] (p = 0,001) I ² = 87% (3 RCT, N = 449)	0,23 [0,17; 0,28] (1 RCT, N = 217)	0,25 [0,19; 0,31] (1 RCT, N = 217)	0,30 [0,24; 0,36] (1 RCT, N = 217)	0,39 [0,33; 0,46] (p < 0,001) I ² = 94% (18 RCT, N = 4869)	0,46 [0,43; 0,49] (p = 0,901) I ² = 0% (2 RCT, N = 940)	0,42 [0,32; 0,52] (p < 0,001) I ² = 92% (5 RCT, N = 1503)
Ból mięśni	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0,24 [0,16; 0,34] (p < 0,001) I ² = 98% (17 RCT, N = 4857)	0,23 [0,20; 0,26] (p = 0,940) I ² = 0% (2 RCT, N = 940)	0,14 [0,10; 0,19] (p = 0,008) I ² = 75% (4 RCT, N = 1342)
Nudności	0,07 [0,04; 0,11] (p = 0,491) I ² = 0% (2 RCT, N = 235)	0,17 [0,12; 0,22] (p = 0,413) I ² = 0% (2 RCT, N = 237)	0,11 [0,08; 0,14] (p = 0,833) I ² = 0% (3 RCT, N = 449)	0,17 [0,12; 0,22] (1 RCT, N = 217)	0,13 [0,09; 0,18] (1 RCT, N = 217)	0,15 [0,10; 0,20] (1 RCT, N = 217)	0,26 [0,17; 0,36] (p < 0,001) I ² = 98% (17 RCT, N = 4837)	0,45 [0,42; 0,48] (p = 0,647) I ² = 0% (2 RCT, N = 940)	0,47 [0,38; 0,57] (p < 0,001) I ² = 91% (5 RCT, N = 1503)
Astenia	n/a	n/a	0,07 [0,04; 0,10] (1 RCT, N = 214)	0,11 [0,07; 0,15] (1 RCT, N = 217)	0,09 [0,06; 0,13] (1 RCT, N = 217)	0,12 [0,08; 0,17] (1 RCT, N = 217)	0,20 [0,12; 0,29] (p < 0,001) I ² = 97% (13 RCT, N = 4047)	0,16 [0,14; 0,18] (p = 0,058) I ² = 72% (2 RCT, N = 940)	0,27 [0,17; 0,38] (p < 0,001) I ² = 94% (4 RCT, N = 1345)

Zdarzenie	Proporcja								
	H8	H8+RBV	H12	H12+RBV	H24	H24+RBV	PegINF	Boceprewir	Telaprewir
Neutropenia	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0,21 [0,17; 0,25] (p < 0,001) I ² = 76% (13 RCT, N = 3457)	0,25 [0,22; 0,28] (p = 0,593) I ² = 0% (2 RCT, N = 940)	0,12 [0,06; 0,19] (p < 0,001) I ² = 91% (4 RCT, N = 1342)
Gorączka	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0,31 [0,26; 0,36] (p < 0,001) I ² = 91% (16 RCT, N = 4779)	0,32 [0,29; 0,35] (p = 0,467) I ² = 0% (2 RCT, N = 940)	0,23 [0,19; 0,28] (p = 0,013) I ² = 68% (5 RCT, N = 1503)
Bezsennaść	0,05 [0,02; 0,08] (p = 0,288) I ² = 11% (2 RCT, N = 235)	0,12 [0,08; 0,16] (p = 0,896) I ² = 0% (2 RCT, N = 237)	0,07 [0,05; 0,10] (p = 0,327) I ² = 11% (3 RCT, N = 449)	0,21 [0,16; 0,26] (1 RCT, N = 217)	0,12 [0,08; 0,17] (1 RCT, N = 217)	0,22 [0,16; 0,27] (1 RCT, N = 217)	0,30 [0,25; 0,35] (p < 0,001) I ² = 91% (18 RCT, N = 4869)	0,33 [0,30; 0,36] (p = 0,692) I ² = 0% (2 RCT, N = 940)	0,30 [0,20; 0,41] (p < 0,001) I ² = 94% (5 RCT, N = 1503)
Depresja	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0,16 [0,10; 0,22] (p < 0,001) I ² = 97% (16 RCT, N = 5024)	0,20 [0,18; 0,23] (p = 0,708) I ² = 0% (2 RCT, N = 940)	0,18 [0,11; 0,25] (p < 0,001) I ² = 91% (5 RCT, N = 1503)
Świąd	0,01 [0,0004; 0,03] (p = 0,981) I ² = 0% (2 RCT, N = 235)	0,07 [0,04; 0,10] (p = 0,128) I ² = 57% (2 RCT, N = 237)	0,04 [0,02; 0,06] (p = 0,240) I ² = 30% (3 RCT, N = 449)	0,10 [0,06; 0,15] (1 RCT, N = 217)	0,04 [0,02; 0,07] (1 RCT, N = 217)	0,09 [0,06; 0,13] (1 RCT, N = 217)	0,21 [0,16; 0,26] (p < 0,001) I ² = 93% (18 RCT, N = 4869)	0,22 [0,16; 0,28] (p = 0,060) I ² = 72% (2 RCT, N = 940)	0,49 [0,47; 0,52] (p = 0,140) I ² = 42% (5 RCT, N = 1503)
Ból stawów	0,04 [0,02; 0,07] (1 RCT, N = 215)	0,05 [0,03; 0,08] (1 RCT, N = 216)	0,07 [0,04; 0,11] (1 RCT, N = 216)	n/a	n/a	n/a	0,20 [0,13; 0,27] (p < 0,001) I ² = 97% (17 RCT, N = 4857)	0,19 [0,17; 0,22] (p = 0,799) I ² = 0% (2 RCT, N = 940)	0,13 [0,07; 0,21] (p < 0,001) I ² = 93% (4 RCT, N = 1342)
Biegunka	0,07 [0,04; 0,11] (p = 0,491) I ² = 0% (2 RCT, N = 235)	0,05 [0,03; 0,09] (p = 0,201) I ² = 39% (2 RCT, N = 237)	0,06 [0,02; 0,13] (p = 0,008) I ² = 79% (3 RCT, N = 449)	0,08 [0,05; 0,12] (1 RCT, N = 217)	0,11 [0,07; 0,16] (1 RCT, N = 217)	0,06 [0,04; 0,10] (1 RCT, N = 217)	0,18 [0,15; 0,21] (p < 0,001) I ² = 75% (14 RCT, N = 4188)	0,25 [0,22; 0,28] (p = 0,428) I ² = 0% (2 RCT, N = 940)	0,29 [0,19; 0,40] (p < 0,001) I ² = 95% (5 RCT, N = 1503)
Wysypka	0,01 [0,002; 0,03] (p = 0,881) I ² = 0% (2 RCT, N = 235)	0,05 [0,0006; 0,16] (p = 0,081) I ² = 67% (2 RCT, N = 237)	0,04 [0,01; 0,09] (p = 0,028) I ² = 72% (3 RCT, N = 449)	0,10 [0,06; 0,14] (1 RCT, N = 217)	0,07 [0,04; 0,11] (1 RCT, N = 217)	0,12 [0,08; 0,17] (1 RCT, N = 217)	0,25 [0,21; 0,28] (p < 0,001) I ² = 74% (15 RCT, N = 4046)	0,15 [0,03; 0,35] (p < 0,001) I ² = 97% (2 RCT, N = 940)	0,52 [0,38; 0,67] (p < 0,001) I ² = 96% (5 RCT, N = 1503)
Zawroty głowy	0,03 [0,01; 0,05] (1 RCT, N = 215)	0,06 [0,03; 0,10] (1 RCT, N = 216)	0,03 [0,01; 0,05] (1 RCT, N = 216)	n/a	n/a	n/a	0,14 [0,11; 0,17] (p < 0,001) I ² = 70% (12 RCT, N = 3924)	0,18 [0,13; 0,23] (p = 0,073) I ² = 69% (2 RCT, N = 940)	0,15 [0,08; 0,23] (p < 0,001) I ² = 93% (4 RCT, N = 1342)

Zdarzenie	Proporcja								
	H8	H8+RBV	H12	H12+RBV	H24	H24+RBV	PegINF	Boceprewir	Telaprewir
Objawy grypopodobne	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0,34 [0,23; 0,46] (p < 0,001) I ² = 98% (14 RCT, N = 4106)	0,21 [0,15; 0,27] (p = 0,055) I ² = 73% (2 RCT, N = 940)	0,36 [0,23; 0,50] (p < 0,001) I ² = 96% (5 RCT, N = 1503)
Anemia	0,01 [0,0004; 0,03] (p = 0,981) I ² = 0% (2 RCT, N = 235)	0,08 [0,05; 0,12] (p = 0,631) I ² = 0% (2 RCT, N = 237)	0,004 [0,00003; 0,01] (p = 0,298) I ² = 17% (3 RCT, N = 449)	0,12 [0,08; 0,16] (1 RCT, N = 217)	0,00 (1 RCT, N = 217)	0,10 [0,06; 0,15] (1 RCT, N = 217)	0,25 [0,20; 0,29] (p < 0,001) I ² = 82% (13 RCT, N = 3457)	0,50 [0,47; 0,54] (p = 0,151) I ² = 51% (2 RCT, N = 940)	0,40 [0,35; 0,46] (p = 0,003) I ² = 75% (5 RCT, N = 1503)
Hemoglobina <8,5 g/dl	0,00 (2 RCT, N = 235)	0,00 (1 RCT, N = 21)	0,00 (2 RCT, N = 233)	0,005 [0,004; 0,02] (1 RCT, N = 217)	0,00 (1 RCT, N = 217)	0,00 (1 RCT, N = 217)	0,02 [0,01; 0,03] (p = 0,007) I ² = 72% (5 RCT, N = 3116)	0,03 [0,01; 0,06] (1 RCT, N = 206)	0,09 [0,06; 0,12] (1 RCT, N = 363)

Tabela 68.
Wyniki metaanalizy w ocenie bezpieczeństwa u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Zdarzenie	Proporcja					
	H12	H12+RBV	H24	H24+RBV	Boceprewir	Telaprewir
Przerwanie terapii z powodu AE	0,00 (3 RCT, N = 138)	0,00 (4 RCT, N = 218)	0,00 (2 RCT, N = 186)	0,00 (1 RCT, N = 111)	0,13 [0,07; 0,21] (p = 0,045) I ² = 75% (2 RCT, N = 457)	0,07 [0,05; 0,10] (p = 0,271) I ² = 18% (2 RCT, N = 381)
AE ogółem	0,58 [0,38; 0,77] (p = 0,049) I ² = 67% (3 RCT, N = 138)	0,81 [0,70; 0,90] (p = 0,037) I ² = 65% (4 RCT, N = 218)	0,83 [0,77; 0,89] (p = 0,267) I ² = 19% (2 RCT, N = 186)	0,90 [0,84; 0,95] (1 RCT, N = 111)	1,00 [0,99; 1,00] (p = 0,386) I ² = 0% (2 RCT, N = 457)	0,98 [0,96; 0,99] (p = 0,752) I ² = 0% (2 RCT, N = 381)
AE stopnia 3/4	0,02 [0,001; 0,05] (p = 0,952) I ² = 0% (3 RCT, N = 138)	0,04 [0,01; 0,08] (p = 0,199) I ² = 38% (3 RCT, N = 141)	0,09 [0,04; 0,15] (1 RCT, N = 109)	0,07 [0,03; 0,13] (1 RCT, N = 111)	n/a	n/a
AE związane z leczeniem	0,36 [0,28; 0,45] (p = 0,346) I ² = 0% (2 RCT, N = 119)	0,71 [0,62; 0,79] (p = 0,247) I ² = 25% (2 RCT, N = 120)	0,46 [0,37; 0,55] (1 RCT, N = 109)	0,77 [0,68; 0,84] (1 RCT, N = 111)	n/a	n/a

Zdarzenie	Proporcja					
	H12	H12+RBV	H24	H24+RBV	Boceprewir	Telaprewir
Ciężkie AE	0,01 [0,00002; 0,03] (p = 0,167) I ² = 44% (3 RCT, N = 138)	0,02 [0,0001; 0,07] (p = 0,083) I ² = 55% (4 RCT, N = 218)	0,08 [0,04; 0,13] (p = 0,221) I ² = 33% (2 RCT, N = 186)	0,03 [0,003; 0,07] (1 RCT, N = 111)	0,13 [0,10; 0,16] (p = 0,661) I ² = 0% (2 RCT, N = 457)	0,09 [0,03; 0,17] (p = 0,027) I ² = 80% (2 RCT, N = 381)
Zmęczenie	0,10 [0,005; 0,30] (p = 0,011) I ² = 78% (3 RCT, N = 138)	0,13 [0,004; 0,38] (p = 0,000) I ² = 93% (4 RCT, N = 218)	0,22 [0,16; 0,28] (p = 0,492) I ² = 0% (2 RCT, N = 186)	0,45 [0,36; 0,54] (1 RCT, N = 111)	0,54 [0,49; 0,58] (p = 0,230) I ² = 30% (2 RCT, N = 457)	0,60 [0,48; 0,72] (p = 0,023) I ² = 81% (2 RCT, N = 381)
Ból głowy	0,20 [0,08; 0,36] (p = 0,086) I ² = 59% (3 RCT, N = 138)	0,19 [0,14; 0,25] (p = 0,181) I ² = 39% (4 RCT, N = 218)	0,30 [0,24; 0,37] (p = 0,012) I ² = 84% (2 RCT, N = 186)	0,32 [0,23; 0,41] (1 RCT, N = 111)	0,33 [0,21; 0,47] (p = 0,004) I ² = 88% (2 RCT, N = 457)	0,43 [0,38; 0,48] (p = 0,682) I ² = 0% (2 RCT, N = 381)
Ból mięśni	0,04 [0,01; 0,09] (p = 0,655) I ² = 0% (2 RCT, N = 119)	0,06 [0,03; 0,10] (p = 0,661) I ² = 0% (3 RCT, N = 197)	0,09 [0,05; 0,14] (p = 0,314) I ² = 2% (2 RCT, N = 186)	0,09 [0,04; 0,15] (1 RCT, N = 111)	0,23 [0,19; 0,27] (p = 0,181) I ² = 44% (2 RCT, N = 457)	0,18 [0,15; 0,22] (p = 0,262) I ² = 20% (2 RCT, N = 381)
Nudności	0,05 [0,0008; 0,16] (p = 0,079) I ² = 61% (3 RCT, N = 138)	0,18 [0,10; 0,27] (p = 0,095) I ² = 53% (4 RCT, N = 218)	0,08 [0,05; 0,13] (p = 0,330) I ² = 0% (2 RCT, N = 186)	0,23 [0,15; 0,31] (1 RCT, N = 111)	0,40 [0,36; 0,45] (p = 0,503) I ² = 0% (2 RCT, N = 457)	0,35 [0,31; 0,40] (p = 0,943) I ² = 0% (2 RCT, N = 381)
Astenia	0,00 (1 RCT, N = 10)	0,17 [0,000004; 0,64] (p = 0,004) I ² = 88% (2 RCT, N = 86)	0,45 [0,34; 0,57] (1 RCT, N = 77)	n/a	0,21 [0,17; 0,25] (p = 0,994) I ² = 0% (2 RCT, N = 457)	0,19 [0,15; 0,24] (1 RCT, N = 266)
Neutropenia	0,00 (1 RCT, N = 10)	0,00 (1 RCT, N = 9)	n/a	n/a	0,22 [0,08; 0,41] (p < 0,001) I ² = 93% (2 RCT, N = 457)	0,13 [0,10; 0,17] (p = 0,323) I ² = 0% (2 RCT, N = 381)
Gorączka	0,00 (1 RCT, N = 10)	0,00 (1 RCT, N = 9)	n/a	n/a	0,20 [0,07; 0,37] (p < 0,001) I ² = 93% (2 RCT, N = 457)	0,19 [0,11; 0,28] (p = 0,049) I ² = 74% (2 RCT, N = 381)

Zdarzenie	Proporcja					
	H12	H12+RBV	H24	H24+RBV	Boceprewir	Telaprewir
Bezsennaść	0,07 [0,03; 0,12] (p = 0,188) I ² = 40% (3 RCT, N = 138)	0,10 [0,04; 0,18] (p = 0,055) I ² = 61% (4 RCT, N = 218)	0,08 [0,05; 0,13] (p = 0,002) I ² = 89% (2 RCT, N = 186)	0,17 [0,11; 0,25] (1 RCT, N = 111)	0,26 [0,19; 0,34] (p = 0,088) I ² = 66% (2 RCT, N = 457)	0,27 [0,22; 0,31] (p = 0,516) I ² = 0% (2 RCT, N = 381)
Depresja	0,00 (1 RCT, N = 10)	0,11 [0,09; 0,42] (1 RCT, N = 9)	n/a	n/a	0,15 [0,11; 0,18] (p = 0,952) I ² = 0% (2 RCT, N = 457)	0,10 [0,07; 0,13] (p = 0,469) I ² = 0% (2 RCT, N = 381)
Świąd	0,05 [0,02; 0,09] (p = 0,819) I ² = 0% (3 RCT, N = 138)	0,08 [0,03; 0,15] (p = 0,088) I ² = 54% (4 RCT, N = 218)	0,04 [0,02; 0,08] (p = 0,027) I ² = 80% (2 RCT, N = 186)	0,09 [0,04; 0,15] (1 RCT, N = 111)	0,17 [0,14; 0,21] (p = 0,163) I ² = 49% (2 RCT, N = 457)	0,43 [0,26; 0,61] (p = 0,001) I ² = 91% (2 RCT, N = 381)
Ból stawów	0,06 [0,02; 0,11] (p = 0,492) I ² = 0% (2 RCT, N = 119)	0,08 [0,00004; 0,26] (p = 0,000) I ² = 90% (3 RCT, N = 197)	0,10 [0,06; 0,15] (p = 0,047) I ² = 75% (2 RCT, N = 186)	0,15 [0,09; 0,23] (1 RCT, N = 111)	0,16 [0,07; 0,26] (p = 0,008) I ² = 86% (2 RCT, N = 457)	0,13 [0,10; 0,17] (p = 0,755) I ² = 0% (2 RCT, N = 381)
Biegunka	0,05 [0,02; 0,09] (p = 0,403) I ² = 0% (3 RCT, N = 138)	0,06 [0,03; 0,09] (p = 0,305) I ² = 17% (4 RCT, N = 218)	0,10 [0,06; 0,15] (p = 0,433) I ² = 0% (2 RCT, N = 186)	0,15 [0,09; 0,23] (1 RCT, N = 111)	0,23 [0,19; 0,27] (p = 0,926) I ² = 0% (2 RCT, N = 457)	0,27 [0,23; 0,32] (p = 0,140) I ² = 54% (2 RCT, N = 381)
Wysypka	0,02 [0,0007; 0,05] (p = 0,987) I ² = 0% (2 RCT, N = 119)	0,09 [0,05; 0,15] (p = 0,328) I ² = 0% (2 RCT, N = 120)	0,06 [0,02; 0,11] (1 RCT, N = 109)	0,14 [0,08; 0,22] (1 RCT, N = 111)	0,18 [0,12; 0,26] (p = 0,068) I ² = 70% (2 RCT, N = 457)	0,37 [0,33; 0,42] (p = 0,965) I ² = 0% (2 RCT, N = 381)
Zawroty głowy	0,03 [0,004; 0,07] (p = 0,873) I ² = 0% (2 RCT, N = 119)	0,07 [0,03; 0,12] (p = 0,485) I ² = 0% (2 RCT, N = 120)	0,06 [0,02; 0,12] (1 RCT, N = 109)	0,11 [0,06; 0,17] (1 RCT, N = 111)	0,15 [0,12; 0,18] (p = 0,464) I ² = 0% (2 RCT, N = 457)	0,08 [0,05; 0,11] (p = 0,567) I ² = 0% (2 RCT, N = 381)
Choroby grypopodobne	0,00 (1 RCT, N = 10)	0,00 (1 RCT, N = 9)	n/a	n/a	0,24 [0,20; 0,28] (p = 0,609) I ² = 0% (2 RCT, N = 457)	0,30 [0,25; 0,35] (p = 0,190) I ² = 42% (2 RCT, N = 381)
Anemia	0,00 (3 RCT, N = 138)	0,08 [0,01; 0,19] (p = 0,003) I ² = 79% (4 RCT, N = 218)	0,01 [0,001; 0,04] (p = 0,769) I ² = 0% (2 RCT, N = 186)	0,11 [0,06; 0,17] (1 RCT, N = 111)	0,46 [0,42; 0,51] (p = 0,291) I ² = 10% (2 RCT, N = 457)	0,29 [0,24; 0,33] (p = 0,486) I ² = 0% (2 RCT, N = 381)

Zdarzenie	Proporcja					
	H12	H12+RBV	H24	H24+RBV	Boceprewir	Telaprewir
Hemoglobina <8,5 g/dl	0,00 (3 RCT, N = 138)	0,02 [0,00; 0,06] (p = 0,082) I ² = 55% (4 RCT, N = 218)	0,00 (2 RCT, N = 186)	0,02 [0,0003; 0,05] (1 RCT, N = 111)	n/a	0,11 [0,07; 0,15] (1 RCT, N = 266)

17.6. Badania w toku

Tabela 69.
Badania w toku oceniające preparat Harvoni w leczeniu WZW-C

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
Clinicaltrials.gov					
NCT02347345 / <i>The Immunologic Effects of HCV Therapy With Fixed Dose Combination Ledipasvir/Sofosbuvir (HARVONI) in HCV Genotype 1 Chronically Mono-infected Active and Former IDUs.</i>	Typ: nRCT Etap: Rekrutacja pacjentów	Dorośli pacjenci z WZW-C, w wieku 18–55 lat, wcześniej nieleczeni z GT1 HCV.	24	Harvoni 12 tyg.	01.2015 / 03.2017 Rockefeller University & NIDA
NCT02073656 / <i>A Phase 3, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Co-infection</i>	Typ: nRCT Etap: W toku, zakończona rekrutacja pacjentów	Dorośli pacjenci z WZW-C, z GT1 lub 4, koinfekcją HIV. Poziom HCV RNA na etapie skriningu $\geq 10\ 000$ IU/ml	300	Harvoni 12 tyg. / Harvoni 24 tyg.	01.2014 / 06.2016 Gilead Sciences
NCT02301936 / <i>An Open-Label Study of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 or 24 Weeks in Genotype 1 or 4 HCV Infected Subjects With Sickle Cell Disease</i>	Typ: nRCT Etap: W toku, rekrutacja pacjentów jeszcze nie rozpoczęta	Dorośli pacjenci z WZW-C, GT 1 lub 4 z anemią sierpowatą. Poziom HCV RNA na etapie skriningu $\geq 1\ 000$ IU/ml.	25	Harvoni 12 tyg. / Harvoni 24 tyg.	12.2014 / 03.2016 Gilead Sciences
NCT02226549 / <i>A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Vedoprevir With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection and Cirrhosis</i>	Typ: RCT Etap: Zakończone, nieopublikowane	Dorośli pacjenci z WZW-C, GT1. Wcześniej leczeni (≥ 4 tyg. PR) nie osiągający SVR. Z wyrównaną marskością wątroby.	47	Harvoni + Vedoprevir 8 tyg./ Harvoni + Vedoprevir+ Rybawiryne 8 tyg.	07.2014 / 01.2015 Gilead Sciences

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
NCT02350569 / <i>A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination Administered in Patients Infected With Chronic HCV for Use in the Peri-Operative Liver Transplantation Setting</i>	Typ: nRCT Etap: W toku, rekrutacja pacjentów jeszcze nie rozpoczęta	Dorośli pacjenci z WZW-C, GT 1 lub 4, wykrywalny poziom HCV RNA na etapie skriningu, oczekujący na transplantację wątroby.	25	Harvoni	01.2015/ 02.2016 Gilead Sciences

17.7. Formularze do oceny wiarygodności badań

Tabela 70.
Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
		Suma	

17.8. Formularze do ekstrakcji danych

Tabela 71.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych w badaniach z grupą kontrolną

Badanie	Faza badania	Populacja	Porównanie	Punkt końcowy	Obserwacja	Interwencja		Kontrola		p
						n	N	n	N	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 72.
Formularz do ekstrakcji danych w badaniach bez grupy kontrolnej

Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)		
			Interwencja schemat 1	Interwencja schemat 2	Interwencja schemat 3
Punkt końcowy					

17.9. Badania wykluczone z analizy klinicznej na etapie analizy pełnych tekstów

17.9.1. Zapytanie kliniczne I (skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Harvoni)

Tabela 73.
Badania wykluczone na etapie pełnych tekstów odnalezione w wyniku przeszukania systematycznego

Lp.	Badanie [Ref.]	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Ref.
1.	Wyles 2014	Interwencja	Ledipaswir stosowany w monoterapii	[254]
2.	Koff 2014	Typ publikacji	Opracowanie wtórne	[255]

17.9.2. Zapytanie kliniczne II (skuteczność i bezpieczeństwo terapii standardowej)

Tabela 74.
Badania wykluczone na etapie pełnych tekstów odnalezione w wyniku przeszukania systematycznego

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Ref.
1.	Derbala 2005	Populacja	Pacjenci z istotną klinicznie chorobą współistniejącą - schistosomatozą	[256]
2.	Derbala 2006	Populacja	Pacjenci z istotną klinicznie chorobą współistniejącą - schistosomatozą	[257]
3.	Iwasaki 2014	Populacja	Populacja azjatycka	[258]
4.	Izumi 2004	Populacja	Populacja azjatycka	[259]
5.	Kawaoka 2009	Populacja	Populacja azjatycka	[260]
6.	Lee 2005	Populacja	Populacja azjatycka	[261]
7.	Miyase 2012	Populacja	Populacja azjatycka	[262]
8.	Su 2014	Populacja	Populacja azjatycka	[263]
9.	Tsubota 2005	Populacja	Populacja azjatycka	[264]
10.	Umemura 2014	Populacja	Populacja azjatycka	[265]

11.	Dore 2014 (COMMAND)	Populacja	Pacjenci z GT 2 i 3 HCV	[266]
12.	Lawitz 2013a (FISSION)	Populacja	Pacjenci z GT 2 i 3 HCV	[267]
13.	Kamal 2011	Populacja	Pacjenci z GT 4	[268]
14.	Nevens 2010	Populacja	1–6, brak osobnych wyników dla pacjentów z GT-1	[269]
15.	Gad 2008	Populacja	Pacjenci z GT 4	[270]
16.	Forns 2014	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	[159]
17.	Zeuzem 2014	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	[271]
18.	Flamm 2013	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	[222]
19.	McHutchion 2010	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	[217]
20.	Scotoo 2008	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	[248]
21.	Zeuzem 2011	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	[218]
22.	Bacon 2011	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	[223]
23.	Alfaleh 2004	Interwencja	PegINFα2b + RBV w dawce niezarejestrowanej (100µg/tydz.)	[272]
24.	Bruno 2004	Interwencja	Niezgodna dawka, PegINFα2b w dawce 80 lub 100µg przez 8 tygodni, następnie 50µg przez kolejne 40 tygodni	[273]
25.	Bruno 2005	Interwencja	Niezgodna dawka interwencji (PegINFα2b w dawce 1,0µg/kg mc.)	[274]
26.	Bruno 2007	Interwencja	Niezgodna dawka interwencji (PegINFα2b w dawce 1,0µg/kg mc.)	[275]
27.	Di Bisceglie 2014	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[276]
28.	Feng 2014	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[277]
29.	Ferenci 2009	Interwencja	Niezgodna dawka kointerwencji- Rybawiryna w dawce 400 lub 800 mg/dzień	[278]
30.	Fernandez-Rodriguez 2014	Interwencja	Niezgodna ko interwencja (epoetynaβ)	[279]
31.	Forestier 2011	Interwencja	Za krótki czas trwania terapii (14 dni)	[280]
32.	Hotho 2013	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[281]
33.	Jacobson 2013	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[252]
34.	Krawitt 2006	Interwencja	PegINFα2b + RBV w dawce niezarejestrowanej (50–150µg/tydz.)	[282]
35.	Larrey 2012	Interwencja	Interwencja stosowana niezgodnie z zarejestrowanym schematem (PegINFα2a + RBV; czas terapii 4 tygodnie)	[283]
36.	Lindh 2013	Interwencja	Nie podano czasu trwania terapii	[284]
37.	Marcellin 2011	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[285]
38.	Meyer 2012	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[286]
39.	Rodriguez-Torres 2010	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[287]
40.	Roffi 2008	Interwencja	Dawka niezgodna z zarejestrowaną (PegINFα2b + RBV w dawce 1 µg/kg m.c/tydz.)	[288]
41.	Saibara 2014	Interwencja	PegINFα2a w monoterapii	[289]
42.	Scherzer 2011	Interwencja	Niezgodna ko interwencja (RBV w dawce 400 mg)	[290]

43.	Sherman 2011	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[291]
44.	Silva 2006 (COMPARE)	Interwencja	Stosowana niezgodnie z zarejestrowanym schematem leczenia (terapia skojarzona pegIFNa2 + RBV stosowana przez 12 tyg.)	[292]
45.	Su kowski 2013	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[293]
46.	Wagner 2011	Interwencja	Za krótki czas trwania terapii (8 dni)	[294]
47.	Wyles 2014	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	[254]
48.	Andrulli 2008	Komparator	PegINFa2a + RBV vs PegINFa2a w monoterapii	[295]
49.	Benhamou 2013	Komparator	Stosowany niezgodnie z zarejestrowanym schematem (TPV w GT4)	[296]
50.	Berg 2006	Komparator	PegINFa2a + RBV stosowany przez 48 tyg. vs PegINFa2a + RBV stosowany przez 72 tyg.	[297]
51.	Bronowicki 2014	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Asunaprewir)	[298]
52.	Bruno 2004	Komparator	Niezgodna dawka (PegINFa2b w dawce 1µg/kg m.c.)	[299]
53.	Buti 2010	Komparator	PegINFa2a vs PegINFa2a	[300]
54.	Buti 2013	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Alisporivir)	[301]
55.	Chevaliez 2011	Komparator	PegINFa2a vs PegINFa2a	[302]
56.	Dalgard 2008	Komparator	PegINFa2b + RBV stosowany przez 14 tyg	[303]
57.	De Meyer 2014	Komparator	Komparator niezgodny z zarejestrowanym (Telaprewir u pacjentów z HCV GT-4)	[304]
58.	Di Bisceglie 2007	Komparator	Stosowany niezgodnie z zarejestrowanym schematem leczenia (PegINFa + RBV stosowany przez 12 tygodni u pacjentów z HCV, GT-1)	[305]
59.	Everson 2014 (DAUPHINE)	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Danoprewir/Ritonawir)	[306]
60.	Fabris 2013	Komparator	Porównanie PegINFa2b + RBV vs. PegINFa2b + RBV	[307]
61.	Ferenci 2014	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Faldaprevir)	[308]
62.	Foster 2011	Komparator	Stosowany niezgodnie z zarejestrowanym schematem (TPV w GT2/3)	[309]
63.	Francioso 2014	Komparator	PegINFa2a/b vs. PegINFa2a/b	[310]
64.	Hadziyannis 2004	Komparator	PegINFa2a + RBV stosowany przez 24 tyg. vs PegINFa2a+ RBV stosowany przez 48 tyg.	[311]
65.	Helbing 2006	Komparator	PegINFa2a + RBV w standardowej dawce vs PegINFa2a + RBV w dawce niezarejestrowanej	[312]
66.	Jensen 2009	Komparator	PegINFa2a + RBV stosowany przez 24 tyg. vs PegINFa2a+ RBV stosowany przez 48 tyg. vs PegINFa2a + RBV stosowany przez 72 tyg	[313]
67.	Lagging 2008	Komparator	PegINFa2a + RBV stosowany przez 12 tyg.	[314]
68.	Lawitz 2013a	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Vaniprewir)	[315]
69.	Lindh 2011	Komparator	PegINFa2a + R 12 tyg. vs. PegINFa2a + R 24 tyg.	[316]
70.	Mangia 2008	Komparator	PegINFa2a/b + RBV stosowany przez 48 tyg. vs PegINFa2a/b stosowany przez 24–72 tyg.	[317]
71.	Manns 2011	Komparator	(PegINFa2b w dawce 1,0µg/kg mc.)	[318]
72.	Manns 2012 (OPERA-1)	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Vaniprewir)	[196]

73.	Marcellin 2013 (ATLAS)	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Danoprevir)	[319]
74.	Muir 2014	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Interferon λ)	[320]
75.	Nelson 2012	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Balapiravir)	[321]
76.	Pearlman 2007	Komparator	PegINFa2b + RBV stosowany przez 48 tyg. vs PegINFa2b + RBV stosowany przez 72 tyg	[322]
77.	Pianko 2012	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (AlbInterferon)	[323]
78.	Pockros 2013 (JUMP-C)	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Mercitabine)	[324]
79.	Rodriguez-Torres 2014	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Filibuvir)	[325]
80.	Rodriguez-Torres 2014 (FITNESS)	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Filibuvir)	[326]
81.	Rotman 2014	Komparator	Niezgodne porównanie (PegINFa2a \pm RBV vs. PegINFa2a + RBV)	[327]
82.	Sanchez-Tapias 2006	Komparator	PegINFa2a + RBV stosowany przez 48 tyg. vs PegINFa2a + RBV stosowany przez 72 tyg.	[328]
83.	Shiffmann 2007	Komparator	PegINFa2a + RBV stosowany przez 16 tyg.	[329]
84.	Shoeb 2014	Komparator	PegINFa2a + RBV vs. PegINFa2a + RBV	[330]
85.	Sjogren 2007	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Consensus Interferon)	[331]
86.	Sood 2014	Komparator	PegINFa2a/b + RBV 48 tyg. vs PegINFa2a/b + RBV 36 tyg.	[332]
87.	Su kowski 2013 (SILEN-C1)	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Faldaprevir)	[333]
88.	Tatum 2014	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Beclabuvir)	[334]
89.	Wedemeyer 2013 (PROPEL)	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (Mercitabine)	[335]
90.	Yu 2007	Komparator	PegINFa2a + RBV stosowany przez 16 tyg.	[336]
91.	Zeuzem 2004	Komparator	PegINFa2a + RBV stosowany przez 24 tyg. vs PegINFa2a + RBV stosowany przez 48 tyg.	[337]
92.	Escudero 2008	Metodyka	Badanie nierandomizowane	[338]
93.	Hofman 2006	Metodyka	Badanie nierandomizowane	[339]
94.	Meieron 2010	Metodyka	Badanie nierandomizowane	[340]
95.	Peiro 2007	Metodyka	Badanie nierandomizowane	[341]
96.	Rodriguez-Torres 2009	Metodyka	Badanie nierandomizowane	[342]
97.	Witthoeft 2010	Metodyka	Badanie nierandomizowane	[343]
98.	Aljumah 2013	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[344]
99.	Bota 2013	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[345]
100.	Chen 2012	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[346]
101.	Chou 2008	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[347]
102.	Chou 2012	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[348]
103.	Chou 2013	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[349]
104.	Cooper 2013	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[350]

105.	Coppola 2014	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[351]
106.	Cure 2012	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[352]
107.	Dang 2012	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[353]
108.	De Compardi 2008	Typ publ kacji	Analiza kosztowa	[354]
109.	Druyts 2012	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[355]
110.	Druyts 2014	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[356]
111.	El Wakil 2008	Typ publ kacji	Abstrakt	[357]
112.	Flori 2013	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[358]
113.	Góralczyk 2013	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[359]
114.	Grieve 2006	Typ publ kacji	Analiza kosztowa	[360]
115.	Gu 2012	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[361]
116.	Hauser 2014a	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[362]
117.	Hauser 2014b	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[363]
118.	Horsmans 2008	Typ publ kacji	Abstrakt	[364]
119.	Ishida 2004	Typ publ kacji	Analiza kosztowa	[365]
120.	Katz 2012	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[366]
121.	Kershenobich 2010	Typ publ kacji	List do redakcji	[367]
122.	Koff 2014	Typ publ kacji	Przegląd niesystematyczny	[255]
123.	Kolakowska 2008	Typ publ kacji	Publikacja w formie materiału konferencyjnego	[368]
124.	Koretz 2013	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[369]
125.	Lanini 2014	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[370]
126.	Lin 2006	Typ publ kacji	Analiza kosztowa	[371]
127.	Liu 2014	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[372]
128.	Magni 2009	Typ publ kacji	Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego	[373]
129.	Mangia 2005	Typ publ kacji	Abstrakt	[374]
130.	Manns 2012	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa, brak ocenianych punktów końcowych	[375]
131.	Melia 2011	Typ publ kacji	Publ kacja dodatkowa do badania IDEAL, brak dodatkowych punktów końcowych	[376]
132.	Moghaddam 2011	Typ publ kacji	Publ kacja dodatkowa	[377]
133.	Orlewska 2004	Typ publ kacji	Analiza kosztowa	[378]
134.	Park 2013	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[379]
135.	Pearlman 2010	Typ publ kacji	List do redakcji	[380]
136.	Qin 2012	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[381]
137.	Rangnekar 2013	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[382]
138.	Romero-Gomez 2013	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[383]
139.	Shepherd 2004	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[384]
140.	Siebert 2009	Typ publ kacji	Analiza kosztowa	[385]

141.	Sinha 2004	Typ publ kacji	Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego	[386]
142.	Sitole 2013	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[387]
143.	Su kowski 2013	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa , brak ocenianych punktów końcowych	[388]
144.	Sun 2012	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[389]
145.	Tatum 2012	Typ publ kacji	Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego	[390]
146.	Thomson 2010	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne dwóch badań, wyniki raportowane łącznie	[391]
147.	Thorlund 2014	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[392]
148.	Toyoda 2009	Typ publ kacji	Artykuł poglądowy	[393]
149.	Wang 2014	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[394]
150.	Wong 2003	Typ publ kacji	Analiza kosztowa	[395]
151.	Yang 2013	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[396]
152.	Yang 2013	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[397]
153.	Yee 2014	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[398]
154.	Zhao 2008	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[399]
155.	Zhao 2010	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne	[400]
156.	Poordad 2012	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa do badania RESPOND-2	[152]
157.	Bruno 2012	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa do badania RESPOND-2	[401]
158.	Pol 2013	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa do badania REALIZE	[402]
159.	Anderson 2014	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych	[403]
160.	Bru jne 2012	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych	[404]
161.	Gardner 2014	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych	[405]
162.	Marcellin 2013 b	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych	[406]
163.	Scott 2014	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych	[407]
164.	Sporea 2006	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych	[408]
165.	Stepanova 2014	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych	[409]
166.	Terrault 2011	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych	[410]
167.	Tong 2014	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych	[411]

17.9.3. Zapytanie kliniczne III (skuteczność i bezpieczeństwo terapii standardowej)

Tabela 75.

Badania wykluczone na etapie pełnych tekstów odnalezione w wyniku przeszukania systematycznego

Lp.	Badanie [Ref.]	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
168.	Tamori 2005 [412]	Populacja	Populacja azjatycka
169.	Atsukawa 2014 [413]	Populacja	Populacja azjatycka
170.	Suzuki 2013 [414]	Populacja	Populacja azjatycka
171.	Umemura 2014 [415]	Populacja	Populacja azjatycka

172.	Akuta 2013 [416]	Populacja	Populacja azjatycka
173.	Sulkowski 2013 [417]	Populacja	Badanie obejmujące pacjentów z koinfekcją HIV/HCV
174.	Pearlman 2014 [418]	Populacja	Badanie obejmujące pacjentów z niskim wyjściowym poziomem wirerii
175.	DiBisceglie 2013 [419]	Interwencja	Telaprewir stosowany w skojarzeniu z VX-222
176.	Manns 2014 [420]	Komparator	Niezgodny komparator (Grazoprewir)
177.	Vierling 2013 [421]	Metodyka	Kontynuacja badań RCT II fazy, uwzględniająca wyłącznie pacjentów przyjmujących boceprewir
178.	Vierling 2011 [422]	Metodyka	Kontynuacja badań RCT II fazy, uwzględniająca wyłącznie pacjentów przyjmujących boceprewir
179.	Ralston 2010 [423]	Metodyka	Kontynuacja badań RCT II fazy, uwzględniająca wyłącznie pacjentów przyjmujących boceprewir
180.	SHERMAN 2011 (ILLUMINATE) [424]	Metodyka	Niewłaściwy moment randomizacji
181.	Charlton 2011 [425]	Typ publ kacji	Komentarz
182.	Meyer 2012 [426]	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa do badania REALIZE, brak dodatkowych punktów końcowych
183.	Marcellin 2010 [427]	Typ publ kacji	Abstrakt
184.	Davitkov 2014 [428]	Typ publ kacji	Abstrakt
185.	Lim 2011 [429]	Typ publ kacji	Komentarz
186.	Benhamou 2010 [430]	Typ publ kacji	Abstrakt
187.	Sievert 2013 [431]	Typ publ kacji	Abstrakt
188.	Reesink 2009 [432]	Typ publ kacji	Komentarz do badań PROVE-1 i PROVE-2, brak dodatkowych punktów końcowych
189.	Brochot 2014 [433]	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne
190.	Druyts 2014 [434]	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne
191.	A brecht 2011 [435]	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa do badania SPRINT-1 (Brak dodatkowych punktów końcowych)
192.	Asselah 2011 [436]	Typ publ kacji	Komentarz
193.	Bognar 2011 [437]	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa do badania SPRINT-2 (Brak dodatkowych punktów końcowych)
194.	Bognar 2011 [438]	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa do badań SPRINT-2 i RESPOND-2, brak dodatkowych punktów końcowych
195.	Bognar 2011 [439]	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa do badań SPRINT-2 i RESPOND-2, brak dodatkowych punktów końcowych
196.	Diels 2011 [440]	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne
197.	Dignass 2011 [441]	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne
198.	Flamm 2011 [442]	Typ publ kacji	Materiał konferencyjny (dodatkowy do badania Flamm 2013)
199.	Jurchis 2011 [443]	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne
200.	Mallolas 2012 [444]	Typ publ kacji	Abstrakt konferencyjny
201.	Perlman 2012 [445]	Typ publ kacji	Abstrakt
202.	Pol 2012 [446]	Typ publ kacji	Abstrakt
203.	Poordad 2012 [447]	Typ publ kacji	Abstrakt

204.	Poordad 2012 [448]	Typ publikacji	Abstrakt
205.	Poordad 2012 [449]	Typ publikacji	Abstrakt
206.	Sulkowski 2011 [450]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania SPRINT-2, brak dodatkowych punktów końcowych
207.	Foote 2011 [451]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
208.	Tungol 2011 [452]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
209.	Sitole 2013 [453]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
210.	Park 2014 [454]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
211.	Lee 2012 [455]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
212.	Lanini 2014 [456]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
213.	Kieran 2013 [457]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
214.	Cure 2012 [458]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
215.	Chou 2012 [459]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
216.	Coppola 2014 [460]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
217.	Cooper 2013 [461]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
218.	Cooper 2012 [462]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
219.	Chang 2012 [463]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
220.	Bota 2014 [251]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
221.	Foster 2014 [464]	Inne	Brak ocenianych punktów końcowych

17.10. Zalecenia wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 76.
Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C

Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV 2014			
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej			
Utrzymywanie się HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy w surowicy, tkance wątrobowej lub komórkach jednojądrzastych			
Terapia HCV GT1			
Zalecane schematy	BOC/TVR/SBV/SMV/DTV+PR	Terapie bez interferonu: SBV+SMV±R SBV+DTV±R SBV+R	
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	<p><u>SBV+PR:</u></p> <p>a) Terapia podstawowa</p> <p>b) Pacjenci nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej</p>	<p><u>SBV+SMV±R:</u></p> <p>a) Całkowity lub częściowy brak odpowiedzi na terapię trój/dwulekową,</p> <p>b) Marskość wątroby lub niewyrównana funkcja wątroby,</p> <p>c) Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN</p>
	24 tyg.	<p><u>TVR+PR:</u></p> <p>a) Pacjenci wcześniej nieleczeni lub z nawrotem po leczeniu dwulekowym z niewykrywalnym HCV RNA w 4. i 12. tyg.^a</p>	<p><u>SBV+DTV±R:</u></p> <p>a) Całkowity lub częściowy brak odpowiedzi na terapię trój/dwulekową,</p> <p>b) Marskość wątroby lub niewyrównana funkcja wątroby,</p> <p>c) Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN</p>
		<p><u>SMV+PR:</u></p> <p>a) Terapia podstawowa^b</p> <p>b) Pacjenci nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej</p>	
		<p><u>DTV+PR:</u></p> <p>a) Pacjenci wcześniej nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej</p> <p>b) Jeżeli HCV RNA < 25 IU/ml w 4. tyg. i niewykrywalne w 10. tyg., to przez kolejne 12 tyg. pacjent otrzymuje PegIFNα+RBV</p> <p>c) Jeżeli HCV RNA ≥ 25 IU/ml w 4. tyg. i w 10. tyg. wykrywalne, to terapia trójlekowa jest kontynuowana do 24 tyg.</p>	
28 tyg.	<p><u>BOC+PR</u></p> <p>a) Pacjenci wcześniej nieleczeni z niewykrywalnym HCV RNA w surowicy w 8. i 24. tyg. leczenia^c</p>	-	

Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV 2014

- 48 tyg.**
- BOC+PR:
 a) Jeżeli wiremia stwierdzona w 8 tyg. staje się niewykrywalna w 24 tyg.^d
 b) Pacjenci nieleczeni lub z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej
- TVR+PR
 a) podstawowa terapia^e
 b) pacjenci nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej

Przerwanie terapii

- Terapia trójlekowa z BOC:
 a) w 8 tyg. HCV RNA wynosi ≥ 1000 IU/mL
 b) w 12 tyg. HCV RNA wynosi ≥ 100 IU/mL
 c) w 24 tyg. HCV RNA jest wykrywalne

- Terapia trójlekowa z TVR:
 a) w 4 lub 12 tyg. HCV RNA wynosi ≥ 1000 IU/mL
 b) wiremia wykrywalna w 24 lub 36 tyg.

- Terapia trójlekowa z SMV:
 a) w 4 lub 12 tyg. HCV RNA wykrywalne

Terapia HCV GT2-3

Zalecane schematy	PR	SBV+PR	SBV+R	SBV+DTV±R
12	-	a) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej PR (z nawrotem, całkowitym lub częściowym brakiem odpowiedzi) b) Pacjenci z marskością	GT2 a) Pacjenci z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu	-
20	-	-	GT2 a) Pacjenci z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu oraz marskością	-
16	a) Pacjenci nieleczeni, z niską wyjściową wiremią (<400 tys. IU/ml) niewykrywalną po 4 tyg. terapii	-	-	-
24	a) Pacjenci nieleczeni	-	GT3 a) Pacjenci wcześniej nieleczeni, z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu	GT3 a) Pacjenci po niepowodzeniu terapii trójlekowej (lub dwulekowej z SBV) z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu

Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV 2014			
Przerwanie terapii	Jeżeli po 12 tyg. terapii wiremia w surowicy nie zmniejszyła się co najmniej 100-krotnie	- - -	
Terapia HCV GT4			
Zalecane schematy	SBV/SMV/DTV+PR	Terapie bez interferonu: SBV+SMV±R SBV+DTV±R SBV+R	
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	<p><u>SBV+PR:</u> a) Terapia podstawowa b) Pacjenci nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej</p>	<p>SBV+SMV±R a) Całkowity lub częściowy brak odpowiedzi na terapię trój/dwulekową, b) Marskość wątroby lub niewyrównana funkcja wątroby, c) Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN</p>
	24 tyg.	<p><u>SMV+PR:</u> a) Terapia podstawowa^b b) Pacjenci nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej</p>	<p><u>SBV+DTV±R</u> a) Całkowity lub częściowy brak odpowiedzi na terapię trój/dwulekową, b) Marskość wątroby lub niewyrównana funkcja wątroby, c) Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN</p>
		<p><u>DTV+PR:</u> a) Pacjenci wcześniej nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej b) Jeżeli HCV RNA < 25 IU/ml w 4. tyg. i niewykrywalne w 10. tyg., to przez kolejne 12 tyg. pacjent otrzymuje PegIFNα+RBV c) Jeżeli HCV RNA ≥ 25 IU/ml w 4. tyg. i w 10. tyg. wykrywalne, to terapia trójlekowa jest kontynuowana do 24 tyg.</p>	<p><u>SBV+R:</u> a) W przypadku braku możliwości zastosowania innych terapii bez interferonu</p>
Przerwanie terapii	<p><u>Terapia trójlekowa z SMV:</u> a) w 4 lub 12 tyg. wykrywalne HCV RNA</p>		
Terapia HCV GT5-6			
Zalecane schematy	SBV+PR	SBV+R	
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	a) Terapia podstawowa	-
	24 tyg.	-	a) Pacjenci z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu
Dawkowanie			
Schematy o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym DAA		BOC	2400 mg/dz. w 3 dawkach
		TVR	2250 mg/dz. w 2 dawkach
		SMV	150 mg/dz.

Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV 2014	
	SBV 400 mg/dz.
	DTV 60 mg/dz.
Interferony	PegIFN α 2a 180 μ g/tyg.
	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tyg.
Inne	RBV 1000 lub 1200 mg przy masie ciała <75 kg lub >75 kg
Szczególne sytuacje kliniczne	
Pacjenci zakwalifikowani do transplantacji wątroby	SBV + RBV
Pacjenci po transplantacji wątroby	SBV + DTV \pm RBV (G1/3/4/5/6) SBV + RBV (G2) SBV + SMV \pm RBV (G1/4)

- a) W tym 12 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PR)
b) W tym 12 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PR)
c) W tym 4 tyg. wprowadzającej fazy dwulekowej PR;
d) W tym 4 tyg. wprowadzającej fazy dwulekowej PR oraz 12 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PR);
e) W tym 36 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PR)
f) W tym 12 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PR)
g) W tym 12–24 tyg. terapii trójlekowej – w zależności od wiremii

Tabela 77.
Zalecenia Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C

Zalecenia AASLD/IDSA 2014					
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej					
Osoby z potwierdzonym przewlekłym WZW C, zwłaszcza pacjenci z zaawansowanymi stadiami zwłóknienia (Metavir F3), wyrównana marskość wątroby (Metavir F4), osoby po transplantacji wątroby oraz z ciężkimi pozawątrobowymi objawami WZW C.					
Terapia HCV GT1					
Zalecane schematy	Harvoni	Harvoni \pm RBV	PAR/OMB/RIT+DAS \pm RBV	SBV+SMV \pm RBV	SBV+SMV

Zalecenia AASLD/IDSA 2014

Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni ^a b) Pacjenci po niepowodzeniu terapii PR, bez marskości c) Pacjenci po niepowodzeniu terapii trójlekowej (DAA+PR), bez marskości	a) Pacjenci z wyrównaną marskością, po niepowodzeniu terapii PR b) Pacjenci po niepowodzeniu terapii trójlekowej (DAA+PR), z marskością	<p>GT1a a) Pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii PR, bez marskości (+RBV)</p> <p>GT1b a) Pacjenci wcześniej nieleczeni bez marskości i z marskością b) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PR c) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PR z wyrównaną marskością</p> <p>W przypadku marskości terapia + RBV</p>	<p>GT1a a) Wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PR, bez marskości (±RBV)</p> <p>GT1b a) Po niepowodzeniu terapii PR, bez marskości</p>	<p>GT1b a) Pacjenci wcześniej nieleczeni, bez marskości</p>
	24 tyg.	a) Pacjenci z wyrównaną marskością, po niepowodzeniu terapii PR b) Pacjenci z marskością po niepowodzeniu terapii trójlekowej (DAA+PR)	a) Pacjenci z marskością, po niepowodzeniu terapii na bazie SBV	<p>GT1a a) Pacjenci wcześniej nieleczeni z marskością (+RBV) b) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PR</p>	<p>a) Pacjenci po niepowodzeniu terapii PR, z wyrównaną marskością wątroby</p> <p>GT1a a) Wcześniej nieleczeni, z marskością (±RBV)</p>	<p>GT1b a) Pacjenci wcześniej nieleczeni, z marskością</p>

Terapia HCV GT2–3

Zalecane schematy	SBV + RBV	SBV+PR
12 tyg.	<p>GT2 a) pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PR</p>	<p>GT3 a) pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii PR</p> <p>GT2 a) pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii</p>
16 tyg.	<p>GT2 a) pacjenci wcześniej nieleczeni, z marskością lub pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PR</p>	-
24 tyg.	<p>GT3 a) pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii PR</p>	-

Zalecenia AASLD/IDSA 2014						
Terapia HCV GT4						
Zalecane schematy	LDV/SBV	PAR/OMB/RIT+R	SBV+R	SBV+PR	SBV+SMV±R	
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni b) Pacjenci po niepowodzeniu terapii PR	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni b) Pacjenci po niepowodzeniu terapii PR	-	a) Terapia alternatywna dla pacjentów wcześniej nieleczonych b) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PR	a) Terapia alternatywna dla pacjentów wcześniej nieleczonych
	24 tyg.	-	-	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni b) Pacjenci po niepowodzeniu terapii PR	-	-
Terapia HCV GT5–6						
Zalecane schematy	SBV+PR		PR	LDV/SBV		
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	GT5 a) Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii GT6 a) Terapia alternatywna dla pacjentów wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	-	GT6 a) Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii		
	48 tyg.	-	GT5 a) Terapia alternatywna dla pacjentów wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	-		
Dawkowanie						
LDV/SBV			90mg/400mg OD			
PAR/RIT/OMB			150mg/100mg/25mg OD			
DAS			250 mg BID			
RBV			1000 lub 1200 mg przy masie ciała <75 kg lub >75 kg			
SBV			400mg OD			
SMV			150mg OD			

Zalecenia AASLD/IDSA 2014**Szczególne sytuacje kliniczne**

Przeciwwskazania lub działania niepożądane	Schemat leczenia <u>niezalecany</u> pacjentom wcześniej nieleczonym oraz po niepowodzeniu terapii: a) TVR + PR przez 24 lub 48 tyg. b) BOC + PR przez 28 lub 48 tyg. c) PR przez 48 tyg. d) monoterapia PegIFN α , RBV lub DAA
Wcześniejsza choroba serca	a) SBV + SMV \pm RBV przez 12 tyg. (zalecane) b) SBV + RBV przez 24 tyg. (alternatywnie)
Koinfekcja HIV	a) pacjenci wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: taki sam schemat jak w przypadku pacjentów z monoinfekcją HCV po zapoznaniu się z możliwym wystąpieniem interakcji między stosowanymi lekami przeciwwirusowymi
Niewyrównana marskość wątroby	a) Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby, z HCV GT1 lub 4 zarówno kwalifikujący się jako i nie do przeszczepu wątroby oraz pacjenci z HCC, powinni być leczeni przez doświadczonych lekarzy: LDV/SBV+RBV600mg (12 tyg.) b) Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby oraz anemią lub nietolerancją RBV zaleca się : LDV/SBV (24 tyg.) c) Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby, po niepowodzeniu terapii opartej na SBV zaleca się : LDV/SBV+R600mg (24 tyg.) jako terapię alternatywną d) Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby, HCV GT2 lub 3 zarówno kwalifikujący się jako i nie do przeszczepu wątroby oraz pacjenci z HCC, powinni być leczeni przez doświadczonych lekarzy: SBV+RBV do 48 tyg.
Pacjenci po przeszczepie wątroby	a) pacjenci wcześniej nieleczeni, z wyrównaną marskością wątroby, z HCV GT1 lub 4 LDV/SBV+RBV przez 12 tyg. lub LDV/SBV+RBV przez 24 tyg. b) Pacjenci z HCV, GT1: SBV+SMV \pm RBV przez 12 tyg. lub terapia alternatywna złożona z PAR/OMB/RIT+DAS+RBV (pacjenci bez marskości) c) Pacjenci z HCV GT2 zarówno wcześniej leczeni jak i nieleczeni: SBV+RBV przez 24 tyg. d) Pacjenci z HCV GT-3 zarówno wcześniej leczeni jak i nieleczeni: SBV+RBV przez 24 tyg. (wyrównana marskość wątroby) lub SVR+RBVLD przez 24 tyg. (niewyrównana marskość wątroby)
Niewydolność nerek	a) Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek: nie ma konieczność zmiany dawkowania podstawowych schematów (SBV, SMV, LDV/SBV, PAR/OMB/RIT+DAS)
Ostre WZW-C	a) po 6 miesiącach obserwacji można rozpocząć leczenie takim samym schematem jak w przypadku przewlekłego WZW-C b) pacjenci kwalifikujący się do leczenia IFN: PegIFN α \pm RBV przez 16 tyg. (genotyp 2 lub 3 z RVR) do 24 tyg. (genotyp 1)

PAR/OMB/RIT - Paritaprewir/ombitaswir/ritonawir

a) Skrócenie terapii <12 tyg. możliwie pod warunkiem zachowania ostrożności, uzależnione od decyzji lekarza prowadzącego.

Tabela 78.

Zalecenia amerykańskiego rządowego programu ds. postępowania w WZW dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C

DVA 2014					
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej					
Wszyscy pacjenci z wyrównaną funkcją wątroby oraz odpowiednimi parametrami hematologicznymi oraz biochemicznymi warunkującymi tolerancję leczenia. W większości przypadków leczenie rozpoczyna się u osób z włóknieniem wyższym niż wrotne (>S1 w skali METAVIR)					
Terapia HCV GT1					
Zalecane schematy	SBV+PR	SBV+R	SBV+SMV±R	SMV+PR	
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	a) terapia podstawowa b) pacjenci nieleczeni i po niepowodzeniu terapii, z/bez marskości wątroby	-	a) pacjenci nieleczeni i po niepowodzeniu terapii, z/bez marskości wątroby z przeciwwskazaniami do terapii IFN	-
	24 tyg.	-	a) pacjenci nieleczeni bez marskości wątroby z przeciwwskazaniami do terapii IFN	-	a) pacjenci nieleczeni (bez polimorfizmu Q80K w przypadku GT1a), bez/z marskością wątroby ^a b) pacjenci z nawrotem po leczeniu PR (bez polimorfizmu Q80K w przypadku GT1a) z/bez marskości wątroby ^a
	48 tyg.	-	-	-	a) pacjenci po niepowodzeniu terapii PR (całkowity lub częściowy brak odpowiedzi na leczenie), bez polimorfizmu Q80K w przypadku GT1a, z/bez marskości ^a
Przerwanie terapii	a) gdy poziom HCV RNA wzrasta po 4 tyg. terapii lub gdy w 8 tyg. terapii poziom HCV RNA ≥ 25 IU/ml			a) gdy w 4, 12, lub 24 tyg. poziom HCV RNA ≥ 25 IU/ml	
Terapia HCV GT2–3					
Zalecane schematy	SBV+R		SBV+PR		
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	GT2 a) Pacjenci nieleczeni z/bez marskości wątroby	GT2 a) Pacjenci wcześniej leczeni kwalifikujący się do leczenia IFN GT3 a) Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z/bez marskości wątroby		
	12–16 tyg.	GT2 a) Pacjenci wcześniej leczeni z/bez marskości	-		

DVA 2014	
24 tyg.	GT3 a) Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z /bez marskości wątroby
Przerwanie terapii	a) gdy poziom HCV RNA wzrasta po 4 tyg. terapii lub gdy w 8 tyg. terapii poziom HCV RNA ≥ 25 IU/ml
Dawkowanie	
SBV	400 mg/dz.
SMV	150 mg/dz.
RBV	1 g/dz. (masa ciała pacjenta <75 kg) lub 1,2 g/dz. (≥ 75 kg)
PegIFNa	PegIFNa2a 180 μ g/tydz. lub PegIFNa2b 1,5 μ g/kg/tydz.
Szczególne sytuacje kliniczne	
Przeciwwskazania lub działania niepożądane	a) nie zaleca się stosowania terapii SBV + R u pacjentów z marskością wątroby oraz u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii b) nie należy leczyć terapią SMV+PR pacjentów z infekcją HCV GT1a z polimorfizmem Q80K oraz po niepowodzeniu leczenia opierającego się na BOC/TVR c) nie należy stosować SMV oraz SBV w monoterapii, redukować ich dawek, ani ponownie nimi leczyć w przypadku niepowodzenia terapii
Rak wątrobowokomórkowy	HCV, GT1–4: SBV + RBV przez 24–48 tyg. lub do czasu przeszczepu wątroby
Koinfekcja HIV	GT1/4 a) SBV + PR przez 12 tyg. (pacjenci wcześniej leczeni/nieleczeni, z/bez marskości) b) SBV + R przez 24 tyg. (pacjenci nieleczeni, bez marskości) c) SBV + SMV \pm RBV przez 12 tyg. (pacjenci nieleczeni z marskością, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z/bez marskości) GT2/3 a) SBV+RBV przez 12 tyg. (GT2) lub przez 24 tyg. (GT3)
Niewyrównana marskość wątroby	PegIFN nie wskazany w stanach umiarkowanej i ciężkiej niewydolności wątroby (Child-Pugh –Turghotee B lub C)
Przewlekła choroba nerek	Redukcja dawek PegIFNa2a (135 μ g/tydz.) i PegIFNa2b (25-50%) oraz RBV do 200 mg/dz., SBV nie rekomendowany
Pacjenci po przeszczepie wątroby	SBV + R przez 24 tyg. (ewentualnie z PegIFN)

a) W tym SMV przez 12 tyg., PR przez 24 tyg.

Tabela 79.

Zalecenia Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C

Zalecenia EASL 2014							
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej							
Wszyscy uprzednio nieleczeni jak i leczeni pacjenci z wyrównaną funkcją wątroby, wobec których nie ma przeciwwskazań do leczenia. U osób z minimalnym zwłóknieniem można rozważyć wstrzymanie się z terapią w oczekiwaniu na dostępność interwencji o wyższej skuteczności.							
Terapia HCV GT1							
Zalecane schematy	SBV+PR	SMV+PR	DTV+PR	SBV+R	SBV+SMV±R	SBV+DTV±R	
Czas trwania terapii	12 tyg	a) Terapia podstawowa	-	-	-	a) RBV w przypadku pacjentów, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie, szczególnie pacjenci nie odpowiadający na uprzednią terapię i/lub z marskością	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni
	24 tyg	-	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni i z nawrotem, bez/z marskością z GT1 ^{ba}	a) Pacjenci z HCV GT1 ^{bcd}	a) Pacjenci z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania IFN	-	a) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (również po nie powodzeniu terapii BOC/TVR+PR) b) RBV w przypadku pacjentów, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie, szczególnie pacjenci nie odpowiadający na uprzednią terapię i/lub z marskością
	48 tyg	-	a) Pacjenci z częściową lub całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, z/bez marskości ^b	-	-	-	-
Przerwanie terapii	-	Gdy w 4, 12, lub 24 tyg. poziom HCV RNA ≥25 IU/ml	=	=	=	=	

Zalecenia EASL 2014							
Terapia HCV GT2–3							
Zalecane schematy	SBV+R	SBV+PR	SBV+DTV	SBV+DTV+R			
Czas trwania terapii	12 tyg	a) Pacjenci z GT2	a) Pacjenci z GT2 marskością i/lub wcześniej leczeni b) Pacjenci z GT3	a) Pacjenci z GT3 (wcześniej nieleczeni)	a) Pacjenci z GT3 z marskością lub przewidywaną słabą odpowiedzią na terapię		
	16–20 tyg	a) Pacjenci z GT2 , wcześniej leczeni i/lub z marskością	-	-	-		
	24 tyg	a) Pacjenci z GT3 (Terapia alternatywna, rekomendowana dla pacjentów wcześniej leczonych z marskością)	-	a) Pacjenci z GT3 (wcześniej leczeni)	a) Pacjenci z GT3 i brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię, słabą odpowiedzią, lub pacjenci z marskością		
Terapia HCV GT4							
Zalecane schematy	SBV+PR	SMV+PR	DTV+PR	SBV+DTV±R	SBV+SMV±R	SBV+R	
Czas trwania terapii	12 tyg.	a) Terapia podstawowa	-	-	a) pacjenci wcześniej nieleczeni b) RBV w przypadku pacjentów, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie i/lub pacjenci z marskością	a) RBV w przypadku pacjentów, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie, szczególnie pacjenci nie odpowiadający na uprzednią terapię i/lub pacjenci z marskością	-
	24 tyg.	-	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni lub z nawrotem z/bez marskości ^a	a) Zarówno nieleczeni jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ^{cd} .	a) pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii b) RBV w przypadku pacjentów, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie, szczególnie pacjenci nie odpowiadający na uprzednią terapię i/lub pacjenci z marskością	-	a) Pacjenci z nietolerancją IFN

Zalecenia EASL 2014

48 tyg.

a) Pacjenci wcześniej leczeni (z częściową lub brakiem odpowiedzi na terapię) z/bez marskości^b

Przerwanie leczenia

Gdy poziom HCV RNA \geq 25 IU/ml w tygodniu 4, 12 lub 24

Terapia HCV GT5–6

Zalecane schematy

SBV+PR

SBV+R

Czas trwania terapii
12 tyg
24 tyg

Terapia podstawowa

Pacjenci z nietolerancją IFN lub przeciwwskazaniami do jego stosowania

Przerwanie terapii

PegIFN

a) przerwanie leczenia PegIFN w przypadku wyraźnej depresji, gdy poziom neutrofilii spadnie $<500 \text{ mm}^3$ lub płytek krwi $<25 \text{ 000/mm}^3$

RBV

a) przerwanie leczenia RBV gdy poziom hemoglobiny $<8,5 \text{ g/dl}$;
b) przerwanie terapii gdy poziom ALT jest ponad 10x wyższy niż na początku leczenia lub dojdzie do ciężkiego zakażenia bakteryjnego

Dawkowanie

PegIFN α PegIFN α 2a 180 $\mu\text{g/tydz.}$ lub PegIFN α 2b 1,5 $\mu\text{g/kg/tydz.}$

RBV

1 g/dz. (masa ciała pacjenta $<75 \text{ kg}$) lub 1,2 g/dz. ($\geq 75 \text{ kg}$)

SBV

400 mg/dz.

SMV

150 mg/dz.

DTV

60 mg/dz.

Zalecenia EASL 2014	
Szczególne sytuacje kliniczne	
Przeciwwskazania lub działania niepożądane	a) redukcja dawki PegIFN α 2a (do 135 μ g/tydz. i następnie do 90 μ g/tydz.), a PegIFN α 2b (do 1 μ g/kg/tydz. i następnie do 0,5 μ g/kg/tydz.) gdy wystąpią ostre AEs i gdy liczba neutrofilii spadnie <750/mm ³ lub płytek krwi <50 000/mm ³ b) redukcja dawki RBV w przypadku wystąpienia silnej anemii (o 200 mg)
Koinfekcja HIV	a) taki sam schemat jak w monoinfekcji HCV, w przypadku pacjentów leczonych atazanawirem/ritonawirem lub efawirenzem należy zredukować dawkę DTV odpowiednio do 30 mg/dz. lub 90 mg/dz.
Niewyrównana marskość wątroby	a) Pacjenci czekający na przeszczep wątroby: SBV \pm DTV +R b) Pacjenci nie będą na liście oczekujących na przeszczep nie powinni być leczeni za pomocą IFN
Po przeszczepie wątroby	SBV + DTV/SMV \pm RBV przez 12-24 tyg.
Ostre WZW-C	a) PegIFN przez 24 tyg. b) pacjenci z koinfekcją HIV: PR przez 24 tyg.

a) W tym 12 tyg. SMV+PR i kolejne 12 tyg. PR;

b) W tym 12 tyg. SMV+PR i kolejne 36 tyg. PR;

c) W tym 24 tyg. DTV+PR (pacjenci, którzy w 4 tyg. terapii nie osiągnęli poziomu HCV RNA <25 IU/ml i niewykrywalny w 10 tyg);

d) W tym 12 tyg. DTV+PR i kolejne 12 tyg. PR (pacjenci, którzy w 4 tyg. terapii osiągnęli poziom HCV RNA <25 IU/ml i niewykrywalny w 10 tyg).

Tabela 80.**Wytyczne SIGN dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C**

Zalecenia SIGN 2013		
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej		
Wszyscy pacjenci z przewlekłym WZW C ^a		
Terapia HCV GT1		
Zalecane schematy	BOC ^b /TVR+PR	PR
12–16 tyg.	–	-
Czas trwania terapii		
24 tyg.	-	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni, z minimalnym stopniem zwłóknienia wątroby, niską wiremiam wyjściową (<400 tys. IU/ml) oraz z niewykrywalnym HCV RNA w 4. tyg. b) Pacjenci po niepowodzeniu terapii (IFN+R) lub z nawrotem
48 tyg.	a) terapia podstawowa	-

Zalecenia SIGN 2013	
	b) Pacjenci po niepowodzeniu terapii PR c) Pacjenci wcześniej nieleczeni, z marskością d) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z marskością pod warunkiem spadku HCV RNA >1log w 4 tyg. terapii PR
Przerwanie terapii	a) po 24 tyg. w przypadku wykrywalnej wiremii b) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z marskością pod warunkiem braku redukcji HCV RNA <1log w 4 tyg. bd
Terapia HCV GT2–3	
Zalecane schematy	PR
Czas trwania terapii	
12–16 tyg.	a) Pacjenci bez marskości, z niewykrywalnym poziomem HCV RNA w 4 tyg. leczenia
24 tyg.	a) Terapia podstawowa
48 tyg.	a) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub z nawrotem
Terapia HCV GT4–6	
Zalecane schematy	PR
Czas trwania terapii	48 tyg.
	a) Terapia podstawowa
Dawkowanie	
BOC/TVR	w zależności od wagi pacjenta
PR	w zależności od wagi pacjenta
Szczególne sytuacje kliniczne	
Koinfekcja z HIV	PegIFN α + RBV GT1: 48–72 tyg. (Leczenie powinno zostać przerwane u pacjentów z GT1, z niewykrywalnym HCV RNA w 12 tyg.) GT2–3: 24 tyg. GT inny niż 1: 48 tyg.
Koinfekcja z HBV	PegIFN α + RBV
Wyrównana marskość wątroby	PegIFN α + RBV
Niewydolność nerek	monoterapia IFN

a) Pacjenci z marskością także kwalifikują się do leczenia, pod warunkiem braku przeciwwskazań do rozpoczęcia terapii;

b) W tym 4 tyg. faza wstępna PR, następnie kontynuacja terapii trójlekowej BOC+PR do 48 tyg.

Tabela 81.
Wytyczne WGO dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C

Zalecenia WGO 2013		
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej		
Wszyscy pacjenci z przewlekłym WZW C		
Terapia HCV GT1		
Zalecane schematy	BOC/TVR+PR	
Zalecane schematy	PR	
Czas trwania terapii	48 tyg.	a) pacjenci nieleczeni z genotypem non-CC IL 28B oraz zwłóknieniem wątroby (F3-F4) b) po niepowodzeniu terapii dwulekowej lub monoterapii
		a) terapia podstawowa (Pacjenci z genotypem CC IL 28B, zwłóknieniem wątroby F1-F2)
Przerwanie terapii		bd
		Terapia trójlekowa z BOC: a) HCV RNA \geq 100 IU/ml w 12 tyg. i wykrywalne w 24 tyg. Terapia trójlekowa z TVR: a) HCV RNA > 1000 IU/ml w 4 i 12 tyg. oraz wykrywalne w 24 tyg.
Terapia HCV GT2–3		
Zalecane schematy	PR	
Czas trwania terapii	16 tyg.	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni z niską wyjściową wiremią oraz GT2, którzy osiągnęli RVR ^b
	24 tyg.	a) Terapia podstawowa dla pacjentów wcześniej nieleczonych w zależności od osiągnięcia RVR ^b
	48 tyg.	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni, którzy nie osiągnęli RVR lecz osiągnęli EVR ^c
	72 tyg.	a) Po niepowodzeniu terapii PR b) Pacjenci wcześniej nieleczeni, z częściowym EVR w 12 tyg. ^a oraz niewykrywalnym poziomem HCV RNA w 24tyg.
Przerwanie terapii		a) Jeżeli w 12 tyg. terapii HCV RNA jest wykrywalne lub nie spadło poniżej 2log ₁₀
Terapia HCV GT4–6		
Zalecane schematy	PR	
Czas trwania terapii	24 tyg.	a) Pacjenci z GT4, wyjściową wiremią <400 tys. IU/ml i niewykrywalnym HCV RNA w 4 tyg. terapii
	48 tyg.	a) Pacjenci, którzy osiągnęli EVR ^c w 12 tyg.

Zalecenia WGO 2013	
72 tyg.	a) Pacjenci z częściowym EVR w 12 tyg. ^a oraz niewykrywalnym poziomem HCV RNA w 24tyg.
Przerwanie terapii	a) Jeżeli w 12 tyg. terapii HCV RNA jest wykrywalne lub nie spadło poniżej 2log ₁₀
Dawkowanie	
PegIFNα2a +RBV	GT1 i 4–6: PegIFNα2a 180 µg/tydz. + RBV 15 mg/kg/dzień GT2–3: PegIFNα2a 180 µg/tydz. + RBV 800 mg dzień
PegIFNα2b + RBV	GT1 i 4–6: PegIFNα2b 1,5 µg/kg/tydz. + RBV 15 mg/kg/dzień GT2–3: PegIFNα2b 1,5 µg/kg/tydz. + RBV 800 mg/dzień
BOC/TVR+PegIFNα + RBV	bd
Szczególne sytuacje kliniczne	
Pacjenci nieleczeni z G2/3 z krajów o ograniczonych zasobach	IFN + RBV
Ostre WZW-C	PegIFNα lub IFN

a) Spadek HCV RNA o 2 log₁₀ w 12 tyg.;

b) RVR zdefiniowane jako niewykrywalny poziom HCV RNA w 4 tyg. leczenia;

c) EVR zdefiniowane jako niewykrywalny poziom HCV RNA w 12 tyg. leczenia;

Tabela 82.

Wytyczne WHO dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C

Zalecenia WHO 2014			
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej			
Wszyscy pacjenci z przewlekłym WZW C			
Terapia HCV GT1			
Zalecane schematy	BOC/TVR/SMV+ PR	PR	SBV+R±P
Czas trwania 12 tyg.	-	-	a) terapia podstawowa

Zalecenia WHO 2014				
terapii	24 tyg.	<u>SMV:</u> a) pacjenci zakażeni genotypem 1b b) pacjenci zakażeni genotypem 1a bez polimorfizmu Q80K ^a c) Pacjenci z marskością d) Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz z nawrotem	a) jeśli wiremia <40 000 – 800 000 IU/ml	a) pacjenci nieleczeni z przeciwwskazaniami do IFN
	48 tyg.	<u>BOCb/TVRc:</u> a) terapia podstawowa ^d	a) terapia podstawowa	-
	72 tyg.	<u>SMV:</u> a) pacjenci z częściową lub brakiem odpowiedzi na leczenie ^c	-	-
Przerwanie terapii	<u>SMV:</u> HCV RNA > 25 IU/ml w 4, 12 lub 24 tyg.	a) spadek poziomu wiremii o <2log ₁₀ i/lub HCV RNA wykrywalne w 24 tyg.	bd	
Terapia HCV GT2–3				
Zalecane schematy		PR	SBV+R±P	
Czas trwania terapii	12 tyg.	-	a) Terapia podstawowa b) Pacjenci z GT2 (terapia dwulekowa)	
	12–16tyg	a) Pacjenci z niewykrywalnym poziomem HCV RNA w 4 tyg. terapii		
	24 tyg.	a) Terapia podstawowa	a) Pacjenci z GT3 (terapia dwulekowa)	
	48 tyg.	a) Pacjenci z marskością	-	
Przerwanie terapii	a) spadek poziomu wiremii o < 2log ₁₀ do 12 tyg. terapii i/lub wykrywalny poziom w 24 tyg.		-	
Terapia HCV GT4				
Zalecane schematy		PR	SBV+R+P	
Czas trwania terapii	12 tyg.	-	a) terapia podstawowa	
	24 tyg.	a) jeśli wiremia < 40 000 – 800 000 IU/ml	-	
	48 tyg.	a) terapia podstawowa	-	

Zalecenia WHO 2014		
72 tyg.	a) wiremia wykrywalna w 12 tyg. (spadek poziomu $\geq 2\log_{10}$) i HCV RNA negatywne w 24 tyg.	-
Przerwanie terapii	a) spadek poziomu wiremii o $< 2\log_{10}$ i/lub HCV RNA wykrywalne w 24 tyg.	-
Dawkowanie		
PegIFN α 2a+RBV		
PegIFN α 2b+RBV		bd
BOC/TVR+PR		
Szczególne sytuacje kliniczne		
Koinfekcja z HIV		PR BOC/TVR/SBV/SMV + PR SBV+R

a) W tym 12 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PegIFN α +RBV);

b) W tym 4 tyg. faza wstępna PR, następnie kontynuacja terapii trójlekowej BOC+PR do 28 lub 48 tyg;

c) W tym 36 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PegIFN α +RBV);

d) Długość terapii uzależniona od uzyskiwanej odpowiedzi, u niektórych pacjentów (zwłaszcza wcześniej nieleczonych) może być skrócona do 28 tyg. (BOC) lub 24 tyg. (TVR).

Tabela 83.

Wytyczne wydane przez Konsensus Brytyjski (UK 2014) dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z WZW-C

Zalecenia UK 2014				
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej				
bd				
Terapia HCV GT1				
Zalecane schematy	SBV+PR	SMV+PR	FDV+PR	
Czas trwania terapii	12 tyg.	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z/bez marskości lub zaawansowanego zwłóknienia wątroby	-	-
	24 tyg.	-	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni (terapia alternatywna) ^a	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni (terapia alternatywna) ^p

Zalecenia UK 2014			
48 tyg.	-	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni ^{cd}	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni (terapia alternatywna) ^{ed}
Terapia HCV GT2–3			
Zalecane schematy	SBV+R	SBV+PR	PR
Czas trwania terapii	GT2 a) Pacjenci nieleczeni b) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii c) Pacjenci z marskością lub zaawansowanym zwłóknieniem wątroby	GT3 a) Pacjenci wcześniej nieleczeni b) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii c) Pacjenci z marskością lub zaawansowanym zwłóknieniem	-
	GT3 a) Pacjenci z marskością i zaawansowanym zwłóknieniem wątroby b) Pacjenci wcześniej nieleczeni c) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	-	GT3 a) Pacjenci wcześniej nieleczeni
Terapia HCV GT4–6			
Zalecane schematy	SBV+PR	SMV+PR	
Czas trwania terapii	12 tyg. a) Terapia podstawowa (pacjenci wcześniej leczeni jak i nieleczeni) b) Pacjenci z marskością lub zaawansowanym zwłóknieniem ^f	-	-
	24 tyg.	-	a) Terapia alternatywna ^{ad} (pacjenci wcześniej leczeni jak i nieleczeni ^f)
	48 tyg.	-	a) Terapia alternatywna ^{cd} (pacjenci wcześniej leczeni jak i nieleczeni ^f)
Dawkowanie			
SBV		400 mg	
SMV		bd	
FDV		120 mg	
RBV		bd	
PegIFN		bd	
Przerwanie terapii			
SMV+PR		Zgodnie z zasadami RGT ^d	

Zalecenia UK 2014

Szczególne sytuacje kliniczne

Koinfekcja z HIV	<p>a) Zalecane schematy terapeutyczne analogicznie jak w przypadku pacjentów z monoinfekcją.</p> <p>b) Należy zachować ostrożność mając na uwadze możliwość wystąpienia interakcji między lekami przeciwwirusowymi. Leczenie powinno być prowadzone przez doświadczonych lekarzy.</p>
-------------------------	---

Niewydolność wątroby wywołana HCV	<p>a) Zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie terapii</p> <p>b) Leczenie powinno być prowadzone przez doświadczonych lekarzy w specjalistycznych ośrodkach</p>
--	---

Pacjenci przed i po transplantacji	<p>a) Leczenie powinno być prowadzone przez doświadczonych lekarzy w specjalistycznych ośrodkach</p>
---	--

- a) W tym 12 tyg. SMV+PR i kolejne 12 tyg. PR;
 c) W tym 12 tyg. SMV+PR i kolejne 36 tyg. PR;
 b) W tym 12 tyg. FDV+PR i kolejne 12 tyg. PR;
 d) Czas terapii uzależniony od uzyskanej odpowiedzi (RGT, ang. *Response Guided Therapy*);
 e) W tym 12 tyg. FDV+PR i kolejne 36 tyg. PR;
 f) Wybór preferowanej terapii jest kwestią indywidualną do rozpatrzenia przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu WZW-C.