

Olysio[®] (symeprewir)

w skojarzeniu z sofosbuwirem

w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

Analiza kliniczna

Wersja 1.1

Kraków 2015

Wykonawca:

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

Autorzy:

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 06 lipca 2015 r.

Spis treści

Streszczenie	5
Wykaz skrótów	9
1. Analiza kliniczna	11
1.1. Cel opracowania	12
1.2. Metodyka	12
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	12
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa	16
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	16
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	17
1.2.5. Analiza statystyczna.....	17
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	18
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	21
1.4.1. Wyniki wyszukiwania – badania oceniające częstość samoistnej eradykacji wirusa HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C.....	23
1.5. Symeprewir + sofosbuwir ± rybawiryna.....	25
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań	25
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji	28
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	31
1.5.4. Skuteczność kliniczna	32
1.5.5. Bezpieczeństwo	36
1.6. Dodatkowa ocena efektywności klinicznej symeprewiru + sofosbuwiru ± rybawiryny na podstawie doniesień konferencyjnych.....	42
1.7. Badania oceniające częstość samoistnej eradykacji wirusa w przebiegu przewlekłego WZW typu C	51
1.7.1. Opis metodyki włączonych badań	51
1.7.2. Wyniki.....	56
1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych .	60
1.8.1. Symeprewir.....	60
1.8.2. Sofosbuwir.....	65
1.9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	68
1.9.1. Symeprewir.....	68
1.9.2. Sofosbuwir.....	69

1.9.3.	Symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem	70
1.10.	Badania w toku	72
1.11.	Wyniki.....	75
1.12.	Dyskusja.....	82
1.13.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	85
1.14.	Wnioski końcowe	86
2.	Piśmiennictwo	87
3.	Załączniki	91
3.1.	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	92
3.1.1.	Skala Jadad	92
3.1.2.	Skala NICE	92
3.1.3.	Skala METAVIR.....	93
3.2.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa symeprewiru + sofosbuwiru ± rybawiryny	94
3.3.	Publikacje włączone do oceny częstości samoistnej eradykacji wirusa HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C	95
3.4.	Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – ocena częstości samoistnej eradykacji wirusa HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C.....	96
3.6.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów – główna strategia wyszukiwania.....	99
3.7.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	101
3.7.1.	Główna strategia wyszukiwania	101
3.7.2.	Ocena częstości samoistnej eradykacji wirusa HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C	101
3.8.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu	103
3.8.1.	Badania opublikowane w pełnym tekście (symeprewir + sofosbuwir ± rybawiryna) .	103
3.8.2.	Badania opublikowane jako doniesienia konferencyjne (symeprewir + sofosbuwir ± rybawiryna).....	106
3.8.3.	Badania oceniające częstość samoistnej eradykacji wirusa HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C	110
3.9.	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	117
3.10.	Spis tabel	118
3.11.	Spis wykresów	121

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej symeprewiru (Olysio®) w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem. Do analizy efektywności klinicznej włączano badania pierwotne bez względu na obecność randomizacji i grupy kontrolnej opublikowane w postaci pełnotekstowej odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Ponadto wykonano przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że włączone zostaną streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z włączonych badań pełnotekstowych, a także streszczenia opisujące wyniki prób klinicznych nieopublikowanych w pełnym tekście, pod warunkiem, że przedstawiono w

nich co najmniej ocenę częstości występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej 12 tygodni po zakończeniu terapii.

Ponieważ w wyniku głównej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego wnioskowaną interwencję z przyjętym komparatorem, przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań klinicznych oceniających częstość występowania samoistnej eradykacji wirusa HCV u chorych z przewlekłym WZW typu C (bez zastosowania leczenia przeciwwirusowego, populacja poddana wyłącznie obserwacji lub leczeniu objawowemu).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Szczegółową analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań pełnotekstowych oraz włączonych doniesień konferencyjnych. Uwzględniono także wyniki odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne, w których przedstawiono ocenę skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa terapii skojarzonej z udziałem symeprewiru i sofosbuwiru stosowanej u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV: *Koff 2014, Martel-Laferriere 2014, Rose 2014 i Tice 2014*. Odnalezione przeglądy potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania i wnioskowanie.

Symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; chorzy wcześniej nieleczeni lub pacjenci z brakiem odpowiedzi (*null-responders*)

Odnaleziono 1 otwarte prospektywne badanie kliniczne oceniające symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny, w populacji

dorosłych chorych z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1: *COSMOS* (Lawitz 2014). Chorych poddawano randomizacji do czterech grup leczenia: terapii symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną, podawanych przez 12 lub 24 tygodnie, bądź terapii symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem bez rybawiryny, podawanych przez 12 lub 24 tygodnie. Ponieważ żadne z ramion nie spełniało kryteriów komparatora w niniejszym raporcie – próba kliniczna została opisana jako badanie bez grupy kontrolnej dotyczące różnych schematów stosowania symeprewiru i sofosbuwiru. Łącznie leczeniu poddano 167 pacjentów, wyróżniając dwie kohorty: 1) chorych z brakiem odpowiedzi (*null-responders*) na wcześniejsze leczenie peg-IFN oraz rybawiryną i włóknieniem wątroby w stopniu F0 do F2 wg METAVIR oraz 2), chorych nieleczonych lub z brakiem odpowiedzi (*null-responders*) na wcześniejsze leczenie oraz zaawansowanym włóknieniem – stopień F3 lub F4 wg METAVIR. Autorzy wyniki przedstawili w populacji mITT, obejmującej chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, przedstawiono także w ramach analizy *post-hoc* wyniki w populacji z wyłączeniem chorych, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie z powodów niewirusologicznych oraz których wyniki były niekompletne (populacja non-VR_{EXC}, z ang. *non-virological failure excluded*).

Skuteczność kliniczna

Trwała odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu (SVR12). Ogółem częstość SVR12 bez względu na schemat i okres leczenia oraz kohortę pacjentów była wysoka i wynosiła 92% (154/167). W obrębie kohorty 1 SVR12 wyniósł: 72/80; 90% (95% CI: 81%; 96%), natomiast w kohorty 2: 82/87; 94% (95% CI: 87%; 98%). Ogólny odsetek SVR12 był jeszcze większy w populacji non-VR_{EXC}, gdzie wyniósł 96% (152/158).

Ponadto w badaniu podano, że częstość występowania SVR12 jest zbliżona bez względu na skojarzenie z rybawiryną: 91% (98/108) vs 95% (56/59) (odpowiednio skojarzenie vs brak rybawiryny), jak również okres leczenia: 94% (77/82) vs 91% (77/85) (odpowiednio 12 vs 24 tygodnie). W populacji non-VR_{EXC} wartości te były wyższe i wyniosły

odpowiednio: 96% (98/102) vs 96% (54/56) oraz 94% (77/82) vs 99% (75/76).

Podobnie bardzo wysokie odsetki trwałej odpowiedzi wirusologicznej obserwowano w poszczególnych grupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki, w tym m.in. wcześniejsze leczenie przeciwwirusowe: 95% (38/40) vs 91% (116/127) oraz 95% (37/39) vs 97% (115/119) (odpowiednio nieleczeni vs *null-responders* w populacji mITT oraz non-VR_{EXC}); czy genotyp wirusa HCV-1: 92% (119/130) vs 95% (35/37) (odpowiednio 1a vs 1b) oraz 96% (68/71) vs 88% (51/58) (genotyp 1a, odpowiednio brak lub obecność polimorfizmu Q80K).

Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR). Ogółem RVR wystąpiła u 81% chorych. U pacjentów z F0-F2 (kohorta 1) częstość jej występowania wynosiła 76%, natomiast u chorych F3-F4 (kohorta 2): 86%.

Przełom wirusologiczny. U żadnego z chorych biorących udział w badaniu *COSMOS* nie stwierdzono przełomu wirusologicznego.

Nawrót wiremii. Nawrót wiremii odnotowano u 3,6% chorych.

Niepowodzenia wirusologiczne. W próbie *COSMOS* podano, że u żadnego chorego (0%) nie stwierdzono wirusologicznego niepowodzenia w trakcie terapii (*on-treatment failure*), w tym przełomu wirusologicznego.

Niepowodzenie inne niż wirusologiczne. Niepowodzenie terapii z przyczyn niewirusologicznych odnotowano u 5,4% pacjentów.

Bezpieczeństwo

Ogólnie działania niepożądane stwierdzono u 87% chorych, 3. lub 4. stopnia ciężkości wystąpiły u około 11% chorych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w próbie *COSMOS* były: zmęczenie (n = 52, 31%), ból głowy (n = 33, 20%) oraz nudności (n = 26, 16%). Żadne nie zostało uznane za istotne klinicznie. Częstość działań niepożądanych była większa podczas dłuższego okresu leczenia.

Działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem stwierdzono ogólnie u 68% chorych,

natomiast poważne (*serious*) – u 2% chorych. Oba rodzaje AEs występowały częściej podczas 24-tygodniowego schematu leczenia w porównaniu do schematu 12-tygodniowego: odpowiednio 73% vs 62% oraz 4,7% vs 0%. Przedwczesne zakończenie leczenia odnotowano u 2% pacjentów – wszystkie przypadki dotyczyły dłuższego okresu leczenia. Podczas terapii odnotowano jeden przypadek zgonu (1%), który wystąpił u chorego otrzymującego terapię trójlekową przez 24 tygodnie.

Ogółem do najczęstszych działań niepożądanych o specjalnym znaczeniu należały: wysypka (17%), niedokrwistość (14%) oraz świąd (11%). Jedynie niedokrwistość występowała znacznie częściej podczas terapii 24-tygodniowej niż 12-tygodniowej, odpowiednio 20% vs 8,5%. Z kolei najczęściej stwierdzanymi nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych były hiperglikemia (u 62% chorych), podwyższenie stężenia bilirubiny (45%) oraz wzrost aktywności amylazy (46%).

Dodatkowa ocena efektywności klinicznej symeprewiru + sofosbuwiru ± rybawiryny na podstawie doniesień konferencyjnych

Ze względu na ograniczoną liczbę pełnotekstowych publikacji przeprowadzono dodatkowy uzupełniający przegląd doniesień konferencyjnych w celu identyfikacji prób klinicznych nieopublikowanych w pełnym tekście, z założeniem, że do analizy włączone zostaną badania dla których dostępne były wyniki obejmujące co najmniej ocenę SVR12. W wyniku przeglądu włączono 3 badania kliniczne bez randomizacji, opisane jako próby jednoramienne: *El-Hamdi 2014*, *INSPIRE C (Basu 2014, Basu 2014a)* i *TRIO (Bacon 2014, Dieterich 2014, Flamm 2014)*. Należy zaznaczyć, że badanie *INSPIRE C* przeprowadzono w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania interferonów.

Odnalezione badania obserwacyjne potwierdziły wysoką efektywność 12-tygodniowej terapii symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny), która skutkowała uzyskaniem SVR12 u 82-100% chorych oraz osiągnięciem częstości RVR na poziomie około 71% (*El-Hamdi 2014*). W populacji z przeciwwskazaniami do zastosowania interferonów wartości SVR12 wyniosły 97-100%

(*INSPIRE C*). W badaniach odnotowano, że zarówno częstość RVR, jak i SVR12 była niższa u pacjentów z marskością wątroby w porównaniu do chorych bez marskości. W próbie *El-Hamdi 2014* podano dodatkowo, że nie zaobserwowano żadnego przypadku nawrotu wiremii.

Terapia symeprewirem i sofosbuwirem odznaczała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Przerwanie leczenia występowało rzadko (u 3,6% chorych w *TRIO*). Do najczęstszych działań niepożądanych należały: astenia (45-55% w zależności od grupy) i zmęczenie (35-40%) (*INSPIRE C*).

Ocena samoistnej eradykacji wirusa u chorych z przewlekłym WZW C

Ponieważ w wyniku głównej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego wnioskowaną interwencję z przyjętym komparatorem, przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań klinicznych oceniających częstość występowania samoistnej eradykacji wirusa HCV u chorych z przewlekłym WZW typu C. Włączono 6 badań klinicznych bez grupy kontrolnej, opisanych w publikacjach pełnotekstowych: *El-Attar 2010*, *Scott 2006* i *Watanabe 2003*, lub w abstraktach doniesień konferencyjnych: *Lee 2013*, *Watanabe 2009* i *Watanabe 2011*.

W analizowanych badaniach klinicznych częstość uzyskiwania samoistnej eliminacji wirusa mieściła się w zakresie 0,5-2,4%/rok/osobę.

Większe prawdopodobieństwo uzyskania samoistnej eradykacji wirusa stwierdzono u młodszych chorych, niepalących, bez otyłości, pacjentów z niskimi wynikami testu zmętnieniowego z siarczanem cynku, niską aktywnością ALT i AST, niskim mianem przeciwciał anti-HCV oraz u chorych, u których nie przeprowadzono transfuzji krwi bądź zabiegu chirurgicznego, a także u pacjentów z brakiem objawów przewlekłej choroby wątroby w badaniu ultrasonograficznym.

Wnioski

Skojarzenie leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu na białka kluczowe dla replikacji wirusa HCV, symeprewiru, będącego inhibito-

rem proteazy serynowej NS3/4A oraz sofosbuwiru, nienukleozydowego inhibitora polimerazy NS5B, jest wysoce skuteczną opcją w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem. Podobnie wysoką skuteczność obserwuje się we wszystkich podgrupach pacjentów (m.in. uwzględniając stopień włóknienia wątroby, podgenotyp wirusa, obecność wcześniejszego leczenia) oraz schematach leczenia (skojarzenie z rybawiryną, okres leczenia). Skojarzenie symeprewiru z sofosbuwirem, uwzględniając wysoką efektywność kliniczną, jest obiecującą opcją terapeutyczną dla chorych nie mogących obecnie otrzymywać

leczenia przeciwwirusowego. Mając na uwadze dynamiczny rozwój rynku nowoczesnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu WZW typu C i tym spodziewane w niedalekiej przyszłości pozytywne decyzje refundacyjne dla tych opcji w Polsce, należy wyraźnie podkreślić, iż zgodnie z rekomendacjami *European Association for the Study of the Liver* skojarzenie symeprewiru i sofosbuwiru jest jedyną opcją terapeutyczną wskazaną u pacjentów z HCV genotyp 1 lub 4, po niepowodzeniu skojarzonej terapii zawierającej sofosbuwir i ledipaswir oraz po niepowodzeniu terapii skojarzonej zawierającej daklataswir jako jedyny bezpośrednio działający lek antywirusowy (rekomendacja B1) (*EASL 2015*).

Wykaz skrótów

AEs	działania niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body-mass index</i>)
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CrCl	klirens kreatyniny (ang. <i>creatinine clearance</i>)
DAAAs	leki przeciwwirusowe o bezpośrednim działaniu (ang. <i>direct anti-viral agents</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GGN	górną granicę normy
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IQR	rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
IVRS	interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice-Response System</i>)
IWRS	internetowy system głosowy (z ang. <i>Interactive Web-Response System</i>)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>modified intention to treat</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i>)
non-VC_{EXC}	populacja chorych, z wykluczeniem pacjentów przerywających leczenie z powodów innych niż wirusologicznie oraz pacjentów z niekompletnymi wynikami (ang. <i>non-virological excluded</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
peg-IFN	pegylowany interferon
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RBV	rybawiryna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RNA	kwas rybonukleinowy (ang. <i>ribonucleic acid</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RT-PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (z ang. <i>real-time polymerase chain reaction</i>)
RVR	szybka odpowiedź wirusologiczna (ang. <i>rapid virologic response</i>)
SAEs	poważne działania niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)

SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMV	symeprewir
SNP	polimorfizm pojedynczego nukleotydu (z ang. <i>single nucleotide polymorphism</i>)
SOF	sofosbuwir
SSo12	symeprewir + sofosbuwir przez 12 tygodni
SSo24	symeprewir + sofosbuwir przez 24 tygodnie
SSoR12	symeprewir + sofosbuwir i rybawiryna przez 12 tygodni
SSoR24	symeprewir + sofosbuwir i rybawiryna przez 24 tygodnie
SSo_p16	symeprewir + sofosbuwir i witamina D przez 16 tygodni
SSRI	leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i>)
SVE	samoistna eradykacja RNA HCV (ang. <i>spontaneous elimination of HCV RNA</i>)
SVR	trwała odpowiedź wirusologiczna (ang. <i>sustained virologic response</i>)
URPL	Urząd rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organisation</i>)
WMD	średnia ważna różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>)
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C

Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej symeprewiru (Olysio®) w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem.

1.2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby [REDACTED] w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza [REDACTED] do uzyskania konsensusu.

1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (do dnia 19 grudnia 2014 roku):

- *American Association for the Study of Liver Diseases* – lata 2013 i 2014;
- *European Association for the Study of the Liver* – lata 2013 i 2014;
- *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* – lata 2013 i 2014;
- *International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies* – 2013 i 2014;
- *American College of Gastroenterology* – 2013 i 2014;
- *American Gastroenterological Association* – 2013 i 2014.

1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne obserwacyjne, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnych kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	simeprevir[all]
2	sofosbuvir[all]
3	(#1 AND #2)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'simeprevir'/exp OR 'simeprevir' AND [embase]/lim
2	'sofosbuvir' AND [embase]/lim
3	#1 AND #2

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	simeprevir in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	sofosbuvir in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	#1 and #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

Okres czasowy objęty wyszukiwaniem – do dnia 11 grudnia 2014 roku.

1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych wykonano przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

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

lub do 24 tygodni (zgodnie z ChPL okres leczenia mógł być wydłużony z 12 do nie więcej niż 24 tygodni, w indywidualnych przypadkach);

- **Komparator** (C, z ang. *comparator*) – brak leczenia (obserwacja chorych) lub leczenie objawowe;
- **Punkty końcowe/miary efektów zdrowotnych** (O, z ang. *outcomes*) – trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), wczesna odpowiedź wirusologiczna (RVR), nawrót wiremii, przełom wirusologiczny, niepowodzenie wirusologiczne, jakość życia oraz bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy włączano pierwotne badania kliniczne bez względu na obecność randomizacji i grupy kontrolnej opublikowane w postaci pełnotekstowej odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Ponadto wykonano przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z włączonych badań pełnotekstowych, a także streszczenia opisujące wyniki prób klinicznych nieopublikowanych w pełnym tekście, pod warunkiem, że przedstawiono w nich co najmniej ocenę częstości występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej 12 tygodni po zakończeniu terapii.

Ponieważ w wyniku głównej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego wnioskowaną interwencję z przyjętym komparatorem, przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań klinicznych oceniających częstość występowania samoistnej eradykacji wirusa HCV u chorych z przewlekłym WZW typu C (bez zastosowania leczenia przeciwwirusowego, populacja poddana wyłącznie obserwacji lub leczeniu objawowemu).

1.2.1.4. Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- *Cochrane Library*,
 - *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*,
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*,
 - *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)*;
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*,
 - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*,

- *Health Technology Assessment (HTA) Database,*
- *Ongoing Reviews Database;*
- *Embase;*
- *MEDLINE przez Pubmed.*

1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań pierwotnych nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Szczegółową analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań pełnotekstowych oraz włączonych doniesień konferencyjnych. Uwzględniono także wyniki odnalezionych opracowań wtórnych.

1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy [REDACTED] za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby [REDACTED]. Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (GRADE 2008).

1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2014*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2014*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (*AOTM 2010*).

1.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki (ocenianych badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2011*). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku strategii wyszukiwania zaimplementowanej w bazach informacji medycznych do dnia 11 grudnia 2014 roku uzyskano łącznie 465 trafień (Embase 376, Pubmed 85, Cochrane 4), w tym zidentyfikowano 324 opracowania wtórne, spośród których 20 włączono do analizy w pełnym tekście. W oparciu o przyjęte kryteria selekcji w niniejszym raporcie włączono 4 przeglądy systematyczne, w których oceniano skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo symeprewiru podawanego w skojarzeniu z sofosbuwirem u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV: *Koff 2014*, *Martel-Laferriere 2014*, *Rose 2014* i *Tice 2014*. Celem odnalezionych opracowań była ocena efektywności klinicznej dostępnych opcji terapeutycznych stosowanych w terapii przewlekłego zakażenia HCV o różnych genotypach, w tym 2 prace, *Koff 2014* i *Rose 2014* były poświęcone bezpośrednio ocenie sofosbuwiru stosowanego w różnych schematach terapii skojarzonej (w tym z udziałem symeprewiru).

Włączone przeglądy potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – w żadnym nie odnaleziono badania klinicznego, które spełniałoby kryteria włączenia w raporcie, a które nie zostało opisane. We wszystkich przeglądach przedstawiono wstępne wyniki 1 badania RCT II fazy: *COSMOS*, w którym oceniano cztery różne schematy leczenia z udziałem symeprewiru i sofosbuwiru, podawanych przez 12 lub 24 tygodnie, z lub bez rybawiryny. Wyniki te prezentowano w postaci abstraktów doniesień konferencyjnych – najczęściej dotyczyły one oceny SVR12 u chorych w grupach z 24-tygodniowym okresem terapii (wyniki dla ramion z krótszym okresem leczenia nie były jeszcze dostępne).

Na podstawie dostępnych wyników autorzy przeglądów systematycznych wnioskowali o wysokiej skuteczności klinicznej terapii symeprewirem i sofosbuwirem u chorych z HCV-1 z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię i włóknieniem wątroby ≤ 2 . stopnia w skali METAVIR, na co wskazywała ponad 90% częstość występowania SVR12 w przypadku zastosowania większości schematów leczenia, w tym schematów 12- i 24-tygodniowych bez udziału rybawiryny i 12-tygodniowego z użyciem tego leku. Wstępne wyniki badania *COSMOS* (pełna publikacja badania nie była dostępna w momencie przygotowywania opracowań wtórnych) wskazują również na skuteczność terapii z udziałem ocenianych leków u chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby (w tym pacjentów z marskością wątroby), wcześniej leczonych lub z brakiem odpowiedzi na terapię standardową. Stosowane schematy leczenia bez udziału interferonu charakteryzowały się dobrym profilem bezpieczeństwa i niewielką liczbą przypadków terapii przerwanych z powodu działań niepożądanych. Do najczęstszych działań niepożądanych należały zmęczenie, ból głowy, nudności, bezsenność, a także niedokrwistość i zwiększenie stężenia bilirubiny (w grupach z rybawiryną).

Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej symeprewiru i sofosbuwiru.

Charakterystyka badania	Koff 2014	Martel-Laferriere 2014	Rose 2014	Tice 2014
Cel badania	Przegląd badań oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii z użyciem sofosbuwiru u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV	Ocena schematów terapii bez udziału interferonu stosowanych u chorych z zakażeniem HCV w badaniach klinicznych II lub III fazy	Podsumowanie danych klinicznych i przedklinicznych dotyczących sofosbuwiru stosowanego w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV o różnych genotypach	Porównawcza ocena efektywności klinicznej terapii z udziałem symeprewiru lub sofosbuwiru u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1
Źródło finansowania	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; autor zgłosił konflikt interesów	Nie sprecyzowano informacji o źródłach finansowania badania; jeden z autorów zgłosił konflikt interesów	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; jeden z autorów zgłosił konflikt interesów	Nie sprecyzowano informacji o źródłach finansowania badania i konflikcie interesów
Metodyka badania	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny; Oceniana populacja: chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV; Oceniana interwencja: sofosbuwir w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną lub z rybawiryną; sofosbuwir w skojarzeniu z DAAs (w tym symeprewir), z lub bez rybawiryny 	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny; Oceniana populacja: chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV; Oceniana interwencja: schematy leczenia zakażenia HCV bez udziału interferonu 	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny; Oceniana populacja: chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV; Oceniana interwencja: sofosbuwir w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną lub rybawiryną; sofosbuwir w skojarzeniu z DAAs (w tym symeprewir), z lub bez rybawiryny 	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą[‡]; Oceniana populacja: chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1; Oceniana interwencja: sofosbuwir w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną lub rybawiryną; sofosbuwir w skojarzeniu z symeprewirem, z lub bez rybawiryny
Włączone badania	<p>Włączono 1 badanie RCT oceniające terapię sofosbuwirem i symeprewirem u chorych z HCV-1: <i>COSMOS</i> (doniesienie <i>Jacobson 2013</i>);</p> <p>Pozostałe badania oceniały sofosbuwir podawany w niewłaściwym skojarzeniu i nie spełniały kryteriów włączenia w raporcie</p>	<p>Włączono 1 badanie RCT oceniające terapię sofosbuwirem i symeprewirem u chorych z HCV-1: <i>COSMOS</i> (doniesienie <i>Lawitz 2013</i>);</p> <p>Pozostałe badania oceniały sofosbuwir podawany w niewłaściwym skojarzeniu lub schematy leczenia bez tego leku i nie spełniały kryteriów włączenia w raporcie</p>	<p>Włączono 1 badanie RCT oceniające terapię sofosbuwirem i symeprewirem u chorych z HCV-1: <i>COSMOS</i> (doniesienie <i>Jacobson 2013</i>);</p> <p>Pozostałe badania oceniały sofosbuwir podawany w niewłaściwym skojarzeniu i nie spełniały kryteriów włączenia w raporcie</p>	<p>Włączono 1 badanie RCT oceniające terapię sofosbuwirem i symeprewirem u chorych z HCV-1: <i>COSMOS</i> (doniesienie <i>Jacobson 2013</i>);</p> <p>Pozostałe badania oceniały sofosbuwir podawany w niewłaściwym skojarzeniu lub schematy leczenia bez tego leku i nie spełniały kryteriów włączenia w raporcie</p>
Najważniejsze wyniki	<p>Chorzy z brakiem odpowiedzi i stopniem włóknienia wątroby stopnia F0-F2 w skali METAVIR[^] (kohorta 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12 (symeprewir + sofosbuwir przez 12 lub 24 tyg.): 93%; wszyscy chorzy kończący leczenie mieli niewykrywalne RNA HCV i nie odnotowano u nich przełomu wirusologicznego w trakcie terapii 	<p>Chorzy z brakiem odpowiedzi i stopniem włóknienia wątroby stopnia F0-F2 w skali METAVIR[^] (kohorta 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR8 (symeprewir + sofosbuwir, rybawiryna): 96%; SVR8 (symeprewir + sofosbuwir): 93% 	<p>Chorzy z brakiem odpowiedzi i stopniem włóknienia wątroby stopnia F0-F2 w skali METAVIR[#] (kohorta 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12 (symeprewir + sofosbuwir, rybawiryna, przez 12 lub 24 tyg.): 96%; SVR12 (symeprewir + sofosbuwir): 93% <p>Chorzy nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi, z włóknieniem 3-4. stopnia w skali METAVIR[#] (kohorta 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR4 (symeprewir + sofosbuwir przez 12 	<p>Chorzy z brakiem odpowiedzi i stopniem włóknienia wątroby stopnia F0-F2 w skali METAVIR (kohorta 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12 (symeprewir + sofosbuwir, rybawiryna, przez 12 tyg.): 96%; SVR12 (symeprewir + sofosbuwir, przez 12 tyg.): 93%; SVR12 (symeprewir + sofosbuwir, rybawiryna, przez 24 tyg.): 79%; SVR12 (symeprewir + sofosbuwir, przez

Charakterystyka badania	Koff 2014	Martel-Laferriere 2014	Rose 2014	Tice 2014
	<p>Chorzy nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi, z włóknieniem 3-4. stopnia w skali METAVIR[^] (kohorta 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR4 (symeprewir + sofosbuwir przez 12 tyg.): 100% 		tyg.): 100%	<p>24 tyg.): 93%</p> <ul style="list-style-type: none"> • wszyscy chorzy ukończyli leczenie w grupach 12-tygodniowej terapii; 1 chorych przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych w grupie 24-tygodniowej terapii <p>Populacja ogółem^{##}</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie odnotowano poważnych działań niepożądanych, ale 4 chorych przerwało 24-tygodniową terapię z powodu działań niepożądanych • najczęstsze działania niepożądane: zmęczenie, ból głowy, nudności, bezsenność, niedokrwistość, zwiększenie stężenia bilirubiny (w grupach z rybawiryną)
Wnioski	Sofosbuwir stosowany w skojarzeniu z symeprewirem, z lub bez rybawiryny, w schematach terapeutycznych bez interferonu wykazuje wysoką skuteczność kliniczną w uzyskiwaniu trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia u chorych zakażonych genotypem 1 wirusa HCV, niezależnie od zaawansowania włóknienia wątroby.	Schematy leczenia bez użycia interferonu stanowią obiecującą opcję terapeutyczną w zróżnicowanej klinicznej populacji chorych z przewlekłym zakażeniem HCV. Wstępne wyniki badania klinicznego z randomizacją wskazują na skuteczność kliniczną 12-tygodniowej terapii sofosbuwirem i symeprewirem, z lub bez rybawiryny, we wpływie na częstość występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej.	Dopuszczenie sofosbuwiru do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych spowodowało istotną zmianę leczenia przewlekłego zakażenia HCV w kierunku poprawy częstości uzyskiwania odpowiedzi wirusologicznej. Wstępne wyniki badania klinicznego z randomizacją wskazują na możliwość stosowania tego leku w skojarzeniu z symeprewirem w schematach bez użycia interferonu (lub rybawiryny) u pacjentów zakażonych genotypem 1 wirusa HCV.	Dostępne wyniki wskazują na wysoką skuteczność kliniczną sofosbuwiru stosowanego z symeprewirem, bez użycia interferonu, u chorych z HCV-1 z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. Spodziewane są również zadowalające efekty kliniczne związane z terapią tym lekiem u chorych wcześniej nieleczonych. Skojarzenie obu inhibitorów proteaz wirusa HCV wykazuje również skuteczność niezależnie od równoległego podawania rybawiryny.

[^] przedstawiono wstępne wyniki oceny SVR12 dotyczące łącznie grup 12- i 24-tyg. terapii symeprewirem i sofosbuwirem (bez rybawiryny) w 1 kohorcie chorych oraz oceny SVR4 w grupie z 12-tyg. okresem stosowania obu inhibitorów proteazy wirusowej (bez rybawiryny) w 2 kohorcjach chorych;

^s przedstawiono wstępne wyniki oceny SVR8 u 41 chorych w grupach 12-tyg. terapii symeprewirem i sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) w 1 kohorczie;

[#] przedstawiono wstępne wyniki oceny SVR12 dotyczące osobno grup z 12- lub 24-tyg. okresie terapii symeprewirem i sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) w 1 kohorczie chorych oraz oceny SVR4 w grupie z 12-tyg. okresem stosowania obu inhibitorów proteazy wirusowej (bez rybawiryny) w 2 kohorcjach chorych;

[†] autorzy przeglądu wykonali metaanalizę sieciową oceniającą sofosbuwir w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną lub z symeprewirem w porównaniu z symeprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną, a także z innymi schematami terapii (z telaprewirem lub boceprewirem) – porównanie takie nie stanowiło przedmiotu oceny w raporcie, dlatego nie przedstawiono jego wyników;

^{##} w tym chorzy z brakiem odpowiedzi i włóknieniem wątroby ≤ 2. stopnia w skali METAVIR oraz chorzy wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi, z włóknieniem wątroby 3-4. stopnia w skali METAVIR; DAAs leki przeciwwirusowe o bezpośrednim działaniu (ang. *direct anti-viral agents*).

1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

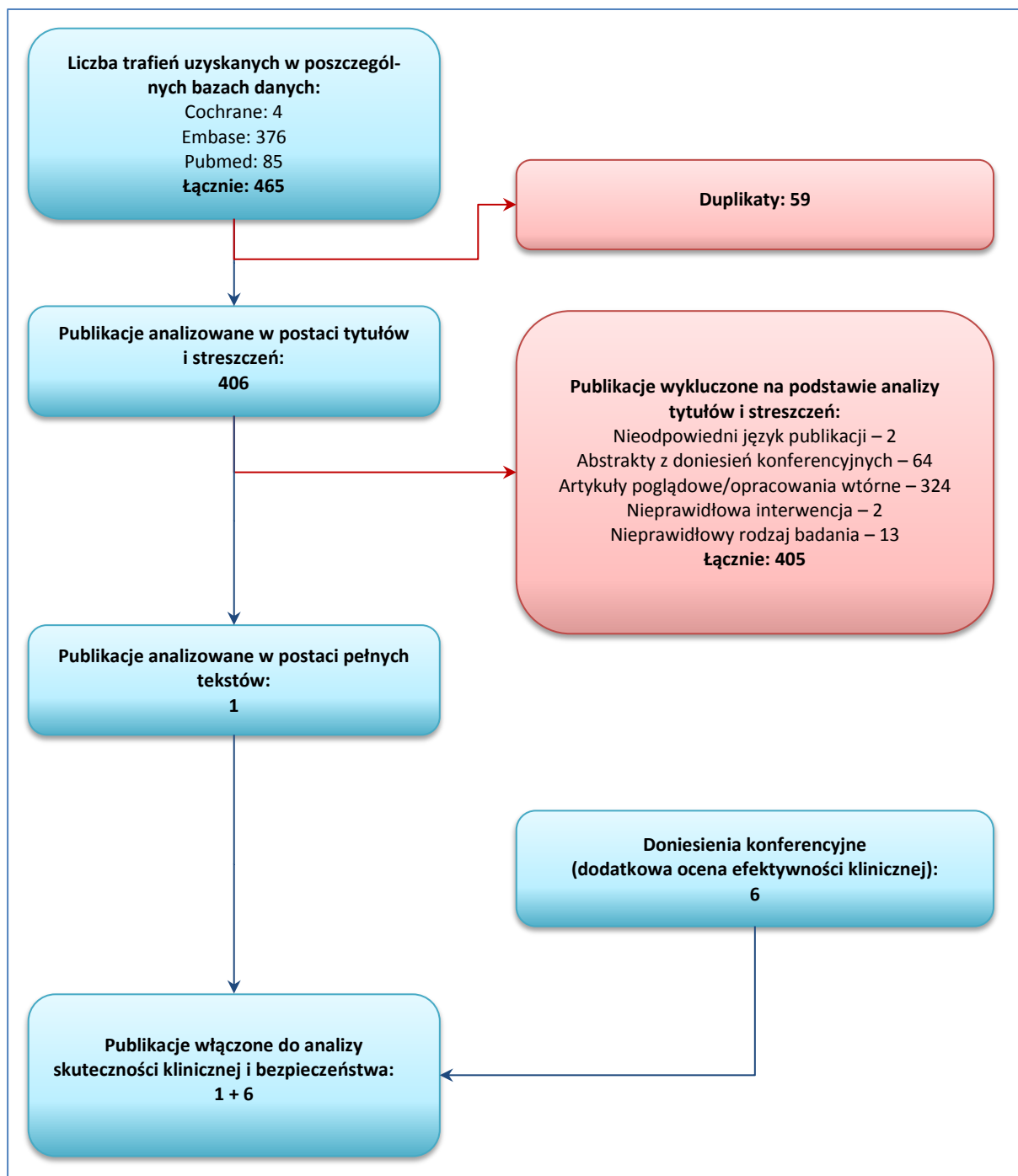
W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania (do 11 grudnia 2014 roku) uzyskano łącznie 465 tra-fień, w tym 59 duplikatów. Pozostałe rekordy analizowano w postaci tytułów i streszczeń i w wyniku tej analizy wykluczono 405 pozycji, w tym 2 publikacje opisane w języku innym niż uwzględniane w raporcie (polski, angielski, niemiecki, francuski), 64 abstrakty doniesień konferencyjnych, 2 publi-kacje dotyczące badań oceniających nieodpowiedniej interwencji, 13 opisujących badania o nieod-powiedniej metodyce, a także 324 opracowania wtórne.

W wyniku analizy pełnych tekstów do raportu włączono 1 publikację: *Lawitz 2014*, opisującą otwarte prospektywne badanie oceniające różne schematy terapii symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwi-rem, z lub bez rybawiryny, u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1 wcześniej nieleczonych lub z brakiem odpowiedzi na terapię standardową: *COSMOS*. Odnalezione badanie przeprowadzono z randomizacją chorych do czterech grup leczenia (w zależności od dołączenia rybawiryny oraz okresu leczenia – 12 lub 24 tygodnie) w obrębie 2 wyróżnionych kohort (ze względu na wcześniejsze leczenie i zaawansowanie włóknienia wątroby); ponieważ żadne z ramion nie spełniało kryteriów komparato-ra w niniejszym raporcie – próba kliniczna została opisana jako badanie bez grupy kontrolnej doty-czące różnych schematów stosowania symeprewiru i sofosbuwiru.

Nie odnaleziono żadnego badania klinicznego prowadzonego w populacji chorych zakażonych wiru-sem HCV o genotypie 4, które spełniałoby kryteria włączenia w raporcie.

Ponieważ liczba dostępnych badań pełnotekstowych była ograniczona, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie doniesień konferencyjnych celem identyfikacji badań eksperymentalnych lub obserwa-cyjnych, w których przedstawiono co najmniej ocenę częstości występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej 12 tygodni po zakończeniu leczenia. W wyniku tego wyszukiwania włączono 6 stresz-czeń opisujących wstępne wyniki 3 prospektywnych badań klinicznych, które w raporcie opisano jako próby bez grupy kontrolnej: *El-Hamdi 2014*, *INSPIRE C (Basu 2014, Basu 2014a)* i *TRIO (Bacon 2014, Dieterich 2014, Flamm 2014)*. Proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych przedstawiono graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



1.4.1. Wyniki wyszukiwania – badania oceniające częstość samoistnej eradykacji wirusa HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C

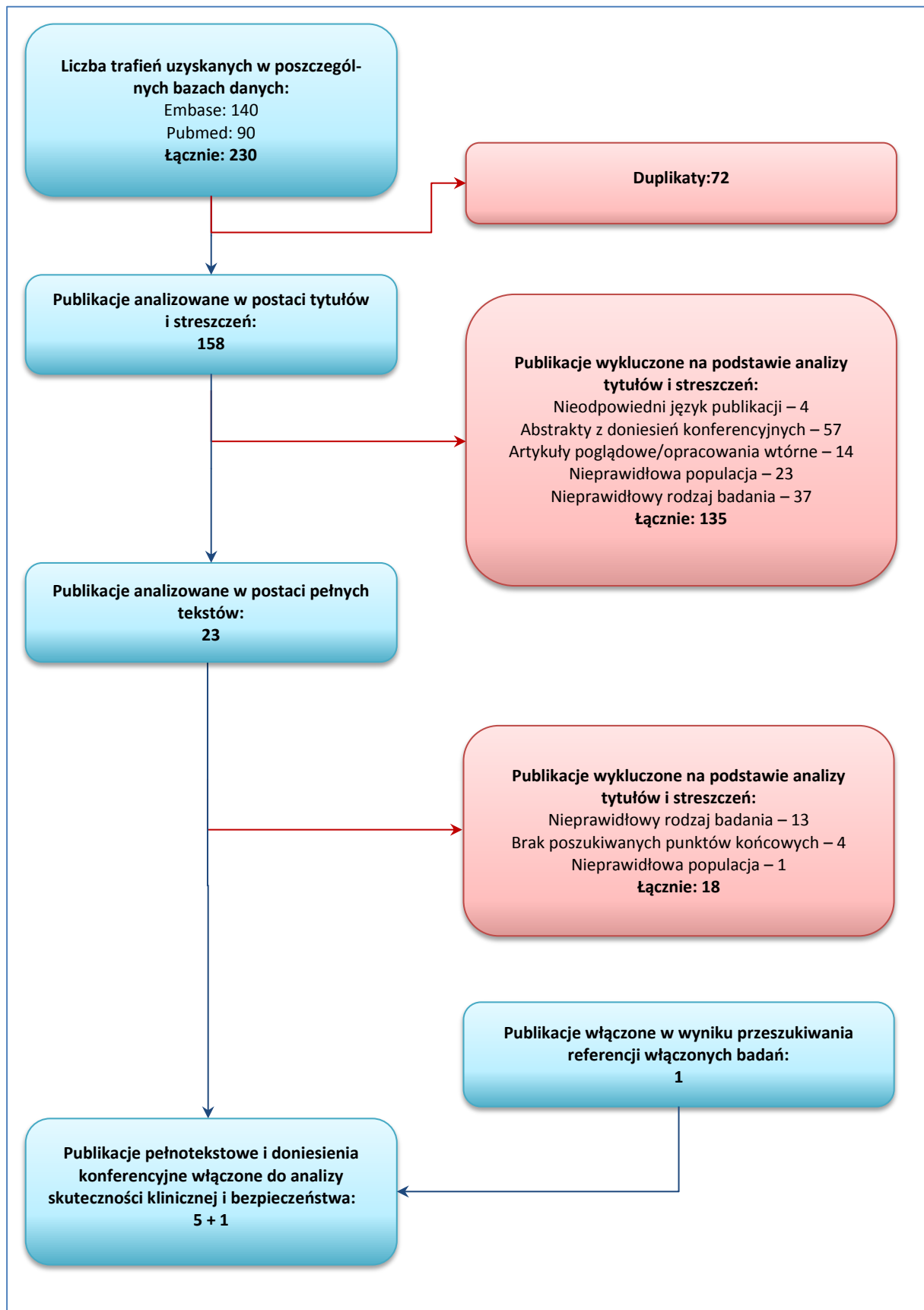
Ponieważ w ocenianej w niniejszym raporcie populacji chorych nie wskazano komparatora w postaci terapii przeciwwirusowej refundowanego w polskich warunkach klinicznych, a jedyną alternatywą dla wnioskowanej interwencji (skojarzenie symeprewiru z sofosbuwirem) jest wyłącznie obserwacja lub leczenie objawowe, przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny mający na celu identyfikację badań klinicznych oceniających samoistną eradykację wirusa HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C. Poszukiwano badań klinicznych z randomizacją lub bez (prospektywnych lub retrospektywnych, z grupą kontrolną lub bez), w których przedstawiono dane dotyczące częstości występowania samoistnej eradykacji RNA HCV w określonym okresie obserwacji (np. w postaci liczby przypadków/odsetka samoistnych eradykacji w przeliczeniu na pacjento-rok). Wykluczano publikacje, w których sposób prezentacji wyników nie pozwalał na wiarygodne oszacowanie poszukiwanych danych.

Ze względu na potencjalnie małą liczbę badań spełniających przyjęte kryteria, włączano zarówno badania opublikowane w pełnym tekście, jak i opisane w postaci abstraktów doniesień konferencyjnych (pod warunkiem, że przedstawiono w nich dane dotyczące częstości występowania samoistnych eradykacji wirusa HCV).

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania (do dnia 8 grudnia 2014 r.) w zalecanych bazach informacji medycznych uzyskano łącznie 230 trafień (Pubmed 90, Embase 140), w tym 72 duplikaty. Do analizy w postaci tytułów i streszczeń uwzględniono zatem 158 pozycji, w tym wykluczono: 57 doniesień konferencyjnych, 14 opracowań wtórnych, 23 publikacje opisujące badania prowadzone w nieodpowiedniej populacji, 4 publikacje w języku innym niż uwzględniane w raporcie i 37 publikacji opisujących badania o nieodpowiedniej metodyce. Pozostałe 23 publikacje włączono do analizy w pełnym tekście, z czego 18 nie spełniło przyjętych kryteriów włączenia (szczegółowe przyczyny wykluczeń tych publikacji zamieszczono w załączniku).

Ostatecznie włączono 2 publikacje pełnotekstowe: *El-Attar 2010* i *Watanabe 2003*, oraz 3 abstrakty doniesień konferencyjnych: *Lee 2013*, *Watanabe 2009* i *Watanabe 2011*, w których przedstawiono informacje o rocznej częstości występowania samoistnych eradykacji wirusa HCV w przebiegu przewlekłego zakażenia tym wirusem. Ponadto w wyniku przeszukiwania referencji odnalezionych publikacji włączono dodatkowo publikację pełnotekstową: *Scott 2006*.

Wykres 2. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oceniających samoistną eradykację wirusa HCV.



1.5. Symeprewir + sofosbuwir ± rybawiryna

1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

Odnaleziono 1 otwarte prospektywne badanie kliniczne oceniające symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny, w populacji dorosłych chorych z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1: *COSMOS* (publikacja *Lawitz 2014*).

Do badania włączano zarówno chorych wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów poddanych wcześniejszej terapii. Chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia w publikacji określono mianem *non-responders*, jednak nie podano dokładnej definicji tej podgrupy. Z danych ze strony *clinicaltrials.gov* wynika, że w próbie uwzględniono pacjentów *null-responders*, a więc chorych, u których nastąpiło zmniejszenie stężenia RNA HCV o $< 2 \log_{10}$ [100-krotnie] w 12. tygodniu ostatniego cyklu terapii peg-IFN i rybawiryną. Dlatego w dalszej części analizy stosowany będzie termin chorzy z brakiem odpowiedzi (ang. *null-responders*).

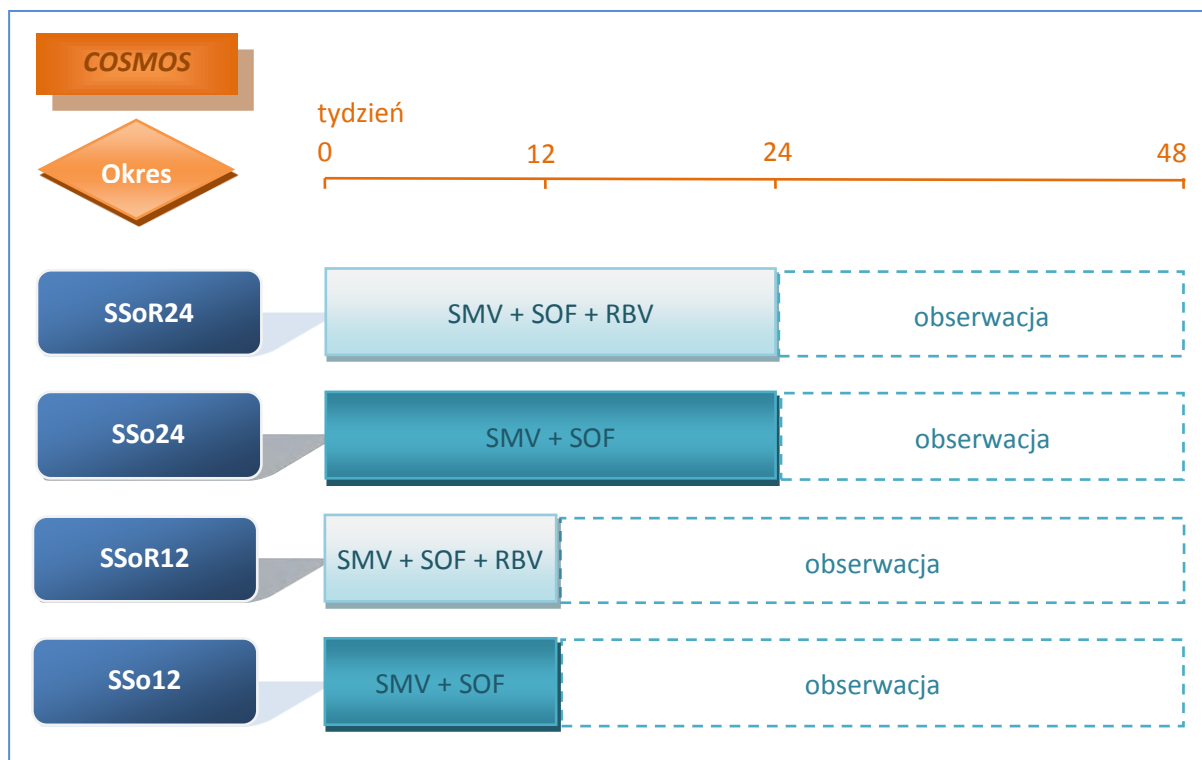
W badaniu przeprowadzono randomizację do 4 grup: terapii symeprewirem i sofosbuwirem oraz rybawiryną przez 24 tygodnie (SSoR24), terapii symeprewirem i sofosbuwirem bez rybawiryny przez 24 tygodnie (SSo24), terapii symeprewirem i sofosbuwirem oraz rybawiryną przez 12 tygodni (SSoR12) oraz terapii symeprewirem i sofosbuwirem bez rybawiryny przez 12 tygodni (SSo12). Po 12-tygodniowym okresie leczenia następował 36-tygodniowy okres obserwacji, a po 24-tygodniowej terapii 24-tygodniowa obserwacja. Data odcięcia danych: 29 stycznia 2014 r. Autorzy nie zastosowali w próbie zaślepienia. Ponieważ żadne z ramion nie spełniało kryteriów komparatora w niniejszym raporcie – próba kliniczna została opisana jako badanie bez grupy kontrolnej dotyczące różnych schematów stosowania symeprewiru i sofosbuwiru.

Głównym punktem końcowym próby była ocena częstości uzyskiwania trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 12. tygodniu od zakończenia leczenia (SVR12, z ang. *Sustained Virologic Response*), którą zdefiniowano jako uzyskanie niewykrywalnego RNA HCV < 25 IU/ml na końcu okresu leczenia i niewykrywalnego lub wykrywalnego RNA HCV < 25 IU/ml 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia.

W badaniu ocenie poddano 2 kohorty: kohortę 1 – chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN oraz rybawiryną i stopniem zaawansowania zwłóknienia wątroby F0-F2 wg METAVIR oraz kohortę 2 – chorych nieleczonych lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN i rybawiryną oraz stopniem zaawansowania zwłóknienia wątroby F3-F4 wg METAVIR.

Schemat leczenia zastosowany w badaniu przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 1. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach badania COSMOS.



SMV – symeprewir; SOF – sofosbuwir; RBV – rybawiryna.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje na temat metodyki badania COSMOS.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania COSMOS włączonego do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryng; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryng.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ocena NICE*	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
COSMOS	nie sprecyzowano	IVA 8/8	48 tyg.: 12/24 tygodni leczenia + 36/24 tygodnie obserwacji	nie	kohorta 1: 24 (SSoR24) vs 15 (SSo24) vs 27 (SSoR12) vs 14 (SSo12) kohorta 2: 30 (SSoR24) vs 16 (SSo24) vs 27 (SSoR12) vs 14 (SSo12)	Analiza skuteczności – pop. mITT [^] ; analiza bezpieczeństwa – pop. mITT	23 (USA)	Janssen

* uwzględniając projekt badania jako RCT powinno ono otrzymać wg AOTM/Jadad klasyfikację IIA/3 (R2;B0;W1), jednak uwzględniając brak poszukiwanej grupy kontrolnej próbę oceniono wg skali NICE dla badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej;

[^] przedstawiono także analizę *post-hoc* w populacji z wyłączeniem chorych, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie z powodów niewirusologicznych oraz których wyniki były niekompletne (populacja non-VR_{EXC}, z ang. *non-virological failure excluded*).

W badaniu nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby, jednak aby zapewnić odpowiednie wartości 95% CI w ocenie odpowiedzi na leczenie badacze założyli włączenie 30 pacjentów w każdej z grup z rybawiryngą oraz 15 chorych w każdej z grup bez rybawiryngy.

W ocenie wg skali NICE badanie uzyskało maksymalną możliwą punktację. Uwzględniając randomizację do różnych schematów i okresów leczenia badanie może zostać ocenione jako próba o umiarkowanej jakości – 3 punkty na 5 w skali Jadad, gdyż nie zastosowano w nim zaślepienia. Szczegóły oceny wg skali Jadad zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 6. Wynik oceny jakości badania COSMOS według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
COSMOS	tak	randomizacja generowana komputerowo: bloki permutacyjne, przydział do grup w stosunku 2:2:1:1 (odpowiednio SSoR24, SSo24, SSoR12, SSo12) za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS) i internetowego (IWRS); czynniki stratyfikacji: podtyp genotypu HCV-1 (1a vs inne, kohorta 1 i 2), podtyp genotypu IL28B (kohorta 1) oraz wcześniejsze leczenie (brak leczenia lub brak odpowiedzi, kohorta 2)	brak	-	tak

Wszystkie analizy przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT, obejmującej chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku stosowanego w badaniu. Dla głównego punktu końcowego ocenę przeprowadzono także w populacji z wyłączeniem chorych, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie z powodów niewirusologicznych lub których wyniki były niekompletne (analiza *post-hoc*; populacja non-VR_{EXC}, z ang. *non-virological failure excluded*). Z uwagi na to, że odsetek chorych, w przypadku których nastąpiło złamanie protokołu badania był mniejszy niż 10% całej populacji próby (4 chorych zostało włączonych do badania pomimo tego, że nie spełnili wszystkich kryteriów, 2 pacjentów otrzymało zabronione leczenie dodatkowe, a 1 chorych nie stawił się na wizycie w 36. tygodniu), w próbie nie wykonano analizy *per-protocol*.

W próbie przeprowadzono także wstępną (*preplanned*) analizę skuteczności i bezpieczeństwa, którą wykonano, kiedy 20% chorych z kohorty 1 zakończyło zaplanowane leczenie – na jej podstawie komisja monitorująca badanie podjęła decyzję o kontynuowaniu rekrutacji pacjentów i stosowaniu w kohorcie 2 tych samych schematów leczenia, co w kohorcie 1.

Autorzy podali, że z obserwacji utracono 2 (8%) chorych. Dane na temat przepływu pacjentów w badaniu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Przepływ chorych w badaniu COSMOS.

Badanie COSMOS	SSoR12	SSo12	SSoR24	SSo24
Kohorta 1 (F0-F2, niepowodzenie wcześniejszego leczenia)				

Badanie <i>COSMOS</i>	SSoR12	SSo12	SSoR24	SSo24
Skryning			156	
Chorzy włączeni i poddani randomizacji (ITT)			81	
Chorzy poddani leczeniu (≥ 1 dawka leku) – pop. mITT	27	14	24	15
Chorzy niepoddani leczeniu			1/81 (1%*)	
Ukończenie badania	27 (100%*)	14 (100%*)	20 (83%*)	14 (93%*)
Przerwanie badania	0 (0%)	0 (0%)	4 (17%*)	1 (7%*)
▪ z powodu AEs	-	-	1 (4%*)	-
▪ wycofanie zgody	-	-	1 (4%*)	1 (7%*)
▪ utrata z obserwacji	-	-	2 (8%*)	-
Kohorta 2 (F3-F4, niepowodzenie lub brak wcześniejszego leczenia)				
Skryning			153	
Chorzy włączeni i poddani randomizacji (ITT)			87	
Chorzy poddani leczeniu (≥ 1 dawka leku) – pop. mITT	27	14	30	16
Chorzy niepoddani leczeniu			0 (0%)	
Ukończenie badania	26 (96%)	13 (93%)	27 (90%*)	16 (100%)
Zakończenie badania	1 (4%*)	1 (7%*)	3 (10%*)	0 (0%)
▪ z powodu AEs	-	-	2 (7%*)	-
▪ wycofanie zgody	1 (4%*)	1 (7%*)	1 (3%*)	-
▪ utrata z obserwacji	-	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *COSMOS* włączano dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1, u których stężenie RNA HCV w momencie skryningu wynosiło > 10000 IU/ml. Do próby włączano pacjentów zarówno wcześniej nieleczonych, jak i chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (szczegółowe informacje w poniższej tabeli).

Z badania wykluczano pacjentów z chorobami wątroby o etiologii innej niż HCV, a także z zakażeniem HCV o genotypie innym niż 1. Ponadto u pacjentów nie mogła występować niewyrównana marskość wątroby, współzakażenie HIV-1, HIV-2 lub HBV, czynnikiem wykluczającym był również nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat poprzedzających skryning.

Dodatkowo pacjenci musieli mieć wykonaną biopsję wątroby (w ciągu 3 lat przed skryningiem u pacjentów z F0-F2 wg METAVIR lub kiedykolwiek u chorych z F3-F4 wg METAVIR), a wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego musiała wynosić ≥ 60 ml/min na $1,73 \text{ m}^2$. Chorzy zobligowani byli do stosowania dwóch skutecznych metod antykoncepcji.

Szczegółowe informacje zawarto w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 8. Kryteria selekcji chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.

Kryterium selekcji*	Włączenie	Wykluczenie
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> przewlekłe zakażenie HCV, o genotypie 1 stężenie RNA HCV w momencie skryningu > 10000 IU/ml w kohorcie 1: chorzy z włóknieniem wątroby F0-F2 w skali METAVIR w kohorcie 2: chorzy z włóknieniem wątroby F3-F4 w skali METAVIR 	<ul style="list-style-type: none"> choroba wątroby o etiologii innej niż HCV niewyrównana marskość wątroby zakażenie/współzakażenie HCV o genotypie innym niż 1 współzakażenie HIV-1 lub HIV-2 lub HBV nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed wizytą skryningową
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> w kohorcie 1: chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie (zdef. jako zmniejszenie stężenia RNA HCV o $< 2 \log_{10}$ [100-krotnie] w 12. tyg. ostatniej stosowanej terapii peg-IFN α i RBV), którzy musieli być leczeni ≥ 1 cyklem terapii peg-IFN α i rybawiryną przez ≥ 12 kolejnych tygodni w kohorcie 2: <ul style="list-style-type: none"> chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie (zdef. jako zmniejszenie stężenia RNA HCV o $< 2 \log_{10}$ [100-krotnie] w 12. tyg. ostatniej stosowanej terapii peg-IFN α i RBV), ≥ 1 cykl terapii peg-IFN α i rybawiryną przez ≥ 12 kolejnych tygodni, chorzy wcześniej nieleczeni (pacjenci, którzy nie otrzymali zatwierdzonego, ani eksperymentalnego leczenia zakażenia HCV) 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat GFR ≥ 60 ml/min. na $1,73 \text{ m}^2$ biopsja wątroby wykonana w ciągu 3 lat przed skryningiem (lub pomiędzy skryningiem i 1. dniem leczenia) lub kiedykolwiek w przypadku chorych z potwierdzonym włóknieniem F3 lub F4 w skali METAVIR stos. 2 skutecznych metod antykoncepcji 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano

* część danych pochodzi ze strony *clinicaltrials.gov* (nr badania NCT01466790).

1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Łącznie w badaniu uczestniczyło 167 pacjentów (populacja mITT), z czego większość stanowili chorzy z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię (127 chorych, 76%). Mediana wieku pacjentów mieściła się w zakresie 55-58 lat. W badaniu uczestniczyło więcej mężczyzn niż kobiet (64%). Większość (78%) pacjentów miała genotyp 1a HCV. Polimorfizm NS3 Q80K stwierdzono u 45% chorych zakażonych HCV-1a. Większość wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych była zbliżona

między wyróżnionymi kohortami chorych, a także pomiędzy grupami leczenia wyróżnionymi w obrębie obu kohort – wyjątek stanowiła wcześniejsza odpowiedź na leczenie, polimorfizm Q80K i zaawansowanie zwłóknienia wątroby.

Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryng; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryng; badanie COSMOS.

Badanie COSMOS	SSoR12	SSo12	SSoR24	SSo24	Łącznie*
Kohorta 1 (F0-F2, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie)					
Liczba chorych (mITT)	27	14	24	15	80
Liczba mężczyzn (%)	20 (74%)	8 (58%)	15 (63%)	6 (40%)	49 (61,3%)
Mediana wieku (IQR) [lata]	55 (28-67)	56 (35-68)	56 (27-70)	56 (27-61)	bd. (27-70)
Mediana BMI (IQR) [kg/m ²]	27,4 (19,8-33,5)	28,3 (21,7-36,6)	26,5 (22,3-37,7)	30,4 (18,5-40,7)	bd. (18,5-40,7)
Genotyp IL28B inny niż CC, n (%)	24 (89%)	14 (100%)	24 (100%)	13 (87%)	75 (93,8%)
Wcześniejsza odpowiedź wirusologiczna, n (%)	BO: 27 (100%) WNL: -	14 (100%) -	24 (100%) -	15 (100%) -	80 (100%) -
Średnia log ₁₀ stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]	6,7 (0,44)	6,7 (0,32)	6,7 (0,42)	6,7 (0,32)	6,7 (0,40)
Stopień zwłóknienia wg skali METAVIR	F0-F1: 11 (41%) F2: 16 (59%)	8 (57%) 6 (43%)	11 (46%) 13 (54%)	3 (20%) 12 (80%)	33 (41,3%) 47 (58,8%)
Podtyp HCV-1, n (%)	1a: 21 (78%) 1b: 6 (22%)	10 (71%) 4 (29%)	20 (83%) 4 (17%)	11 (73%) 4 (27%)	62 (77,5%) 18 (22,5%)
Polimorfizm domeny NS3 w kodonie 80 (chorzy z HCV-1a), n (%)	9/21 (43%)	6/10 (60%)	12/20 (60%)	4/11 (36%)	31/62 (50,0%)
Kohorta 2 (F3-F4, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub uprzednio nieleczeni)					
Liczba chorych (mITT)	27	14	30	16	87
Liczba mężczyzn (%)	20 (74%)	10 (71%)	21 (70%)	7 (44%)	58 (66,7%)
Mediana wieku (IQR) [lata]	57 (36-68)	58 (47-64)	58 (28-70)	58 (49-63)	bd. (28-70)
Mediana BMI (IQR) [kg/m ²]	26,5 (19,7-45,7)	31,6 (22,5-40,6)	28,4 (18,3-41,7)	28,8 (18,6-37,2)	bd. (18,3-45,7)
IL28B genotyp CC, n (%)	23 (85%)	10 (71%)	22 (73%)	14 (88%)	69 (79,3%)
Wcześniejsza odpowiedź wirusologiczna, n (%)	BO: 15 (56%) WNL: 12 (44%)	7 (50%) 7 (50%)	17 (57%) 13 (43%)	8 (50%) 8 (50%)	47 (54,0%) 40 (46,0%)
Średnia log ₁₀ stężenia RNA HCV	6,6 (0,52)	6,7 (0,48)	6,2 (0,80)	6,5 (0,44)	6,5 (0,63)

Badanie COSMOS		SSoR12	SSo12	SSoR24	SSo24	Łącznie*
(SD) [IU/ml]						
Stadium włóknienia wg klasyfikacji METAVIR	F3:	16 (59%)	7 (50%)	17 (57%)	6 (38%)	46 (52,9%)
	F4:	11 (41%)	7 (50%)	13 (43%)	10 (63%)	41 (47,1%)
Podtyp HCV-1, n (%)	1a:	22 (82%)	11 (79%)	23 (77%)	12 (75%)	68 (78,2%)
	1b:	5 (19%)	3 (21%)	7 (23%)	4 (25%)	19 (21,8%)
Polimorfizm domeny NS3 w kodonie 80 (chorzy z HCV-1), n (%)		8/22 (36%)	3/11 (27%)	11/23 (48%)	5/12 (42%)	27/68 (39,7%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

BO brak odpowiedzi;

WNL wcześniej nieleczeni.

1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W analizowanym badaniu wyróżniono cztery schematy leczenia. W dwóch grupach stosowano symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną, odpowiednio przez 12 lub 24 tygodnie. W dwóch pozostałych grupach chorym podawano symeprewir w skojarzeniu tylko z sofosbuwirem (bez rybawiryny), także przez 12 lub 24 tygodnie. W zależności od czasu trwania terapii trój- lub dwulekowej po zakończeniu leczenia następował okres 24- lub 36-tygodniowej obserwacji.

Szczegółowe informacje na temat stosowanych interwencji zamieszczono poniżej.

Tabela 10. Opis interwencji stosowanej w badaniu włączonym do oceny efektywności symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.

SSoR12	SSo12	SSoR24	SSo24	Dodatkowe leczenie
Kohorta 1 (F0-F2, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie)				
symeprewir doustnie 150 mg/dzień + sofosbuwir 400 mg/dzień (2 tabletki 200 mg) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od masy ciała, odpowiednio < 75 kg lub ≥ 75 kg) [12 tygodni] ↓ okres obserwacji [36 tygodni]	symeprewir doustnie 150 mg/dzień + sofosbuwir 400 mg/dzień (2 tabletki 200 mg) [12 tygodni] ↓ okres obserwacji [36 tygodni]	symeprewir doustnie 150 mg 1 × dziennie + sofosbuwir 400 mg/dzień (2 tabletki 200 mg) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od masy ciała, odpowiednio < 75 kg lub ≥ 75 kg) [24 tygodnie] ↓ okres obserwacji [24 tygodnie]	symeprewir doustnie 150 mg/dzień + sofosbuwir 400 mg/dzień (2 tabletki 200 mg) [24 tygodnie] ↓ okres obserwacji [24 tygodnie]	nie sprecyzowano

SSoR12	SSo12	SSoR24	SSo24	Dodatkowe leczenie
Kohorta 2 (F3-F4, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub uprzednio nieleczeni)				
symeprewir doustnie 150 mg/dzień + sofosbuwir 400 mg/dzień (1 tabletka) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od masy ciała, odpowiednio < 75 kg lub ≥ 75 kg) [12 tygodni] ↓ okres obserwacji [36 tygodni]	symeprewir doustnie 150 mg/dzień (1 tabletka) + sofosbuwir 400 mg/dzień [12 tygodni] ↓ okres obserwacji [36 tygodni]	symeprewir doustnie 150 mg/dzień + sofosbuwir 400 mg/dzień (1 tabletka) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od masy ciała, odpowiednio < 75 kg lub ≥ 75 kg) [24 tygodnie] ↓ okres obserwacji [24 tygodnie]	symeprewir doustnie 150 mg/dzień + sofosbuwir 400 mg/dzień (1 tabletka) [24 tygodnie] ↓ okres obserwacji [24 tygodnie]	nie sprecyzowano

W badaniu nie podano informacji na temat leczenia dodatkowego, bądź terapii, których podawanie było zabronione.

1.5.4. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności wykonana została w populacji mITT, czyli chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Analizę głównego punktu końcowego (ocena SVR12) przeprowadzono również w populacji chorych, z której wykluczono pacjentów przedwcześnie kończących leczenie z powodów niewirusologicznych oraz chorych, dla których uzyskane dane były niekompletne (populacja non-VR_{EXC}).

1.5.4.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po zakończeniu terapii (SVR12)

Trwała odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu po zakończeniu terapii (SVR12) stanowiła główny punkt końcowy w badaniu COSMOS. Zdefiniowano ją jako uzyskanie niewykrywalnego RNA HCV < 25 IU/ml na końcu okresu leczenia i niewykrywalnego lub wykrywalnego RNA HCV < 25 IU/ml 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia. Wszelkie dane dotyczące oceny SVR12 zawiera poniższa tabela.

Tabela 11. Liczba i odsetek chorych z SVR12; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryngą; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryngą; badanie COSMOS.

Podgrupa	SSoR12	SSo12	SSoR24	SSo24	łącznie
% (n/N)					
Kohorta 1 (F0-F2, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie)					
populacja mITT	96% (26/27)	93% (13/14)	79% (19/24)	93% (14/15)	90% (95% CI: 81%; 96%) (72/80)
populacja non-VR _{Exc}	96% (26/27)	93% (13/14)	95% (19/20)	100% (13/13)	96% (71/74*)
genotyp 1b	100% (6/6)	100% (4/4)	100% (4/4)	75% (3/4)	94% (17/18)
genotyp 1a	95% (20/21)	90% (9/10)	75% (15/20)	100% (11/11)	89% (55/62)
genotyp 1a i polimorfizm Q80K	89% (8/9)	83% (5/6)	67% (8/12)	100% (4/4)	81% (25/31)
genotyp 1a i brak polimorfizmu Q80K	100% (12/12)	100% (4/4)	88% (7/8)	100% (7/7)	97% (30/31)
IL28B CC	bd.	bd.	bd.	bd.	80%
inna niż IL28B CC	96% (23/24)	93% (13/14)	83% (19/23)	100% (13/13)	92% (68/74)*
Kohorta 2 (F3-F4, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub uprzednio nieleczeni)					
populacja mITT	93% (25/27)	93% (13/14)	93% (28/30)	100% (16/16)	94% (95% CI: 87%; 98%) (82/87)
populacja non-VR _{Exc}	93% (25/27)	93% (13/14)	100% (28/28)	100% (15/15)	96% (81/84*)
genotyp 1b	100% (5/5)	100% (3/3)	86% (6/7)	100% (4/4)	95% (18/19)
genotyp 1a	91% (20/22)	91% (10/11)	96% (22/23)	100% (12/12)	94% (64/68)
genotyp 1a i polimorfizm Q80K	88% (7/8)	100% (3/3)	100% (11/11)	100% (5/5)	96% (26/27)
genotyp 1a i brak polimorfizmu Q80K	93% (13/14)	100% (7/7)	92% (11/12)	100% (7/7)	95% (38/40)
METAVIR 3					
pacjenci z brakiem odpowiedzi	100% (10/10)	100% (3/3)	86% (6/7)	100% (4/4)	96% (23/24)
chorzy wcześniej nieleczeni	83% (5/6)	100% (4/4)	100% (10/10)	100% (2/2)	95% (21/22)
METAVIR 4					
pacjenci z brakiem odpowiedzi	80% (4/5)	100% (4/4)	90% (9/10)	100% (4/4)	91% (21/23)
chorzy wcześniej nieleczeni	100% (6/6)	67% (2/3)	100% (3/3)	100% (6/6)	94% (17/18)

Podgrupa	SSoR12	SSo12	SSoR24	SSo24	łącznie
	% (n/N)				
śniej nieleczeni					

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem częstość uzyskiwania trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia była wysoka i wynosiła 92% (154/167) – częstość ta nie różniła się między chorymi ze stopniem zaawansowania zwłóknienia wątroby F0-F2 wg METAVIR (kohorta 1) i F3-F4 wg METAVIR (kohorta 2), odpowiednio 90% (72/80) vs 94% (82/87).

Ogólny odsetek SVR12 był jeszcze wyższy po wykluczeniu z analizy pacjentów przedwcześnie kończących leczenie z powodów niewirusologicznych oraz chorych, dla których uzyskane dane były niekompletne – w populacji non-VR_{EXC} wynosił on 96% (152/158).

Z uwagi na podobne charakterystyki wyjściowe wyróżnionych w próbie kohort możliwa była łączna analiza wpływu poszczególnych czynników klinicznych na częstość SVR w 12. tygodniu. W badaniu podano, że u pacjentów wcześniej nieleczonych odsetek SVR12 był zbliżony do tego w podgrupie pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię peg-IFN i rybawiryną, odpowiednio 95% (38/40) vs 91% (116/127). SVR12 występowała także z podobną częstością u chorych leczonych schematem z wykorzystaniem rybawiryny, jak i bez niej (odpowiednio 91% [98/108] vs 95% [56/59]). Nie stwierdzono również, aby dłuższy czas podawania terapii skojarzonej symeprewiru z sofosbuwirem (12 vs 24 tygodnie) wpływał na zwiększenie częstości osiągnięcia SVR12 u chorych z zakażeniem HCV: odpowiednio 94% (77/82) vs 91% (77/85). Ponadto podobną częstość trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 12. tygodniu od zakończenia leczenia obserwowano także u pacjentów z genotypem 1a i 1b (odpowiednio 92% [119/130] vs 95% [35/37]), a także w obrębie chorych z genotypem 1a z brakiem i obecnością polimorfizmu Q80K (odpowiednio 96% [68/71] vs 88% [51/58]).

Także w analizie w populacji non-VR_{EXC} nie stwierdzono różnic w częstości uzyskiwania SVR12 między chorymi: leczonymi schematem z lub bez rybawiryny (w obu 96%, odpowiednio 98/102 i 54/56), leczonymi schematem 12-tygodniowym lub 24-tygodniowym (odpowiednio 94% [77/82] vs 99% [75/76]) oraz nieleczonymi przed włączeniem do próby, a z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN i rybawiryną (odpowiednio 95% [37/39] vs 97% [115/119]).

W większości ocenianych w populacji mITT podgrup chorych, wyróżnionych ze względu na schemat leczenia i stopień zaawansowania zwłóknienia wątroby, częstość uzyskiwania SVR12 wynosiła ≥ 93%. Najniższy odsetek pacjentów z trwałą odpowiedzią wirusologiczną w 12. tygodniu po zakończeniu terapii odnotowano w populacji mITT w podgrupie chorych leczonych ze stopniem zwłóknienia wą-

troby F0-F2 wg METAVIR, którzy byli leczeni symeprewirem skojarzonym z sofosbuwirem i rybawiryną przez 24 tygodnie (79%) – autorzy próby zaznaczyli jednak, że może być to spowodowane znacznym odsetkiem chorych, którzy zakończyli leczenie przedwcześnie z powodów niewirusologicznych lub dla których wyniki były niekompletne w tej podgrupie. Dla analizy non-VR_{EXC} odsetek w tej podgrupie chorych wynosił już 95%.

1.5.4.2. Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)

W badaniu COSMOS przedstawiono także dane o częstości występowania szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR, z ang. *Rapid Virologic Response*). Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Liczba i odsetek chorych uzyskujących RVR; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.

Badanie COSMOS	SSoR24 i SSoR12	SSo24 i SSo12 n/N (%)	łącznie
Kohorta 1 (F0-F2, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie)	43/51* (84%)	18/29* (62%)	61/80* (76%)
Kohorta 2 (F3-F4, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub uprzednio nieleczeni)	51/57 (89%)	24/30* (80%)	75/87* (86%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem szybką odpowiedź wirusologiczną odnotowano u 81% chorych. Wśród pacjentów ze stopniem zwłóknienia wątroby F0-F2 wg METAVIR po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia peg-IFN i rybawiryną częstość uzyskiwania szybkiej odpowiedzi wirusologicznej była znacznie większa u chorych leczonych terapią trójlekową (bez względu na okres leczenia, 84%) w porównaniu do pacjentów leczonych tylko symeprewirem i sofosbuwirem bez rybawiryny (62%). Mniejszą różnicę między schematem z użyciem rybawiryny i bez niej obserwowano w populacji ze stopniem zwłóknienia wątroby F3-F4, odpowiednio 89% vs 80%.

Ponadto w badaniu COSMOS podano, że trwałą odpowiedź wirusologiczną po 12 tygodniach od zakończenia leczenia stwierdzono u 97% (28/29) chorych, którzy nie uzyskali RVR i u 96% (122/127) pacjentów, którzy uzyskali RVR.

1.5.4.3. Przełom wirusologiczny

U żadnego z chorych biorących udział w badaniu COSMOS nie stwierdzono przełomu wirusologicznego.

1.5.4.4. Nawrót wirerii

Nawrót wirerii odnotowano u 6 (3,6%) chorych (wyłącznie mężczyźni). Każdy z nich ukończył pełny cykl terapii. U dwóch występował polimorfizm Q80K, natomiast u jednego genotyp IL28B CC. U większości (4, 67%) nawrót stwierdzono w 4. tygodniu po planowanym zakończeniu leczenia.

1.5.4.5. Niepowodzenie wirusologiczne (virological failure)

W próbie COSMOS podano, że u żadnego chorego nie stwierdzono wirusologicznego niepowodzenia w trakcie terapii (*on-treatment failure*), włącznie z przełomem wirusologicznym.

1.5.4.6. Niepowodzenie inne niż wirusologiczne (non-virological failure)

Niepowodzenie terapii z przyczyn niewirusologicznych odnotowano u 9 (5,4%) pacjentów. Trzech z nich nie miało danych odnośnie stężenia RNA HCV w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia (miało jednak takie dane dla momentu zakończenia leczenia). U dwóch pacjentów stwierdzono niewykrywalne stężenie RNA HCV w momencie planowanego zakończenia leczenia, jednak przerwali udział w badaniu na skutek działań niepożądanych. U czterech pozostałych chorych stwierdzono niepowodzenie terapii z powodu wycofania zgody, agresywnego zachowania, działań niepożądanych lub wykrywalnego stężenia RNA HCV w momencie planowanego zakończenia terapii. Szczegółowe informacje w podgrupach wyróżnionych z uwagi na schemat leczenia oraz stopień zwłóknienia wątroby zaprezentowano poniżej.

Tabela 13. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono niepowodzenie inne niż wirusologiczne; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.

	SSoR24	SSo24	SSoR12	SSo12	łącznie
Kohorta 1 (F0-F2, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie)					
N	24	15	27	14	80
n (%)	5 (20,8%)*	1 (6,7%*)	0 (0%)	0 (0%)	6 (7,5%)*
Kohorta 2 (F3-F4, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub uprzednio nieleczeni)					
N	30	16	27	14	87
n (%)	2* (6,7%*)	1 (6,3%*)	0 (0%)	0 (0%)	3 (3,4%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1.5.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badania COSMOS analizę bezpieczeństwa wykonali w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (mITT). Wyniki przedstawiono poniżej łącznie

dla obu wyróżnionych w badaniu kohort, ze szczególnym uwzględnieniem porównania 12- vs 24-tygodnie leczenia (bez względu na wykorzystanie rybawiryny).

1.5.5.1. Działania niepożądane ogółem

Informacje na temat częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych (AEs, z ang. *adverse events*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Liczba i odsetek chorych z AEs; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.

AEs	SSoR12 N = 54	SSo12 N = 28	Schemat 12. tyg. N = 82*	SSoR24 N = 54	SSo24 N = 31	Schemat 24. tyg. N = 85*	łącznie N = 167
ogółem	46 (85%)	20 (71%)	66 (80%)*	51 (94%)	29 (94%)	80 (94%)*	146 (87%)
1. lub 2. stopnia	40 (74%)	18 (64%)	58 (71%)*	45 (83%)	25 (81%)	70 (82%)*	128 (77%)
3. stopnia	5 (9%)	2 (7%)	7 (9%)*	5 (9%)	1 (3%)	6 (7%)*	13 (8%)
4. stopnia	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)*	1 (2%)	3 (10%)	4 (5%)*	5 (3%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem działania niepożądane wystąpiły u 87% chorych, z czego u większości (88%) raportowano działania niepożądane o nasileniu 1. lub 2. stopnia ciężkości. Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia stwierdzono u około 11% chorych.

W podgrupie pacjentów leczonych schematem 24-tygodniowym (bez względu na stosowanie rybawiryny) częstość działań niepożądanych była znacznie większa niż w podgrupie chorych otrzymujących schemat 12-tygodniowy, odpowiednio 94% vs 80%. Podobnie w przypadku zastosowania dłuższego okresu leczenia większa była częstość działań niepożądanych 4. stopnia ciężkości (5% vs 1%).

W publikacji podano także, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi w próbie COSMOS były: zmęczenie (52 pacjentów, 31%), ból głowy (33, 20%) oraz nudności (26, 16%). Żadne nie zostało uznane za istotne klinicznie. W badaniu nie zaobserwowano żadnego przypadku klinicznego zapalenia trzustki.

1.5.5.2. Działania niepożądane związane ze stosowaną terapią

Autorzy próby COSMOS podali także informacje o częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowanymi lekami – dane te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 15. Liczba i odsetek chorych z AEs związanymi ze stosowanym leczeniem; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.

AEs	SSoR12 N = 54	SSo12 N = 28	Schemat 12. tyg. N = 82*	SSoR24 N = 54	SSo24 N = 31	Schemat 24. tyg. N = 85*	łącznie N = 167
związane z leczeniem	38 (70%)	13 (46%)	51 (62%)*	42 (78%)	20 (65%)	62 (73%)*	113 (68%)
• możliwe związane z symeprewirem (<i>possibly</i>)	31 (57%)	13 (46%)	44 (54%)*	32 (59%)	17 (55%)	49 (58%)*	93 (56%)
• możliwe związane z sofosbuwirem (<i>possibly</i>)	25 (46%)	10 (36%)	35 (43%)*	31 (57%)	19 (61%)	50 (59%)*	85 (51%)
• możliwe związane z rybawiryną (<i>possibly</i>)	36 (67%)	-	36 (44%)*	40 (74%)	-	40 (47%)*	76 (70%)^

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ na populację chorych otrzymujących rybawirynę (N = 104).

Działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem stwierdzono ogólnie u 68% chorych – występowały częściej u chorych leczonych przez 24 tygodnie w porównaniu do pacjentów leczonych 12 tygodni, odpowiednio 73% vs 62%. Działania niepożądane możliwe związane z leczeniem w podobnym stopniu dotyczyły symeprewiru, sofosbuwiru (odpowiednio 56% i 51%), natomiast były częstsze w przypadku rybawiryny (70%).

1.5.5.3. Poważne (*serious*) działania niepożądane (SAEs)

W próbie COSMOS odnaleziono informacje na temat częstości poważnych działań niepożądanych (SAEs, z ang. *serious adverse events*), które przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 16. Liczba i odsetek chorych z poważnymi AEs; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.

AEs	SSoR12 N = 54	SSo12 N = 28	Schemat 12. tyg. N = 82*	SSoR24 N = 54	SSo24 N = 31	Schemat 24. tyg. N = 85*	łącznie N = 167
poważne (<i>serious</i>)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)	1 (3%)	4 (4,7%)*	4 (2%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Poważne działania niepożądane wystąpiły u 2% chorych – obserwowano je jedynie u pacjentów leczonych symeprewirem i sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) przez 24 tygodnie. W schemacie z rybawiryną odnotowano: kamicy żółciową, rozerwanie siatkówki i pogorszenie widzenia oraz toksyczność związaną z zażywaniem alkoholu i narkotyków, natomiast w schemacie bez rybawiryny niedokrwiłość. Żadne z SAEs nie zostało uznane za związane ze stosowanym leczeniem.

1.5.5.4. Działania niepożądane prowadzące do zgonu

Informacje o AEs, w następstwie których nastąpił zgon pacjentów w badaniu COSMOS w okresie leczenia, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Działania niepożądane prowadzące do zgonu; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.

AEs	SSoR12 N = 54	SSo12 N = 28	Schemat 12. tyg. N = 82*	SSoR24 N = 54	SSo24 N = 31	Schemat 24. tyg. N = 85*	łącznie N = 167
prowadzące do zgonu (w trakcie leczenia)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)*	1 (1%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W trakcie terapii zaobserwowano tylko jeden zgon – dotyczył on chorego leczonego 24-tygodniowym schematem skojarzenia symeprewiru z sofosbuwirem i rybawiryną. Śmierć pacjenta nastąpiła w wyniku toksyczności związanej z zażywaniem alkoholu i nieprzepisanych leków.

Ponadto podczas okresu obserwacji odnotowano drugi zgon spowodowany niedokrwiennym udarem mózgu.

Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z prowadzoną terapią.

1.5.5.5. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Informacje o przedwczesnym zakończeniu leczenia z powodu AEs przedstawione w badaniu COSMOS zabrano w poniższej tabeli.

Tabela 18. Liczba i odsetek chorych z AEs prowadzącymi do całkowitego przerwania terapii; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.

AEs	SSoR12 N = 54	SSo12 N = 28	Schemat 12. tyg. N = 82*	SSoR24 N = 54	SSo24 N = 31	Schemat 24. tyg. N = 85*	łącznie N = 167
prowadzące do przerwania terapii wszystkimi lekami	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)^	2 (7%)^^	4 (4,7%)*	4 (2%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ toksyczność związana z zażywaniem alkoholu i nieprzepisanych leków oraz agresja;

^^ wzrost stężenia fosfokinazy kreatyninowej we krwi odnotowany w trakcie intensywnego wysiłku fizycznego (przypadek uznany za mało prawdopodobnie [ang. *doubtful*] związany z leczeniem) oraz niewydolność nerek (niezwiązana z leczeniem); objawy obu działań niepożądanych ustąpiły po zakończeniu leczenia.

Przedwczesne przerwanie leczenia z powodu AEs występowało rzadko – odnotowano je u 2% chorych w populacji ogólnej. Wszystkie obserwowane przypadki wystąpiły u pacjentów, którzy byli le-

czeniu 24-tygodniowym schematem analizowanej terapii (z lub bez rybawiryiny) (z czego 3 chorych przerwało leczenie w okresie pierwszych 12 tygodni).

1.5.5.6. Działania niepożądane o specjalnym znaczeniu o specjalnym znaczeniu

W badaniu COSMOS przedstawiono także informacje na temat częstości AEs o specjalnym znaczeniu.

Tabela 19. Liczba i odsetek chorych z AEs o specjalnym znaczeniu; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.

AEs	SSoR12 N = 54	SSo12 N = 28	Schemat 12. tyg. N = 82*	SSoR24 N = 54	SSo24 N = 31	Schemat 24. tyg. N = 85*	Łącznie N = 167
wzrost stężenia bilirubiny#	5 (9%)	0 (0%)	5 (6%)*	6 (11%)	1 (3%)	7 (8%)*	12 (7%)
wysypka ^{^†}	11 (20%)	3 (11%)	14 (17%)*	10 (19%)	5 (16%)	15 (18%)*	29 (17%)
świąd [^]	5 (9%)	4 (14%)	9 (11%)*	9 (17%)	1 (3%)	10 (12%)*	19 (11%)
neutropenia [^]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (1%)*	1 (1%)
niedokrwistość [^]	7 (13%)	0 (0%)	7 (9%)*	16 (30%)	1 (3%)	17 (20%)*	24 (14%)
reakcje nadwrażliwości na światło ^{^†}	3 (6%)	2 (7%)	5 (6%)*	2 (4%)	2 (7%)	4 (5%)*	9 (5%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

działanie o specjalnym znaczeniu;

[^] działanie o znaczeniu klinicznym;

[†] większość przypadków wysypki i nadwrażliwości na światło została uznana za związane z jednym lub więcej z podawanych leków, ale nie doprowadziła do trwałego przerwania leczenia.

Ogółem do najczęstszych działań niepożądanych o specjalnym znaczeniu należały: wysypka (17%), niedokrwistość (14%) oraz świąd (11%). Większość obserwowanych działań występowała u podobnego odsetka pacjentów w podgrupach 24- i 12-tygodniowego leczenia – wyjątek stanowiła niedokrwistość, która występowała znacznie częściej w dłuższym okresie terapii (odpowiednio 20% vs 9%).

1.5.5.7. Wyniki badań laboratoryjnych

Do najczęściej stwierdzanych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych należały hiperglikemia (62% chorych), zwiększenie stężenia bilirubiny (45%) oraz wzrost aktywności amylazy w trzustce (46%). Obydwa powyższe działania niepożądane były jednymi, które wystąpiły w 4. stopniu ciężkości, przy czym były to dwa pojedyncze przypadki w grupach Sso24 i SSo12. Większość poszczególnych nieprawidłowych wyników laboratoryjnych występowała z podobną częstością podczas leczenia trwającego 12 tygodni, jaki i terapii 24-tygodniowej. Podczas dłuższego okresu leczenia w jakimkolwiek stopniu ciężkości obserwowano jedynie znacznie więcej przypadków redukcji stężenia Hb (12% vs 5%) oraz wydłużenia czasu protrombinowego (19% vs 11%), zaś w stopniu 3-4. podwyższonej ak-

tywności amylazy (12% vs 6%). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące poszczególnych podgrup.

Tabela 20. Liczba i odsetek chorych z nieprawidłowymi wartościami badań laboratoryjnych; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.

AEs	SSoR12 N = 54	SSo12 N = 28	Schemat 12. tyg. N = 82*	SSoR24 N = 54	SSo24 N = 31	Schemat 24. tyg. N = 85*	łącznie N = 167
Ogółem							
hiperbilirubinemia	32 (59%)*	6 (21%)*	38 (46%)*	29 (54%)*	8 (26%)*	37 (44%)*	75 (45%)*
zmniejszenie stężenia Hb	3 (6%)*	1 (4%)*	4 (5%)*	9 (17%)*	1 (3%)*	10 (12%)*	14 (8%)*
podwyższona aktywność amylazy trzustkowa	26 (48%)*	8 (29%)*	34 (41%)*	25 (46%)*	17 (55%)*	42 (49%)*	76 (46%)*
hiperglikemia	35 (65%)*	15 (54%)*	50 (61%)*	32 (59%)*	22 (71%)*	54 (64%)*	104 (62%)*
wydłużony czas protrombinowy	8 (15%)*	1 (4%)*	9 (11%)*	12 (22%)*	4 (13%)*	16 (19%)*	25 (15%)*
3.-4. stopień[^]							
hiperbilirubinemia	3 (6%)*	1 (4%)*	4 (5%)*	6 (11%)*	1 (3%)*	7 (8%)*	11 (7%)*
zmniejszenie stężenia Hb	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)*	1 (1%)*	1 (1%)*
podwyższona aktywność amylazy trzustkowej	5 (9%)*	0 (0%)	5 (6%)*	7 (13%)*	3 (10%)*	10 (12%)*	15 (9%)*
hiperglikemia	1 (2%)*	3 (11%)*	4 (5%)*	2 (4%)*	3 (10%)*	5 (6%)*	9 (5%)*
wydłużony czas protrombinowy	1 (2%)*	0 (0%)	1 (1%)*	0 (0%)	1 (3%)*	1 (1%)*	2 (1%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] działania 4. stopnia odnotowano tylko w grupie SSo24 w kohorcie 2 dla hiperbilirubinemii oraz w grupie w grupie SSoR12 w kohorcie 1 dla podwyższonej aktywności amylazy.

1.6. Dodatkowa ocena efektywności klinicznej symeprewiru + sofosbuwiru ± rybawiryny na podstawie doniesień konferencyjnych

W wyniku dodatkowego przeglądu doniesień konferencyjnych włączono 5 streszczeń prezentujących wstępne wyniki 3 prospektywnych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii symeprewirem i sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: *El-Hamdi 2014*, *INSPIRE C (Basu 2014, Basu 2014a)* i *TRIO (Bacon 2014, Dieterich 2014, Flamm 2014)*. Przy opisie wyników skorzystano także z posterów konferencyjnych. Wszystkie badania opisano jako próby jednoramienne, pomimo iż w *INSPIRE C* i *TRIO* wyjściowo wyróżniono 3 grupy leczenia. W przypadku próby *TRIO* z analizy wykluczono 2 grupy, w których nie stosowano symeprewiru (sofosbuwir podawano z rybawiryną, z lub bez peg-IFN). Również z badania *INSPIRE C* wykluczono 1 grupę bez symeprewiru (lek ten zastąpiono placebo, stosowanym w celu utrzymania zaślepienia), a pozostałe 2 grupy uwzględniono w opisie – ponieważ jednak żadna z nich nie spełniała kryteriów komparatora, analizowane badanie również opisano jako próbę jednoramienną dotyczącą dwóch różnych schematów leczenia – SSoR12, symeprewir, sofosbiwir i rybawirna przez 12 tygodni oraz SSo_D16, symeprewir, sofosbuwir i suplementacja witaminą D przez 16 tygodni (zgodnie z *ChPL Sovaldi 2014* w określonych przypadkach terapia sofosbuirem może trwać dłużej niż zalecane 12 tygodni, ale nie dłużej niż przez 24 tygodnie).

We wszystkich grupach leczenia włączonych do analizy oceniano chorych zakażonych HCV-1 (stanowili oni całą populację badań *El-Hamdi 2014* i *INSPIRE C*; w próbie *TRIO* uwzględniono także niewielki odsetek [1%] pacjentów z genotypem 2 lub mieszanym, gdyż nie zastosowano w kryteriach selekcji ograniczenia odnośnie genotypu wirusa). Ponadto w badaniu *INSPIRE C* włączano chorych z zaburzeniami psychiatrycznymi stanowiącymi przeciwwskazanie do leczenia z użyciem interferonu, w pozostałych badaniach nie sprecyzowano takiej informacji. Nie odnaleziono natomiast badań klinicznych prowadzonych w populacji chorych z HCV-4.

Po włączeniu chorzy rozpoczynali przepisane leczenie, po zakończeniu którego rozpoczynano okres obserwacji w celu oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej po upływie 12 tygodni (SVR12); w doniesieniu konferencyjnym do próby *El-Hamdi 2014* przedstawiono dane zebrane do 15 czerwca 2014 r. W zależności od badania prezentowano również dane dotyczące częstości występowania szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR), nawrotu wirerii i ocenę bezpieczeństwa. Charakterystykę metody opisywanych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Charakterystyka metodyki badań bez grupy kontrolnej włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny; badania *El-Hamdi 2014*, *INSPIRE C* i *TRIO*.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTM; Ocena NICE	Okres obserwacji	Oceniany schemat leczenia	Liczba chorych	Liczba ośrodków
<i>El-Hamdi 2014</i>	prospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zaślepienia	IVA; 5/8	12 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	SMV + SOF przez 12 tygodni	Populacja ogółem (grupa SSo12): N = 63	jednoośrodkowe
<i>INSPIRE C</i> (<i>Basu 2014</i> , <i>Basu 2014a</i>)	prospektywne badanie z grupą kontrolną z zaślepieniem [^]	IVA; 4/8	12 lub 16 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	SMV + SOF + RBV przez 12 tygodni; SMV + SOF + witamina D przez 16 tygodni	Populacja ogółem: N = 60 [^] ; Grupa SSoR12: n = 20 (33%*) [^] ; Grupa SSo16: n = 20 (33%*) [^] [§]	bd.
<i>TRIO</i> (<i>Bacon 2014</i> , <i>Dieterich 2014</i> , <i>Flamm 2014</i>)	prospektywne badanie z grupą kontrolną bez zaślepienia [‡]	IVA; 5/8	12 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	SMV + SOF ± RBV przez 12 tygodni	Populacja ogółem: N = 955 [‡] ; Grupa SSoR12: n = 320 [‡]	150 (USA)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu wyróżniono grupę, która nie spełniała kryteriów raportu (brak symeprewiru) i nie została opisana: placebo stosowane zamiast symeprewiru (w celu utrzymania zaślepienia), w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną przez 16 tygodni (n = 20);

[§] według opis zamieszczony w doniesieniu *Basu 2014a* w grupie SSo16 zastosowano 16-tygodniową terapię, natomiast w materiałach dodatkowych (odrębne załączniki do analizy) podano, że okres leczenia wynosił 12 tygodni; w raporcie przyjęto, że prawidłowe dane zamieszczono w doniesieniu konferencyjnym;

[‡] w badaniu wyróżniono grupy z sofosbuwirem podawanym z peg-IFN i rybawiryną (n = 384) lub wyłącznie z rybawiryną (n = 227), których nie opisano w raporcie ze względu na brak symeprewiru (lub dodatkowo z powodu obecności peg-IFN); dodatkowo włączono 24 chorych, którzy otrzymywali niestandardowe leczenie (ang. *non-standard therapies*), na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że zostali oni włączeni do populacji badania, ale nie uwzględniono ich w ocenie SVR12.

Autorzy dwóch badań, *El-Hamdi 2013* i *TRIO*, przedstawili informacje o przepływie chorych, w trzeciej próbie *INSPIRE C* nie podano tego typu danych, wiadomo jedynie, że spośród 60 włączonych chorych 40 (67%) otrzymywało terapię zgodną z kryteriami niniejszej analizy.

W badaniu *TRIO* włączono populację 955 chorych, spośród których 876 (92%) ukończyło przepisane leczenie, a 822 stanowiło populację ITT (ang. *intention to treat*) uwzględnioną w ocenie SVR12 (na podstawie dostępnych danych wiadomo jedynie, że z oceny wykluczano chorych, u których nie wykonano jeszcze pomiaru wirerii po 12 tygodniach od zakończenia leczenia). Autorzy tego badania wyróżnili również populację *per-protocol*, z której dodatkowo wykluczono pacjentów przerywających leczenie (8% chorych, w tym 3% utraconych z obserwacji). Z kolei w próbie *El-Hamdi 2014* do daty odcięcia danych (15 czerwca 2014 r.) leczenie ukończyło 33 (52%) chorych spośród 63 włączonych, podano przy tym, że żaden pacjent nie przerwał terapii; w momencie odcięcia danych 23 (37%) chorych było obserwowanych przez 4 tygodnie, a 2 (3%) przez 12 tygodni – chorzy uwzględnieni w ocenie SVR12. Ponadto 6 (10%) utracono z obserwacji. Przepływ chorych w badaniach bez grupy kontrolnej przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22. Przepływ chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny; badania *El-Hamdi 2014*, *INSPIRE C* i *TRIO*.

Badanie	Rozpoczęcie leczenia	Ocena SVR12	Ukończenie leczenia	ogółem	Przerwanie leczenia			
					prze-szczep	zgon	inna przyczyna	utrata z obserwacji
<i>El-Hamdi 2014</i> [#]	63	2 (3%*) ^{##}	33 (52%)*	0 (0%)	bd.	bd.	bd.	6 (10%*) ^{###}
<i>INSPIRE C</i>	nie przedstawiono opisu przepływu chorych; wiadomo jedynie, że leczenie zgodne z zaleceniami (wg schematów SSoR12 lub SSoD16) otrzymywało łącznie 40 (67%*) chorych spośród 60 włączonych							
<i>TRIO</i> [^]	955	ITT [§] : 822 (86%*) PP ^{§§} : 743 (78%*)	876 (92%*)	79 (8%)*	1 (<1%*)	9 (1%*)	44 (5%*)	25 (3%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

dane dotyczą okresu obserwacji z odcięciem danych 15 czerwca 2014 r.;

chorzy, którzy ukończyli leczenie i mieli wykonaną ocenę wirerii po 12 tygodniach obserwacji;

wszystkie przypadki utraty z obserwacji nastąpiły po zakończeniu leczenia, dlatego w ogółem liczba chorych przerywających leczenie wnosi 0 (0%);

[^] dane przedstawiono dla populacji ogółem, w tym 320 chorych uwzględnionych w analizie (otrzymujących symeprewir i sofosbuwir, z lub bez rybawiryny przez 12 tygodni) (materiały dodatkowe, poster konferencyjny);

[§] w materiałach dodatkowych (poster konferencyjny) podano jedynie, że z oceny wykluczono 133 chorych, u których nie wykonano pomiaru wirerii po 1 tygodniach od zakończenia leczenia (populacja *intention to treat*);

^{§§} populacja *per-protocol*, z której wykluczano chorych przerywających leczenie.

Kryteria selekcji chorych oraz ich wyjściowe charakterystyki zostały przedstawione w abstraktach w sposób ograniczony (choć w przypadku charakterystyk pacjentów z badań *INSPIRE C* i *TRIO* więcej danych odnaleziono w dodatkowych materiałach). W badaniach *El-Hamdi 2014* i *INSPIRE C* uwzględniano pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1, z kolei w próbie *TRIO* nie zastosowano ograniczenia ze względu na genotyp wirusa, dlatego w grupie uwzględnionej w raporcie znalazł się również niewielki odsetek [1%] chorych z genotypem 2 lub mieszanym). Ponadto w badaniach, *El-Hamdi 2014* i *TRIO* oceniano pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i po niepowodzeniu terapii, którzy stanowili około połowę populacji tych prób (54% i 52%), a także chorych z lub bez marskości wątroby, przy czym marskość występowała odpowiednio u 40% i 45% leczonych. Natomiast badanie *INSPIRE C* przeprowadzono w populacji chorych wcześniej nieleczonych z powodu zakażenia HCV, wiadomo również, że u 10% chorych w grupie SSoR12 występowało włóknienie wątroby 4. stopnia (odpowiadające marskości); w drugiej grupie z tego badania, SSoD16, żaden chory nie wykazywał marskości. Zestawienie kryteriów selekcji chorych zawiera Tabela 23, a ich wyjściowe charakterystyki Tabela 24.

Tabela 23. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny; badania El-Hamdi 2014, INSPIRE C i TRIO.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
El-Hamdi 2014	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie HCV o genotypie 1 • w badaniu oceniano chorych z lub bez marskości wątroby, nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano
INSPIRE C	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie HCV o genotypie 1 • w badaniu oceniano chorych wcześniej nieleczonych, z przeciwwskazaniami do terapii interferonem z powodu zaburzeń psychiatrycznych, w tym: schizofrenia, poważna (<i>major</i>) depresja, zaburzenia dwubiegunowe, próby samobójcze z depresją i innymi zaburzeniami psychiatrycznymi • oceniano również chorych z zaawansowanym włóknieniem, a także z licznymi chorobami współwystępującymi i nadużywających substancji psychoaktywnych oraz niską jakością życia 	<ul style="list-style-type: none"> • niewydolność nerek (CrCl < 30), zespół wżgórzowy (ang. <i>thalassemic syndrome</i>), niedokrwistość sierpowata, zespół hemolityczny, współzakażenie HBV lub HIV, niewydolność serca IV stopnia wg NYHA
TRIO	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie HCV o genotypach 1 do 6 • w badaniu oceniano chorych z lub bez marskości wątroby, nieleczonych lub po niepowodzeniu terapii, którzy rozpoczęli 12-tygodniową terapię z udziałem symeprewiru lub sofosbuwiru, z lub bez rybawiryny (lub peg-IFN), przed 1 kwietnia 2014 r. 	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano

Tabela 24. Wyjściowe charakterystyki chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny; badania El-Hamdi 2014, INSPIRE C i TRIO.

Wyjściowa charakterystyka	El-Hamdi 2014	INSPIRE C		TRIO	
		SSoR12	SSoD16		
Liczba chorych	63	20 [#]	20 [#]	320	
Liczba mężczyzn (%)	bd.	15 (75%*)	14 (70%*)	191 (60%)	
Średni wiek (zakres) [lata]	bd.	53 (bd.)	58 (bd.)	59 (23-82)	
Średnie BMI [kg/m ²]	bd.	26,4	27,5	bd.	
Rasa, n (%)	kaukaska:	bd.	10 (50%*)	7 (35%*)	bd.
	latynoska:	bd.	5 (25%*)	3 (15%*)	bd.
	czarna:	bd.	5 (25%*)	8 (40%*)	53 (17%)
	azjatycka:	bd.	0 (0%)	2 (10%*)	bd.
Genotyp HCV, n (%)	1:	63 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	317 (99%)*
	inny:	0 (%)	0 (%)	0 (0%)	3 (1%)* ^{###}
Podtyp HCV-1, n (%)	1a:	bd.	0/20 (0%)	3/20 (15%*)	200/317 (63%)
	1b:	bd.	20/20 (100%)	17/20 (85%*)	88/317 (28%)
	1 (inne):	bd.	0/20 (0%)	0/20 (0%)	29/317 (9%)
Zaburzenia psychiatryczne,	schizofrenia	bd.	8 (40%*)	8 (40%*)	bd.
	poważna depresja	bd.	8 (40%*)	9 (45%*)	bd.

Wyjściowa charakterystyka		<i>El-Hamdi 2014</i>	<i>INSPIRE C</i>		<i>TRIO</i>
			SSoR12	SSoD ₁₆	
n (%)	zaburzenia dwubiegunowe	bd.	5 (25%*)	4 (20%*)	bd.
	próby samobójcze z depresją	bd.	2 (10%*)	2 (10%*)	bd.
	Wcześniejsze nadużywanie substancji psychoaktywnych, n (%)	bd.	15 (75%*)	15 (75%*)	bd.
	Średni okres stosowania substancji psychoaktywnych [lata]	bd.	4	5	bd.
	Chorzy stosujący metadon w momencie włączenia, n (%)	bd.	12 (60%*)	8 (40%*)	bd.
	Średnia dawka metadonu [mg/dzień]	bd.	20	30	bd.
	Średnie stężenie RNA HCV [mln IU]	1,2	bd.	bd.	bd.
Wcześniejsze leczenie, n (%)	nie:	29 (46%*)	w badaniu włączano chorych wcześniej nieleczonych		153 (48%)*
	tak:	34 (54%*)			167 (52%)
Rodzaj wcześniejszej terapii, n (%)	IFN:	63 (100%)	bd.	bd.	bd.
	PR:	bd.	bd.	bd.	81/167 (49%)
	PR+ PI:	bd.	bd.	bd.	35/167 (21%)
	nieznana:	bd.	bd.	bd.	51/167 (31%)
Rodzaj odpowiedzi na leczenie, n (%)	BO	bd.	bd.	bd.	63/167 (38%)
	CO/N	bd.	bd.	bd.	98/167 (59%)
	nieznana:	bd.	bd.	bd.	6/167 (30%)
Stopień włóknienia wątroby, n (%)	F0-F2:	marskość wątroby: 25 (40%*)	14 (70%)*	15 (75%)*	marskość wątroby: 145 (45%)
	F3-F4:		6 (30%)*	5 (25%*)	
	F4 [^] :		2 (10%*)	0 (0%)	
Genotyp IL28B, n (%)	CC:	bd.	10 (50%*)	15 (75%*)	bd.
	CT:	bd.	5 (25%*)	2 (10%*)	bd.
	TT:	bd.	5 (25%*)	3 (15%*)	bd.
	Polimorfizm Q80K, n (%)	bd.	2 (10%) ^{^^}	1 (5%*)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

wyjściowe charakterystyki przedstawiono dla 20 chorych w każdej z grup, natomiast ocenę SVR12 wykonano dla 30 chorych w grupie; nie wiadomo dlaczego w prezentacji wyników przedstawiono większą liczbę chorych;

w tym genotyp 2 lub mieszany;

[^] stopień 4. odpowiadający marskości wątroby, przy założeniu że w ocenie włóknienia zastosowano skalę METAVIR;

^{^^} oba przypadki odnotowano u chorych z genotypem CC interleukiny 28B;

BO brak odpowiedzi; CO/N częściowa odpowiedź lub nawrót wirerii;

PR peg-IFN + rybawiryna; PR + PI: peg-IFN + rybawiryna + inhibitor proteazy wirusa HCV.

W próbie *El-Hamdi 2014* stosowano dwulekową terapię symeprewirem i sofosbuwirem przez 12 tygodni, podobnie w badaniu *TRIO*, z tym że możliwe było również zastosowanie rybawiryny. W badaniu *INSPIRE C* w jednej z grup uwzględnionych w raporcie stosowano 12-tygodniowe leczenie symeprewirem, sofosbuwirem i rybawiryną, natomiast w drugiej – terapię 16-tygodniową symeprewirem,

sofosbuwirem i suplementacją witaminą D. W poniższej tabeli przedstawiono opis interwencji medycznych stosowanych w opisywanych badaniach bez grupy kontrolnej.

Tabela 25. Opis interwencji stosowanej u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny; badania *El-Hamdi 2014*, *INSPIRE C* i *TRIO*.

Badanie	N	Interwencja	Dodatkowe leczenie
<i>El-Hamdi 2014</i>	63	SSo12: symeprewir + sofosbuwir, przez 12 tygodni	• nie sprecyzowano
<i>INSPIRE C</i> [^]	20	SSoR12: symeprewir 150 mg/dzień [#] + sofosbuwir 400 mg/dzień [#] + rybawiryna 1000 mg/dzień [#] , przez 12 tygodni	• dozwolone produkty lecznicze: Haldol, Cogentin, Abilify, Lunesta, Xanax, Klonopina; dodatkowo: kwas acetylosalicylowy, inhibitory konwertazy angiotensyny, hydrochlorotiazyd
	20	SSo_p16: symeprewir 150 mg/dzień [#] + sofosbuwir 400 mg/dzień [#] + witamina D 5000 mg/dzień [#] , przez 16 tygodni	
<i>TRIO</i> [§]	320	SSoR12: symeprewir + sofosbuwir ± rybawiryna, przez 12 tygodni	• nie sprecyzowano

[^] w badaniu wyróżniono dodatkowo grupę z placebo dopasowanym do symeprewiru (w celu utrzymania zaślepienia), sofosbuwirem i rybawiryną, stosowanymi przez 16 tygodni, która nie spełniała kryteriów interwencji przyjętych w raporcie i nie została opisana;
[#] symeprewir stosowano z posiłkiem (*meal*), sofosbuwir i witaminę D z popołudniowym/wieczornym posiłkiem (*dinner*), a rybawirynę z głównym posiłkiem w ciągu dnia (*dinner*);
[§] w badaniu wyróżniono dwie grupy niespełniające kryteriów raportu, które nie zostały opisane (brak symeprewiru lub zastosowanie peg-IFN).

We wszystkich włączonych badaniach przedstawiono wyniki wstępnych analiz skuteczności klinicznej, w ramach której przedstawiono ocenę częstości występowania SVR12. W próbie *El-Hamdi 2014* w ocenie tego punktu końcowego uwzględniono pacjentów, którzy w momencie odcięcia danych ukończyli leczenie i mieli wykonany pomiar stężenia RNA HCV w 12. tygodniu obserwacji (2 spośród 63 włączonych). Dodatkowo autorzy tej próby przedstawili ocenę częstości występowania szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR, wyniki prezentowano w przeliczeniu na populację ogółem) oraz nawrotu wirerii. Podobnie w badaniu *TRIO* ocenę SVR12 wykonano w obrębie chorych z dostępnymi wynikami pomiaru wirerii po 12 tygodniach obserwacji (populacja ITT), ale wykonano również ocenę z wykluczeniem pacjentów, którzy przegrali leczenie z określonych przyczyn (populacja PP). Natomiast w próbie *INSPIRE C* ocenę odpowiedzi wirusologicznej wykonano dla 30 chorych, ale zaznaczyć przy tym należy, że wyjściowo leczenie otrzymywało 20 chorych, nie wiadomo dlaczego w prezentacji wyników uwzględniono większą liczbę pacjentów.

Na podstawie włączonych badań można stwierdzić, że częstość uzyskiwania SVR w 12. tygodniu od zakończenia leczenia symeprewirem skojarzonym z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) mieściła się w zakresie od 82-100%. W badaniu *TRIO* w większości analiz w podgrupach (wiek, płeć, rasa, podtyp HCV, rodzaj ośrodka, wyjściowa wiremia) częstość SVR12 była zbliżona. Wykazano natomiast, że u chorych wcześniej nieleczonych z genotypem 1 HCV odsetek pacjentów z SVR12 był istotnie więk-

szy u pacjentów bez marskości wątroby w porównaniu do chorych z marskością – odpowiednio 88% vs 75%, $p = 0,040$ dla populacji ITT i 99% vs 85%, $p = 0,008$ dla populacji PP. Z kolei u pacjentów podanych wcześniejszej terapii w analizie dla populacji PP dowiedziono, że trwała odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu po zakończeniu terapii była częstsza u kobiet niż u mężczyzn oraz u chorych bez marskości wątroby niż pacjentów z marskością, odpowiednio 96% vs 81%, $p = 0,017$ oraz 94% vs 80%, $p = 0,018$.

W badaniu *El-Hamdi 2014* szybka odpowiedź wirusologiczna wystąpiła u 71,4% chorych. Nie zaobserwowano, aby częstość występowania RVR różniła się pomiędzy chorymi wcześniej nieleczonymi, a pacjentami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z kolei była widocznie większa u pacjentów bez marskości w porównaniu do chorych z marskością, odpowiednio 81,6% vs 64,0%. Ponadto w próbie tej podano, że u żadnego chorego, który uzyskał SVR12 nie odnotowano nawrotu wirerii, a także, że u żadnego pacjenta nie odnotowano niepowodzenia stosowanej terapii (*failed to respond to therapy*). Szczegóły dotyczące oceny skuteczności klinicznej w odnalezionych badaniach bez grupy kontrolnej zamieszczono w poniżej tabeli.

Tabela 26. Ocena skuteczności klinicznej w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do poszerzonej oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny; badania El-Hamdi 2014, INSPIRE C i TRIO.

Rodzaj analizy	El-Hamdi 2014	INSPIRE C [#]		TRIO	
		SSoR12	SSoD16	ITT	PP
SVR12					
Ogółem, genotyp 1	2/2 (100%)	29/30 ^{##} (96,7%)	30/30 ^{##} (100%)	226*/276 (82%) [^]	227*/252 (90%) [^]
Nieleczeni, genotyp 1	bd.	bd.	bd.	110*/132 (83%) [^]	109*/117 (93%) [^]
Nieleczeni, genotyp 1a	bd.	bd.	bd.	68*/85 (80%) [^]	68*/74 (92%) [^]
Nieleczeni, genotyp 1b	bd.	bd.	bd.	33*/36 (92%) [^]	33*/34 (97%) [^]
Nieleczeni, genotyp 1, brak marskości	bd.	bd.	bd.	68*/77 (88%) [^]	68*/69 (99%) [^]
Nieleczeni, genotyp 1, marskość	bd.	bd.	bd.	41*/55 (75%) [^]	41*/48 (85%) [^]
Leczeni, genotyp 1	bd.	bd.	bd.	117*/144 (81%) [^]	117*/135 (87%) [^]
Leczeni, genotyp 1a	bd.	bd.	bd.	70*/86 (81%) [^]	70*/80 (88%) [^]
Leczeni, genotyp 1b	bd.	bd.	bd.	32*/40 (80%) [^]	32*/39 (82%) [^]
Leczeni, genotyp 1, marskość ^{^^}	bd.	bd.	bd.	56*/74 (76%) [^]	56*/70 (80%) [^]
Leczeni, genotyp 1, brak marskości ^{^^}	bd.	bd.	bd.	61*/70 (87%) [^]	61*/65 (94%) [^]
Leczeni, genotyp 1, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie	bd.	bd.	bd.	82% ^{^s}	85% ^{^s}

Rodzaj analizy	El-Hamdi 2014	INSPIRE C [#]		TRIO	
		SSoR12	SSoD16	ITT	PP
Leczeni, genotyp 1, odpowiedź częściowa lub nawrót choroby	bd.	bd.	bd.	82% ^{^§}	88% ^{^§}
RVR					
Ogółem	45/63 (71,4%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Marskość wątroby	16/25 (64,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Brak marskości wątroby	31/38 (81,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Nieleczeni	22/29 (75,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Leczeni	25/34 (73,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Nawrót wirerii					
Ogółem	0 (0%)	bd.	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

w niniejszym raporcie uwzględniono grupę z 12-tygodniową terapią symeprewirem, sofosbuwirem i rybawiryną (schemat SSoR12) oraz grupę z 16-tygodniową terapią symeprewirem i sofosbuwirem oraz dodatkową suplementacją witaminą D (SSoD16); w badaniu wyróżniono dodatkowo grupę sofosbuwir + rybawiryna i placebo stosowane zamiast symeprewiru w celu utrzymania zaślepienia – nie uwzględniona w analizie ze względu na brak symeprewiru;

ocenę częstości SVR12 przedstawiono dla 30 chorych w każdej z grup, natomiast wyjściową charakterystykę zaprezentowano dla 20 pacjentów włączonych do poszczególnych grup badania; nie wiadomo dlatego wyniki przedstawiono dla większej liczby chorych;

^ na podstawie materiałów dodatkowych (poster konferencyjny);

^^ dane dostępne w materiałach dodatkowych (poster konferencyjny) zawierały błąd – na wykresie zamieniono liczebności chorych z marskością lub bez niej; prawidłowe liczebności podgrup ustalono na podstawie analizy wyjściowych charakterystyk pacjentów;

§ dane odczytano z wykresu.

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa terapii symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem odnaleziono jedynie w badaniach *INSPIRE C* i *TRIO*. W próbie *El-Hamdi 2014* podano tylko, że żaden z chorych nie przerwał leczenia. Dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Ocena bezpieczeństwa w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do poszerzonej oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny; badania El-Hamdi 2014, INSPIRE C i TRIO.

Punkt końcowy	El-Hamdi 2014	INSPIRE C [^]		TRIO [^]
	N = 63	SSoR12 N = 20	SSoD16 N = 20	N = 276
Przerwanie leczenia	0 (0%)	bd.	bd.	10 (3,6%)
Przyczyna przerwania leczenia	nd.	bd.	bd.	AEs: 4 (1,4%) brak zgodności z zaleceniami lekarskimi: 5 (1,8%) trudności finansowe: 1 (0,4%)

Punkt końcowy	<i>El-Hamdi 2014</i>	<i>INSPIRE C</i> [^]		<i>TRIO</i> [^]
	N = 63	SSoR12 N = 20	SSoD16 N = 20	N = 276
Poszczególne działania niepożądane	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ostry (<i>acute</i>) niezbyt żołądka i jelit połączony z odwodnieniem: 1 (5%*) astenia: 9 (45%*) zmęczenie: 8 (40%*) bezsenna: 3 (15%*) nudności: 3 (15%*) wymioty: 2 (10%*) ból głowy: 2 (10%*) niedokrwistość (Hb < 10,5 g/dl): 3 (15%*) niedokrwistość (Hb < 8,5 g/dl): 1 (5%*) hiponatremia (chory stosował SSRI): 1 (5%*) wysypka skórna: 2 (10%*) hiperbilirubinemia (bilirubina całkowita > 3,5): 1 (5%*) hiperbilirubinemia (bilirubina całkowita > 2,5): 3 (15%*) ból mięśni: 3 (15%*) świąd: 1 (5%*) dyskomfort żołądkowo-jelitowy: 1 (5%*) ponadto jeden chory przyjął rybawirynę w dawce 3000 mg, co spowodowało u niego stężenie Hb < 7,5, pacjent wymagał hospitalizacji 	<ul style="list-style-type: none"> astenia: 11 (55%*) zmęczenie: 7 (35%*) bezsenna: 4 (20%*) nudności: 3 (15%*) wymioty: 3 (15%*) ból głowy: 1 (5%*) niedokrwistość (Hb < 10,5 g/dl): 2 (10%*) niedokrwistość (Hb < 8,5 g/dl): 0 (0%*) hiponatremia: 0 (0%*) wysypka skórna: 3 (15%*) hiperbilirubinemia (bilirubina całkowita > 3,5): 1 (5%*) hiperbilirubinemia (bilirubina całkowita > 2,5): 1 (5%*) ból mięśni: 3 (15%*) świąd: 2 (10%*) dyskomfort żołądkowo-jelitowy: 2 (10%*) 	<ul style="list-style-type: none"> ogólna nietolerancja leczenia oraz wysypka

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z materiałów dodatkowych (poster konferencyjny);

SSRI leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny.

Częstość przerywania leczenia symeprewirem i sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) w badaniu *TRIO* wyniosła 3,6%, natomiast w próbie *El-Hamdi 2014* nie odnotowano żadnego przypadku przerywania terapii. Najczęściej obserwowanymi przyczynami przerywania leczenia w próbie *TRIO* były działania niepożądane i niestosowanie się chorego do zaleceń lekarskich (odpowiednio 1,4% i 1,8%).

W badaniu *TRIO* podano jedynie, że u chorych obserwowano przypadki ogólnej nietolerancji leczenia oraz wysypki. Z kolei w próbie *INSPIRE C* wymieniono poszczególne odnotowane działania niepożądane – do najczęstszych z nich należały: astenia i zmęczenie, których częstość wynosiła odpowiednio 45% i 40% oraz 55% i 35% w grupie chorych leczonych symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną i w grupie pacjentów otrzymujących symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem oraz dodatkową suplementacją witaminą D. Podkreślono, że oceniane terapie charakteryzowały się dobrym i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

1.7. Badania oceniające częstość samoistnej eradykacji wirusa w przebiegu przewlekłego WZW typu C

1.7.1. Opis metodyki włączonych badań

W ocenie częstości występowania samoistnej eradykacji wirusa HCV w przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby typu C uwzględniono 6 badań klinicznych bez grupy kontrolnej, opisanych w publikacjach pełnotekstowych: *El-Attar 2010*, *Scott 2006* i *Watanabe 2003*, lub w abstraktach doniesień konferencyjnych: *Lee 2013*, *Watanabe 2009* i *Watanabe 2011*. Badania charakteryzowały się umiarkowaną lub dobrą jakością w ocenie prób jednoramiennych z zastosowaniem kryteriów NICE, otrzymując od 5 do 6 punktów.

Włączone próby miały na celu ocenę częstości występowania samoistnej eradykacji HCV w naturalnym przebiegu tego zakażenia. Autorzy prezentowali wyniki po kilku lub kilkunastu latach obserwacji ogółem dla włączonych chorych, a także w obrębie podgrup analizowali czynniki, które mogły wpłynąć na eliminację RNA HCV z surowicy lub na utrzymanie się przewlekłego zakażenia HCV. Badanie *Scott 2006* było próbą przeprowadzoną w obrębie rdzennych mieszkańców Alaski lub amerykańskich Indian z potwierdzonym przewlekłym zakażeniem HCV. Chorych włączano w okresie od lipca 1992 do stycznia 2003 roku, a obserwację rozpoczynano od drugiego pomiaru potwierdzającego wyjściową obecność RNA HCV w osoczu i kontynuowano do momentu ostatniego testu na obecność wirerii. Z kolei próba *El-Attar 2010* była badaniem opartym na społeczności lokalnej (ang. *community-based study*), w której włączano chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko HCV i na obecność RNA wirusa wykonanym w ramach programu prewencji WZW typu C w Egipcie w 1997 roku. Próbę tą rozpoczęto skryningiem chorych w latach 2004-2007, których po włączeniu monitorowano w regularnych 6-miesięcznych odstępach czasu. Wyniki przedstawiono po okresie 10 lat od przeprowadzenia badania przekrojowego w 1997 roku. Badanie *Lee 2013* miało na celu ocenę wpływu polimorfizmu pojedynczego nukleotydu na samoistną eradykację HCV u chorych w Chinach, natomiast próby *Watanabe 2003*, *Watanabe 2009* i *Watanabe 2011* włączały pacjentów z obszaru endemicznego występowania zakażenia wirusem HCV w Japonii, poszczególne próby przeprowadzono w okresie pomiędzy 1991 a 2010 r., ale nie wiadomo czy oceniano w nich tą samą populację. Opis metodyki badań zawiera tabela poniżej.

Tabela 28. Opis metodyki badań oceniających samoistną eradykację wirusa HCV.

Badanie	Klasyfikacja AOTM	Rodzaj badania	Ocena wiarygodności wg NICE	Liczba chorych	Okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>El-Attar 2010</i>	IVC	prospektywne [#] badanie obserwacyjne (<i>community-based</i>)	6/8	200	10 lat, od 2004 do 2007 r.	bd. (Egipt)	badanie przeprowadzone w ramach pro-

Badanie	Klasyfikacja AOTM	Rodzaj badania	Ocena wiarygodności wg NICE	Liczba chorych	Okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
		study) bez grupy kontrolnej					jektu prewencji HCV w Egipcie
Lee 2013	IVC	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	5/8	751	od 1991 do 2008 r.	bd.	bd.
Scott 2006	IVC	prospektywne badanie populacyjne bez grupy kontrolnej	6/8	139	średnia 7,0 lat (zakres: 1 mies. – 18,5 lat), 943 pacjento-lat; od 1994 r.	bd. (Alaska)	badanie finansowane przez kilka instytucji na Alasce [^]
Watanabe 2003	IVC	prospektywne badanie populacyjne bez grupy kontrolnej	6/8	435	średnia 7,2 (SD: 2,4), zakres 1-10 lat, od 1991 do 2001 r.	bd.	bd.
Watanabe 2009	IVC	prospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej	6/8	475	średnia 16,0 (SD: 3,5*) lat (95% CI: 15,7; 16,4), od 1991 r.	bd. (Japonia)	bd.
Watanabe 2011	IVC	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	5/8	456	średnia 16,8 (SD: 4,3*) lat, od 1991 do 2010 r.	bd. (Japonia)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

chorych poddano prospektywnej obserwacji pomiędzy 2004 a 2007 rokiem (stąd ocena badania jako próby prospektywnej), jednak ocenianą kohortę wybrano spośród populacji osób, którzy mieli potwierdzoną obecność przeciwciał anti-HCV i RNA wirusa w osoczu w ramach programu prewencji WZW typu C w przeprowadzonym w Egipcie w 1997 roku (pod tym względem badanie można uznać jako retrospektywne); w publikacji przedstawiono wyniki po 10 latach obserwacji, a więc z okresu od 1997 do 2007 roku;

[^] University of Washington National Institutes of Health (AI 48214 and AI 7044-28), Alaska Science & Technology Foundation (99-4-113), Liver Disease and Hepatitis Program of the Alaska Native Tribal Health Consortium and the Arctic Investigations Program of the National Centers for Infectious Diseases, and the Centers for Disease Control and Prevention.

We wszystkich próbach chorych poddawano wieloletniej obserwacji w celu oceny częstości występowania spontanicznej eliminacji RNA HCV, bez zastosowania leczenia przeciwwirusowego. Najdłuższy okres obserwacji zastosowano w badaniach *Watanabe 2009* i *Watanabe 2011*, w których wynosił on średnio około 16-17 lat, stosunkowo najkrócej, bo średnio przez około 7 lat, obserwowano chorych w próbach *Watanabe 2003* i *Scott 2006*. Największą pod względem liczebności populacji próbą było badanie *Lee 2013*, w którym uwzględniono 751 chorych, w badaniach *Watanabe 2003*, *Watanabe 2009* i *Watanabe 2009* oceniano zbliżone liczebnie populacje 435-475 chorych, w pozostałych próbach włączono nieco mniej osób, 139 i 200 odpowiednio w *Scott 2006* i *El-Attar 2010*. W większość prób po potwierdzeniu u chorych obecności przeciwciał przeciwko HCV lub obecność RNA HCV w surowicy rozpoczynano obserwację. Szczegóły dotyczące przeływu chorych w opisywanych próbach zawiera tabela poniżej.

Tabela 29. Przepływ chorych w badaniach oceniających samoistną eradykację wirusa HCV.

Badanie	Opis przepływu chorych
<i>El-Attar 2010</i>	Skryning (w 1997 r.): 6031 osób → 522 z dodatnim wynikiem testu anty-HCV ELA 3-generacji; spośród 329 chorych z obecnością HCV-RNA, do badania włączono 200 chorych. Na podstawie przyjętych kryteriów selekcji z udziału w badaniu wykluczono 129 chorych: n = 8 wyjechało, n = 3 miało marskość wątroby, n = 89 odmówiło kontynuowania okresu obserwacji, n = 29 miało nieregularne dane z okresu obserwacji
<i>Lee 2013</i>	podano jedynie informację, że do badania włączono 751 chorych, spośród których 267 (35,6%) miało spontaniczną eradykację wirusa HCV, a u 484 (64,4%) wirus był obecny w trakcie okresu obserwacji
<i>Scott 2006</i>	między lipcem 1992 i styczniem 2003 przebadano 1414 rdzennych mieszkańców Alaski lub amerykańskich Indian pod kątem obecności przeciwciał przeciwko HCV, 924 pacjentów włączono do badania, u 815 chorych stwierdzono dodatni wynik testu na obecność HCV RNA; spośród 815 chorych wykluczono: n = 215 z ujemny wynik początkowego testu na obecność RNA HCV, n = 402 wykonanie ≤ 2 testów pomiarowych, n = 4 dodatni wynik tylko 1 testu na obecność RNA HCV przed stwierdzeniem wyniku ujemnego, n = 26 stosowanie terapii przeciwwirusowej w kierunku zakażenia HCV, n = 3 początkowo wirus obecny, ale w okresie do 1 roku po pierwszym dodatnim wyniku testu nie stwierdzono już obecności RNA HCV, n = 26 początkowo dodatni wynik na obecność RNA wirusa, potem wynik ujemny i brak powtórzenia badań w czasie pierwszego roku obserwacji; spośród 815 chorych włączonych do kohorty, 139 spełniło kryteria włączenia; wyniki podano dla 135 chorych
<i>Watanabe 2003</i>	w okresie od 1991 do 1995 7925 osób, którzy wyrazili zgodę poddano badaniom w kierunku wykrycia zakażenia HCV, dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwko HCV stwierdzono u 1078 (n = 6847 brak anty-HCV), a RNA HCV wykryto u 846 pacjentów (n = 232 brak RNA HCV w surowicy); spośród nich 526 pacjentów było dalej obserwowanych aż do maja 2001 (n = 326 brak odpowiedniego okresu obserwacji), ostatecznie włączono 435 chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność RNA HCV (wykluczenie: n = 10 obecność HBsAg w surowicy, n = 62 leczenie IFN)
<i>Watanabe 2009</i>	badanie prowadzone w endemicznym obszarze Japonii na 475 przewlekłych nosicielach HCV
<i>Watanabe 2011</i>	badanie prowadzone w endemicznym obszarze Japonii na 1087 przewlekłych nosicielach HCV, w latach 1991 do 2010, ostatecznie włączono 456 pacjentów

W uwzględnionych badaniach klinicznych kryteria selekcji chorych określały głównie konieczność występowania przewlekłego zakażenia HCV, zdefiniowanego jedynie w badaniu *Scott 2006*, jako potwierdzony kilkoma testami utrzymujący się w czasie co najmniej 1 roku wykrywalny poziom RNA HCV w surowicy. Dodatkowo we wszystkich próbach chorzy nie byli być leczeni terapią przeciwwirusową, a w badaniach japońskich pacjenci musieli charakteryzować się również ujemnym wynikiem na obecność antygenu HBs. Szczegółowe kryteria selekcji pacjentów w poszczególnych próbach zawiera poniższa tabela.

Tabela 30. Opis kryteriów selekcji zastosowanych w badaniach oceniających samoistną eradykację wirusa HCV.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>El-Attar 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dodatni wynik na obecność RNA wirusa (obecność przeciwciał anty-HCV w teście 3 generacji i dodatni wynik RNA-HCV w teście Nested RT-PCR[^]) na początku badania w 1997 roku ▪ przewlekłe zakażenie HCV ▪ wiek > 12 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ marskość wątroby w momencie rozpoczęcia badania (na podstawie danych klinicznych, ultrasonograficznych i laboratoryjnych) ▪ stosowanie terapii w kierunku zakażenia HCV (jak interferon lub rybawiryna) ▪ chorzy z nieregularnymi danymi w okresie ob-

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> serwacji chorzy, którzy odmówili kontynuowania okresu obserwacji
Lee 2013	<ul style="list-style-type: none"> • dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-HCV • przewlekłe zakażenie HCV • ujemny wynik na obecność przeciwciał HBsAg • brak leczenia w kierunku zakażenia HCV 	<ul style="list-style-type: none"> • rak wątrobowokomórkowy
Scott 2006	<ul style="list-style-type: none"> • dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-HCV – w 3 pomiarach wykonanych w odstępach ≥ 1 roku • przewlekła wiremia (dodatnie wyniki dwóch testów RT-PCR^{^^} na obecność RNA-HCV w odstępie ≥ 1 roku, trzeci test w późniejszym terminie) 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie terapii przeciwwirusowej
Watanabe 2003	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe zakażenie HCV • obecność RNA HCV w surowicy • obecność przeciwciał anti-HCV 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie terapii przeciwwirusowej interferonem • dodatni wynik na obecność HBsAg
Watanabe 2009	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe zakażenie HCV • wykrywalna obecność RNA HCV 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie terapii przeciwwirusowej • dodatni wynik na obecność HBsAg
Watanabe 2011	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe zakażenie HCV • wykrywalna obecność RNA HCV 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie terapii przeciwwirusowej • dodatni wynik na obecność HBsAg

[^] Nested Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, poziom wykrywalności RNA wirusa 50 IU/ml;

^{^^} poziom wykrywalności wirusa 50 IU/ml.

Wyjściowe charakterystyki chorych przedstawiono w sposób ograniczony, pozwalający jedynie na częściową ocenę poszczególnych prób pod względem wieku pacjentów w populacji ogółem, który wynosił średnio od około 47 do 67-68 lat. Ponadto wiadomo, że w próbach *El-Attar 2010* i *Watanabe 2003* włączono odpowiednio 57,5% i 38% mężczyzn. W próbie *Watanabe 2003* podano również, że u 45,5% osób występował genotyp 1b HCV. Natomiast w badaniu *Scott 2006* u większości ocenianych (u 68%) stwierdzano genotyp 1 HCV, a drugim pod względem rozpowszechnienia był genotyp 2 (obecny u 23% pacjentów). Szczegóły zawiera Tabela 31.

Autorzy trzech badań, *El-Attar 2010*, *Scott 2006* i *Watanabe 2003*, przedstawili także charakterystykę pacjentów, u których doszło do samoistnej eradykacji wirusa HCV (prawdopodobnej w *Scott 2006*) lub u których zakażenie tym wirusem utrzymywało się. Autorzy ostatniej z wymienionych prób podali, że pacjenci w obu wyróżnionych podgrupach nie różnili się znamienne pod względem charakterystyk, podczas gdy w próbie *Scott 2006* pacjenci z prawdopodobną eliminacją wirusa byli znamienne młodsi w momencie rozpoczęcia obserwacji oraz mieli mniejszą wyjściową wiriemię, w porównaniu do chorych, u których nie doszło do samoistnej eradykacji RNA HCV.

Tabela 31. Wyjściowa charakterystyka chorych włączonych do badań oceniających samoistną eradykację wirusa HCV.

Badanie	N	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lat]	Genotyp HCV, n (%)	Wcześniejsze leczenie zakażenia HCV	Stopień włóknienia wątroby
			46,5 (13,6) (zakres: 12-75)			
	200	115 (57,5%)	kobiety: 43,7 (13,8) mężczyźni: 49,3 (13,5)	bd.	brak leczenia	marskość wątroby: 0 (0%)
Chorzy z samoistną eradykacją HCV po 10 latach obserwacji						
<i>El-Attar 2010</i>	35	18 (51,4%*)	< 20 lat: 5 (14,3%*) 20 lat: 13 (3,7%*) 40 lat: 16 (4,6%*) 60 lat: 1 (2,9%*)	bd.	brak leczenia	włóknienie okołowrotne [§] : 1 (2,9%); marskość, HCC: 0 (0%)
Chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV po 10 latach obserwacji						
	165	97 (58,8%*)	< 20 lat: 5 (3,0%*) 20 lat: 18 (10,9%*) 40 lat: 112 (67,9%*) 60 lat: 30 (18,2%*)	bd.	brak leczenia	włóknienie okołowrotne [§] : 30 (18,2%); marskość, HCC [‡] : 12 (7,3%)*
<i>Lee 2013</i>	751	bd.	bd.	bd.	brak leczenia	bd.
	139	bd.	bd.	1: 94 (68%*) 2: 32 (23%*) 3: 12 (9%*) NA: 1 (0,7%*)	bd.	HCC: 0 (%)
Chorzy z prawdopodobną (<i>probable</i>) samoistną eradykacją HCV[^]						
<i>Scott 2006</i>	5	0 (0%)	oszacowany wiek zakażenia: 22,4 lat wiek w momencie rozp. obserwacji: 28,8 lat	1: 4 (100%) 2: 0 (0%) 3: 0 (0%)	bd.	HCC: 0 (0%)
Chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV						
	128	53 (41%*)	oszacowany wiek zakażenia: 28,8 lat wiek w momencie rozp. obserwacji: 37,7 lat	1: 85 (66%) 2: 31 (24%) 3: 12 (9%)	bd.	HCC: 0 (0%)
	435	167 (38%*)	bd.	1b: 198 (45,5%*)	brak przewlekłej choroby wątroby ^{††} : 142 (33%*)	bd.
Chorzy z samoistną eradykacją HCV						
<i>Watanabe 2003</i>	16	6 (37,5%)	66,6 (9,9)	1b: 11 (68,8%)	bd.	bd.
Chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV						
	419	161 (38,4%)	68,4 (9,3)	1b: 187 (44,6%)	bd.	bd.
<i>Watanabe 2009</i>	475	bd.	66,6 (9,4)	bd.	brak leczenia	bd.
<i>Watanabe 2011</i>	456	bd.	66,6 (9,4)	bd.	brak leczenia	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] wyłącznie 1. stopnia;

[#] w tym włóknienie 1. stopnia: 18 (10,9%), 2. stopnia: 9 (5,5%), 3. stopnia: 3 (1,8%);

[‡] w tym marskość: 9 (5,5%), HCC: 3 (1,8%);

^{††} potwierdzony badaniem USG;

[^] zdefiniowana jako wielokrotne ujemne wyniki na obecność RNA HCV w surowicy w trakcie okresu obserwacji; w badaniu wyróżniono również dwie inne podgrupy – z przerywaną (*intermittent*) wiramią lub z możliwą (*possible*) samoistną eradykacją, nie przedstawiono

charakterystyk pacjentów w tych podgrupach, szczegółową definicję wyróżnionych podgrup przedstawiono w opisie wyników w rozdziale 1.7.2. ;

NA brak możliwości oceny podtypu HCV (ang. *not available*).

Zgodnie z kryteriami selekcji przyjętymi w opisywanych badaniach chorzy nie mogli otrzymywać terapii przeciwwirusowej z powodu zakażenia HCV (gdyż celem była ocena samoistnej eliminacji wirusa z organizmu). W żadnej z prób nie sprecyzowano przy tym, czy dozwolone było stosowanie innych leków, np. w ramach terapii objawowej.

Tabela 32. Opis procedur zastosowanych w badaniach oceniających częstość samoistnej eradykacji wirusa HCV.

Badanie	Opis interwencji
<i>El-Attar 2010</i>	zabronione było stosowanie terapii w kierunku zakażenia HCV (tacy chorzy nie byli włączani do badania)
<i>Lee 2013</i>	włączono chorych wcześniej nieleczonych
<i>Scott 2006</i>	stosowanie terapii przeciwwirusowej było zabronione
<i>Watanabe 2003</i>	stosowanie terapii przeciwwirusowej było zabronione
<i>Watanabe 2009</i>	stosowanie terapii przeciwwirusowej było zabronione
<i>Watanabe 2011</i>	stosowanie terapii przeciwwirusowej było zabronione

1.7.2. Wyniki

Samoistna eradykacja wirusa (z ang. *spontaneous viral clearance*) to eliminacja RNA HCV z surowicy i normalizacja aktywności aminotransferaz bez zastosowania leczenia. W dwóch włączonych badaniach przedstawiono definicję spontanicznej eradykacji wirusa HCV. W próbie *El-Attar* zdefiniowano ją jako obecność przeciwciał anti-HCV przy braku wykrywalnego RNA HCV – u chorych z ujemnym wynikiem testu na obecność RNA HCV na końcu badania zanik RNA HCV potwierdzano po upływie 6 miesięcy. Z kolei w badaniu *Scott 2006* w ramach oceny spontanicznej eliminacji wirusa HCV wyróżniono 3 podgrupy: (I) pacjentów ze sporadyczną (*intermittent*) wiramię, których zdefiniowano jako pacjentów z pojedynczym ujemnym wynikiem testu na obecność RNA wirusa HCV, a następnie uzyskujących dodatnie wyniki tego testu, (II) chorych z możliwą (*possible*) eradykacją, czyli pacjentów z jednym ujemnym wynikiem testu na obecność RNA wirusa HCV, przy braku dalszych testów oraz (III) pacjentów z prawdopodobną (*probable*) eradykacją wirusa HCV, u których wielokrotnie uzyskano ujemne wyniki testu. W badaniach *Watanabe 2009* i *Watanabe 2011* podano tylko, że utrzymywanie się samoistnej eradykacji wirusa potwierdzano drugim niezależnym pomiarem wykonywanym po okresie co najmniej 12 miesięcy.

Dane na temat częstości samoistnej eliminacji wirusa pochodzące z odnalezionych badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Częstość występowania samoistnej eradykacji wirusa u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV.

Badanie	Okres obserwacji [lata]	Populacja	Chorzy z samoistną eradykacją HCV, n/N (%)	Częstość samoistnej eradykacji wirusa HCV	Dane dodatkowe
<i>El-Attar 2010</i>	10 (SD: bd.)	przewlekłe WZW C, nieleczeni, bez marskości wątroby	35/200 (17,5%)	1,9%/rok/osobę*	Mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania samoistnej eradykacji u chorych starszych, otyłych, z przeprowadzoną operacją chirurgiczną, palących, z schistosomatozą oraz z wykonaną transfuzją krwi Po 10 latach obserwacji u żadnego z pacjentów z samoistną eradykacją nie stwierdzono HCC i marskości wątroby, u 1 (2,9%) wystąpiło natomiast okołowrotne zwłóknienie wątroby
<i>Lee 2013</i>	18* (SD: bd.); okres obserwacji od 1991 r. do 2008 r.	przewlekłe WZW C, nieleczeni	267/751 (35,6%)	2,4%/rok/osobę*	Większe prawdopodobieństwo uzyskania samoistnej eradykacji u kobiet oraz pacjentów z niską aktywnością ALT ($p < 0,05$)
<i>Scott 2006</i>	średnia: 7 (zakres: 1 miesiąc - 18,5 roku); 943 pacjentów-lata	przewlekłe WZW C, nieleczeni	11/135 (8%)	1,18%/rok/osobę* częstość: <i>chorzy ze sporadyczną wiremią lub z prawdopodobną albo możliwą eradykacją:</i> 1,15% (95% CI: 0,57%; 2,06%) /rok/osobę <i>chorzy z prawdopodobną lub możliwą eradykacją:</i> 0,74% (95% CI: 0,30%; 1,53%) /rok/osobę	Rozkład genotypów u chorych z samoistną eradykacją: genotyp 1a: 4 chorych genotyp 1b: 5 chorych genotyp 2b: 1 chory Biorąc pod uwagę chorych z prawdopodobną i możliwą samoistną eradykacją częstość eradykacji w genotypie 1 wyniosła 5,3%*, a w genotypie 2 3,1%* Większe prawdopodobieństwo uzyskania samoistnej eradykacji u młodszych chorych ($p = 0,04$) i z niską aktywnością ALT ($p = 0,005$)
<i>Watanabe 2003</i>	średnia: 7,2 (SD: 2,4; zakres: 1-10 lat); okres obserwacji od 1991 r. do 2001 r.	przewlekłe WZW C, nieleczeni	16**/435 (3,7%)	0,5%/rok/osobę	Rozkład genotypów u chorych z samoistną eradykacją: genotyp 1b: 11 chorych genotyp 2a: 1 chory genotyp 2b: 4 chorych (w badaniu nie przedstawiono częstości poszczegół-

Badanie	Okres obserwacji [lata]	Populacja	Chorzy z samoistną eradykacją HCV, n/N (%)	Częstość samoistnej eradykacji wirusa HCV	Dane dodatkowe
					nych genotypów dla całej populacji) Większe prawdopodobieństwo uzyskania samoistnej eradykacji u chorych z niskimi wynikami testu zmętnieniowego z siarczaniem cynku (p = 0,00006), u których nie przeprowadzono transfuzji krwi (p = 0,032) oraz z brakiem objawów przewlekłej choroby wątroby w badaniu ultrasonograficznym (p = 0,0007)
<i>Watanabe 2009</i>	średnia: 16,0 (SE: 0,16; 95% CI: 15,7; 16,4); okres obserwacji od 1991 r.	przewlekłe WZW C, nieleczeni	34/475 (7,2%)	0,73%/rok/osobę*^ częstość skumulowana: 0,047 (95% CI: 0,031; 0,072) /5 lat/osobę 0,071 (95% CI: 0,049; 0,103) /10 lat/osobę 0,111 (95% CI: 0,075; 0,163) /15 lat/osobę	Większe prawdopodobieństwo uzyskania samoistnej eradykacji u chorych z niskimi wynikami testu zmętnieniowego z siarczaniem cynku oraz niskim mianem przeciwciał anti-HCV (p < 0,001)
<i>Watanabe 2011</i>	średnia: 16,8 (SE: 0,2); okres obserwacji od 1991 r. do 2010 r.	przewlekłe WZW C, nieleczeni	45/456 (9,9%)	0,84%/rok/osobę*^ częstość skumulowana: 0,081 (95% CI: 0,057; 0,116)/10 lat/osobę	Samoistna eradykacja wirusa była znacznie częstsza u pacjentów z genotypem TT IL28B (43/349, 12,3%) w porównaniu do chorych z genotypem TG i GG (2/107, 1,9%), p < 0,001 Większe prawdopodobieństwo uzyskania samoistnej eradykacji u chorych z niskimi wynikami testu zmętnieniowego z siarczaniem cynku (p < 0,01), niskim mianem przeciwciał anti-HCV (p < 0,01) oraz niską aktywnością AST (p = 0,01)

* obliczono na podstawie dostępnych danych; w celu obliczenia rocznej częstości samoistnej eradykacji wirusa korzystano z wzoru: $1 - (1 - \text{częstość lub odsetek chorych z samoistną eliminacją wirusa})^{(1/\text{okres obserwacji})}$;
 ** w badaniu podano, że u pacjentów uzyskujących samoistną eradykacją wirusa aż do końca okresu obserwacji ocena RNA HCV w osoczu dawała wyniki ujemne;
 ^ przeliczono z wartości częstości skumulowanej na 10 lat obserwacji.

W analizowanych badaniach klinicznych częstość uzyskiwania samoistnej eliminacji wirusa mieściła się w zakresie 0,5-2,4%/rok/osobę. Dane te wskazują na większą częstość samoistnej eradykacji wirusa niż wartość podana w polskim podręczniku „Interna Szczeklika”, wynosząca 0,02%/rok (*Juszczak 2014*).

Większe prawdopodobieństwo uzyskania samoistnej eradykacji wirusa stwierdzono u młodszych chorych, niepalących, bez otyłości, pacjentów z niskimi wynikami testu zmętnieniowego z siarczanem cynku, niską aktywnością ALT i AST, niskim mianem przeciwciał anti-HCV oraz u chorych, u których nie przeprowadzono transfuzji krwi bądź zabiegu chirurgicznego, a także u pacjentów z brakiem objawów przewlekłej choroby wątroby w badaniu ultrasonograficznym.

1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyk Produktów Lecznicych

1.8.1. Symeprewir

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, którzy byli nie byli wcześniej leczeni lub którzy mieli niepowodzenie wcześniejszej terapii interferonem z lub bez rybawiryny oparto na zbiorczych danych z 2 badań klinicznych fazy 2 (badania C205 i C206) oraz 3 badaniach klinicznych fazy 3 (badania C208, C216 i HPC3007). Zbiorcze dane z badań fazy 2 i 3 obejmowały 1486 pacjentów, którzy otrzymywali symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (z których 924 otrzymywało symeprewir w dawce 150 mg raz na dobę przez 12 tygodni), i 540 pacjentów, którzy otrzymywali placebo z peginterferonem alfa i rybawiryną.

W zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa z badań fazy 3, większość działań niepożądanych w czasie 12 tygodni leczenia symeprewirem było stopnia 1. do 2. Działania niepożądane stopnia 3. lub 4. zgłoszono u 3,1% pacjentów otrzymujących symeprewir z peginterferonem alfa i rybawiryną w porównaniu do 0,5% pacjentów otrzymujących placebo z peginterferonem alfa i rybawiryną. Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 0,3% pacjentów leczonych symeprewirem (2 zdarzenia nadwrażliwości na światło wymagające hospitalizacji) i u żadnego z pacjentów otrzymujących placebo z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Podczas pierwszych 12 tygodni terapii, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (częstość $\geq 5\%$) były: nudności, wysypka, świąd, duszność, zwiększenie stężenia bilirubiny i reakcja nadwrażliwości na światło.

Przerwanie stosowania symeprewiru z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 0,9% pacjentów otrzymujących symeprewir z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Profil bezpieczeństwa symeprewiru jest porównywalny u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 4 i genotypu 1.

Działania niepożądane zebrano w poniższej tabeli. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$).

Tabela 34. Działania niepożądane symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną zgłaszane u dorosłych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV (zbiorcze dane z badań fazy 3 C208, C216 i HPC3007; pierwsze 12 tygodni leczenia; analiza ITT (ang. Intent-To-Treat)).

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Symeprewir + peginterferon alfa + rybawiryna N = 781
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często:	duszność*
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często:	nudności
	często:	zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często:	zwiększone stężenie bilirubiny*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często:	wysypka*, świąd*
	często:	reakcja nadwrażliwości na światło*

* więcej informacji patrz poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

- *Wysypka i świąd*

Podczas 12 tygodni leczenia symeprewirem, wysypkę i świąd stwierdzano odpowiednio u 21,8% i 21,9% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 16,6% i 14,6% pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i rybawirynę (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3). Większość przypadków wysypki i świądu u pacjentów leczonych symeprewirem miało łagodne lub umiarkowane nasilenie (stopień 1. lub 2.). Wysypka lub świąd stopnia 3. wystąpiły u odpowiednio 0,5% i 0,1% pacjentów leczonych symeprewirem. Przerwanie stosowania symeprewiru z powodu wysypki lub świądu wystąpiło u odpowiednio 0,8% i 0,1% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 0,3% i 0 pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i rybawirynę.

- *Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi*

Podczas 12 tygodni leczenia symeprewirem, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi stwierdzano u 7,4% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 2,8% pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i rybawirynę (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3). U odpowiednio 2% i 0,3% pacjentów leczonych symeprewirem stwierdzono zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi stopnia 3. lub 4. (zbiorcze dane z badań fazy 3). Przerwanie stosowania symeprewiru z powodu zwiększenia stężenia bilirubiny we krwi było rzadkie (0,1%; n = 1). Podczas podawania symeprewiru z peginterferonem alfa i rybawiryną, zwiększenia stężeń bilirubiny bezpośredniej i pośredniej zasadniczo nie były związane ze zwiększeniem aktywności wątrobowych aminotransferaz i wracały do normy po zakończeniu leczenia.

- *Reakcje nadwrażliwości na światło*

Podczas 12 tygodni leczenia symeprewirem, reakcje nadwrażliwości na światło stwierdzano u 4,7% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 0,8% pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i rybawirynę (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3). Większość reakcji nadwrażliwości na światło u pacjentów leczonych symeprewirem miała łagodne lub umiarkowane nasilenie (stopień 1. lub 2.); u 0,3% pacjentów leczonych symeprewirem wystąpiły ciężkie reakcje prowadzące do hospitalizacji.

- *Duszność*

Podczas pierwszych 12 tygodni leczenia symeprewirem, duszność stwierdzano u 11,8% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 7,6% pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i rybawirynę (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3). Stwierdzono tylko zdarzenia stopnia 1. i 2. i nie było zdarzeń prowadzących do odstawienia któregokolwiek z badanych leków. U pacjentów w wieku > 45 lat, duszność stwierdzano u 16,4% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 9,1% pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i rybawirynę (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3).

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Nie było różnic w stężeniu hemoglobiny, liczbie neutrofilów i płytek krwi pomiędzy obiema grupami. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych związane z leczeniem, które stwierdzono częściej u pacjentów leczonych symeprewirem niż u pacjentów stosujących placebo, peginterferon alfa i rybawirynę, podano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych związane z leczeniem (nasilenie toksyczności stopnia 1 do 4 wg WHO), które stwierdzono częściej podczas stosowania symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (zbiorcze dane z badań fazy 3 C208, C216 i HPC3007; pierwsze 12 tygodni leczenia; zestaw analiz ITT).

Parametr laboratoryjny	Zakres toksyczności WHO	Symeprewir + peginterferon alfa + rybawiryna N = 781, n (%)
Badania biochemiczne		
Fosfataza alkaliczna		
stopień 1.	≥ 1,25 do ≤ 2,50 × GGN	26 (3,3%)
stopień 2.	> 2,50 do ≤ 5,00 × GGN	1 (0,1%)

Parametr laboratoryjny	Zakres toksyczności WHO	Symeprewir + peginterferon alfa + rybawiryna N = 781, n (%)
Hiperbilirubinemia		
stopień 1.	≥ 1,1 do ≤ 1,5 × GGN	208 (26,7%)
stopień 2.	> 1,5 do ≤ 2,5 × GGN	143 (18,3%)
stopień 3.	> 2,5 do ≤ 5,0 × GGN	32 (4,1%)
stopień 4.	> 5,0 × GGN	3 (0,4%)

GGN górna granica normy.

➤ *Stosowanie z sofosbuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny*

W badaniu *HPC2002*, oceniając symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny, nie stwierdzono nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa poza obserwowanymi podczas terapii symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną; najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 10%) podczas 12 tygodni leczenia symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem były: zmęczenie (25%), ból głowy (21%), nudności (17%), bezsenność (14%) i świąd (11%).

Inne wybrane, zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (termin zbiorczy) zgłoszone podczas 12 tygodni leczenia symeprewirem to: wysypka (11% u pacjentów otrzymujących symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem bez rybawiryny w porównaniu do 20% u pacjentów otrzymujących symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną), niedokrwistość (odpowiednio 0% w porównaniu do 13%), reakcje nadwrażliwości na światło (odpowiednio 7% w porównaniu do 6%) oraz zwiększenie stężenia bilirubiny (odpowiednio 0% w porównaniu do 9%).

Inne szczególne grupy pacjentów

- *Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV-1*

Profil bezpieczeństwa symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest porównywalny u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1 z jednoczesnym zakażeniem HIV-1 i bez jednoczesnego zakażenia HIV-1.

- *Zaburzenia czynności wątroby*

Ekspozycja na symeprewir jest znacząco większa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stwierdzono tendencję do częstszego występowania zwiększonego stężenia bilirubiny ze zwiększeniem ekspozycji na symeprewir w osoczu. Te zwiększone stężenia bilirubiny w osoczu nie

więzały się z żadnymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi wątroby. Stwierdzono większą częstość występowania niedokrwistości u pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem (*ChPL Olysio 2015*).

1.8.2. Sofosbuwir

Podczas leczenia sofosbuwirem w skojarzeniu z rybawiryną lub z peginterferonem alfa i rybawiryną najczęściej zgłaszane działania niepożądane były zgodne z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa leczenia rybawiryną i peginterferonem alfa, bez zwiększenia częstości występowania lub nasilenia oczekiwanych działań niepożądanych leku.

Ocena działań niepożądanych jest oparta na danych zbiorczych z pięciu badań klinicznych III fazy (z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej).

Odsetek osób, które przerwały leczenie trwale z powodu działań niepożądanych, wynosił 1,4% w przypadku osób otrzymujących placebo, 0,5% w przypadku osób otrzymujących sofosbuwir i rybawirynę przez 12 tygodni, 0% w przypadku osób otrzymujących sofosbuwir i rybawirynę przez 16 tygodni, 11,1% w przypadku osób otrzymujących peginterferon alfa i rybawirynę przez 24 tygodnie i 2,4% w przypadku osób otrzymujących sofosbuwir, peginterferon alfa i rybawirynę przez 12 tygodni.

Produkt Sovaldi badano głównie w skojarzeniu z rybawiryną, z peginterferonem alfa lub bez peginterferonu alfa. W tym kontekście nie zidentyfikowano działań niepożądanych swoistych dla sofosbuwiru. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, występującymi u osób otrzymujących sofosbuwir i rybawirynę lub sofosbuwir, rybawirynę i peginterferon alfa, były: zmęczenie, ból głowy, nudności i bezsenność.

Następujące działania niepożądane zidentyfikowano dla sofosbuwiru w skojarzeniu z rybawiryną lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (tabela poniżej). Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określone są jako *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$).

Tabela 36. Działania niepożądane zidentyfikowane dla sofosbuwiru w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną.

Częstość występowania	SOF + RBV	SOF + PEG + RBV
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:		
Często	zapalenia jamy nosowo-gardłowej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:		
Bardzo często	zmniejszenie stężenia hemoglobiny	niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi

Częstość występowania	SOF + RBV	SOF + PEG + RBV
Często	Niedokrwistość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:		
Bardzo często		zmniejszenie apetytu
Często		zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne:		
Bardzo często	Bezsenna	bezsenna
Często	Depresja	depresja, lęk, pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego:		
Bardzo często	ból głowy	zawroty głowy, ból głowy
Często	zaburzenia uwagi	migrena, zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi
Zaburzenia oka:		
Często		niewyraźne widzenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:		
Bardzo często		duszność, kaszel
Często	duszność, duszność wysiłkowa, kaszel	duszność wysiłkowa
Zaburzenia żołądka i jelit:		
Bardzo często	Nudności	biegunka, nudności, wymioty
Często	uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcia, niestrawność	zaparcia, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:		
Bardzo często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:		
Bardzo często		wysypka, świąd
Często	łysienie, sucha skóra, świąd	łysienie, sucha skóra
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:		
Bardzo często		ból stawów, ból mięśni
Często	ból stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni	ból pleców, skurcze mięśni

Częstość występowania	SOF + RBV	SOF + PEG + RBV
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:		
Bardzo często	zmęczenie, drażliwość	dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, drażliwość, ból, gorączka
Często	gorączka, astenia	ból w klatce piersiowej, astenia

SOF sofosbuwir; RBV rybawiryna; PEG peginterferon alfa.

Inne specjalne grupy pacjentów

Równoczesne zakażenie HIV i HCV

Profil bezpieczeństwa sofosbuwiru i rybawiryny u osób z równoczesnym zakażeniem HCV i HIV był podobny do profilu obserwowanego u osób tylko z zakażeniem HCV, leczonych sofosbuwirem i rybawiryną w badaniach klinicznych III fazy.

Pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby

Profil bezpieczeństwa sofosbuwiru i rybawiryny u osób z zakażeniem HCV przed przeszczepieniem wątroby był podobny do profilu obserwowanego u osób leczonych sofosbuwirem i rybawiryną w badaniach klinicznych III fazy (*ChPL Sovaldi 2015*).

1.9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

1.9.1. Symeprewir

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania symeprewiru w leczeniu chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Olysio (symeprewir).

Według danych zamieszczonych na stronach FDA do najczęstszych działań niepożądanych występujących (u > 20% chorych) podczas pierwszych 12 tygodni stosowania produktu Olysio wraz z peg-IFN α i rybawiryną, które występowały o co najmniej 3 p.p. częściej w porównaniu do terapii placebo, peg-IFN α i rybawiryny, należą: wysypka (w tym reakcje nadwrażliwości na światło), świąd i nudności. Z uwagi na fakt, iż obserwowano przypadki poważnych (ang. *serious*) reakcji nadwrażliwości na światło, chorym zaleca się ograniczenie ekspozycji na światło i stosowanie środków przeciwsłonecznych, a w momencie wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło należy rozważyć przerwanie leczenia. Zakończenie terapii zaleca się również w przypadku ciężkiej (ang. *severe*) wysypki. Stosowanie powyższych leków jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży i mężczyzn, których partnerki są w ciąży, ponieważ podawana w skojarzeniu z produktem Olysio i peg-IFN α rybawiryna może powodować uszkodzenie lub śmierć płodu. Pacjenci obu płci w wieku rozrodczym oraz ich partnerki i partnerzy muszą stosować co najmniej dwie powszechnie akceptowane metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia oraz w okresie 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Dodatkowo pacjentkom zaleca się wykonywanie comiesięcznych testów ciążowych (FDA 2013a). Nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Olysio zamieszczonych w systemie FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*), prowadzonym przez FDA w celu rejestracji poważnych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem.

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z produktem Olysio, które mogą wystąpić u co najmniej 5 na

100 chorych, są: nudności, wysypka, świąd, duszności, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi i reakcje nadwrażliwości na światło (w tym reakcje podobne do oparzeń słonecznych) (EMA 2014).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 741 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas stosowania symeprewiru. Do najczęstszych należały: konieczność wykonania dodatkowych badań (ang. *investigations*) (43,3% chorych), operacje chirurgiczne i inne zabiegi medyczne (32,1%) oraz zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (24,3%) (*EudraVigilance 2014*).

Data ostatniego wyszukiwania: do 19 grudnia 2014 roku.

1.9.2. Sofosbuwir

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania sofosbuwiru w leczeniu chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Sovaldi (sofosbuwir).

Według danych zamieszczonych na stronach FDA do najczęstszych działań niepożądanych występujących (u > 20% chorych) podczas stosowania produktu leczniczego Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną były zmęczenie oraz ból głowy natomiast w czasie leczenia w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną zmęczenie, ból głowy, nudności, bezsenność i niedokrwistość. Pacjenci obu płci w wieku rozrodczym oraz ich partnerki i partnerzy, którzy stosują sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną muszą stosować co najmniej dwie skuteczne metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia oraz w okresie co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ponieważ nie ma dostępnych danych na temat skuteczności metod antykoncepcji hormonalnej u kobiet stosujących sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną powinny one stosować dwie niehormonalne metody antykoncepcyjne. Dodatkowo pacjentkom zaleca się wykonywanie comiesięcznych testów ciąży. Nie należy rozpoczynać terapii w skojarzeniu z rybawiryną aż do momentu

otrzymania ujemnego wyniku testu. W czasie terapii sofosbuwirem nie należy stosować leków, które mogą być silnymi induktorami P-gp w jelicie (np. ryfampicyny, ziela dziurawca) (FDA 2013). Nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Sovaldi (sofosbuwir) zamieszczonych w systemie FAERS (FDA Adverse Event Reporting System), prowadzonym przez FDA w celu rejestracji poważnych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem.

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstsze działania niepożądane związane z produktem Sovaldi stosowanym w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną były podobne do tych obserwowanych w przypadku skojarzenia z rybawiryną lub peginterferonem alfa i obejmowały: zmęczenie, ból głowy, nudności oraz bezsenność. Ponadto podano, że produkt leczniczy Sovaldi nie zwiększał częstości lub nasilenia tych działań niepożądanych (EMA 2014a).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 1046 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas stosowania sofosbuwiru. Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (38,6% chorych), konieczność wykonania dodatkowych badań (ang. *investigations*) (28,0%) oraz operacje chirurgiczne i inne zabiegi medyczne (21,1%) (EudraVigilance 2014a).

Data ostatniego wyszukiwania: do 19 grudnia 2014 roku.

1.9.3. Symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem

Na żadnej z przeszukiwanych stron agencji rządowych, EMA, FDA i URPL, nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących terapii skojarzonej symeprewirem i sofosbuwirem (wyszukiwanie do 19 grudnia 2014 r.).

Natomiast w wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych odnaleziono streszczenie *Mishra 2014*, w którym przedstawiono wyniki analizy działań niepożądanych wynikających ze stosowania symeprewiru i sofosbuwiru, zgłoszonych w ramach systemu FAERS po wprowadzeniu tych produktów leczniczych do obrotu (w okresie sześciu miesięcy). W ramach przeprowadzonej analizy zidentyfikowano 155 przypadków działań niepożądanych, spośród których poważne działania niepożądane stanowiły: zgony (n = 6), zdarzenia zagrażające życiu (n = 3), hospitalizacje (n = 33), przypadki upośledzenia (ang. *disabilities*) (n = 4) oraz inne poważne przypadki wymagające poważnej interwencji medycznej (np. interwencji chirurgicznej) (n = 74). Analiza wykazała ponadto, że większość zgłoszonych działań niepożądanych była wcześniej opisana w informacji o produkcie (ang. *prescribing information*), jako

następstwo jednoczesnego stosowania z innym lekiem lub współistniejącej choroby, bądź informacje o tym działaniu niepożądanym były ograniczone. Nie stwierdzono także nasilenia działań niepożądanych opisanych w informacji o leku oraz zgonów, które można by określić jako związane ze stosowaniem symeprewiru i sofosbuwiru w skojarzeniu. Na podstawie tych danych autorzy analizy stwierdzili brak potencjalnego ryzyka wynikającego z jednoczesnego stosowania symeprewiru i sofosbuwiru (*Mishra 2014*).

1.10. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań dotyczących symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*, z zastosowaniem kwerendy „(simeprevir OR Olysio) AND (sofosbuvir OR Sovaldi)”. Wśród odnalezionych badań poszukiwano trwających lub zakończonych, ale nieopisanych (tzn. takich, przy których nie podano informacji o publikacji prezentującej końcowe wyniki, ani nie zamieszczono informacji o tym, że wyniki do tego badania są dostępne), prób klinicznych z lub bez randomizacji, w których oceniano symeprewir i sofosbuwir podawane w skojarzeniu lub bez skojarzenia z rybawiryną. Populację tych prób klinicznych musieli stanowić chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1 lub 4.

Wyszukiwanie przeprowadzono 19 grudnia 2014 r. i otrzymano 12 trafień, spośród których 10 badań spełniało kryteria włączenia do niniejszego raportu. Charakterystykę włączonych badań w toku zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie clinicaltrials.gov, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania symeprewiru i sofosbuwiru.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT02206932	An Open Label, Pilot Study to Investigate the Safety and Efficacy of 12 Weeks of Simeprevir and Sofosbuvir, for HIV-infected, HCV Genotype 1 Patients With Advanced Fibrosis.	Metodyka: badanie pilotażowe, IV fazy, bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii SMV + SOF w leczeniu pacjentów z WZW C, genotyp 1 wirusa, z koinfekcją HIV i z zaawansowanym włóknieniem wątroby (F3/F4 w skali METAVIR).	Rozpoczęcie: sierpień 2014. Zakończenie: grudzień 2015 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego - wrzesień 2015). Liczba uczestników: 20 (przewidywana liczba uczestników). Sponsor: University of California, San Francisco. Nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów.
NCT02165189	A Phase 2 Open-Label Study in Patients With Recurrent Genotype 1 Hepatitis C Post-Orthotopic Liver Transplant to Explore the Safety And Efficacy of Simeprevir and Sofosbuvir With and Without Ribavirin.	Metodyka: badanie II fazy, z randomizacją, z porównaniem w układzie równoległym, bez zaślepienia. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SMV + SOF ± RBV przez 12 tyg. w porównaniu do 24-tyg. terapii SMF + SOF u pacjentów z WZW C, genotyp 1 wirusa po ortotopowym przeszczepieniu wątroby.	Rozpoczęcie: sierpień 2014 Zakończenie: maj 2016 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego – maj 2016). Liczba uczestników: 69(przewidywana liczba uczestników). Sponsor: Janssen Scientific Affairs, LLC. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT02250807	A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of a 12-Week Regimen of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Treatment-Naïve or -Experienced Subjects With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection.	<p>Metodyka: wielośrodkowe badanie III fazy, bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia.</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SMV + SOF u pacjentów z WZW C genotyp 4 wirusa wcześniej nieleczonych lub leczonych w porównaniu do kontroli historycznej (wyniki chorych z badania NCT01567735).</p>	<p>Rozpoczęcie: grudzień 2014.</p> <p>Zakończenie: listopad 2015 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego – listopad 2015).</p> <p>Liczba uczestników: 40 (przewidywana liczba uczestników).</p> <p>Sponsor: Janssen Infectious Diseases BVBA.</p> <p>Nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów.</p>
NCT02256176	A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of a 12-Week Regimen of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Treatment-Naïve or -Experienced Subjects With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection.	<p>Metodyka: wielośrodkowe badanie III fazy, bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia.</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa (wykazanie wyższości) stosowania SMV + SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C genotyp 4 wirusa w porównaniu do kontroli historycznej (wyniki chorych z badania NCT01567735).</p>	<p>Rozpoczęcie: grudzień 2014.</p> <p>Zakończenie: styczeń 2016 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego – listopad 2015).</p> <p>Liczba uczestników: 40 (przewidywana liczba uczestników).</p> <p>Sponsor: Janssen R&D Ireland</p> <p>Nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów.</p>
NCT02114177	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of a 12- or 8-Week Treatment Regimen of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Treatment-Naïve and -Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection Without Cirrhosis.	<p>Metodyka: wielośrodkowe badanie III fazy, z randomizacją, z porównaniem w układzie równoległym, bez zaślepienia.</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SMV + SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C genotyp 1 wirusa, bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych lub leczonych.</p>	<p>Rozpoczęcie: kwiecień 2014.</p> <p>Zakończenie: kwiecień 2015 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego – styczeń 2015).</p> <p>Liczba uczestników: 310.</p> <p>Sponsor: Janssen Infectious Diseases BVBA.</p> <p>Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.</p>
NCT02114151	A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of a 12-Week Regimen of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Treatment-Naïve or -Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis.	<p>Metodyka: wielośrodkowe badanie III fazy, bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia.</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SMV + SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C genotyp 1 wirusa, z marskością wątroby, wcześniej nieleczonych lub leczonych.</p>	<p>Rozpoczęcie: kwiecień 2014.</p> <p>Zakończenie: kwiecień 2015 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego – styczeń 2015).</p> <p>Liczba uczestników: 103.</p> <p>Sponsor: Janssen Infectious Diseases BVBA.</p> <p>Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.</p>
NCT02278419	A Phase 2a, Partly Randomized, Open-label Trial to Investigate the Efficacy and Safety of an 8 or 12-Week Treatment Regimen of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Treatment-Naïve and Experienced Subjects With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Infection.	<p>Metodyka: badanie II fazy, z częściową randomizacją, z porównaniem w układzie równoległym, bez zaślepienia.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności stosowania SMV + SOF u pacjentów z WZW C genotyp 4 wirusa, wcześniej nieleczonych lub leczonych w porównaniu do kontroli historycznej.</p>	<p>Rozpoczęcie: grudzień 2014.</p> <p>Zakończenie: listopad 2015 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego – październik 2015).</p> <p>Liczba uczestników: 60.</p> <p>Sponsor: Janssen-Cilag International NV.</p> <p>Nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów.</p>

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT02253550	A Phase 2, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of an 8-Week and 12-Week Regimen of Simeprevir in Combination With Sofosbuvir in Treatment-Naïve or -Experienced Subjects With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection With and Without Cirrhosis.	<p>Metodyka: badanie II fazy, bez randomizacji, z porównaniem w układzie równoległym, bez zaślepienia.</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SMV + SOF u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C genotyp 4 wirusa, z marskością lub bez marskości wątroby, nieleczonych lub wcześniej leczonych.</p>	<p>Rozpoczęcie: październik 2014.</p> <p>Zakończenie: sierpień 2015 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego – maj 2015).</p> <p>Liczba uczestników: 30</p> <p>Sponsor: Peter J. Ruane, M.D.</p> <p>Nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów.</p>
NCT02168361	The SIM-SOF Trial: A Randomized Trial Comparing Simeprevir-Sofosbuvir Versus Peginterferon/Ribavirin/Sofosbuvir for the Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype-1a-infected Patients With Cirrhosis.	<p>Metodyka: badanie RCT IV fazy, z porównaniem w układzie równoległym, bez zaślepienia.</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SMV + SOF (poza zalecanym wskazaniem [<i>off-label combination</i>]) w porównaniu do terapii trójlekowej (PegIFN + RBV + SOF) u pacjentów z przewlekłym WZW C genotyp 1a wirusa, z marskością wątroby.</p> <p>Do badania włączano pacjentów nieleczonych/ z brakiem odpowiedzi na terapię PegIFN + RBV.</p>	<p>Rozpoczęcie: grudzień 2013.</p> <p>Zakończenie: listopad 2014 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego – sierpień 2014).</p> <p>Liczba uczestników: 82.</p> <p>Sponsor: Center For Hepatitis C, Atlanta, GA.</p> <p>Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.</p>
NCT02214420	Simeprevir (SMV) + Sofosbuvir (SOF) With or Without Ribavirin (RBV) for Interferon-intolerant or Ineligible (IFN-II) Patients With Chronic Hepatitis C (CHC).	<p>Metodyka: badanie IV fazy, z grupą kontrolną w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Potwierdzenie hipotezy ocenianej w badaniu COSMOS. Porównywanie 2 grup interwencji: 12 tyg. SMV + SOF vs. 12 tyg. SMV + SOF + RBV u pacjentów z przewlekłym WZW C z nietolerancją lub niezakwalifikowanych do leczenia PegIFN.</p>	<p>Rozpoczęcie: bd.</p> <p>Zakończenie: bd. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego – sierpień 2015).</p> <p>Liczba uczestników: bd.</p> <p>Sponsor: SC Liver Research Consortium, LLC.</p> <p>Nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów.</p>

1.11. Wyniki

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne, w których przedstawiono ocenę skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem stosowanych u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV: *Koff 2014*, *Martel-Laferriere 2014*, *Rose 2014* i *Tice 2014*. Odnajdzone przeglądy potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania i wnioskowanie.

Symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; chorzy wcześniej nieleczeni lub pacjenci z brakiem odpowiedzi (*null-responders*)

Odnaleziono 1 otwarte prospektywne badanie kliniczne oceniające symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny, w populacji dorosłych chorych z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1: *COSMOS (Lawitz 2014)*. Chorych poddawano randomizacji do czterech grup leczenia: terapii symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną, podawanych przez 12 lub 24 tygodnie, bądź terapii symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem bez rybawiryny, podawanych przez 12 lub 24 tygodnie. Ponieważ żadne z ramion nie spełniało kryteriów komparatora w niniejszym raporcie – próba kliniczna została opisana jako badanie bez grupy kontrolnej dotyczące różnych schematów stosowania symeprewiru i sofosbuwiru. Łącznie leczeniu poddano 167 pacjentów, wyróżniając dwie kohorty: 1). chorych z brakiem odpowiedzi (*null-responders*) na wcześniejsze leczenie peg-IFN oraz rybawiryną i włóknieniem wątroby w stopniu F0 do F2 wg METAVIR oraz 2). chorych nieleczonych lub z brakiem odpowiedzi (*null-responders*) na wcześniejsze leczenie oraz zaawansowanym włóknieniem – stopień F3 lub F4 wg METAVIR. Autorzy przedstawili wyniki w populacji mITT, obejmującej chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, przedstawiono także w ramach analizy *post-hoc* wyniki w populacji z wyłączeniem chorych, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie z powodów niewirusologicznych oraz których wyniki były niekompletne (populacja non-VR_{EXC}, z ang. *non-virological failure excluded*).

Skuteczność kliniczna

Trwała odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu (SVR12). Ogółem częstość SVR12 bez względu na schemat i okres leczenia oraz kohortę pacjentów była wysoka i wynosiła 92% (154/167). W obrębie kohorty 1 SVR12 wyniósł: 72/80; 90% (95% CI: 81%; 96%), natomiast w kohorty 2: 82/87; 94% (95% CI: 87%; 98%). Ogólny odsetek SVR12 był jeszcze większy w populacji non-VR_{EXC}, gdzie wyniósł 96% (152/158).

Ponadto w badaniu podano, że częstość występowania SVR12 jest zbliżona bez względu na skojarzenie z rybawiryną: 91% (98/108) vs 95% (56/59) (odpowiednio skojarzenie vs brak rybawiryny), jak również okres leczenia: 94% (77/82) vs 91% (77/85) (odpowiednio 12 vs 24 tygodnie). W populacji

non-VR_{EXC} wartości te były wyższe i wyniosły odpowiednio: 96% (98/102) vs 96% (54/56) oraz 94% (77/82) vs 99% (75/76).

Podobnie bardzo wysokie odsetki trwałej odpowiedzi wirusologicznej obserwowano w poszczególnych grupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki, w tym m.in. wcześniejsze leczenie przeciwwirusowe: 95% (38/40) vs 91% (116/127) oraz 95% (37/39) vs 97% (115/119) (odpowiednio nieleczeni vs *null-responders* w populacji mITT oraz non-VR_{EXC}); czy genotyp wirusa HCV-1: 92% (119/130) vs 95% (35/37) (odpowiednio 1a vs 1b) oraz 96% (68/71) vs 88% (51/58) (genotyp 1a, odpowiednio brak lub obecność polimorfizmu Q80K).

Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR). Ogółem RVR wystąpiła u 81% chorych. U pacjentów z F0-F2 (kohorta 1) częstość jej występowania wynosiła 76%, natomiast u chorych F3-F4 (kohorta 2): 86%.

Przełom wirusologiczny. U żadnego z chorych biorących udział w badaniu *COSMOS* nie stwierdzono przełomu wirusologicznego.

Nawrót wiremii. Nawrót wiremii odnotowano u 3,6% chorych.

Niepowodzenia wirusologiczne. W próbie *COSMOS* podano, że u żadnego chorego (0%) nie stwierdzono wirusologicznego niepowodzenia w trakcie terapii (*on-treatment failure*), w tym przełomu wirusologicznego.

Niepowodzenie inne niż wirusologiczne. Niepowodzenie terapii z przyczyn niewirusologicznych odnotowano u 5,4% pacjentów.

Bezpieczeństwo

Ogólnie działania niepożądane stwierdzono u 87% chorych, 3. lub 4. stopnia ciężkości wystąpiły u około 11% chorych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w próbie *COSMOS* były: zmęczenie (n = 52, 31%), ból głowy (n = 33, 20%) oraz nudności (n = 26, 16%). Żadne nie zostało uznane za istotne klinicznie. Częstość działań niepożądanych była większa podczas dłuższego okresu leczenia.

Działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem stwierdzono ogólnie u 68% chorych, natomiast poważne (*serious*) – u 2% chorych. Oba rodzaje AEs występowały częściej podczas 24-tygodniowego schematu leczenia w porównaniu do schematu 12-tygodniowego: odpowiednio 73% vs 62% oraz 4,7% vs 0%. Przedwczesne zakończenie leczenia odnotowano u 2% pacjentów – wszyst-

kie przypadki dotyczyły dłuższego okresu leczenia. Podczas terapii odnotowano jeden przypadek zgonu (1%), który wystąpił u chorego otrzymującego terapię trójlekową przez 24 tygodnie.

Ogółem do najczęstszych działań niepożądanych o specjalnym znaczeniu należały: wysypka (17%), niedokrwistość (14%) oraz świąd (11%). Jedynie niedokrwistość występowała znacznie częściej podczas terapii 24-tygodniowej niż 12-tygodniowej, odpowiednio 20% vs 8,5%. Z kolei najczęściej stwierdzanymi nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych były hiperglikemia (u 62% chorych), podwyższenie stężenia bilirubiny (45%) oraz wzrost aktywności amylazy (46%).

Dodatkowa ocena efektywności klinicznej symeprewiru + sofosbuwiru ± rybawiryny na podstawie doniesień konferencyjnych

Ze względu na ograniczoną liczbę pełnotekstowych publikacji przeprowadzono dodatkowy uzupełniający przegląd doniesień konferencyjnych w celu identyfikacji badań klinicznych nieopublikowanych w pełnym tekście, pod warunkiem, że przedstawiono w nich co najmniej ocenę częstości występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej 12 tygodni po zakończeniu terapii. W wyniku przeglądu włączono 3 badania kliniczne bez randomizacji, opisane jako próby jednoramienne: *El-Hamdi 2014*, *INSPIRE C (Basu 2014, Basu 2014a)* i *TRIO (Bacon 2014, Dieterich 2014, Flamm 2014)*. Należy zaznaczyć, że badanie *INSPIRE C* przeprowadzono w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania interferonów.

Odnalezione badania obserwacyjne potwierdziły wysoką efektywność 12-tygodniowej terapii symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny), która skutkowała uzyskaniem SVR12 u 82-100% chorych oraz osiągnięciem częstości RVR na poziomie około 71% (*El-Hamdi 2014*). W populacji z przeciwwskazaniami do zastosowania interferonów wartości SVR12 wyniosły 97-100% (*INSPIRE C*). W badaniach odnotowano, że zarówno częstość RVR, jak i SVR12 była niższa u pacjentów z marskością wątroby w porównaniu do chorych bez marskości. W próbie *El-Hamdi 2014* podano dodatkowo, że nie zaobserwowano żadnego przypadku nawrotu wirerii.

Terapia symeprewirem i sofosbuwirem odznaczała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Przerwanie leczenia występowało rzadko (u 3,6% chorych w *TRIO*). Do najczęstszych działań niepożądanych należały: astenia (45-55% w zależności od grupy) i zmęczenie (35-40%) (*INSPIRE C*).

Ocena samoistnej eradykacji wirusa u chorych z przewlekłym WZW C

Ponieważ w wyniku głównej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego wnioskowaną interwencję z przyjętym komparatorem, przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań klinicznych oceniających częstość występo-

wania samoistnej eradykacji wirusa HCV u chorych z przewlekłym WZW typu C. Włączono 6 badań klinicznych bez grupy kontrolnej, opisanych w publikacjach pełnotekstowych: *El-Attar 2010*, *Scott 2006* i *Watanabe 2003*, lub w abstraktach doniesień konferencyjnych: *Lee 2013*, *Watanabe 2009* i *Watanabe 2011*.

W analizowanych badaniach klinicznych częstość uzyskiwania samoistnej eliminacji wirusa mieściła się w zakresie 0,5-2,4%/rok/osobę.

Większe prawdopodobieństwo uzyskania samoistnej eradykacji wirusa stwierdzono u młodszych chorych, niepalących, bez otyłości, pacjentów z niskimi wynikami testu zmętnieniowego z siarczanem cynku, niską aktywnością ALT i AST, niskim mianem przeciwciał anti-HCV oraz u chorych, u których nie przeprowadzono przetoczenia krwi bądź zabiegu chirurgicznego, a także u pacjentów z brakiem objawów przewlekłej choroby wątroby w badaniu ultrasonograficznym.

Tabela 38. Podsumowanie wyników badania COSMOS wg GRADE.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						interwencja	kontrola	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
SVR12 – populacja mITT											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	154/167 (92%)†	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna
SVR12 – chorzy wcześniej nieleczeni											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	38/40 (95%)†	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna
SVR12 – chorzy z brakiem odpowiedzi na terapię peg-IFN i rybawiryną											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	116/127 (91%)†	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna
SVR12 – chorzy z HCV-1a, bez polimorfizmu Q80K											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	68/71 (96%)†	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna
SVR12 – chorzy z HCV-1a, z polimorfizmem Q80K											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	51/58 (88%)†	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna
SVR12 – schemat leczenia symeprewirem i sofosbuwirem, z rybawiryną (12 lub 24 tygodnie)											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	98/108 (91%)†	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna
SVR12 – schemat leczenia symeprewirem i sofosbuwirem, bez rybawiryny (12 lub 24 tygodnie)											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	56/59 (95%)†	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						interwencja	kontrola	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
SVR12 – schemat leczenia symeprewirem i sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny (12 tygodni)											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	77/82 (94%) [†]	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna
SVR12 – schemat leczenia symeprewirem i sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny (24 tygodnie)											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	77/85 (91%) [†]	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna
Działania niepożądane – populacja mITT											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	146/167 (87%) [†]	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna
Działania niepożądane – schemat leczenia symeprewirem i sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny (12 tygodni)											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	66/88 (80%) [†]	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna
Działania niepożądane – schemat leczenia symeprewirem i sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny (24 tygodnie)											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	80/85 (94%) [†]	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna
Działania niepożądane związane z leczeniem – populacja mITT											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	113/167 (73%) [†]	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna
Działania niepożądane związane z leczeniem – schemat leczenia symeprewirem i sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny (12 tygodni)											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	51/82 (62%) [†]	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						interwencja	kontrola	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Działania niepożądane związane z leczeniem – schemat leczenia symeprewirem i sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny (24 tygodnie)											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	62/85 (73%) [†]	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych – populacja mITT											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	1/167 (1%) [†]	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych – schemat leczenia symeprewirem i sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny (12 tygodni)											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	0/82 (0%) [†]	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych – schemat leczenia symeprewirem i sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny (24 tygodnie)											
1	badanie jedno-ramienne	brak	brak	brak	brak	1/85 (1%) [†]	-	-	-	⊕⊕ niska	istotna

* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależność efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

[†] n/N (%).

1.12. Dyskusja

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby spowodowane przez HCV jest poważnym problemem zdrowotnym i społecznym, szczególnie z uwagi na duże rozpowszechnienie wirusa, różne drogi szerzenia się zakażenia oraz skuteczność obecnej terapii, która zwłaszcza w odniesieniu do genotypu 1 oraz 4, jest niesatysfakcjonująca. U około 80% chorych zakażenie przyjmuje charakter przewlekły, co po latach prowadzi do wielu typowych powikłań dla tej choroby i kończy się często śmiercią. Ponieważ w Polsce najczęściej występują zakażenia genotypem 1 HCV, dla których odsetek terapii standardowych zakończonych niepowodzeniem kształtuje się na poziomie 60-70%, istotnym zagadnieniem jest optymalizacja terapii poprzez wykorzystanie nowych grup leków przeciwwirusowych (*Czepiel 2008, Parfieniuk 2009*).

Leczenie WZW typu C ma na celu trwałe zahamowanie replikacji wirusa, spowolnienie lub zatrzymanie zmian histologicznych występujących w wątrobie oraz normalizację parametrów biochemicznych jej funkcji (*Halota 2010*). Standardową terapię leczenia przewlekłego zakażenia HCV stanowi skojarzenie peg-IFN z rybawiryną. Z uwagi na to, że nie są one lekami specyficznymi wobec wirusa zapalenia wątroby typu C, obecnie do terapii dwulekowej dodaje się leki, które wybiórczo działają na białka kluczowe dla replikacji HCV, np. inhibitory proteaz (symeprewir, telaprewir lub boceprewir) (*Halota 2011*). Zdarza się, że u części pacjentów może występować nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania interferonów, stąd istotne jest ustalenie dla nich innej, efektywnej opcji terapeutycznej, mogącej mieć zastosowanie w skojarzeniu z inhibitorami proteaz (*Heathcote 2005*). Należy zaznaczyć, że wszystkie dostępne w Polsce formy leczenia przeciwwirusowego obejmują zastosowanie interferonów. Możliwość skojarzenia dwóch inhibitorów proteazy wirusowej, bez konieczności zastosowania interferonów, stanowi nową obiecującą opcję terapeutyczną dla pacjentów nie mogących obecnie otrzymywać żadnego leczenia przeciwwirusowego. Biorąc pod uwagę wysokie koszty sofosbuwiru, szczególnie należy zwrócić uwagę na możliwość skojarzenia symeprewiru z sofosbuwirem podawanych przez 12 tygodni. Opcja stosowania jedynie sofosbuwiru z rybawiryną, ale przez 24 tygodnie, wydaje się być kosztowo zbyt obciążająca dla płatnika.

W celu odnalezienia informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia symeprewiru z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV, genotyp 1 lub 4, z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów, przeprowadzono systematyczny przegląd publikacji w bazach informacji medycznych. Opracowano strategię wyszukiwania obejmującą zarówno pierwotne badania kliniczne z randomizacją, jak również próby bez randomizacji (bez względu na

obecność grupy kontrolnej) oraz opracowania wtórne i badania oceniające efektywność praktyczną stosowania wspomnianego schematu leczenia w analizowanej populacji.

Ponieważ w ramach wyszukiwania odnaleziono tylko jedno badanie przedstawiające ocenę symeprewiru z sofosbuwirem w populacji chorych na WZW typu C genotyp 1 (próbę *COSMOS*), dodatkowo przeszukano doniesienia prezentowane podczas zjazdów towarzystw naukowych. Odnalezione abstrakty umożliwiły opisanie badań: *El-Hamdi 2014*, *INSPIRE C (Basu 2014, Basu 2014a)* i *TRIO (Bacon 2014, Dieterich 2014, Flamm 2014)*. W jednej z prób, *INSPIRE C*, oceniano populację z przeciwwskazaniami do terapii interferonem.

W ramach wyszukiwania opracowań wtórnych odnaleziono 4 aktualne przeglądy systematyczne opisujące wyniki skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia symeprewiru i sofosbuwiru, opisane w publikacjach: *Koff 2014*, *Martel-Laferriere 2014*, *Rose 2014* i *Tice 2014*. Włączone przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania, ponieważ nie odnaleziono w nich żadnych badań pierwotnych, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszego raportu, a nie zostałyby uwzględnione w analizie.

Zaznaczyć należy, że opisana próba *COSMOS* nie precyzowała występowania przeciwwskazań do stosowania interferonów. Pomimo tego badanie zostało włączone do niniejszej analizy, gdyż było jedyną próbą opublikowaną w formie pełnotekstowej, przedstawiającą dane na temat skojarzenia symeprewiru i sofosbuwiru, ponadto, należy oczekiwać, że skuteczność tego skojarzenia nie powinna zależeć od współwystępowania przeciwwskazań do interferonów, co potwierdziły wyniki badania *INSPIRE C*.

W badaniu *COSMOS* wykazano, że stosowanie symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) doprowadziło do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 12. tygodniu po zakończeniu terapii u 92% chorych, a po wykluczeniu z analizy pacjentów przedwcześnie kończących leczenie z powodów niewirusologicznych oraz chorych, dla których uzyskane dane były niekompletne, odsetek ten wyniósł aż 96%. Częstość ta nie różniła się u chorych ze stopniem zaawansowania zwłóknienia wątroby F0-F2 i F3-F4 wg METAVIR (kohorta 1 i 2; 90% vs 94%). Nie zaobserwowano także, aby na prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 miała wpływ długość terapii, dodanie do symeprewiru i sofosbuwiru rybawiryny, brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię peg-IFN i rybawiryną, podtyp genotypu 1 HCV czy obecność polimorfizmu Q80K. Szybka odpowiedź wirusologiczną odnotowano u 81% chorych. U żadnego z chorych biorących udział w próbie nie wystąpiło wirusologiczne niepowodzenie w trakcie terapii (*on-treatment failure*), włącznie z przełomem wirusologicznym, zaś nawrót wirerii odnotowano zaledwie u 3,6% pacjentów.

Działania niepożądane odnotowano u 87% chorych biorących udział w badaniu *COSMOS* – większość z nich wystąpiła w 1. lub 2. stopniu ciężkości. Najczęściej obserwowano zmęczenie, bóle głowy i nudności. Częstość poszczególnych działań niepożądanych była znacznie mniejsza podczas 12-tygodniowej terapii skojarzonej symeprewirem i sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) niż podczas leczenia 24-tygodniowego. Zarówno działania poważne, jak i prowadzące do zgonu, a także przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych występowały u mniej niż 5% chorych – wszystkie dotyczyły 24-tygodniowego schematu leczenia.

Odnalezione doniesienia konferencyjne opisujące badania *El-Hamdi 2014*, *INSPIRE C* i *TRIO* pozwoliły na doprecyzowanie informacji odnośnie skuteczności terapii symeprewirem i sofosbuwirem w populacji chorych na WZW typu C, pochodzących z badania *COSMOS*. Wyniki pochodzące z tych badań potwierdziły dużą częstość uzyskiwania SVR12 (82-100%) oraz dobrą tolerancję analizowanej terapii.

Z uwagi na brak refundowania w warunkach polskich na dzień złożenia wniosku jakiegokolwiek bezinterferonowego schematu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C nie było możliwe porównanie wyników skuteczności skojarzenia symeprewiru z sofosbuwirem z komparatorem w rozumieniu leczenia przeciwwirusowego. Dlatego też w analizie przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie mające na celu oszacowanie odsetka chorych, którzy uzyskują eradykację wirusa będąc tylko obserwowani i/lub leczeni objawowo. Odnalezione w wyniku wyszukiwania badania (*El-Attar 2010*, *Lee 2013*, *Scott 2006*, *Watanabe 2003*, *Watanabe 2009* i *Watanabe 2011*) wskazują, że częstość samoistnej eliminacji wirusa w przebiegu przewlekłego zakażenia HCV mieści się w zakresie 0,5-2,4%/pacjenta/rok, co jest znacznie niższą wartością niż ta uzyskiwana w badaniach klinicznych oceniających efektywność leczenia skojarzeniem symeprewiru i sofosbuwiru włączonych do niniejszego raportu.

Skojarzenie dwóch inhibitorów proteaz wirusowych – symeprewiru i sofosbuwiru, zwłaszcza uwzględniając ich wysoką skuteczność kliniczną, stanowi obiecującą opcję terapeutyczną u chorych nie mogących otrzymywać obecnie leczenia przeciwwirusowego.

1.13. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Odnaleziono tylko jedną pełnotekstową publikację opisującą badanie *COSMOS*, przedstawiającą dane dotyczące skojarzenia symeprewiru stosowanego z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny, u chorych na przewlekłe WZW typu C wywołane przez HCV-1, chociaż próbę przeprowadzono z randomizacją do 4 grup ze względu na skojarzenie z rybawiryną i okres leczenia, żadna z grup nie obejmowała poszukiwanego komparatora;
- Ponieważ odnaleziono tylko jedno badanie opublikowane w pełnym tekście, raport uzupełniono o dodatkowe wyszukiwanie doniesień konferencyjnych opisujących badania kliniczne z lub bez randomizacji (w tym próby odzwierciedlające warunki rzeczywistej praktyki klinicznej), w których przedstawiono co najmniej ocenę SVR12; w wyniku tego wyszukiwania włączono próby *El-Hamdi 2104*, *INSPIRE C* i *TRIO*, które pozwoliły stwierdzić równie wysoką efektywność ocenianego skojarzenia leków przeciwwirusowych o działaniu bezpośrednim, w tym u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania interferonów (*INSPIRE C*);
- Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących ocenianej interwencji w populacji chorych zakażonych HCV o genotypie 4, należy przy tym zaznaczyć, że zakażenie genotypem 4 HCV jest stosunkowo rzadkie, ale wykazuje podobny przebieg do genotypu 1, należy więc oczekiwać podobnej skuteczności symeprewiru z sofosbuwirem, która w najczęstszym genotypie 1 została wiarygodnie udowodniona;
- Nie odnaleziono żadnych badań przedstawiających bezpośrednie porównanie symeprewiru i sofosbuwiru z poszukiwanym komparatorem – informacje o częstości samoistnej eradykacji wirusa pozyskano z 6 badań bez grupy kontrolnej włączonych w wyniku dodatkowego wyszukiwania, z czego 3 opisano w doniesieniach konferencyjnych prezentujących wstępne wyniki; badania te charakteryzowała umiarkowana jakość, w większości z nich dane dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów były ograniczone.

1.14. Wnioski końcowe

Skojarzenie leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu na białka kluczowe dla replikacji wirusa HCV, symeprewiru, będącego inhibitorem proteazy serynowej NS3/4A oraz sofosbuwiru, nie-nukleozydowego inhibitora polimerazy NS5B, jest wysoce skuteczną opcją w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem. Podobnie wysoką skuteczność obserwuje się we wszystkich podgrupach pacjentów (m.in. uwzględniając stopień włóknienia wątroby, podgenotyp wirusa, obecność wcześniejszego leczenia) oraz schematach leczenia (skojarzenie z rybawiryną, okres leczenia). Ponadto, zgodnie z ostatnimi rekomendacjami *European Association for the Study of the Liver (EASL 2015)* skojarzenie symeprewiru i sofosbuwiru, jedyną rekomendowaną opcją terapeutyczną dla wybranej grupy pacjentów. Skojarzenie symeprewiru z sofosbuwirem, uwzględniając wysoką efektywność kliniczną, jest obiecującą opcją terapeutyczną dla chorych nie mogących obecnie otrzymywać leczenia przeciwwirusowego.

2. Piśmiennictwo

- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Bacon 2014** Bacon BR, Dieterich D, Flamm SL, et al. Efficacy of sofosbuvir and simeprevir-based regimens for 304 HCV treatment-experienced patients in a real-life settings; data from the TRIO network. *Hepatology*. 2014;60(4_suppl):672A.
- Basu 2014** Basu P, Shah NJ, Aloysius M, et al. Interferon Ineligible Naive Chronic Hepatitis C Genotype I Subjects Treated With Simeprevir and Sofosbuvir In Special Population (Psychiatric): An open label prospective clinical pilot study (INSPIRE C Study) Interim Results. *The American Journal of Gastroenterology*. 2014;109(supplement 2s):S147.
- Basu 2014a** Basu P, Shah NJ, Aloysius M, et al. Interferon ineligible naïve chronic hepatitis C genotype I subjects treated with simeprevir and sofosbuvir in special population (psychiatric). An open label prospective clinical pilot study; INSPIRE C Study. *Hepatology*. 2014;60(4_suppl):708A.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- ChPL Olysio 2015** Charakterystyka produktu leczniczego Olysio z dnia 7 kwietnia 2015. Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.06.15 r.
- ChPL Sovaldi 2015** Charakterystyka produktu leczniczego Sovaldi z dnia 16 marca 2015 r. Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.06.15 r.
- Cook 1997** Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Czepiel 2008** Czepiel J, Biesiada G, Mach T. Viral hepatitis C. *Pol. Arch. Med. Wewn* 2008;118(12):734-740.
- Dieterich 2014** Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology*. 2014;60(4_suppl):220A.
- EASL 2015** EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015
Dostępne online pod adresem:
http://ilc-congress.eu/cpgs/may_2015/EASL_HCV_July2015_FULL_1.6.pdf
Data ostatniego dostępu: 6 lipca 2015 r.
- El-Attar 2010** El-Attar MM, Ahmed MA-H, Shehata Hasan M, Aly MA, Nasr AM. Spontaneous viral clearance of chronic HCV infection in Upper Egypt: A community-based study with a 10year follow-up. *Arab J Gastroenterol*. 2010;11(4):197-201.
- El-Hamdi 2014** El-Hamdi N, Chen F, Cloyd A, et al. Hepatitis C (HCV) Treatment Progress and SVR of Combination Therapy in Practise. *The American Journal of Gastroenterology*. 2014;109(suppl_2):S673.
- EMA 2014** European Medicines Agency. Olysio (simeprevir). Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002777/human_med_001766.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 19.12.14 r.
- EMA 2014a** European Medicines Agency. Sovaldi (sofosbuvir). Dostępne online pod adresem:
<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/0027>

- 98/human_med_001723.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 19.12.14 r.
- EudraVigilance 2014** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne online pod adresem:
https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+138108
Data ostatniego dostępu: 19.12.14 r.
- EudraVigilance 2014a** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne online pod adresem:
https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+158451
Data ostatniego dostępu: 19.12.14 r.
- FDA 2013** Food and Drug Administration. Sovaldi. Highlights of Prescribing information. Dostępne online pod adresem:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204671s000lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.12.14 r.
- FDA 2013a** Food and Drug Administration. Olysio. Highlights of Prescribing information. Dostępne online pod adresem:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205123s001lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.12.14 r.
- Flamm 2014** Flamm SL, Bacon BR, Dieterich D, et al. Evaluation of efficacy of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in a real-life population of 345 HCV patients with cirrhosis; data from the TRIO network. *Hepatology*. 2014;60(4_suppl):677A.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Guido 2011** Guido M, Mangia A, Faa G. Chronic viral hepatitis: The histology report. *Digestive and Liver Disease* 2011 mar;43, (Supplement 4):S331-S343.
- Halota 2010** Halota W, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J, Flisiak R, Juszczyk J, Madaliński K, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Woynarowski M. Leczenie przeciwwirusowe wirusowych zapaleń wątroby typu C. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV na rok 2010. *Medycyna Praktyczna* 2010; 232(6): 62-64.
- Halota 2011** Halota W, Flisiak R, Juszczyk J, Cianciara J, Pawłowska M, Simon K, Małkowski P. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV, 2011 rok. *Zakażenia* 2011;(6):3-7.
- Heathcote 2005** Heathcote J, Main J. Treatment of hepatitis C. *J. Viral Hepat.* 2005;12(3):223-235.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Jacobson 2013** Jacobson IM, Ghalib RH, Rodriguez-Torres M, et al. SVR results of a once daily regimen of simeprevir (TM435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and noncirrhotic HCV genotype 1 treatment naive and prior null responder patients: the COSMOS study. *Hepatology*. 2013;58(Suppl.):Abstr. LB-3.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Juszczyk 2014** Juszczyk J, Walewska-Zielecka B, Boroń-Kaczmarek A, Wawrzynowicz-Syczevska M, Miliakiewicz P, Mach T, Biesiada G, Krawczyk M, Patkowski W. *Choroby wątroby*. W: Szczeklik A (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych* 2014. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014, 1049-1132.

- Koff 2014** Koff RS. Review article: The efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(5):478-487.
- Lawitz 2013** Lawitz E, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi Z, Corregidor A, Jacobson I, et al. COSMOS Study: SVR4 results of a once daily regimen of simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in HCV genotype 1 null responders. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Atlanta; 2013.
- Lawitz 2014** Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014.
- Lee 2013** Lee M-H, Yuan Y, Yang H-I, Lu S-N, Lin Y-J, Liu P-J, Chien Y-C, Jen C-L, You S-L, Wang L-Y, L'Italien G, Chen C-J. Genome-wide association study to identify potential single nucleotide polymorphisms associated with spontaneous hepatitis C virus clearance among chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* 2013;58:S192.
- Martel-Laferriere 2014** Martel-Laferriere V, Bichoupan K, Dieterich DT. Interferon-free regimens for hepatitis C: Combine and conquer. *BioDrugs.* 2014;28(2):161-169.
- Mishra 2014** Mishra P, Jason M, Cao KY, Singer M, Murray JS, Birnkrant D. Concomitant Use of Simeprevir and Sofosbuvir for Treatment of Chronic Hepatitis C: A Review of Post-marketing Surveillance Using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Hepatology.* 2014;60(6_suppl):1287A.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet.* 1999;354(9193):1896-900.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2014** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> Data ostatniego dostępu: 19.12.14 r.
- Parfieniuk 2009** Parfieniuk A, Flisiak R. Nowe możliwości leczenia przewlekłych zakażeń HCV. *Gastroenterologia Polska* 2009,16 (4): 329-32.
- Rose 2014** Rose L, Bias TE, Mathias CB, Trooskin SB, Fong JJ. Sofosbuvir: A Nucleotide NS5B Inhibitor for the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. *Ann Pharmacother.* 2014;48(8):1019-1029.
- Scott 2006** Scott JD, McMahon BJ, Bruden D, Sullivan D, Homan C, Christensen C, Gretch DR. High rate of spontaneous negativity for Hepatitis C Virus RNA after establishment of chronic infection in Alaska natives. *Clin Infect Dis.* 2006;42(7):945-52.
- Tice 2014** Tice JA, Ollendorf DA, Pearson SD. The comparative clinical effectiveness and value of simeprevir and sofosbuvir in the treatment of chronic hepatitis C infection (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects.* 2014 (3):118.
- Watanabe 2003** Watanabe H, Saito T, Shinzawa H, Okumoto K, Hattori E, Adachi T, Takeda T, Sugahara K, Ito J-I, Saito K, Togashi H, Suzuki R, Hayashi M, Miyamura T, Matsuura Y, Kawata S. Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: A population-based cohort study. *J Med Virol.* 2003;71(1):56-61.

- Watanabe 2009** Watanabe H, Saito T, Nishise Y, Sasaki Y, Sato C, Ishii R, Haga H, Sanjo M, Okumoto K, Ito J, Saito K, Shinzawa H, Kawata S. Natural clearance of hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: A long-term cohort study in an endemic area of HCV infection in Japan. *Hepatology*. 2009;50:1053A.
- Watanabe 2011** Watanabe H, Saito T, Sato C, Ishii R, Haga H, Okumoto K, Nishise Y, Shinzawa H, Kawata S. A polymorphism near il28b is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus (HCV) RNA in a population-based, long-term cohort study of chronic HCV carriers. *Hepatology*. 2011;54:569A.
- Wells 2014** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Data ostatniego dostępu: 19.12.14 r.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie

3.1.1. Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów):

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

Punkty można odjąć, gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

3.1.2. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 – za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2014*).

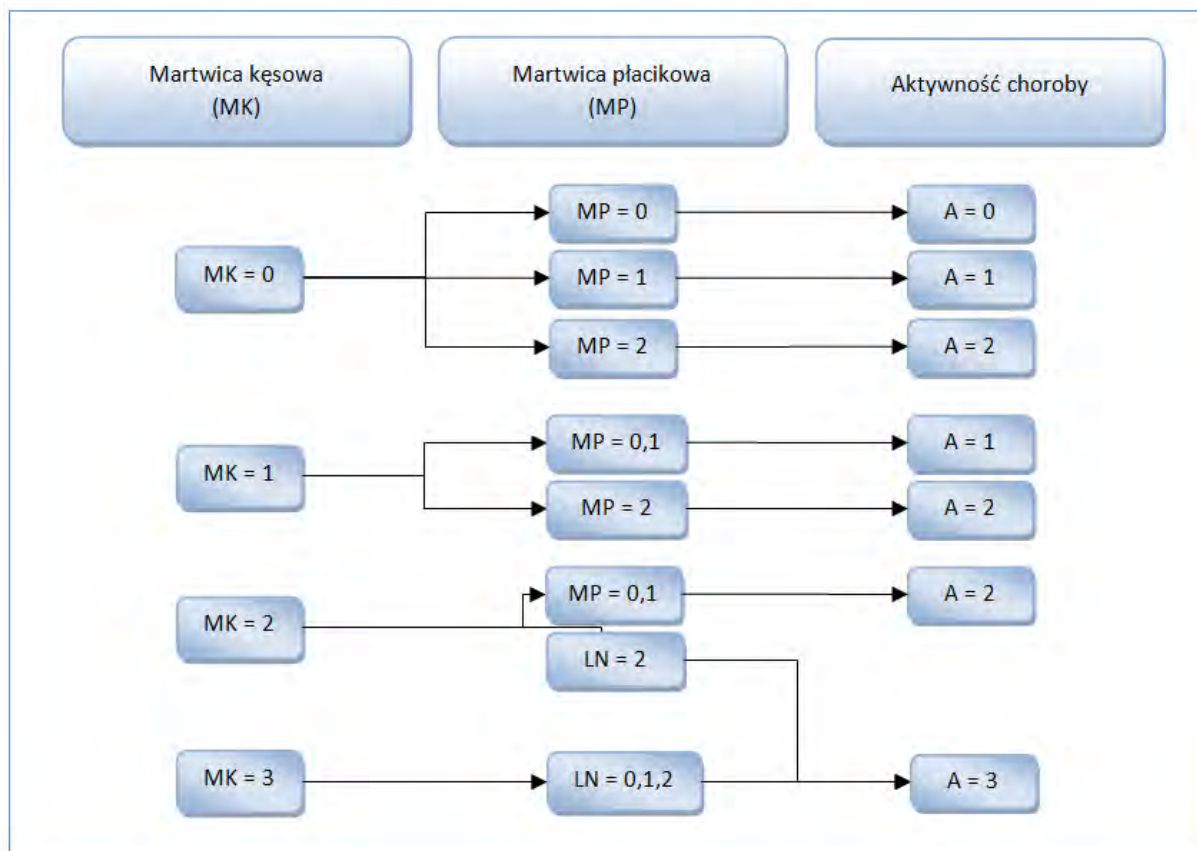
Tabela 40. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

3.1.3. Skala METAVIR

Wykres 3. Algorytm oceny histologicznej aktywności WZW C METAVIR (Guido 2011).



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

Tabela 41. Ocena punktowa martwicy według skali METAVIR (Guido 2011).

Cecha	Zaawansowanie włóknienia (<i>stage</i>)	Ocena punktowa
	Brak	0
Martwica kęсова (z ang. <i>piecemeal necrosis</i>)	Ogniskowe zmiany w obszarze okołowrotnym w niektórych przestrzeniach wrotnych	1
	Rozlane zmiany przestrzeni okołowrotnych lub zmiany ogniskowe wokół wszystkich przestrzeni wrotnych	2
	Rozlana przebudowa w obrębie wszystkich przestrzeni wrotnych	3
Martwica płacikowa (z ang. <i>lobular necrosis</i>)	Poniżej jednego ogniska martwiczo-zapalnego na płacik	0
	Co najmniej jedno ognisko martwiczo-zapalne na płacik	1
	Kilka ognisk martwiczo-zapalnych na płacik lub martwica przeszłowa	2

3.2. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa symeprewiru + sofosbuwiru ± rybawiryny

Badania opublikowane w pełnym tekście

<i>COSMOS (Lawitz 2014)</i>	Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. Lancet 2014.
------------------------------------	--

Badania opublikowane jako doniesienia konferencyjne

<i>El-Hamdi 2014</i>	El-Hamdi N, Chen F, Cloyd A, et al. Hepatitis C (HCV) Treatment Progress and SVR of Combination Therapy in Practice. The American Journal of Gastroenterology. 2014;109(suppl_2):S673.
<i>INSPIRE C (Basu 2014)</i>	Basu P, Shah NJ, Aloysius M, et al. Interferon Ineligible Naïve Chronic Hepatitis C Genotype I Subjects Treated With Simeprevir and Sofosbuvir in Special Population (Psychiatric): An open label prospective clinical pilot study (INSPIRE C Study) Interim Results. The American Journal of Gastroenterology. 2014;109(supplement 2s):S147.
<i>INSPIRE C (Basu 2014a)</i>	Basu P, Shah NJ, Aloysius M, et al. Interferon ineligible naïve chronic hepatitis C genotype I subjects treated with simeprevir and sofosbuvir in special population (psychiatric). An open label prospective clinical pilot study; INSPIRE C Study. Hepatology. 2014;60(4_suppl):708A.
<i>TRIO (Bacon 2014)</i>	Bacon BR, Dieterich D, Flamm SL, et al. Efficacy of sofosbuvir and simeprevir-based regimens for 304 HCV treatment-experienced patients in a real-life settings; data from the TRIO network. Hepatology. 2014;60(4_suppl):672A.
<i>TRIO (Dieterich 2014)</i>	Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. Hepatology. 2014;60(4_suppl):220A.
<i>TRIO (Flamm 2014)</i>	Flamm SL, Bacon BR, Dieterich D, et al. Evaluation of efficacy of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in a real-life population of 345 HCV patients with cirrhosis; data from the TRIO network. Hepatology. 2014;60(4_suppl):677A.

3.3. Publikacje włączone do oceny częstości samoistnej eradykacji wirusa HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C

- El-Attar 2010** El-Attar MM, Ahmed MA-H, Shehata Hasan M, Aly MA, Nasr AM. Spontaneous viral clearance of chronic HCV infection in Upper Egypt: A community-based study with a 10year follow-up. Arab J Gastroenterol. 2010;11(4):197-201.
- Lee 2013** Lee M-H, Yuan Y, Yang H-I, Lu S-N, Lin Y-J, Liu P-J, Chien Y-C, Jen C-L, You S-L, Wang L-Y, L'Italien G, Chen C-J. Genome-wide association study to identify potential single nucleotide polymorphisms associated with spontaneous hepatitis C virus clearance among chronic hepatitis C patients. J Hepatol. 2013;58:S192.
- Watanabe 2009** Watanabe H, Saito T, Nishise Y, Sasaki Y, Sato C, Ishii R, Haga H, Sanjo M, Okumoto K, Ito J, Saito K, Shinzawa H, Kawata S. Natural clearance of hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: A long-term cohort study in an endemic area of HCV infection in Japan. Hepatology. 2009;50:1053A.
- Watanabe 2003** Watanabe H, Saito T, Shinzawa H, Okumoto K, Hattori E, Adachi T, Takeda T, Sugahara K, Ito J-I, Saito K, Togashi H, Suzuki R, Hayashi M, Miyamura T, Matsuura Y, Kawata S. Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: A population-based cohort study. J Med Virol. 2003;71(1):56-61.
- Watanabe 2011** Watanabe H, Saito T, Sato C, Ishii R, Haga H, Okumoto K, Nishise Y, Shinzawa H, Kawata S. A polymorphism near il28b is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus (HCV) RNA in a population-based, long-term cohort study of chronic HCV carriers. Hepatology. 2011;54:569A.
- Scott 2006** Scott JD, McMahon BJ, Bruden D, Sullivan D, Homan C, Christensen C, Gretch DR. High rate of spontaneous negativity for Hepatitis C Virus RNA after establishment of chronic infection in Alaska natives. Clin Infect Dis. 2006;42(7):945-52.

3.4. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – ocena częstości samoistnej eradykacji wirusa HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C

- Barrett S, Goh J, Coughlan B, Ryan E, Stewart S, Cockram A, O'Keane JC, Crowe J. The natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort: Spontaneous viral clearance and chronic HCV infection. *Gut*. 2001;49(3):423-430.
- Barrett S, Ryan E, Crowe J. Association of the HLA-DRB1*01 allele with spontaneous viral clearance in an Irish cohort infected with hepatitis C virus via contaminated anti-D immunoglobulin. *J Hepatol*. 1999;30(6):979-983.
- Clausen LN, Weis N, Schonning K, Fenger M, Krarup H, Bukh J, Benfield T. Correlates of spontaneous clearance of hepatitis C virus in a Danish human immunodeficiency virus type 1 cohort. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(10):798-803.
- Coppola N, Marrone A, Pisaturo M, Starace M, Signoriello G, Gentile I, Adinolfi LE, Sagnelli E, Zampino R. Role of interleukin 28-B in the spontaneous and treatment-related clearance of HCV infection in patients with chronic HBV/HCV dual infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(4):559-567.
- Falconer K, Gonzalez VD, Reichard O, Sandberg JK, Alaeus A. Spontaneous HCV clearance in HCV/HIV-1 coinfection associated with normalized CD4 counts, low level of chronic immune activation and high level of T cell function. *J Clin Virol*. 2008;41(2):160-163.
- Fan CL, Wei L, Jiang D, Chen HS, Gao Y, Li RB, Wang Y. Spontaneous viral clearance after 6-21 years of hepatitis B and C viruses coinfection in high HBV endemic area. *World J Gastroenterol*. 2003;9(9):2012-2016.
- Kimura T, Saito T, Yoshimura M, Yixuan S, Baba M, Ji G, Muramatsu M, Kawata S. Association of transforming growth factor-beta 1 functional polymorphisms with natural clearance of hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 2006;193(10):1371-1374.
- Lunge VR, da Rocha DB, Beria JU, Tietzmann DC, Stein AT, Simon D. IL28B polymorphism associated with spontaneous clearance of hepatitis C infection in a Southern Brazilian HIV type 1 population. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(2):215-219.
- Mancuso ME, Linari S, Aghemo A, Bartolozzi D, Santagostino E, Rumi MG, Fognani E, Fasulo MR, Gragnani L, Bruno R, Morfini M, Zignego AL, Colombo M. Interferon lambda 3
- Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena naturalnego przebiegu zakażenia HCV u kobiet zakażonych na skutek iniekcji immunoglobuliny anty-D w obrębie dwóch kohort – z samoistną eradykacją lub z przewlekłym zakażeniem HCV; badanie nie miało na celu oceny częstości występowania samoistnej eradykacji RNA HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C
- Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena wpływu alleli II klasy układu HLA na naturalny przebieg zakażenia HCV u kobiet poddanych iniekcji zakażonej immunoglobuliny anty-D; porównywano charakterystyki kliniczne pacjentek z wyjściowo samoistną eradykacją lub z przewlekłym zakażeniem HCV; badanie nie miało na celu oceny częstości występowania samoistnych eradykacji RNA HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C
- Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena czynników mających wpływ na samoistną eradykację wirusa HCV u pacjentów ze współzakażeniem HIV; wyróżniono wyjściowo dwie kohorty chorych z samoistną eradykacją lub z przewlekłym zakażeniem HCV; badanie nie miało na celu ocenę częstości występowania samoistnych eradykacji RNA HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C
- Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena wpływu polimorfizmu interleukiny 28B na wystąpienie samoistnej eradykacji RNA HCV lub spowodowanej leczeniem przeciwwirusowym u chorych z koinfekcją HCV i HBV; nie przedstawiono danych umożliwiających oszacowanie częstości występowania samoistnych eradykacji RNA HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C w określonym okresie obserwacji
- Nieodpowiedni rodzaj badania – opis przypadku samoistnej eradykacji wirusa HCV u chorego zakażonego wirusem HIV-1
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu włączano chorych z HCV lub z HCV i HBV, u których oceniano eradykację obu wirusów osobno w latach 1994 i 2002 r.; nie było możliwe oszacowanie rocznej częstości występowania samoistnej eradykacji wirusa HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C
- Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena wpływu polimorfizmu TBF-beta na częstość występowania samoistnej eradykacji wirusa HCV; brak danych dotyczących przypadków samoistnej eradykacji RNA HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C w określonym okresie obserwacji
- Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena wpływu polimorfizmu IL28B na częstość występowania samoistnej eradykacji wirusa HCV u chorych z koinfekcją HCV i HIV, w obrębie których wyróżniono dwie kohorty – z samoistną eradykacją lub z przewlekłym zakażeniem HCV; badanie nie miało na celu oceny częstości występowania samoistnej eradykacji RNA HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C
- Nieodpowiedni rodzaj badania – wyróżniono wyjściowo dwie kohorty chorych – z samoistną eradykacją HCV lub z przewlekłym zakażeniem HCV (spośród których większość

rs12979860 polymorphism in patients with haemophilia and HCV infection: A predictor of spontaneous viral clearance and sustained virological response. *Thromb Haemost*. 2014;111(6):1067-1076.

Melendez-Morales L, Konkle BA, Preiss L, Zhang M, Mathew P, Eyster ME, Goedert JJ. Chronic hepatitis B and other correlates of spontaneous clearance of hepatitis C virus among HIV-infected people with hemophilia. *AIDS*. 2007;21(12):1631-1636.

Minami T, Tateishi R, Shiina S, Fujiwara N, Mikami S, Sato M, Uchino K, Enooku K, Asaoka Y, Kondo Y, Yoshida H, Koike K. Spontaneous clearance of serum hepatitis C virus RNA during the clinical course of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 2014;44(10):E32-7.

Poustchi H, Esmaili S, Mohamadkhani A, Nikmahzar A, Pourshams A, Sepanlou SG, Merat S, Malekzadeh R. The impact of illicit drug use on Spontaneous Hepatitis C Clearance: Experience from a large cohort population study. *PLoS ONE*. 2011;6(8).

Rao HY, Sun DG, Jiang D, Yang RF, Guo F, Wang JH, Liu F, Zhang HY, Zhang HH, Du SC, Jin Q, Qin H, Lok AS, Wei L. IL28B genetic variants and gender are associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2012;19(3):173-181.

Shah DP, Grimes CZ, Brown E, Hwang LY. Demographics, socio-behavioral factors, and drug use patterns: what matters in spontaneous HCV clearance?. *J Med Virol*. 2012;84(2):235-241.

Stenkvist J, Nystrom J, Falconer K, Sonnerborg A, Weiland O. Occasional spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus in HIV-infected individuals. *J Hepatol*. 2014;61(4):957-961.

Vispo E, Barreiro P, Plaza Z, Fernandez-Montero JV, Labarga P, de Mendoza C, Sierra-Enguita R, Trevino A, Lopez M, Soriano V. Spontaneous hepatitis C virus clearance in HIV patients with chronic hepatitis C bearing IL28B-CC alleles using antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014;28(10):1473-1478.

Wietzke-Braun P, Manhardt LB, Rosenberger A, Uy A, Ramadori G, Mihm S. Spontaneous elimination of hepatitis

otrzymywała terapię przeciwwirusową); następnie w tych obrębie kohort retrospektywnie oceniano wpływ polimorfizmu genu kodującego interferon lambda-3 na eradykację RNA HCV i odpowiedź wirusologiczną w przypadku zastosowania terapii przeciwwirusowej

Nieodpowiedni rodzaj badania – w badaniu włączano chorych z hemofilią, zakażonych wirusem HIV i HCV; wyjściowo wyróżniono dwie kohorty chorych – u których doszło do samoistnej eradykacji lub do przewlekłego zakażenia HCV; badanie nie miało na celu oceny częstości występowania samoistnej eradykacji RNA HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C

Nieodpowiednia populacja – chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV i rakiem wątrobowokomórkowym

Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena wpływu nadużywania niedozwolonych substancji psychoaktywnych na samoistną eradykację wirusa HCV w obrębie 4 kohort chorych – wyjściowo z samoistną eradykacją RNA HCV, z przewlekłym zakażeniem HCV, z ujemnym wynikiem testu lub z wynikiem fałszywie dodatnim; badanie nie miało na celu oceny częstości występowania samoistnej eradykacji RNA HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu włączano dawców osocza z dodatnim wynikiem testu na zakażenie HCV odnotowanym w 1991 lub 1998 r. w Chinach; chorych następnie obserwowano pod kątem naturalnego przebiegu zakażenia, z wizytami kontrolnymi zaplanowanymi w odstępie 5-6 lat w okresie 1991-2008 i następnie co roku, do 2010 r.; podano dane dotyczące odsetka chorych z samoistną eradykacją RNA HCV (stwierdzoną w trakcie przynajmniej jednej wizyty kontrolnej, włączając 2010 r.), jednak nie wiadomo czy przypadki te dotyczyły przebiegu przewlekłego WZW typu C

Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena czynników wpływających na eradykację wirusa HCV u osób nadużywających narkotyków; w badaniu włączano chorych z potwierdzonym zakażeniem HCV, których na podstawie kolejnego testu podzielono wyjściowo na kohorty z samoistną eradykacją lub z przewlekłym zakażeniem HCV; badanie nie miało na celu oceny częstości występowania samoistnej eradykacji RNA HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu podano informację o 3 chorych z przewlekłym HCV, u których doszło do samoistnej eradykacji wirusa (bez zastosowania leczenia przeciwwirusowego), nie podano jednak w jakim okresie obserwacji; nie było zatem możliwe oszacowanie rocznej częstości występowania samoistnej eradykacji wirusa HCV

Brak poszukiwanych punktów końcowych – retrospektywna ocena częstości występowania samoistnych eradykacji wirusa HCV w populacji chorych z HIV i HCV; przedstawiono informację o 6 przypadkach samoistnej eradykacji RNA HCV u chorych przewlekle zakażonych HCV; jednak na podstawie przedstawianych danych nie było możliwe oszacowanie częstości występowania tej eradykacji ogółem w kohorcie chorych z przewlekłym zakażeniem HCV w określonym okresie obserwacji

Nieodpowiedni rodzaj badania – retrospektywna ocena czynników wpływających na samoistną eradykację wirusa HCV;

C virus infection: a retrospective study on demographic, clinical, and serological correlates. World J Gastroenterol. 2007;13(31):4224-4229.

Zhang M, Rosenberg PS, Brown DL, Preiss L, Konkle BA, Eyster ME, Goedert JJ. Correlates of spontaneous clearance of hepatitis C virus among people with hemophilia. Blood. 2006;107(3):892-897.

wyróżniono wyjściowo dwie kohorty chorych – z eradykacją lub z przewlekłym zakażeniem HCV; badanie nie miało na celu oceny częstości występowania samoistnej eradykacji RNA HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C

Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena czynników wpływających na eradykację wirusa lub przewlekłe zakażenie HCV w obrębie dwóch kohort chorych; badanie nie miało na celu oceny częstości występowania samoistnej eradykacji RNA HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C

3.6. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów – główna strategia wyszukiwania

- Asselah T. Sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(1):121-130.
- Brochot E, Helle F, Francois C, Castelain S, Capron D, Nguyen-Khac E, Duverlie G. Which therapeutic option for hepatitis C virus genotype 1? *Scand J Gastroenterol* 2014;1-9.
- CADTH Rapid Response Reports. Interferon-free Regimens for Genotype 1 Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence and Cost-Effectiveness. Ottawa (ON) 2014, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
- CADTH. Direct acting antivirals for chronic hepatitis C genotype 1 in select populations: emerging evidence of clinical effectiveness and safety (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2014 (3).
- CADTH. Re-treatment with direct acting antivirals for chronic hepatitis C genotype 1: emerging evidence of clinical effectiveness and safety (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2014 (3).
- Cha A, Budovich A. Sofosbuvir: A new oral once-daily agent for the treatment of hepatitis C virus infection. *P T.* 2014;39(5):345-352.
- Druyts E, Lorenzi M, Toor K, Thorlund K, Mills EJ. Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon-ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. *QJM* 2014.
- Gaetano JN. Benefit-risk assessment of new and emerging treatments for hepatitis C: Focus on simeprevir and sofosbuvir. *Drug Healthc Patient Saf* 2014; 6(1):37-45.
- Gentile I, Buonomo AR, Zappulo E, Borgia G. Interferon-free therapies for chronic hepatitis C: Toward a hepatitis C virus-free world?. *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2014; 12(7):763-773.
- Brak znamion przeglądu systematycznego – opis mechanizmu działania sofosbuwiru wraz z przeglądem schematów stosowania tego leku w skojarzeniu z innymi lekami w terapii zakażenia HCV
- Brak znamion przeglądu systematycznego – w opracowaniu przedstawiono dane na temat najnowszych opcji terapeutycznych w leczeniu WZW typu C genotyp 1; brak danych na temat skojarzenia symeprewiru i sofosbuwiru
- Przegląd systematyczny oceniający efektywność kliniczną i ekonomiczną schematów terapii bez udziału interferonu w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV o genotypie 1; nie włączono żadnego badania klinicznego dotyczącego skojarzenia symeprewiru z sofosbuwirem
- Streszczenie przeglądu systematycznego, w którym oceniano schematy terapii lekami przeciwwirusowymi o bezpośrednim działaniu (w tym symeprewir i sofosbuvir) i terapii standardowej u chorych z koinfekcją HCV-1 i HIV lub z HCV-1 po przeszczepie wątroby; przegląd obejmował wyłącznie abstrakty doniesień konferencyjnych, autorzy nie odnaleźli żadnych doniesień dotyczących ocenianych populacji chorych
- Streszczenie przeglądu systematycznego, w którym oceniano ponowne zastosowanie leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu (w tym symeprewir i sofosbuvir) w skojarzeniu z terapią standardową u chorych z HCV-1, u których wcześniejsza terapia z udziałem tych leków zakończyła się niepowodzeniem; przegląd obejmował wyłącznie abstrakty doniesień konferencyjnych, autorzy nie odnaleźli żadnych doniesień dotyczących ocenianej populacji chorych
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisująca między innymi farmakodynamikę i farmakokinetykę sofosbuwiru, a także efektywność kliniczną tego leku podawanego w skojarzeniu z peg-IFN lub rybawiryną, z lub bez innych leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu (w tym symeprewir) na podstawie badań klinicznych z randomizacją
- Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem było porównanie różnych schematów terapii z udziałem leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu (w tym telaprewir, boceprewir, symeprewir, sofosbuvir, faldaprewir) ze standardową terapią peg-IFN i rybawiryną u chorych z HCV-1, wcześniej nieleczonych; włączono 1 badanie RCT dotyczące sofosbuwiru, w którym lek ten podawany był w skojarzeniu z terapią standardową – bez symeprewiru (badanie niespełniające kryteriów włączenia w niniejszym raporcie)
- Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie dotyczące korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem nowych opcji terapeutycznych u chorych z zakażeniem HCV, ze szczególnym uwzględnieniem terapii z udziałem symeprewiru i sofosbuwiru
- Brak znamion przeglądu systematycznego – celem opracowania było przedstawienie korzyści wynikających z zastosowania schematów terapii lekami przeciwwiru-

Imran M, Abida, El-Feky SA, Sangi S. Synthetic medicinal compounds for the treatment of hepatitis C. *Der Pharma Chem* 2014; 6(3):339-346.

Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kotttilil S. Treatment of hepatitis C a systematic review. *JAMA* 2014; 312(6):631-640.

Lam B, Henry L, Younossi Z. Sofosbuvir (Sovaldi) for the treatment of hepatitis C. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7(5):555-566.

Lange CM, Sarrazin C, Zeuzem S. Review article: Specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C - A new era in therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(1):14-28.

Moore C, Levitsky J. The current state and future prospects of chronic hepatitis C virus infection treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2014; 16(8).

Ollendorf DA, Tice JA, Pearson SD. The comparative clinical effectiveness and value of simeprevir and sofosbuvir for chronic hepatitis C virus infection. *JAMA Intern Med* 2014; 174(7):1170-1171.

Shah N, Pierce T, Kowdley KV. Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Invest Drugs* 2013; 22(9):1107-1121.

sowymi o bezpośrednim działaniu (w tym symeprewir), bez udziału interferonu, ze szczególnym uwzględnieniem na chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania interferonów

Brak znamion przeglądu systematycznego – opis nowych leków stosowanych w terapii przewlekłego zakażenia HCV

Przegląd systematyczny dostępnych opcji leczenia zakażenia HCV, w tym schematów z lub bez udziału interferonu; opisano wyniki badań klinicznych dotyczących sofosbuviru, które nie spełniały kryteriów włączenia w niniejszym raporcie (sofosbuvir w skojarzeniu z terapią standardową u chorych z HCV-1, sofosbuvir w skojarzeniu z rybawiryną [bez symeprewiru] u chorych z HCV o genotypie 1, 2 lub 3)

Brak znamion przeglądu systematycznego – opis dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania sofosbuviru u chorych z HCV

Przegląd systematyczny dotyczący eksperymentalnych leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu; ze względu na datę publikacji w przeglądzie nie odnaleziono żadnych badań klinicznych oceniających symeprewir i sofosbuvir

Brak znamion przeglądu systematycznego – opis dostępnych i eksperymentalnych schematów leczenia przewlekłego zakażenia HCV

Brak znamion przeglądu systematycznego – porównanie efektywności klinicznej terapii z udziałem sofosbuviru lub symeprewiru; publikacja opisuje między innymi wyniki przeglądu systematycznego włączonego w niniejszym raporcie (*Tice 2014*)

Przegląd systematyczny szeroko opisujący leki przeciwwirusowe o bezpośrednim działaniu w terapii przewlekłego zakażenia HCV; przedstawiono wyniki badań klinicznych dotyczących sofosbuviru stosowanego w schematach z udziałem peg-IFN (badania niespełniające kryteriów włączenia w niniejszym raporcie)

3.7. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

3.7.1. Główna strategia wyszukiwania

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do dnia 11 grudnia 2014 roku.

Tabela 42. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	Search simeprevir[all]	158
2	Search sofosbuvir[all]	280
3	Search (#1 AND #2)	85

Tabela 43. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'simeprevir'/exp OR 'simeprevir' AND [embase]/lim	729
2	'sofosbuvir' AND [embase]/lim	979
3	#1 AND #2	376

Tabela 44. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	simeprevir in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	16
2	sofosbuvir in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	34
3	#1 and #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	4

3.7.2. Ocena częstości samoistnej eradykacji wirusa HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do dnia 8 grudnia 2014 roku.

Tabela 45. Strategia wyszukiwania badań w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	Search chronic	995393
2	Search "hepatitis c"	67323
3	Search HCV[all]	41161

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
4	Search (#2 OR #3)	70929
5	Search (#1 AND #4)	32407
6	Search spontaneous[ti]	64782
7	Search natural[ti]	78076
8	Search (#6 OR #7)	142576
9	Search clearance[ti]	19042
10	Search elimination[ti]	17386
11	Search (#9 OR #10)	36327
12	Search (#8 AND #11)	373
13	Search (#5 AND #12)	90

Tabela 46. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	chronic AND [embase]/lim	1027898
2	'hepatitis c' AND [embase]/lim	88692
3	hcv AND [embase]/lim	55298
4	#2 OR #3	97863
5	#1 AND #4	39032
6	spontaneous:ti AND [embase]/lim	50971
7	natural:ti AND [embase]/lim	67165
8	#6 OR #7	117880
9	clearance:ti AND [embase]/lim	17683
10	elimination:ti AND [embase]/lim	13433
11	#9 OR #10	31020
12	#8 AND #11	437
13	#5 AND #12	140

3.8. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

3.8.1. Badania opublikowane w pełnym tekście (symeprewir + sofosbuwir ± rybawiryna)

Tabela 47. Charakterystyka (critical appraisal) badania COSMOS.

COSMOS (Lawitz 2014; NCT01466790)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
Skala Jadad/NICE	3 (R2; B0; W1) / 8/8
Liczba ośrodków	23 ośrodki (USA)
Okres obserwacji	12/24 tygodni leczenia + 36/24 tygodnie obserwacji (łącznie 48 tygodnie); data odciążenia danych: 29 stycznia 2014 r.
Oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnej oceny wielkości próby, jednak aby zapewnić odpowiednie wartości 95% CI w ocenie odpowiedzi na leczenie badacze założyli włączenie 30 pacjentów w każdej z grup z rybawiryną oraz 15 chorych w każdej z grup bez rybawiryny
Analiza statystyczna	ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (częstości i %)
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12 – trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR24 – trwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po zaplanowanym zakończeniu leczenia SVR4 – trwała odpowiedź wirusologiczna 4 tygodnie po zaplanowanym zakończeniu leczenia RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna – niewykrywalne stężenie RNA HCV 4 tygodniu leczenia niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia (<i>on-treatment failure</i>) nawrót wirerii (<i>viral relapse</i>) bezpieczeństwo
Interwencja i komparatory	

- **SSoR24:** symeprewir (S) + sofosbuwir (So) + rybawiryna (R) przez 24 tyg.
- **SSo24:** symeprewir (S) + sofosbuwir (So) przez 24 tyg.
- **SSoR12:** symeprewir (S) + sofosbuwir (So) + rybawiryna (R) przez 12 tyg.
- **SSo12:** symeprewir (S) + sofosbuwir (So) przez 12 tyg.

Wyróżniono 2 kohorty: „1” – pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α -2a i rybawiryną oraz włóknieniem wątroby F0-F2 wg METAVIR i „2” – chorzy z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α -2a i rybawiryną lub wcześniej nieleczeni, z włóknieniem wątroby F3-F4 wg METAVIR

Dawkowanie leków: symeprewir: doustnie 150 mg 1 × dziennie; sofosbuwir: doustnie 400 mg/dzień (2 tabletki po 200 mg) (kohorta 1) lub 400 mg/dzień (1 tabletką) (kohorta 2); rybawiryna: doustnie 2 × dziennie, w dawce

COSMOS (Lawitz 2014; NCT01466790)

1000 lub 1200 mg/dziennie (w zależności od masy ciała, odpowiednio < 75 kg lub ≥ 75 kg), tabletki 200 mg każda
Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia (stopping rules): nie przedstawiono

Dodatkowe leczenie: nie sprecyzowano

Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> przewlekłe zakażenie HCV-1 RNA HCV > 10000 IU/ml kohorta 1: chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie[^], którzy musieli być leczeni co najmniej jednym cyklem terapii peg-IFN α i rybawiryną przez co najmniej 12 kolejnych tygodni, chorzy z włóknieniem F0-F2 w skali METAVIR kohorta 2: <ul style="list-style-type: none"> chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie (zdef. jako zmniejszenie stężenia RNA HCV o < 2 log₁₀ [100-krotnie] w 12. tyg. ostatniej stosowanej terapii peg-IFN α i RBV), ≥ 1 cykl terapii peg-IFN α i rybawiryną przez ≥ 12 kolejnych tygodni, chorzy wcześniej nieleczeni (pacjenci, którzy nigdy nie otrzymali zatwierdzonego, ani eksperymentalnego leczenia HCV) chorzy z włóknieniem F3-F4 w skali METAVIR wiek ≥ 18 lat HIV (1 i 2) seroujemni wyrównana marskość wątroby współczynnik przesączania kłębuszkowego ≥ 60 ml/min. na 1,73 m² 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> choroba wątroby o etiologii innej niż HCV zakażenie lub współzakażenie HCV o genotypie innym niż 1 zakażenie HBV nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania 					
Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Mediana BMI (IQR) [kg/m ²]	Wcześniejsza odpowiedź wirusologiczna, n (%)	IL28B genotyp CC, n (%)
Kohorta 1						
SSoR24	24	56 (27-70)	15 (63%)	26,5 (22,3-37,7)	brak odpowiedzi: 24 (100%) nieleczeni: -	24 (100%)
SSo24	15	56 (27-61)	6 (40%)	30,4 (18,5-40,7)	brak odpowiedzi: 15 (100%) nieleczeni: -	13 (87%)
SSoR12	27	55 (28-67)	20 (74%)	27,4 (19,8-33,5)	brak odpowiedzi: 27 (100%) nieleczeni: -	24 (89%)
SSo12	14	56 (35-68)	8 (58%)	28,3 (21,7-36,6)	brak odpowiedzi: 14 (100%) nieleczeni: -	14 (100%)
Kohorta 2						
SSoR24	30	58 (28-70)	21 (70%)	28,4 (18,3-41,7)	brak odpowiedzi: 17 (57%) nieleczeni: 13 (43%)	22 (73%)
SSo24	16	58 (49-63)	7 (44%)	28,8 (18,6-37,2)	brak odpowiedzi: 8 (50%) nieleczeni: 8 (50%)	14 (88%)
SSoR12	27	57 (36-68)	20 (74%)	26,5 (19,7-45,7)	brak odpowiedzi: 15 (56%) nieleczeni: 12 (44%)	23 (85%)
SSo12	14	58 (47-64)	10 (71%)	31,6 (22,5-40,6)	brak odpowiedzi: 7 (50%) nieleczeni: 7 (50%)	10 (71%)

COSMOS (Lawitz 2014; NCT01466790)

Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w większości wyjściowych charakterystyk pomiędzy grupami oraz kohortami, z wyjątkiem wcześniejszej odpowiedzi na leczenie, wyjściowego polimorfizmu domeny NS3 w kodonie 80 oraz stopnia zwłóknienia wątroby			
Liczba chorych:	Skryning	Chorzy włączeni i poddani randomizacji (ITT)	Chorzy poddani leczeniu (≥ 1 dawka leku); Analiza skuteczności; Analiza bezpieczeństwa	Ukończenie badania
Kohorta 1				
SSoR24			24	20 (83%)
SSo24			15	14 (93%)
SSoR12	156	81	27	27 (100%)
SSo12			14	14 (100%)
Kohorta 2				
SSoR24			30	27 (90%)
SSo24			16	16 (100%)
SSoR12	153	87	27	26 (96%)
SSo12			14	13 (93%)
Wyniki				

Skuteczność kliniczna: kohorta 1 N = 80, kohorta 2 N = 87

- **SVR12:** kohorta 1 vs kohorta 2: 90% (95% CI: 81%; 96%) vs 94% (95% CI: 87%; 98%)
- **RVR:** kohorta 1 vs kohorta 2: 76% vs 86%
- **odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym (N = 167):** 6 (3,6%)
- **SVR12 wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk (łącznie, N = 167):**
 - HCV genotyp 1a: 119/130 (92%)
 - HCV genotyp 1b: 35/37 (96%)
 - HCV genotyp 1a bez polimorfizmu Q80K: 68/71 (96%)
 - HCV genotyp 1a z polimorfizmem Q80K: 51/58 (88%)
 - METAVIR F0-F1: 29/33 (88%)
 - METAVIR F2: 43/47 (91%)
 - METAVIR F3: 44/46 (96%)
 - METAVIR F4: 38/41 (83%)
 - IL28B TT: 33/39 (85%)
 - IL28B CT: 100/104 (96%)
 - IL28B CC: 21/23 (91%)

Bezpieczeństwo, grupy: SSoR24, SSo24, SSoR12, SSo12, łącznie

- **Jakiegokolwiek AE:** 51 (94%), 29 (94%), 46 (85%), 20 (71%), 146 (87%)
- **Jakiegokolwiek AE związane z leczeniem:** 42 (78%), 20 (65%), 38 (70%), 13 (46%), 113 (68%)
 - **Związane z symeprewirem:** 32 (59%), 17 (55%), 31 (57%), 13 (46%), 93 (56%)
 - **Związane z sofosbuwirem:** 31 (57%), 19 (61%), 25 (46%), 10 (36%), 85 (51%)
 - **Związane z rybawiryną:** 40 (74%), nd., 36 (67%), nd., 76 (70%)
- **AEs 3. stopnia:** 5 (9%), 1 (3%), 5 (9%), 2 (7%), 13 (8%)
- **AEs 4. stopnia:** 1 (2%), 3 (10%), 1 (2%), 0 (0%), 5 (3%)

COSMOS (Lawitz 2014; NCT01466790)

- **Zgony:** 1 (2%), 0 (0%), 0 (0%), 0 (0%), 1 (1%)
- **Jakiegokolwiek SAEs:** 3 (6%), 1 (3%), 0 (0%), 0 (0%), 4 (2%)
- **AEs specjalnego znaczenia:**
 - **zwiększone stężenie bilirubiny:** 6 (11%), 1 (3%), 5 (9%), 0 (0%), 12 (7%)
- **AEs o istotnym znaczeniu klinicznym:**
 - **wysypka:** 10 (19%), 5 (16%), 11 (20%), 3 (11%) i 29 (17%)
 - **świąd:** 9 (17%), 1 (3%), 5 (9%), 4 (14%) i 19 (11%)
 - **neutropenia:** 0 (0%), 1 (3%), 0 (0%), 0 (0%), 1 (1%)
 - **reakcje nadwrażliwości na światło:** 2 (4%), 2 (7%), 3 (6%), 2 (7%), 9 (5%)
 - **niedokrwistość:** 16 (30%), 1 (3%), 7 (13%), 0 (0%), 24 (14%)

Uwagi

- badanie przeprowadzono w okresie od 2 listopada 2011 r. do 29 stycznia 2014 r.
- badanie COSMOS (COmbination of SiMeprevir and sOfoSbuvir)
- z uwagi na to, że w badaniu nie osiągnięto zakładanej (nieformalnie) liczby chorych, do kohorty 2 włączano chorych wcześniej nieleczonych oraz chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie
- randomizacja generowana komputerowo: bloki permutacyjne, przydział do grup w stosunku 2:2:1:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS) i internetowego (IWRS); czynniki stratyfikacji: podtyp genotypu HCV-1 (1a vs inny, kohorta 1 i 2), podtyp genotypu IL28B (kohorta 1) oraz wcześniejsze leczenie (brak leczenia lub brak odpowiedzi, kohorta 2)
- w próbie nie przeprowadzono analizy *per-protocol*, gdyż odsetek chorych, w przypadku których nastąpiło złamanie protokołu badania był mniejszy niż 10% całej populacji próby (4 chorych zostało włączonych do badania pomimo tego, że nie spełnili wszystkich kryteriów, 2 pacjentów otrzymało zabronione leczenie dodatkowe, a 1 chorych nie stawił się na wizycie w 36. tygodniu)
- 1 (0,6%) chorych poddany randomizacji nie otrzymał przypisanego leczenia
- z obserwacji utracono 2 (8%) chorych
- analizę głównego punktu końcowego przeprowadzono w populacji ITT: chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, a także w populacji z wyłączeniem chorych, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie z powodów niewirusologicznych lub których wyniki były niekompletne (analiza *post-hoc*; populacja non-VR_{EXC}, z ang. *non-virological failure excluded*)
- z uwagi na brak randomizacji do grupy kontrolnej poszukiwanego w raporcie komparatora oraz zastosowanie różnych czynników stratyfikacji w procesie randomizacji w poszczególnych kohortach próbę dodatkowo oceniono wg skali NICE dla badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej

3.8.2. Badania opublikowane jako doniesienia konferencyjne (symeprewir + sofosbuwir ± rybawiryna)

Tabela 48. Charakterystyka (critical appraisal) badania El-Hamdi 2014.

El-Hamdi 2014 (doniesienie konferencyjne El-Hamdi 2014)

Rodzaj badania	prospektywne badanie z równoczesną grupą kontrolną, bez zaślepienia (patrz uwagi)	Okres obserwacji	12 tyg. leczenia + 12 tygodni obserwacji
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTM	IVA
Liczba ośrodków	jednoośrodkowe	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	Nie przedstawiono oszacowania mocy statystycznej badania;		

El-Hamdi 2014 (doniesienie konferencyjne El-Hamdi 2014)

Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • SSo12: <u>symeprewir</u> + <u>sofosbuwir</u>, przez 12 tygodni <p>Dodatkowe leczenie: nie sprecyzowano</p>				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie HCV o genotypie 1 • w badaniu oceniano chorych z lub bez marskości wątroby, nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano 				
Charakterystyka populacji	N	Wiek [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Marskość wątroby, n (%)
SSo12	63	bd.	bd.	34 (54%)	145 (45%)
Przeptyw chorych	<p>Włączono 63 chorych, spośród których 33 (52%) ukończyło 12 tygodni leczenia; do daty odcięcia danych (15 czerwca 2014 r.) 23 (37%) chorych poddano 4-tygodniowej obserwacji, a 2 (3%) było obserwowanych przez 12 tygodni (chorzy uwzględnieni w ocenie SVR); ponadto zaznaczono, że żaden pacjent nie przerwał leczenia, a po zakończeniu terapii z obserwacji utracono 6 (10%) chorych</p>				
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • RVR: 45/63 (71,4%) • SVR12: 2/2 (100%) • nie odnotowano przypadków nawrotu wiremii 				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia: 0/63 (0%) 				
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • w badaniu przedstawiono wyniki z okresu obserwacji po odcięciu danych 15 czerwca 2014 roku • ocena SVR12 – chorzy, którzy ukończyli leczenie i mieli wykonany pomiar wiremii w 12. tygodniu obserwacji 				

Tabela 49. Charakterystyka (critical appraisal) badania INSPIRE C.

INSPIRE C (doniesienia konferencyjne Basu 2014, Basu 2014a, poster konferencyjny)

Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, z grupą kontrolną, z zaślepieniem (patrz uwagi)	Okres obserwacji	12 lub 16 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji
Skala NICE	4/8 (patrz uwagi)	Klasyfikacja AOTM	IVA
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<p>Nie przedstawiono opis oszacowania wielkości populacji;</p> <p>Przedstawiono wstępne wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w postaci liczby i odsetka chorych, u których wystąpił określony punkt końcowy</p> <p>W badaniu obecne 3 grup leczenia (patrz uwagi):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SSoR12: <u>symeprewir</u> + <u>sofosbuwir</u> + <u>rybawiryna</u>, przez 12 tygodni • SSo_p16: <u>symeprewir</u> + <u>sofosbuwir</u> + <u>witamina D</u>, przez 16 tygodni 		
Interwencja	<p>Dawkowanie leków: <u>symeprewir</u> 150 mg/dzień, <u>sofosbuwir</u> 400 mg/dzień, <u>rybawiryna</u> 1000 mg/dzień, <u>witamina D</u> 5000 mg/dzień</p> <p>Dodatkowe leczenie: produkty lecznicze: Haldol, Cogentin, Abilify, Lunesta, Xanax, Klonopina; dodatkowo: kwas acetylosalicylowy, inhibitory konwertazy angiotensyny,</p>		

INSPIRE C (doniesienia konferencyjne Basu 2014, Basu 2014a, poster konferencyjny)

Kryteria włączenia	hydrochlorotiazyd			
	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie HCV-1 • w badaniu oceniano chorych wcześniej nieleczonych, z przeciwwskazaniami do terapii interferonem z powodu zaburzeń psychiatrycznych, w tym: schizofrenia, poważna (<i>major</i>) depresja, zaburzenia dwubiegunowe, próby samobójcze z depresją i innymi zaburzeniami psychiatrycznymi • oceniano chorych z zaawansowanym włóknieniem, a także z licznymi chorobami współwystępującymi i nadużywających substancji psychoaktywnych oraz z niską jakością życia 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • niewydolność nerek (CrCl < 30) • zespół wzgórzowy (ang. <i>thalassemic syndrome</i>) • niedokrwistość sierpowata • zespół hemolityczny • współzakażenie HBV lub HIV • niewydolność serca IV stopnia wg NYHA 			
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Przeciwwskazania do terapii interferonem, n (%)
SSoR12	20	53	15 (75%)	schizofrenia: 20 (33,3%) poważna depresja: 15 (25%) zaburzenia dwubiegunowe: 20 (33,3%) próby samobójcze z depresją: 5 (8,3%)
SSoD16	20	58	14 (70%)	schizofrenia: 8 (40%) poważna depresja: 9 (45%) zaburzenia dwubiegunowe: 4 (20%) próby samobójcze z depresją: 2 (10%)
Przebieg chorych	Do badania włączono 60 chorych, z czego 40 (67%) otrzymywało leczenie według schematów SSoR12 lub SSoD16 i zostało włączonych do niniejszej analizy Pozostali chorzy (n = 20) otrzymywali terapię, które spełniała kryteriów interwencji w raporcie (brak symeprewiru) i zostali wykluczeni z niniejszej analizy			
Skuteczność kliniczna	Chorzy poddani ocenie: Grupa SSoR12: N = 30 <ul style="list-style-type: none"> • SVR12: 29 (96,7%) Grupa SSoD16: N = 30 <ul style="list-style-type: none"> • SVR12: 30 (100%) 			
Bezpieczeństwo	Chorzy poddani ocenie: Grupa SSoR12: N = 20 <ul style="list-style-type: none"> • ostry (<i>acute</i>) niezbyt żołądka i jelit połączony z odwodnieniem: 1/30 (3%) • poszczególne AEs: astenia (45%), zmęczenie (40%), bezsenność (15%), nudności (15%), wymioty (10%), ból głowy (10%), niedokrwistość (15%), hiponatremia (5%), wysypka skórna (10%), hiperbilirubinemia (15%), ból mięśni (15%), dyskomfort żołądkowo-jelitowy (5%) • u 1 chorego odnotowano stężenie hemoglobiny < 7,5 mg/dl (chory stosował leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny) Grupa SSoD16: N = 20 <ul style="list-style-type: none"> • poszczególne AEs: astenia (55%), zmęczenie (35%), bezsenność (20%), nudności (15%), ból głowy (5%), niedokrwistość < 10,5 g/dl (10%), wysypka skórna (15%), hi- 			

INSPIRE C (doniesienia konferencyjne Basu 2014, Basu 2014a, poster konferencyjny)

Uwagi	<p>perbilirubinemia > 3,5 mg/dl (5%) lub > 2,5 mg/dl (5%), ból mięśni (15%), świąd (10%), dyskomfort żołądkowo-jelitowy (10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> w badaniu wyróżniono grupę z placebo podawanym zamiast symeprewiru (w celu utrzymania zaślepienia), w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną, przez 16 tygodni; ponieważ w grupie tej nie stosowano symeprewiru nie została opisana w raporcie w raporcie korzystano z dodatkowych danych odnalezionych w posterze konferencyjnym w opisie metodyki podano, że do badania włączono 60 chorych, po 20 w każdej z trzech grup, natomiast wstępne wyniki przedstawiono dla 90 chorych – po 30 w grupie; nie podano informacji dotyczących tej rozbieżności
--------------	--

Tabela 50. Charakterystyka (critical appraisal) badania TRIO.

TRIO (doniesienia konferencyjne Bacon 2014, Dieterich 2014, Flamm 2014, poster konferencyjny)

Rodzaj badania	prospektywne badanie z równoczesną grupą kontrolną, bez zaślepienia (patrz uwagi)		Okres obserwacji	12 tyg. leczenia + 12 tygodni obserwacji	
Skala NICE	5/8		Klasyfikacja AOTM	IVA	
Liczba ośrodków	150 (USA)		Sponsor	bd.	
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	Nie przedstawiono oszacowania mocy statystycznej badania;				
Interwencja	<p>W badaniu obecne 3 grupy interwencji (patrz uwagi)</p> <ul style="list-style-type: none"> SSoR12: symeprewir + sofosbuwir ± rybawiryna, przez 12 tygodni <p>Dodatkowe leczenie: nie sprecyzowano</p>				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie HCV o genotypach 1 do 6 w badaniu oceniano chorych z lub bez marskości wątroby, nieleczonych lub po niepowodzeniu terapii, którzy rozpoczęli 12-tygodniową terapię z udziałem symeprewiru lub sofosbuwiru, z lub bez rybawiryny (lub peg-IFN), przed 1 kwietnia 2014 r. 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 				
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Marskość wątroby, n (%)
SSoR12	320	59 (23-82)	191 (60%)	167 (52%)	145 (45%)
Przeptyw chorych	<p>Włączono 955 chorych, spośród których 320 (34%) otrzymywało terapię zgodnie z zaleceniami ChPL Sovaldi 2014 (chorzy uwzględnieni w analizie)</p> <p>Spośród 995 chorych, 876 (92%) ukończyło przepisany schemat leczenia; pozostałych 79 (8%) przerwało leczenie z określonego powodu, z czego 25 (3%) utracono z obserwacji</p>				
Skuteczność kliniczna	<p>Chorzy otrzymujący terapię SSoR12:</p> <p><u>Populacja ITT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12: 226/276 (82%) <ul style="list-style-type: none"> o nieleczeni: 110/132 (83%) 				

TRIO (doniesienia konferencyjne Bacon 2014, Dieterich 2014, Flamm 2014, poster konferencyjny)

Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ marskość wątroby: nie: 68/77 (88%); tak: 41/55 (75%) ○ po niepowodzeniu leczenia: 117/144 (81%) ▪ marskość wątroby: nie: 61/70 (87%); tak: 56/74 (76%) <p><u>Populacja PP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12: 226/252 (90%) <ul style="list-style-type: none"> ○ nieleczeni: 108/117 (93%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ marskość wątroby: nie: 68/69 (99%); tak: 41/48 (85%) ○ po niepowodzeniu terapii: 117/135 (87%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ marskość wątroby: nie: 61/65 (94%); tak: 56/70 (80%) <p>Chorzy otrzymujący terapię SSoR12:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia z powodu AEs: 4/276 (1%) • obserwowano przypadki ogólnej nietolerancji leczenia i wysypki
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • w badaniu wyróżniono 2 grupy leczenia wykluczone z raportu ze względu na brak symeprewiru (dodatkowo w jednej z nich stosowano peg-IFN) • w raporcie korzystano z dodatkowych danych odnalezionych w posterze konferencyjnym • ocena SVR12 – populacja ITT (chorzy, u których wykonano pomiar wirerii po 12 tygodniach od zakończenia leczenia) oraz populacja PP (chorzy, u których wykonano pomiar wirerii po 12 od zakończenia leczenia, z wykluczeniem pacjentów przerywających terapię z określonych powodów [w tym utraconych z obserwacji])

3.8.3. Badania oceniające częstość samoistnej eradykacji wirusa HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C

Tabela 51. Charakterystyka (critical appraisal) badania El-Attar 2010.

El-Attar 2010				
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia		Okres obserwacji	10 lat; 2004 – 2007 r., obserwacja co 6 miesięcy
Skala NICE	6/8		Klasyfikacja AOTM	IVC
Liczba ośrodków	bd. (Egipt)		Sponsor	badanie było przeprowadzone w ramach projektu prewencji HCV w Egipcie.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	Analizy przedstawiano w postaci średnich i SD, częstości oraz wyników testu Chi ² , t-Student, ANOVA; przyjęto poziom istotności p < 0,05.			
Interwencja	W badaniu obecna jedna grupa pacjentów. Brak leczenia przeciw HCV.			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • dodatni wynik badania 3-generacji ELA na obecność przeciwciał anty-HCV oraz dodatni wynik badania Nested RT-PCR na obecność RNA wirusa, wiek > 12 lat, zgoda na udział w badaniach i pobranie krwi 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzona marskość wątroby, leczenie zakażenia HCV (interferonem i/lub rybawiryną), odmowa kontynuacji obserwacji lub nieregularne poddawanie się obserwacji 			
Charakterystyka	N	Średni wiek (SD)	Liczba mężczyzn	Wcześniejsze leczenie zakaże- Marskość wątro-

El-Attar 2010

populacji	[lata]	(%)	nia HCV	by, n (%)
	200	46,5 (13,6)	115 (57,5%)	brak leczenia 0 (0%)
Przeptyw chorych	Skrயning (w 1997 r): 6031 osób → 522 z dodatnim wynikiem testu anty-HCV ELA 3-generacji → 329 z obecnością RNA wirusa stwierdzoną testem Nested RT-PCR → (w latach 2004 – 2007) włączono 200 chorych (kryteria wykluczenia: 8 wyjechało, u 3 stwierdzono marskość wątroby, 89 odmówiło kontynuowania obserwacji, 29 poddawało się obserwacji nieregularnie)			
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> SVE po 10 latach obserwacji: 35/200 (17,5%) częstość występowania SVE była istotnie niższa w grupach pacjentów starszych ($p < 0,001$), z otyłością ($p < 0,005$), po wcześniejszych zabiegach chirurgicznych, ze stwierdzoną schizostomatozą i palących ($p < 0,05$) najsilniejszymi predyktorami przewlekłego zakażenia HCV są: wiek > 60 lat (OR = 24,7), otyłość (OR = 16,9) i przeprowadzone transfuzje krwi (OR = 8,6). 			
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> po 10. latach obserwacji objawy kliniczne takie jak zmęczenie oraz krwawienie z dziąseł i/lub z nosa występowały znamienne rzadziej u pacjentów z SVE w porównaniu z pacjentami, u których RNA wirusa nadal było wykrywalne (odpowiednio 25,7% vs 50,3%, $p = 0,009$ oraz 5,6% vs 29,7%, $p = 0,002$) tylko u osób z RNA wirusa wykrywalnym po 10. latach występowała marskość (N = 9) w wynikach badań laboratoryjnych obserwowano na przestrzeni 10. lat istotnie zwiększony wskaźnik AST/ALT > 1 u osób, u których wykrywalne było HCV RNA. 			
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> w badaniu porównywano chorych z samoistną eradykacją wirusa z pacjentami z przewlekłym RNA HCV badanie w postaci publikacji pełnotekstowej 			

RT-PCR reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (z ang. *real-time polymerase chain reaction*).

Tabela 52. Charakterystyka (critical appraisal) badania Lee 2013.

Lee 2013

Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	1991 – 2008 r.
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTM	IVC
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	bd.		
Interwencja	W badaniu obecna jedna grupa pacjentów. Brak leczenia przeciw HCV.		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciw HVC, z ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał HBS, nieleczeni w kierunku zakażenia HCV 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym 		
Charakterystyka	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%) Wcześniejsze leczenie

Lee 2013				
populacji	zakażenia HCV			
Populacja ogółem	751	bd.	bd.	brak leczenia
Przeptyw chorych	Włączono 751 pacjentów → u 267 (35,6%) doszło do samoistnej eradykacji wirusa → u 484 (64,4%) nie doszło do samoistnej eradykacji wirusa.			
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • SVE: 267/751 (35,6%) • wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia SVE obserwowano wśród kobiet i chorych z niską aktywnością ALT w osoczu, $p < 0,05$ • do analizy włączono 565,379 SNPs o częstości występowania $\geq 95\%$, z najmniejszą częstością występowania wspólnego allelu $> 0,05$ i bez odstępstw od równowagi Hardy-Weinberg, $p > 0,01$ • odnaleziono 14 SNPs potencjalnie powiązanych z SVE, zlokalizowanych na chromosomach 6, 8, 9, 10 i 12 (skorygowany pod względem wieku, płci i stężenia ALT w osoczu OR od 1,4 do 6, 4) 			
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa 			
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • badanie w formie abstraktu konferencyjnego, nie przedstawiono charakterystyki podgrupy chorych z SVE, których włączano do dalszych analiz będących przedmiotem badania • cel: określenie polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (SNPs) związanego z samoistną eradykacją RNA wirusa HCV (SVE) u chorych z przewlekłym, nieleczonym WZW C 			

Tabela 53. Charakterystyka (critical appraisal) badania Scott 2006.

Scott 2006				
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia		Okres obserwacji	Średnia 7,0 lat (zakres: 1 mies. – 18,5 lat), 943 pacjento-lat; lipiec 1992 – styczeń 2003 r.
Skala NICE	6/8		Klasyfikacja AOTM	IVC
Liczba ośrodków	bd. (Alaska)		Sponsor	Badanie finansowane przez kilka instytucji na Alasce (szczegóły w uwagach)
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	Test Wilcoxon Mann-Whitney, test Fishera, przyjęto poziom istotności $p < 0,05$			
Interwencja	W badaniu obecna 1 grupa pacjentów. Brak dodatkowego leczenia.			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana przewlekła wiremia (2-krotny dodatni wynik na obecność RNA HCV w teście RT-PCR w ciągu ostatniego roku i przeprowadzenie takiego 3. testu w późniejszym czasie) 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • otrzymywanie leczenia anty-HCV 			
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Genotyp HCV, n (%)
Populacja ogółem	139	bd.	bd.	HCV-1: 94 (68%)

Scott 2006

HCV-2: 32 (23%)
HCV-3: 12 (9%)
NA: 1 (0,7%)

Przeptyw chorych	<p>Skrining: 1414 rdzennych mieszkańców Alaski i/lub Indian Amerykańskich → 924 z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał HCV → 815 z dodatnim wynikiem na obecność RNA HCV → 139 (kryteria wykluczenia: 215 w badaniu wstępnym uzyskało ujemny wynik na obecność RNA HCV, 402 wykonanie ≤ 2 testów pomiarowych; 4 miało tylko 1. dodatni wynik na obecność RNA HCV; 26 otrzymywało leczenie przeciw HCV; 3 początkowo wiremia obecna, ale w okresie do 1 roku po pierwszym dodatnim wyniku testu nie stwierdzono już obecności RNA HCV; 26 w badaniu wstępnym uzyskało dodatni wynik na obecność RNA HCV, potem wynik ujemny i brak powtórzenia badań w czasie pierwszego roku obserwacji) → wyniki podano dla 135 chorych</p>
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • SVE: 11/135 (8%) • częstość występowania SVE: 1,15/100 pacjentów/rok (95% CI: 0,57; 2,06); • pacjenci ze SVE byli zakażeni HCV w młodszym wieku w porównaniu z pacjentami, u których jej nie odnotowano, odpowiednio oszacowany średni wiek zakażenia 22,4 vs 28,8 lat, p = 0,20 • pacjenci z SVE byli istotnie młodsi w momencie rozpoczęcia obserwacji, p = 0,04
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • w publikacji nie przedstawiono charakterystyki populacji, a jedynie wyniki dla podgrupy pacjentów wykazujących SVE • badanie w postaci publikacji pełnotekstowej • badanie finansowane ze środków University of Washington National Institutes of Health (AI 48214 and AI 7044-28), Alaska Science & Technology Foundation (99-4-113), Liver Disease and Hepatitis Program of the Alaska Native Tribal Health Consortium and the Arctic Investigations Program of the National Centers for Infectious Diseases i the Centers for Disease Control and Prevention

Tabela 54. Charakterystyka (critical appraisal) badania Watanabe 2003.

Watanabe 2003			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	Średnia 7,2 (SD: 2,4), zakres 1-10 lat; 1991 – 2001 r.
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTM	IVC
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	Test Fishera, test t-Studenta; przyjęto poziom istotności p < 0,05		
Interwencja	W badaniu obecna jedna grupa pacjentów. Brak dodatkowego leczenia.		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-HCV i dodatni wynik na obecność RNA HCV, kontynuacja obserwacji od 1996 do 2001 roku 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie przeciw HCV z zastosowaniem interferonu, dodatni wynik na obecność HBsAg 		

Watanabe 2003					
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Genotyp HCV, n (%)	Choroba wątroby w USG, n (%)
Populacja ogółem	435	bd.	167 (38%)	HCV-1b: 198 (4,5%)	brak: 142 (33%)
Przeptyw chorych	Skryning: 7925 → 1078 (6847 z ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-HCV) → 846 (232 z ujemnym wynikiem na obecność RNA HCV) → 526 (320 nieobserwowanych po 1996 r.) → 516 (10 z dodatnim wynikiem na obecność HbsAg) → 454 (62 po terapii interferonem) → 435				
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> SVE: 16/435 (3,7%) u 3 z 16 (18,7%) pacjentów obserwowano podwyższoną aktywność ALT, która obniżyła się do wartości prawidłowej po samoistnej eradykacji wirusa; na końcu czasu obserwacji aktywność ALT była istotnie większa u pacjentów z przewlekłą obecnością RNA HCV w porównaniu z pacjentami, u których wystąpiła SVE, odpowiednio 69,5% vs 0%, p = 0,031) z wystąpieniem SVE związane były: wynik testu ZTT < 11 Kunkel (36,5% u pacjentów z przewlekłą obecnością RNA HVC w porównaniu z 87,5% u pacjentów z SVE, p = 0,00006), brak transfuzji krwi w historii (80,2% vs 100%, p = 0,032), brak przewlekłej choroby wątroby w badaniu US (30,8% vs 81,3%, p = 0,00007) u 3 pacjentów, u których wystąpiła SVE wykryto obecność przeciwciał w teście NOB u 3 pacjentów, u których nastąpiła SVE obserwowano w badaniu US oznaki przewlekłej choroby wątroby potwierdzone wynikami badań biochemicznych. 				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa 				
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> wyjściowe charakterystyki przedstawiono oddzielnie dla 419 z przewlekłym zakażeniem i 16 ze spontaniczną eradykacją wirusa badanie w postaci publikacji pełnotekstowej 				

NOB test pozwalający wykryć przeciwciała neutralizujące (z ang. *neutralization of binding*)
 ZTT test pozwalający określić poziom gamma globulin w osoczu (z ang. *zinc sulfate turbidity test*).

Tabela 55. Charakterystyka (critical appraisal) badania Watanabe 2009.

Watanabe 2009			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	Średni okres obserwacji 16 (SD: 0,16) (95% CI: 15,7; 16,4) lat
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTM	IVC
Liczba ośrodków	bd. (Japonia)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	Metoda Kaplan-Meier, model proporcjonalnego hazardu Cox		
Interwencja	W badaniu obecna jedna grupa chorych. Brak dodatkowego leczenia.		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z przewlekłym zakażeniem HCV 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie przeciw HCV, dodatni wynik na obecność HBsAg 		

Watanabe 2009				
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SE) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsze leczenie zakażenia HCV
Populacja ogółem	475	66.6 (9.4)	bd.	brak leczenia
Przeptyw chorych	badanie prowadzone w endemicznym obszarze Japonii na 475 przewlekłych nosicielach HCV			
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> SVE: 34/475 (7,2%); skumulowana częstość występowania SVE: <ul style="list-style-type: none"> 0,047 (95% CI: 0,031; 0,072) po 5 latach; 0,071 (95% CI: 0,049; 0,103) po 10 latach; 0,111 (95%CI: 0,075; 0,163) po 15 latach; z wystąpieniem SVE istotnie powiązane są niski wynik testu ZTT: HR = 9,95 (95% CI: 2,99; 33,98) oraz niskie miano przeciwciał anti-HCV: HR = 1,08 (95% CI: 1,05; 1,10), p < 0,001. 			
Bezpieczeństwo	nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa			
Uwagi	badanie w formie abstraktu konferencyjnego, nie przedstawiono charakterystyki populacji			

ZTT test pozwalający określić poziom gamma globulin w osoczu (z ang. *zinc sulfate turbidity test*).

Tabela 56. Charakterystyka (critical appraisal) badania Watanabe 2011.

Watanabe 2011				
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	Średnia 16,8 (SE: 0,2) lat; 1991 – 2010 r.	
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTM	IVC	
Liczba ośrodków	bd. (Japonia)	Sponsor	bd.	
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	Model proporcjonalnego hazardu Cox			
Interwencja	W badaniu obecna jedna grupa chorych. Brak dodatkowego leczenia.			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z przewlekłym zakażeniem HCV 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie przeciw HCV, dodatni wynik na obecność HBsAg 			
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsze leczenie zakażenia HCV
Populacja ogółem	456	bd.	bd.	brak leczenia
Przeptyw chorych	Skryning: 1087 → 456; Badanie prowadzone w endemicznym obszarze Japonii			
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> SVE: 45/456 (9,9%) skumulowana częstość występowania SVE po 10 latach obserwacji: 0,081 (95% CI: 0,057; 0,116) 			

Watanabe 2011

	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania polimorfizmu IL28B: 349/456 (76,5%) dla homozygot T/T 9 (2,0%) dla homozygot G/G i 98 (21.5%) dla heterozygot T/G; • SVE występowała częściej u pacjentów z genotypem T/T (43/349; 12,3%) w porównaniu z pacjentami z genotypem T/G lub G/G (2/107; 1,9%), $p < 0,001$ • polimorfizm IL28B jest najsilniejszym predyktorem wystąpienia SVE: HR = 8,2; (95% CI: 1,5; 27,1), $p < 0,01$, w porównaniu z niskim wynikiem testu ZTT: HR = 6,4 (95% CI: 2,7; 24,4), $p < 0,01$, niskim mianem przeciwciał anty-HCV: HR = 2,1 (95% CI: 1,4; 2,9), $p < 0,01$ i niskim poziomem AST: HR = 3,4 (95% CI: 1,3; 9,1), $p = 0.01$
<p>Bezpieczeństwo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa
<p>Uwagi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badanie w formie abstraktu konferencyjnego, nie przedstawiono charakterystyki populacji

ZTT test pozwalający określić poziom gamma globulin w osoczu (z ang. *zinc sulfate turbidity test*).

3.9. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3.10. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. .	14
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	14
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.....	14
Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej symeprewiru i sofosbuwiru.....	19
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania COSMOS włączonego do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną.....	26
Tabela 6. Wynik oceny jakości badania COSMOS według skali Jadad.....	27
Tabela 7. Przepływ chorych w badaniu COSMOS.....	27
Tabela 8. Kryteria selekcji chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.	29
Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.	30
Tabela 10. Opis interwencji stosowanej w badaniu włączonym do oceny efektywności symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.	31
Tabela 11. Liczba i odsetek chorych z SVR12; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.	33
Tabela 12. Liczba i odsetek chorych uzyskujących RVR; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.	35
Tabela 13. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono niepowodzenie inne niż wirusologiczne; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.....	36
Tabela 14. Liczba i odsetek chorych z AEs; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.	37
Tabela 15. Liczba i odsetek chorych z AEs związanymi ze stosowanym leczeniem; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.	38
Tabela 16. Liczba i odsetek chorych z poważnymi AEs; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.	38

Tabela 17. Działania niepożądane prowadzące do zgonu; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.	39
Tabela 18. Liczba i odsetek chorych z AEs prowadzącymi do całkowitego przerwania terapii ; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.	39
Tabela 19. Liczba i odsetek chorych z AEs o specjalnym znaczeniu; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.	40
Tabela 20. Liczba i odsetek chorych z nieprawidłowymi wartościami badań laboratoryjnych; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.	41
Tabela 21. Charakterystyka metodyki badań bez grupy kontrolnej włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny; badania El-Hamdi 2014, INSPIRE C i TRIO.	43
Tabela 22. Przeptyw chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny; badania El-Hamdi 2014, INSPIRE C i TRIO.	44
Tabela 23. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny; badania El-Hamdi 2014, INSPIRE C i TRIO.	45
Tabela 24. Wyjściowe charakterystyki chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny; badania El-Hamdi 2014, INSPIRE C i TRIO.	45
Tabela 25. Opis interwencji stosowanej u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny; badania El-Hamdi 2014, INSPIRE C i TRIO.	47
Tabela 26. Ocena skuteczności klinicznej w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do poszerzonej oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny; badania El-Hamdi 2014, INSPIRE C i TRIO.	48
Tabela 27. Ocena bezpieczeństwa w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do poszerzonej oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny; badania El-Hamdi 2014, INSPIRE C i TRIO.	49
Tabela 28. Opis metodyki badań oceniających samoistną eradykację wirusa HCV.	51
Tabela 29. Przeptyw chorych w badaniach oceniających samoistną eradykację wirusa HCV.	53
Tabela 30. Opis kryteriów selekcji zastosowanych w badaniach oceniających samoistną eradykację wirusa HCV.	53
Tabela 31. Wyjściowa charakterystyka chorych włączonych do badań oceniających samoistną eradykację wirusa HCV.	55

Tabela 32. Opis procedur zastosowanych w badaniach oceniających częstość samoistnej eradykacji wirusa HCV.	56
Tabela 33. Częstość występowania samoistnej eradykacji wirusa u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV.	57
<i>Tabela 34. Działania niepożądane symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną zgłaszane u dorosłych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV (zbiorcze dane z badań fazy 3 C208, C216 i HPC3007; pierwsze 12 tygodni leczenia; analiza ITT (ang. Intent-To-Treat)).</i>	<i>61</i>
<i>Tabela 35. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych związane z leczeniem (nasilenie toksyczności stopnia 1 do 4 wg WHO), które stwierdzono częściej podczas stosowania symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (zbiorcze dane z badań fazy 3 C208, C216 i HPC3007; pierwsze 12 tygodni leczenia; zestaw analiz ITT).</i>	<i>62</i>
<i>Tabela 36. Działania niepożądane zidentyfikowane dla sofosbuwiru w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną.</i>	<i>65</i>
Tabela 37. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie clinicaltrials.gov, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania symeprewiru i sofosbuwiru.	72
Tabela 38. Podsumowanie wyników badania COSMOS wg GRADE.	79
Tabela 39. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	92
Tabela 40. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	92
Tabela 41. Ocena punktowa martwicy według skali METAVIR (Guido 2011).	93
Tabela 42. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań w bazie MEDLINE przez PubMed.	101
Tabela 43. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań w bazie Embase przez Elsevier..	101
Tabela 44. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane. ..	101
<i>Tabela 45. Strategia wyszukiwania badań w bazie MEDLINE przez PubMed.</i>	<i>101</i>
<i>Tabela 46. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase przez Elsevier.</i>	<i>102</i>
Tabela 47. Charakterystyka (critical appraisal) badania COSMOS.	103
Tabela 48. Charakterystyka (critical appraisal) badania El-Hamdi 2014.	106
Tabela 49. Charakterystyka (critical appraisal) badania INSPIRE C.	107
Tabela 50. Charakterystyka (critical appraisal) badania TRIO.	109
Tabela 51. Charakterystyka (critical appraisal) badania El-Attar 2010.	110
Tabela 52. Charakterystyka (critical appraisal) badania Lee 2013.	111
Tabela 53. Charakterystyka (critical appraisal) badania Scott 2006.	112
Tabela 54. Charakterystyka (critical appraisal) badania Watanabe 2003.	113
Tabela 55. Charakterystyka (critical appraisal) badania Watanabe 2009.	114
Tabela 56. Charakterystyka (critical appraisal) badania Watanabe 2011.	115

3.11. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	22
Wykres 2. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oceniających samoistną eradykację wirusa HCV.....	24
Wykres 3. Algorytm oceny histologicznej aktywności WZW C METAVIR (Guido 2011).....	93