

Incivo[®] (telaprewir)

*w leczeniu przewlekłego WZW typu C,
u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia*

***Analiza problemu decyzyjnego
i analiza kliniczna***

Wersja 2.0

Kraków 2012

Wykonawca:

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. +48 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

[Redacted]

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów	16
Streszczenie	19
1 Analiza problemu decyzyjnego	30
1.1 Definiowanie problemu zdrowotnego	31
1.2 Opis problemu zdrowotnego.....	31
1.2.1 Wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B17.1, B18.2)	31
1.2.1.1 Wirus HCV.....	31
1.2.1.2 Drogi szerzenia zakażenia.....	32
1.2.1.3 Profilaktyka zakażeń	32
1.2.2 Epidemiologia	33
1.2.3 Przebieg kliniczny zakażenia HCV oraz jego powikłania.....	34
1.2.3.1 Powikłania przewlekłego zakażenia HCV.....	37
1.2.3.1.1 Marskość wątroby.....	37
1.2.3.1.2 Rak wątrobowokomórkowy	39
1.2.3.1.3 Inne powikłania	40
1.2.3.2 Rokowanie w przewlekłym WZW typu C.....	40
1.2.4 Diagnostyka zakażenia.....	40
1.2.4.1 Laboratoryjna diagnostyka zakażenia HCV.....	40
1.2.4.2 Zmiany histologiczne w wątrobie.....	42
1.2.5 Leczenie WZW C	44
1.2.5.1 Interferony.....	45
1.2.5.2 Rybawiryna	45
1.2.5.3 Nowe formy farmakoterapii WZW C	45
1.2.5.4 Schemat terapii przewlekłego WZW typu C.....	46
1.3 Obecna praktyka kliniczna – terapeutyczny program zdrowotny leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C.....	50
1.4 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	60
1.5 Liczebność populacji docelowej	60
1.6 Opis ocenianej interwencji – Incivo®	63
1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne	63
1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna	63
1.6.3 Kod ATC	63
1.6.4 Dostępne preparaty	63

1.6.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	63
1.6.6	Wskazania.....	67
1.6.7	Dawkowanie i sposób podawania	67
1.6.8	Przeciwwskazania	71
1.6.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	72
1.6.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	79
1.6.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	80
1.6.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	88
1.6.13	Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji.....	88
1.7	Dobór komparatorów celem porównawczej oceny telaprewiru	89
1.8	Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny telaprewiru	90
1.9	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania telaprewiru u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C	91
1.10	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania preparatu Incivo®	93
1.11	Zakres analiz	96
1.11.1	Analiza kliniczna	96
1.11.2	Analiza ekonomiczna	97
1.11.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	99
2	Analiza kliniczna	101
2.1	Cel opracowania	102
2.2	Metodyka	102
2.2.1	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	102
2.2.1.1	Źródła danych pierwotnych.....	102
2.2.1.2	Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	103
2.2.1.3	Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych.....	108
2.2.1.4	Źródła danych wtórnych.....	110
2.2.1.5	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	110
2.2.1.6	Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych.....	110
2.2.1.7	Wyszukiwanie badań dotyczących efektywności praktycznej	111
2.2.1.8	Aktualizacja wyszukiwania	111
2.2.2	Ocena bezpieczeństwa	111
2.2.3	Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	111
2.2.4	Ocena wiarygodności źródeł danych.....	112

2.2.5	Analiza statystyczna	112
2.3	Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	116
2.4	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	132
2.5	Wyniki uaktualnionego wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	135
2.6	Efektywność kliniczna telaprewiru	138
2.6.1	Opis metodyki włączonych badań – badania RCT	138
2.6.2	Charakterystyka włączonej populacji – badania RCT	145
2.6.3	Opis interwencji – badania RCT	148
2.6.3.1	Porównanie schematów leczenia w analizowanych badaniach klinicznych z postępowaniem zarejestrowanym	151
2.6.4	Skuteczność kliniczna – badania RCT	153
2.6.4.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)	155
2.6.4.1.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od podgrupy wyróżnionej na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów	157
2.6.4.1.1.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie	157
2.6.4.1.1.2	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od rasy	160
2.6.4.1.1.3	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od stopnia włóknienia wątroby	162
2.6.4.1.1.4	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyjściowej wiremii	163
2.6.4.1.1.5	Trwała odpowiedź wirusologiczna w podgrupach badania REALIZE	164
2.6.4.1.1.6	Czynniki predykcyjne trwałej odpowiedzi wirusologicznej	168
2.6.4.1.1.7	Podsumowanie wyników analizy trwałej odpowiedzi wirusologicznej w podgrupach badań PROVE3 oraz REALIZE	168
2.6.4.2	Wiremia w określonych punktach czasowych	171
2.6.4.2.1	Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)	172
2.6.4.2.2	Niewykrywalne RNA HCV w określonych punktach czasowych badania	175
2.6.4.3	Przełom wirusologiczny	178
2.6.4.4	Nawrót wiremii	182
2.6.4.5	Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym	185
2.6.5	Bezpieczeństwo – badania RCT	187
2.6.5.1	Zgony	188
2.6.5.2	Przedwczesne zakończenie leczenia	188
2.6.5.2.1	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu wystąpienia reguł przerwania leczenia (poza przełomem wirusologicznym)	190

2.6.5.2.2	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu wystąpienia przełomu wirusologicznego.....	191
2.6.5.2.3	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	192
2.6.5.2.3.1	Przedwczesne zakończenie terapii określonym lekiem z powodu działań niepożądanych.....	194
2.6.5.2.4	Przedwczesne zakończenie leczenia z innych powodów lub w wyniku utraty chorych z obserwacji	196
2.6.5.3	Działania niepożądane ogółem	197
2.6.5.3.1	Poważne działania niepożądane	197
2.6.5.3.2	Ciężkie działania niepożądane.....	198
2.6.5.4	Ogólnoustrojowe działania niepożądane	198
2.6.5.4.1	Zmęczenie	198
2.6.5.4.2	Choroby grypopodobne	200
2.6.5.4.3	Gorączka	202
2.6.5.4.4	Astenia.....	203
2.6.5.4.5	Drażliwość	204
2.6.5.4.6	Dreszcze.....	205
2.6.5.5	Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej.....	207
2.6.5.5.1	Świąd	207
2.6.5.5.2	Rumień	209
2.6.5.5.3	Wysypka	209
2.6.5.5.4	Suchość skóry	212
2.6.5.5.5	Łysienie.....	212
2.6.5.6	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	213
2.6.5.6.1	Nudności.....	214
2.6.5.6.2	Biegunka	215
2.6.5.6.3	Wymioty	217
2.6.5.6.4	Żylaki odbytu	217
2.6.5.6.5	Ból brzucha.....	219
2.6.5.7	Zaburzenia układu nerwowego	219
2.6.5.7.1	Ból głowy	219
2.6.5.7.2	Zawroty głowy	221
2.6.5.7.3	Zaburzenia smaku	222
2.6.5.8	Zaburzenia układów krwiotwórczego i limfotwórczego.....	223
2.6.5.8.1	Niedokrwistość.....	223

2.6.5.8.2	Neutropenia	225
2.6.5.8.3	Leukopenia	226
2.6.5.9	Zaburzenia psychiatryczne	226
2.6.5.9.1	Bezsenna	226
2.6.5.9.2	Depresja	228
2.6.5.10	Zaburzenia układu oddechowego	230
2.6.5.10.1	Kaszel	230
2.6.5.10.2	Duszność	231
2.6.5.11	Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	232
2.6.5.11.1	Ból mięśni	232
2.6.5.11.2	Ból stawów	233
2.6.5.12	Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe	235
2.6.5.12.1	Jadłowstręt	235
2.6.5.13	Zakażenia	235
2.6.5.14	Choroby oczu	236
2.6.6	Opis metodyki włączonych badań – badania bez randomizacji	237
2.6.7	Charakterystyka włączonej populacji – badania bez randomizacji	242
2.6.8	Opis ocenianej interwencji – badania bez randomizacji	244
2.6.9	Skuteczność kliniczna – badania bez randomizacji	246
2.6.9.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)	247
2.6.9.1.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od podgrupy wyróżnionej na podstawie charakterystyk pacjentów	248
2.6.9.1.1.1	SVR w zależności od podgrup wyróżnionych w badaniu Hayashi 2011	249
2.6.9.1.1.2	SVR w zależności od podgrup wyróżnionych w badaniu Muir 2011	251
2.6.9.2	Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)	255
2.6.9.3	Odpowiedź na końcu leczenia (ETR)	256
2.6.9.4	Przełom wirusologiczny	257
2.6.9.5	Nawrót wirerii	259
2.6.9.6	Odsetek chorych bez odpowiedzi na leczenie	261
2.6.9.7	Niewykrywalne RNA HCV w określonych punktach czasowych badania	261
2.6.9.8	Przedwczesnego zakończenia leczenia (z ang. stopping rules)	263
2.6.10	Bezpieczeństwo – badania bez randomizacji	265
2.6.10.1	Zgony	266
2.6.10.2	Poważne działania niepożądane	266

2.6.10.3	Ciężkie działania niepożądane.....	266
2.6.10.4	Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych.....	267
2.6.10.5	Niedokrwistość.....	268
2.6.10.6	Dermatologiczne działania niepożądane.....	269
2.6.10.6.1	Wysypka.....	269
2.6.10.6.2	Świąd.....	270
2.6.10.7	Gorączka.....	271
2.6.10.8	Ból głowy.....	272
2.6.10.9	Bezsenna.....	273
2.6.10.10	Biegunka.....	273
2.6.10.11	Nudności.....	274
2.6.10.12	Bóle stawów.....	275
2.6.10.13	Poszczególne działania niepożądane obserwowane w badaniu Hayashi 2011 ..	276
2.6.10.14	Poszczególne działania niepożądane obserwowane w badaniu Muir 2011	277
2.6.11	Opis metodyki włączonych badań – populacja mieszana	279
2.6.12	Charakterystyka włączonej populacji – populacja mieszana	280
2.6.13	Opis ocenianej interwencji – populacja mieszana	282
2.6.14	Skuteczność kliniczna – populacja mieszana.....	284
2.6.14.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR).....	284
2.6.14.2	Przełom wirusologiczny.....	285
2.6.14.3	Nawrót wiremii.....	285
2.6.14.4	Odsetek chorych bez odpowiedzi na leczenie.....	286
2.6.15	Bezpieczeństwo – populacja mieszana	286
2.6.15.1	Parametry laboratoryjne	287
2.6.15.1.1	Stężenie hemoglobiny	287
2.6.15.2	Modyfikacja dawek leków	287
2.7	Efektywność kliniczna boceprewiru	289
2.7.1	Opis metodyki włączonych badań – badania RCT	289
2.7.2	Charakterystyka ocenianej populacji – badania RCT.....	294
2.7.3	Opis interwencji – badania RCT.....	296
2.7.3.1	Porównanie schematów leczenia boceprewiru w analizowanych badaniach, z postępowaniem zarejestrowanym	299
2.7.4	Skuteczność kliniczna – badania RCT.....	300
2.7.4.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR).....	301

2.7.4.1.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie	302
2.7.4.1.2	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od stężenia RNA HCV w trakcie leczenia	303
2.7.4.1.3	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od podgrupy wyróżnionej na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów	305
2.7.4.1.3.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od rasy.....	305
2.7.4.1.3.2	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyjściowego stężenia RNA HCV	306
2.7.4.1.3.3	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od płci.....	306
2.7.4.1.3.4	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wieku.....	307
2.7.4.1.3.5	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyjściowej masy ciała.....	308
2.7.4.1.3.6	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyjściowego wskaźnika masy ciała (BMI)	308
2.7.4.1.3.7	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyjściowej liczby płytek krwi	309
2.7.4.1.3.8	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyjściowego wyniku w skali Metavir	310
2.7.4.1.3.9	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyjściowego stłuszczenia wątroby	311
2.7.4.1.3.10	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od obecności marskości wątroby	311
2.7.4.1.3.11	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od podtypu HCV.....	312
2.7.4.1.3.12	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od rodzaju stosowanego wcześniej pegylowanego interferonu	313
2.7.4.1.3.13	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyjściowej aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT).....	314
2.7.4.1.4	Podsumowanie wyników analizy trwałej odpowiedzi wirusologicznej w podgrupach badania <i>RESPOND-2</i>	314
2.7.4.1.5	Czynniki predykcyjne trwałej odpowiedzi wirusologicznej	318
2.7.4.2	Oporność na leczenie boceprewirem.....	319
2.7.4.3	Ocena obecności RNA HCV w określonych punktach czasowych	319
2.7.4.3.1	Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR)	319
2.7.4.3.2	Niewykrywalne RNA HCV na końcu leczenia.....	320
2.7.4.3.3	Niewykrywalne RNA HCV na końcu okresu leczenia w grupach leczonych boceprewirem	321

2.7.4.4	Przełom wirusologiczny lub niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia	322
2.7.4.5	Nawrót wirerii.....	323
2.7.5	Bezpieczeństwo – badania RCT	324
2.7.5.1	Zgony	324
2.7.5.2	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	324
2.7.5.2.1	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu niedokrwistości	325
2.7.5.3	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu wystąpienia reguły przerwania leczenia	326
2.7.5.4	Działania niepożądane zagrażające życiu	326
2.7.5.5	Poważne działania niepożądane	327
2.7.5.6	Działania niepożądane ogółem	328
2.7.5.7	Ogólnoustrojowe działania niepożądane	328
2.7.5.8	Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej.....	330
2.7.5.9	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	331
2.7.5.10	Zaburzenia układu nerwowego	332
2.7.5.11	Zaburzenia psychiatryczne	333
2.7.5.12	Zaburzenia układu oddechowego	334
2.7.5.13	Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej.....	334
2.7.5.14	Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe.....	335
2.7.5.14.1	Zmniejszenie łaknienia	335
2.7.5.15	Zaburzenia układu krwionośnego lub limfatycznego	336
2.7.5.15.1	Niedokrwistość.....	336
2.7.5.15.1.1	Niedokrwistość w zależności od stopnia redukcji stężenia hemoglobiny	337
2.7.5.15.1.2	Leczenie erytropoetyną.....	339
2.7.5.15.1.3	Przetoczenia krwi	339
2.7.5.15.2	Zmniejszenie całkowitej liczby neutrofilów	340
2.7.5.16	Modyfikacja dawek leków	341
2.7.5.16.1	Zmniejszenie dawek leków z powodu działań niepożądanych	342
2.8	Podsumowanie wyników oceny efektywności klinicznej ze szczególnym uwzględnieniem populacji refundacyjnej	343
2.9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Incivo®	350
2.10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Victrelis®	353

2.11	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa telaprewiru i boceprewiru na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	357
2.12	Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej	360
2.13	361
2.13.1	361
2.13.2	365
	
	
	
	
	
	
	
	
	
2.14	Badania w toku	386
2.14.1	Telaprewir.....	386
2.14.2	Boceprewir	389
2.15	Ocena wiarygodności zewnętrznej.....	394
2.16	Wyniki.....	396
2.17	Dyskusja.....	413
2.18	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	420
2.19	Wnioski końcowe	423
3	Piśmiennictwo	424
4	Załączniki.....	434
4.1	Pegylowany interferon	435
4.1.1	Opis metodyki włączonych badań – badania RCT	435
4.1.2	Charakterystyka włączonej populacji	437
4.1.3	Opis ocenianej interwencji.....	439
4.1.4	Skuteczność kliniczna – badania RCT.....	439
4.1.4.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR).....	440
4.1.5	Bezpieczeństwo – badania RCT	440
4.1.5.1	Zakończenie leczenia z powodu ciężkich działań niepożądanych	441

4.1.5.2	Zaburzenia hematologiczne	442
4.1.5.2.1	Niedokrwistość	442
4.2	Opis komparatora – Victrelis® (boceprewir)	443
4.2.1	Zagadnienia rejestracyjne	443
4.2.2	Grupa farmakoterapeutyczna	443
4.2.3	Kod ATC	443
4.2.4	Dostępne preparaty	443
4.2.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	443
4.2.6	Wskazania	448
4.2.7	Dawkowanie i sposób podawania	448
4.2.8	Przeciwwskazania	451
4.2.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	452
4.2.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	455
4.2.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	456
4.2.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	461
4.2.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	461
4.2.14	Obecne reguły refundacji dotyczące leku Victrelis®	461
4.3	Opis komparatora – Pegasys® (peginterferon alfa 2a)	462
4.3.1	Zagadnienia rejestracyjne	462
4.3.2	Grupa farmakoterapeutyczna	462
4.3.3	Kod ATC	462
4.3.4	Dostępne preparaty	462
4.3.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	462
4.3.6	Wskazania	465
4.3.7	Dawkowanie i sposób podawania	465
4.3.8	Przeciwwskazania	472
4.3.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	473
4.3.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	479
4.3.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	480
4.3.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	482
4.4	Opis komparatora – PegIntron® (peginterferon alfa-2b)	483
4.4.1	Zagadnienia rejestracyjne	483
4.4.2	Grupa farmakoterapeutyczna	483
4.4.3	Kod ATC	483

4.4.4	Dostępne preparaty	483
4.4.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	484
4.4.6	Wskazania.....	487
4.4.7	Dawkowanie i sposób podawania	487
4.4.8	Przeciwwskazania	494
4.4.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	495
4.4.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	502
4.4.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	502
4.4.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	504
4.5	Opis komparatora – Rebetol® (rybawiryna).....	505
4.5.1	Zagadnienia rejestracyjne	505
4.5.2	Grupa farmakoterapeutyczna	505
4.5.3	Kod ATC	505
4.5.4	Dostępne preparaty	505
4.5.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	505
4.5.6	Wskazania.....	508
4.5.7	Dawkowanie i sposób podawania	509
4.5.8	Przeciwwskazania	514
4.5.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	515
4.5.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	520
4.5.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	521
4.5.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	523
4.6	Szczegółowe wyniki porównania poszczególnych ramion uwzględnionych w porównaniu pośrednim	524
4.6.1	SVR (wszyscy chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii)	524
4.6.2	SVR (wszyscy chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, uwzględnione badanie <i>Scotto 2008</i>)	524
4.6.3	SVR (częściowa odpowiedź na wcześniejszą terapię)	526
4.6.4	SVR (nawrót choroby po wcześniejszej terapii)	526
4.6.5	SVR (chorzy z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię lub jej brakiem).....	527
4.6.6	SVR (chorzy z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię lub jej brakiem, uwzględnione badanie <i>Scotto 2008</i>)	528
4.6.7	SVR (chorzy z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię lub z nawrotem choroby)	529
4.6.8	Poważne działania niepożądane	529

4.6.9	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych (obliczenia bez badania <i>Scotto 2008</i>).....	529
4.6.10	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych (obliczenia z badaniem <i>Scotto 2008</i>)	530
4.6.11	Biegunka	531
4.6.12	Niedokrwistość (obliczenia bez badania <i>Scotto 2008</i>)	531
4.6.13	Niedokrwistość (obliczenia z badaniem <i>Scotto 2008</i>)	532
4.6.14	Nudności.....	533
4.6.15	Świąd	534
4.6.16	Wysypka	535
4.7	Opis skal uwzględnionych w raporcie	537
4.7.1	ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)	537
4.7.2	Opis skal histopatologicznej oceny zmian w przebiegu WZW C	537
4.7.2.1	Skala METAVIR.....	537
4.7.2.2	Skala Scheuer'a.....	538
4.7.2.3	Skala Ishaka	538
4.8	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	540
4.8.1	Badania oceniające efektywność kliniczną telaprewiru	540
4.8.2	Badania oceniające efektywność kliniczną boceprewiru	540
4.8.3	Badania porównujące efektywność kliniczną dwóch rodzajów interferonów.....	541
4.8.4	Badania wtórne oceniające efektywność kliniczną telaprewiru lub boceprewiru.....	541
4.1	Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych na podstawie oceny pełnych tekstów i przyczyny wykluczeni – wyszukiwanie 23 listopada 2011 r.....	542
4.2	Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych na podstawie oceny pełnych tekstów i przyczyny wykluczeni – aktualizacja wyszukiwania 29 lutego 2012 r.	546
4.3	Publikacje wykluczone z analizy badań wtórnych na podstawie oceny pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – wyszukiwanie 23 listopada 2011 r.	547
4.4	Publikacje wykluczone z analizy badań wtórnych na podstawie oceny pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – aktualizacja wyszukiwania 29 lutego 2012 r.	547
4.5	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend – wyszukiwanie 23 listopada 2011 r.	549
4.6	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej.....	554
4.6.1	Telaprewir.....	554
4.6.2	Boceprewir	576
4.6.3	Interferon	580

4.7	Wkład autorów w opracowanie raportu	583
4.8	Spis tabel	585
4.9	Spis wykresów	595

Wykaz skrótów

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
AEs	działania niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
AFP	α-fetoproteina
ALT	aminotransferazy alaninowej (z ang. <i>alanine transaminase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AUC	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
bd.	brak danych
bDNA	rozgałęzione DNA (z ang. <i>branched DNA</i>)
BMI	wskaźnika masy ciała (z ang. <i>body-mass index</i>)
CBO	całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej (brak odpowiedzi) (z ang. <i>null response</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
DCF	schemat leczenia: doksorubicyna, cisplatyna, fluorouracyl
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DRESS	<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
DRESS	osutka polekowa z eozynofilią i objawami ustrojowymi (z ang. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)
DVR	późna odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>delayed viral response</i>)
EASL	<i>European Association for the Study of Liver</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECDC	<i>European Center of Disease Control</i>
ELISA	test immunoenzymatyczny (z ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
eRVR	poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>extended rapid virologic response</i>)
ETR	odpowiedź na końcu terapii (z ang. <i>end of treatment response</i>)
EVR	wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, z ang. <i>early viral response</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GBO	grupa bez odpowiedzi (chorzy bez odpowiedzi) (z ang. <i>non response</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>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>hepatic cell carcinoma</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)

HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IFN	interferon
IFN+R	placebo + peg-IFN + RBV
ITPA	trifosfataza inozynowa (z ang. <i>inosine triphosphatase</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
iv.	dożylnie (z ang. <i>intravenous</i>)
IVRS	interaktywny system głosowy (z ang. <i>interactive voice-response system</i>)
M	marskość wątroby
MCMC	metodą łańcuchów Markova Monte Carlo
mITT	zmodyfikowana populacja ITT
MTC	metaanaliza sieciowa (z ang. <i>mixed treatment comparison</i>)
nd.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny
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>)
NS	nieistotne statystycznie
NW	nawrót wiremii
Nz	nieznany
OC	odpowiedź częściowa
P	przełom wirusologiczny
p.o.	doustnie (z łac. <i>per os</i>)
Pbo	placebo
peg	pegylowany
pEVR	częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, z ang. <i>partial early viral response</i>)
PICO	z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RB	korzyść względna (z ang. <i>relative benefit</i>)
RBV	rybawiryna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RGT	schemat leczenia zależny od odpowiedzi wirusologicznej (z ang. <i>response-guided therapy</i>)
RNA	kwas rybonukleinowy (z ang. <i>ribonucleic acid</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
RT-PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy przy użyciu odwrotnej transkryptazy (z ang. <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>)
RVR	szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>Rapid Virologic Response</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)

SJS	zespół Steven Johnsona (z ang. <i>Steven-Johnson Syndrome</i>)
STAT-C	leki wybiórczo działające na białka kluczowe dla replikacji HCV (z ang. <i>specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C</i>)
SVR	trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>sustained virological response</i>)
T	telaprewir
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
WHO	<i>World Health Organisation</i>
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>weighted mean difference</i>)
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C
ZBM	brak lub minimalne włóknienie
ZP	włóknienie przęsłowe
ZW	włóknienie wrotne

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa telaprewiru (Incivo) w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną w leczeniu genotypu 1 przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa (pegylovanym lub niepegylovanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, i spełniają kryteria kliniczne określone w uzgodnionym programie lekowym, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie, w odniesieniu do leczenia standardowego i boceprewiru.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych opracowanych przez *Agencję Oceny Technologii Medycznych* wersja 2.1, 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 oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions)*.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny telaprewiru i boceprewiru (dru-gi z zarejestrowanych inhibitorów proteazy HCV). Do analizy skuteczności klinicznej włączano wiarygodne badania kliniczne z randomizacją oceniające inhibitory proteazy w porównaniu do leczenia standardowego. Celem dodatkowej oceny włączano badania bez randomizacji, bez względu na obecność grupy kontrolnej. Analizę efektywności praktycznej oparto na przeglądzie badań pragmatycznych i rejestrów chorych.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na badaniach obserwacyjnych.

Wyniki

W wyniku przeglądu baz informacji medycznych odnaleziono 5 przeglądów systematycznych dotyczących telaprewiru (*Dang 2011, Fowell 2010, Gentile 2010, Klibanov 2011 i Smith 2011*), w dwóch opracowaniach wtórnych oceniono zarówno telaprewir, jak i boceprewir (*Lange 2010 i Tungol 2011*), a jeden przegląd dotyczył tylko boceprewiru (*Foote 2011*). W wyniku aktualizacji wyszukiwania włączono dwa dodatkowe przeglądy systematyczne – *Cooper 2012 i Klibanov 2012*. Badania pierwotne uwzględnione w tych przeglądach potwierdziły trafność strategii wyszu-

kiwania zastosowanej w niniejszym raporcie oraz wnioski na temat efektywności ocenianych schematów leczenia na podstawie przeprowadzonych analiz.

Poniżej zebrano wyniki dla populacji refundacyjnej, uwzględniając kryteria włączenia do



Populacja refundacyjna

Dla terapii zawierającej telaprewir, za najbardziej zgodny z zalecanym uznano schemat leczenia stosowany w grupie T12PR48 obecny w badaniu *REALIZE*. W przypadku podgrupy chorych z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii uznano za równorzędne dwa schematy terapii: T12PR24 (obecny w próbie *PROVE3*) i T12PR48 (badanie *REALIZE*). Jednak ze względu na fakt, iż autorzy badania *PROVE3* nie przedstawili wyników dla poszczególnych stadiów marskości wątroby w podgrupie chorych z nawrotem po wcześniejszej terapii, za bardziej zgodne z zalecanym schematem uznano wyniki badania *REALIZE* (grupa T12PR48). Natomiast w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi lub częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie, w badaniu *REALIZE* stosowano terapię o schemacie T12PR48, która jest zgodna ze schematem zalecanym. Podobnie dla pacjentów z marskością wątroby zaleca się leczenie 48 tygodniowe według schematu T12PR48 i taka właśnie grupa obecna była w badaniu *REALIZE*. W przypadku boceprewiru, za zbliżony schemat uznano grupę PR4/PRB32 z badania *RESPOND-2*, a także grupę PR4/PRB44 w populacji chorych z marskością wątroby (lub potencjalnie chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię, lecz badanie nie rekrutowało takich pacjentów).

W przypadku populacji ogólnej prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, z ang. *sustained virologic response*) było znamienne większe dla grupy telaprewiru (T12PboPR48 badania *REALIZE*) w porównaniu do kontroli RB = 3,86 (95% CI: 2,65; 5,76), NNT = 3 (95% CI: 2; 3), $p < 0,001$. Wnioski nie uległy zmianie, gdy analizę wykonano w podgrupie chorych z populacji refundacyjnej (RB = 4,09 [95% CI: 2,61; 6,65]; NNT = 3 [95% CI: 2; 3]), oraz rejestracyjnej (RB = 3,54 [95% CI: 1,52; 9,13]; NNT = 3 [95% CI: 3; 7]), a także w podgrupach wyróżnionych na podstawie rodzaju niepowodzenia wcześniejszej terapii. Wśród populacji refundacyjnej (chorzy z włóknieniem ≥ 2 w skali Scheuera), obserwowano znamienne wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR grupie telaprewiru w porównaniu do kontroli: RB = 5,16 (95% CI: 1,51; 19,34), NNT = 4 (95% CI: 3; 11) wśród chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej; 2,43 (95% CI: 1,13; 6, 16), NNT = 3 (95% CI: 2; 19) u chorych z nawrotem wirerii po wcześniejszym leczeniu, oraz 4,42 (95% CI: 2,57; 8,17), NNT = 2 (95% CI: 2; 3) w podgrupie z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie. U chorych z marskością wątroby (populacja rejestracyjna) prawdopodobieństwo uzyskania SVR było większe w grupie telaprewiru, w porównaniu do kontroli, jednak wynik znamieny statystycznie uzyskano tylko dla oceny w podgrupie chorych z nawrotem wirerii: RB = 6,16 (95% CI: 2,12; 22,17), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), co mogło być spowodowane małą liczebnością chorych w poszczególnych podgrupach wyróżnionych na podstawie rodzaju niepowodzenia wcześniejszej terapii.

Dla boceprewiru, przeprowadzona analiza w podgrupie chorych z włóknieniem ocenionym w skali Scheuera ≥ 3 dała wynik potwierdzający główną analizę (gdzie RB = 2,76 [95% CI: 1,82; 4,35], NNT = 3 [95% CI: 3; 5]) – terapia boceprewirem znamienne zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania SVR, RB = 3,28 (95% CI: 1,04; 12,23), NNT = 4 (95% CI: 2; 87). W populacji rejestracyjnej (chorzy z marskością wątroby otrzymujący schemat leczenia PR4/PRB44) wyniki również potwierdziły wnioskowanie płynące z głównej analizy, a efekt był kilkakrotnie większy: RB = 16,33 (95% CI: 2,28; 156,61), NNT = 2 (95% CI: 2; 2). Analiza prawdopodobieństwa uzyskania SVR w podgrupach chorych

wyróżnionych ze względu na rodzaj niepowodzenia wcześniejszej terapii (nawrót lub częściowa odpowiedź) nie zmieniła wnioskowania wynikającego z analizy głównej.

Dla pozostałych punktów końcowych nie udało się odnaleźć danych dla podgrup odpowiadających populacji refundacyjnej.

Telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia

Do porównawczej analizy efektywności klinicznej telaprewiru w leczeniu chorych na przewlekłe WZW C, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, włączono 2 wysokiej jakości próby z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wobec telaprewiru: *PROVE3* (McHutchison 2010) i *REALIZE* (Zeuzem 2011). W powyższych badaniach lek ten podawano w skojarzeniu z peginterferonem α -2a i rybawiryną (standardowa terapia) w różnych schematach: T12Pbo12PR424 (telaprewir 12 tygodni, terapia dwulekowa do 24 tygodnia), T24PR48 (telaprewir 24 tygodni, terapia dwulekowa do 48 tygodnia) i T24P24 (telaprewir 24 tygodni, peginterferon do 48 tygodnia, bez rybawiryny) (*PROVE3*), jak również: T12Pbo4PR48, liPbo4T12PR48 (*REALIZE*) i porównywano ze standardową terapią (placebo podawane z peg-IFN α -2a i RBV). Postępowanie w grupie T12Pbo4PR48 jest zgodne z zarejestrowanym dawkowaniem dla chorych z odpowiedzią częściową i brakiem odpowiedzi, natomiast w przypadku chorych z nawrotem wirerii w zależności od odpowiedzi należy leczenie przerwać w 24 tygodniu (grupa T12Pbo12PR424), lub kontynuować do 48 tygodnia (grupa T12Pbo4PR48).

Skuteczność kliniczna

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *sustained virologic response*). Był to główny punkt końcowy w ocenianych badaniach, definiowany jako brak wirerii w okresie 24 tygodni po zakończeniu leczenia. Telaprewir, podawany przez 12 tygodni w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną stosowanymi łącznie do 48 tygodnia, znamienne, blisko 4-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w porównaniu do leczenia standardowego (64% vs 17%): RB = 3,86 (98% CI: 2,65; 5,76); $p < 0,001$. Należy leczyć 3 chorych

terapią trójlekową zamiast zastosowania wyłącznie peginterferonu i rybawiryny przez 48 tygodni, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek trwałej odpowiedzi wirusologicznej: NNT = 3 (95% CI: 2; 3).

Analiza pozostałych schematów stosowania telaprewiru potwierdza istotną skuteczność kliniczną tego leku w zwiększaniu prawdopodobieństwa SVR w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano dodatkowych korzyści klinicznych w przypadku wydłużenia stosowania telaprewiru do 24 tygodni (wyniki dla grupy T24PR48 vs kontrola RB = 3,78 [95% CI: 2,37; 6,19]), podobnie jak z wprowadzenia 4-tygodniowej fazy wstępnej (z ang. *lead-in*) terapią dwulekową, jaka wymagana jest w przypadku boceprewiru (liPbo4T12PR48 vs kontrola: RB = 3,98 [95% CI: 2,74; 5,93]). Natomiast wyłączenie ze schematu leczenia rybawiryny znamienne zmniejsza skuteczność kliniczną takiego postępowania w odniesieniu do terapii trójlekowej, niemniej porównanie *versus* grupa kontrolna nadal daje istotne statystycznie, choć graniczne wyniki: RB = 1,73 (95% CI: 1,00; 3,03).

Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejszą odpowiedź na leczenie wskazuje na istotną skuteczność kliniczną telaprewiru (podawanego przez 12 tygodni w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną stosowanymi łącznie do 48 tygodnia, w porównaniu do kontroli) zarówno wśród chorych z nawrotem wirerii (83% vs 24%; RB = 3,55 [95% CI: 2,38; 5,58]; NNT = 2 [95% CI: 2; 3]; $p < 0,001$), jak również z częściową odpowiedzią na leczenie (59% vs 15%; RB = 3,99 [95% CI: 1,74; 10,24]; NNT = 3 [95% CI: 2; 5]; $p < 0,001$), oraz całkowitym brakiem odpowiedzi (29% vs 5%; RB = 5,40 [95% CI: 1,56; 20,25]; NNT = 5 [95% CI: 3; 12]; $p < 0,001$). W przypadku chorych z nawrotem podobną wielkość efektu klinicznego obserwowano w grupie stosującej telaprewir przez 12 tygodni i następnie terapię dwulekową łącznie do 24 tygodnia (badanie *PROVE3*). W badaniu tym wykazano również skuteczność kliniczną telaprewiru bez względu na stopień zaawansowania włóknienia wątroby lub wyjściową wiramię. Wnioski te potwierdzono również w badaniu *REALIZE*, analizując łącznie grupę chorych z włóknieniem przeszłowym lub marskością wątroby odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u pacjentów leczonych telaprewirem (58%) w porów-

naniu do kontroli (10%): RB = 5,74 (95% CI: 2,80; 12,44), NNT = 3 (95% CI: 2; 3). Autorzy tego badania stwierdzają, że wyjściowa wiremia nie była czynnikiem prognostycznym uzyskania SVR u chorych otrzymujących telaprewir, natomiast obecność zaawansowanego włóknienia wątroby miała negatywny wpływ na częstość uzyskiwania SVR w podgrupie z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej, lub odpowiedzią częściową na wcześniejsze leczenie; natomiast efekt ten nie był widoczny u chorych z nawrotem choroby

Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR, z ang. rapid virologic response). Stosowanie telaprewiru w znaczący sposób zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania RVR u chorych otrzymujących równoległe standardowe leczenie w porównaniu do pacjentów, którzy przyjmowali wyłącznie standardową terapię. W grupie najbardziej zbliżonej do zalecanego schematu w porównaniu do kontroli (badanie *REALIZE*) istotnie więcej chorych uzyskiwało RVR (57% vs 2,3%), RB = 25,14 (95% CI: 8,79; 73,95), NNT = 2 (95% CI: 2; 3). W badaniu *PROVE3* korzyść względna dla porównań poszczególnych schematów terapeutycznych z telaprewirem: T12Pbo12PR24, T24PR48 i T24P24 vs kontrola wyniosła odpowiednio: RB = 139,78 (95% CI: 15,04; 1341,37), NNT = 2 (95% CI: 2; 2); RB = 114 (95% CI: 12,24; 1095,42), NNT = 3 (95% CI: 2; 3) i RB = 107,83 (95% CI: 11,57; 1036,63), NNT = 3 (95% CI: 2; 3). Powyższe wnioski potwierdzają wyniki analiz przeprowadzonych w badaniu *REALIZE* w podgrupach chorych z nawrotem wiremii, częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie, w których całkowity okres leczenia wynosił 48 tygodni, odpowiednio: RB = 23,68 (95% CI: 6,86; 86,25), NNT = 2 (95% CI: 2; 2); RB = 36,11 (95% CI: 4,26; 346,83), NNT = 2 (95% CI: 2; 2) i RB = 9,76 (95% CI: 1,83; 56,61), NNT = 5 (95% CI: 3; 10).

Odpowiedź wirusologiczna na koniec leczenia (ETR, z ang. end of treatment response). Ten punkt końcowy oceniano w badaniu *PROVE3*, prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było znamienne wyższe w grupie T12Pbo12PR24 niż w kontroli: RR = 2,54 (95% CI: 1,90; 3,46), NNT = 3 (95% CI: 2; 3). Wyniki w pozostałych dwóch grupach o innym dawkowaniu telaprewiru potwierdzają te wnioski.

Przełom wirusologiczny. Ten punkt końcowy oceniano w badaniu *PROVE3*, ryzyko jego wystąpienia było znamienne większe w grupach z telaprewirem w porównaniu do kontroli, w przypadku grupy T12Pbo12PR24 vs kontrola wyniki wyniosły RR = 4,96 (95% CI: 1,59; 15,72), NNH = 10 (95% CI: 6; 27).

Nawrót wiremii. W przypadku badania *REALIZE* przedstawiono wyniki dotyczące nawrotu choroby w 72. tygodniu badania, w podgrupach wyróżnionych pod względem rodzaju niepowodzenia wcześniejszej terapii. Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu w grupach T12PboPR48 lub liPbo4T12PR48 w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosło odpowiednio RR = 0,11 (95% CI: 0,06; 0,21), NNT = 2 (95% CI: 2; 3) i RR = 0,10 (95% CI: 0,05; 0,19), NNT = 2 (95% CI: 2; 3). W badaniu *PROVE3* zaobserwowano, że stosowanie telaprewiru w skojarzeniu ze standardową terapią (w schemacie T12Pbo12PR24 i T24PR48) w znamienne sposób zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotu, w porównaniu do grupy leczenia standardowego, odpowiednio RR = 0,56 (95% CI: 0,36; 0,90), NNT = 5 (95% CI: 3; 27) i RR = 0,25 (95% CI: 0,13; 0,47), NNT = 3 (95% CI: 2; 5).

Niepowodzenie wirusologiczne (z ang. virologic failure). W badaniu *PROVE3* za niepowodzenie wirusologiczne uznawano wystąpienie jednej z reguł przerywania leczenia, odsetek takich chorych był statystycznie istotnie mniejszy w grupach z telaprewirem i standardową terapią (T12Pbo12PR24, T24PR48, T24P4) w porównaniu z grupą kontrolną bez tego leku (Pbo24PR48), odpowiednio RR = 0,25 (95% CI: 0,16; 0,39), NNT = 3 (95% CI: 2; 4); RR = 0,39 (95% CI: 0,27; 0,56), NNT = 3 (95% CI: 3; 5) i RR = 0,63 (95% CI: 0,47; 0,83), NNT = 5 (95% CI: 3; 12). Niepowodzenie wirusologiczne w badaniu *REALIZE* definiowano jako wystąpienie przełomu wirusologicznego lub spełnienie kryteriów przerywania leczenia. Dodanie telaprewiru do standardowej terapii istotnie zmniejsza częstość występowania niepowodzenia wirusologicznego u chorych w obu grupach z ocenianą interwencją, zarówno z nawrotem, jak również z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie. Ocena łącznej populacji dla porównania grupy T12Pbo4PR48 vs kontrola dała znamienne staty-

stycznie wyniki: RR = 0,38 (95% CI: 0,28; 0,51), NNT = 4 (95% CI: 3; 5).

Bezpieczeństwo

Przedwczesne zakończenie leczenia bez względu na przyczynę. Na podstawie wyników badań *PROVE3* i *REALIZE* można wnioskować, że stosowanie telaprewiru w skojarzeniu ze standardową terapią w porównaniu do leczenia standardowego wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem przedwczesnego zakończenia leczenia z jakiegokolwiek przyczyny – oszacowane ryzyko względne dla tego porównania wyniosło 0,46 (95% CI: 0,30; 0,71), NNT = 4 (2; 22728), $p = 0,0005$.

Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych. Z powodu działań niepożądanych leczenie ogółem (badanie *PROVE3*) przerywano znamienne częściej w grupach z telaprewirem niż w grupie kontrolnej jedynie w przypadku schematu leczenia, gdzie telaprewir w schemacie trójlekowym podawano przez 24 tygodnie: RR = 5,85 (95% CI: 2,45; 12,48), NNH = 5 (95% CI: 4; 8). W przypadku schematu najbardziej zbliżonego do zalecanego (T12Pbo12PR24) nie odnotowano znamienych statystycznie różnic wobec grupy kontrolnej. W badaniu *REALIZE* odnotowano znamienne wyższe ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia podczas terapii telaprewirem vs placebo: w grupie najbardziej zbliżonej do zalecanego schematu (T12Pbo4PR48) ryzyko to było niemal pięciokrotnie wyższe – RR = 4,84 (95% CI: 1,86; 12,85); NNH = 9 (95% CI: 6; 17), wynik był znamieny statystycznie.

Zgony. W żadnym z badań nie odnotowano zgonów.

Poważne, ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane ogółem. Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania poważnych i ciężkich AEs oraz jakiegokolwiek działań niepożądanych u chorych otrzymujących terapię standardową lub takie samo leczenie w skojarzeniu z telaprewirem (*PROVE3*, *REALIZE*). Jedynie w badaniu *PROVE3* w przypadku porównania grupy T24PR48 (w której telaprewir podawano przez 24 tygodnie, schemat niezalecany) z grupą kontrolną (Pbo24PR48) wykazało około 2-krotnie większe

ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, RR = 2,10 (95% CI: 1,16; 3,84), NNH = 9 (95% CI: 5; 39).

Poszczególne działania niepożądane. Niezależnie od stosowanego schematu terapii, leczenie telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną było dobrze tolerowane – w większości przypadków obserwowanych działań niepożądanych nie obserwowano różnic w bezpieczeństwie w porównaniu do leczenia kontrolnego. W wyniku przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że częstość występowania zaburzeń skórnych takich jak świąd i wysypka istotnie zwiększa się w grupach z telaprewirem w porównaniu ze standardową terapią, odpowiednio RR = 2,00 (95% CI: 1,54; 2,59), NNH = 5 (95% CI: 4; 7); RR = 2,18 (95% CI: 1,65; 2,89), NNH = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$ dla obu porównań. Również ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w postaci biegunki i żylaków odbytu było statystycznie istotnie większe w grupach z telaprewirem (podawanych według schematu T12PboPR24 lub T12Pbo4PR48) w porównaniu do grupy kontrolnej. Obliczone ryzyko względne ich wystąpienia wyniosły odpowiednio RR = 1,75 (95% CI: 1,25; 2,44), NNH = 9 (95% CI: 6; 20), $p = 0,001$ oraz RR = 2,76 (95% CI: 1,52; 4,99), NNH = 12 (95% CI: 8; 20), $p = 0,0008$. Zaobserwowano natomiast, że podawanie chorym telaprewiru prawdopodobieństwo wystąpienia depresji w porównaniu do kontroli, RR = 0,65 (95% CI: 0,42; 1,00), jednakże wynik był na granicy istotności statystycznej, $p = 0,0477$. Oszacowane w wyniku przeprowadzonych metaanaliz ryzyka względne wystąpienia pozostałych działań niepożądanych nie okazały się istotne statystycznie.

Parametry hematologiczne. Wykazano ponad dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia niedokrwistości u chorych z grup z telaprewirem w porównaniu do kontroli bez tego leku – oszacowane w wyniku metaanalizy RR wyniosło 2,30 (95% CI: 1,58; 3,34), NNH = 7 (95% CI: 5; 10), a wynik był istotny statystycznie ($p < 0,0001$). Natomiast w przypadku neutropenii i leukopenii nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania tych działań niepożądanych pomiędzy grupami z telaprewirem w porównaniu do kontroli (badanie *REALIZE*).

Telaprewir – badania bez randomizacji

Odnaleziono dwa badania bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniające efektywność telaprewiru u chorych z HCV-1 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – *Hayashi 2011* i *Muir 2011*.

Skuteczność kliniczna

W próbie *Hayashi 2011* odsetki chorych uzyskujących trwałą odpowiedź na leczenie wynosiły 88,1% w podgrupie chorych z nawrotem wiremii oraz 34,4% wśród chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. Z kolei w badaniu *Muir 2011* łącznie trwałą odpowiedź na leczenie uzyskało 59% chorych – największe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR obserwowano w podgrupie chorych z nawrotem wiremii (97%), mniejsze dla pacjentów z przełomem wirusologicznym oraz częściową odpowiedzią podczas wcześniejszej terapii (odpowiednio 75% i 55%), a najmniejszy w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie (37%).

Szybką odpowiedź na leczenie stwierdzono u 71,9% pacjentów bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie i u 87,2% chorych z nawrotem wiremii z badania *Hayashi 2011*. W próbie *Muir 2011* natomiast częstość występowania szybkiej odpowiedzi na leczenie wynosiła 68%. W analizie w podgrupach wykazano, że odsetek chorych z RVR był podobny u chorych z nawrotem wiremii i przełomem wirusologicznym oraz częściową odpowiedzią na leczenie (86-93%), natomiast był w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie wynosił 41%. W badaniu *Hayashi 2011* odpowiedź na końcu leczenia stwierdzono u 94,5% i 59,4% chorych, odpowiednio w podgrupie z nawrotem wiremii i bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. Z kolei w próbie *Muir 2011* w całej populacji badania odsetek ten wynosił 71% – w podgrupie pacjentów z nawrotem wiremii w czasie poprzedniej terapii wyniósł 100%, dla chorych z częściową odpowiedzią lub przełomem wirusologicznym mieścił się w zakresie 75-59%, a dla chorych z brakiem odpowiedzi podczas poprzedniej terapii osiągnął poziom 49%.

Przełom wirusologiczny autorzy badania *Hayashi 2011* stwierdzili u 18,8% chorych z podgrupy bez odpowiedzi i u 0,9% pacjentów z nawrotem wiremii

podczas wcześniejszej terapii. W badaniu *Muir 2011* w kolejnych tygodniach leczenia (4., 8., 12. i 24.) przełom wirusologiczny obserwowano u odpowiednio 3%, 4%, 6% i 10% chorych. W badaniu *Hayashi 2011* częstość nawrotów wiremii wynosiła 40,6% i 7,3%, odpowiednio w podgrupie chorych bez odpowiedzi i nawrotem wiremii podczas poprzedniego leczenia. Z kolei w próbie *Muir 2011* w całkowitej populacji badania nawrót wiremii stwierdzono u 16% chorych. Odsetek chorych bez odpowiedzi na terapię trójlekową w próbie *Hayashi 2011* wyniósł 6,3% w grupie chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie oraz 0,9% w grupie pacjentów z nawrotem wiremii podczas poprzedniej terapii.

Bezpieczeństwo

W badaniu *Hayashi 2011* podano, że większość obserwowanych działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany oraz, że działania niepożądane odnotowywane w podgrupach chorych z nawrotem wiremii i bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie były podobne. Z kolei w próbie *Muir 2011* stwierdzono, że profil bezpieczeństwa był podobny do tego, obserwowanego podczas wcześniejszych badań II fazy z wykorzystaniem telaprewiru. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w populacji całkowitej próby *Hayashi 2011* były: niedokrwistość (90,8%), gorączka (85,1%) i leukopenia (74,5%), a w badaniu *Muir 2011* zmęczenie (44%), świąd (38%) oraz wysypka i ból głowy (dla obu 32%). Tylko w badaniu *Hayashi 2011* odnotowano przypadek zgonu, spowodowanego zatorowością płucną. Zgon ten nastąpił w podgrupie chorych z nawrotem wiremii i z dużym lub umiarkowanym prawdopodobieństwem został on uznany za związany odpowiednio z terapią peg-IFN i RBV lub telaprewirem. W badaniu *Hayashi 2011* podano, że odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi wynosił 11,3%, a w próbie *Muir 2011* oceniana częstość ciężkich działań niepożądanych ukształtowała się na poziomie 17%. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 16,3% i 9% chorych, odpowiednio w badaniach *Hayashi 2011* i *Muir 2011*.

Telaprewir – populacja mieszana

Odnaleziono dwa badania bez randomizacji oceniające efektywność telaprewiru w populacji mieszanej, czyli wśród chorych z WZW C genotyp 1 wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu poprzedniej terapii (podgrupa z nawrotem wirerii i podgrupa bez odpowiedzi) – *Chayama 2011* i *Suzuki 2011*.

Skuteczność kliniczna

W obydwu badaniach obserwacyjnych włączonych do dodatkowej oceny skuteczności telaprewiru odsetek chorych uzyskujących SVR był podobny i wyniósł odpowiednio 73% oraz 71%. Analiza w podgrupach przeprowadzona przez autorów publikacji *Chayama 2011* wskazuje, że najwyższą skuteczność osiągnięto w populacji pacjentów z nawrotem wirerii po wcześniejszej terapii (93%), natomiast w podgrupie chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie SVR uzyskano u 32% leczonych. Przełom wirusologiczny autorzy badania *Chayama 2011* stwierdzili u 3 chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (12,0%) oraz u jednego z nawrotem wirerii (2,3%). Nawrót wirerii w badaniu *Chayama 2011* odnotowano u 4,5% chorych po wcześniejszym nawrocie wirerii oraz 48% pacjentów bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (*Chayama 2011*). Jedynymi pacjentami bez odpowiedzi na terapię trójlekową w badaniu *Chayama 2011* byli chorzy z podgrupy bez odpowiedzi również na wcześniejsze leczenie (8% chorych).

Bezpieczeństwo

Wyniki badań *Suzuki 2011* oraz *Chayama 2011* wskazują, że u wszystkich chorych otrzymujących terapię telaprewirem z interferonem oraz rybawiryną występuje obniżenie stężenia hemoglobiny. Autorzy próby *Suzuki 2011* zaobserwowali spadek hemoglobiny poniżej poziomu 11 g/dl u 27 (44%), natomiast poniżej 8,5 g/dl u 13 (21%) chorych. Podawanie telaprewiru przerwano u 15 (25%) spośród 61 pacjentów.

Boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia

Efektywność kliniczną stosowania boceprewiru w leczeniu chorych z WZW C, po niepowodzeniu

wcześniejszej terapii, oceniano na podstawie jednego odnalezionego badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, *RESPOND-2 (Bacon 2011)*, o wysokiej jakości. Populacja włączona do badania powinna mieć udokumentowaną odpowiedź na wcześniejsze, co najmniej 12-tygodniowe leczenie interferonem, zatem nie objęła chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej. Analizowano dwa schematy leczenia boceprewirem w skojarzeniu z peginterferonem α -2b i rybawiryną: PR4/PRB32 (RGT – długość leczenia zależna od odpowiedzi, łączny czas trwania terapii 36 lub 48 tygodni) i PR4/PRB44 (ustalony czas leczenia łącznie do 48 tygodnia), które porównywano ze standardową terapią stosowaną według schematu: PR4/PboPR44 (grupa kontrolna). We wszystkich grupach obecna była 4-tygodniowa faza wstępna (PR4), w trakcie której chorym podawano wyłącznie peginterferon α -2b i rybawirynę. Żadna z grup nie odpowiadała w pełni obecnie zarejestrowanemu dawkowaniu w ChPL.

Skuteczność kliniczna

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR). Boceprewir w schemacie niezależnym od odpowiedzi znamienne, około 3-krotnie, zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w porównaniu do grypy kontrolnej (66% vs 21%), RB = 3,13 (95% CI: 2,08; 4,91), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,001$. W leczenia zależnym od odpowiedzi (RGT) wartości te wynoszą: (59% vs 21%), RB = 2,76 (95% CI: 1,82; 4,35), NNH = 3 (95% CI: 3; 5), $p < 0,001$. Analiza przeprowadzona w obrębie populacji mITT (chorzy, którzy ukończyli 4-tygodniową fazę wstępną oraz otrzymali przynajmniej jedną dawkę boceprewiru lub placebo) potwierdziła wyniki analizy głównej (ITT). Korzyść względna dla powyższych porównań wyniosła odpowiednio RB = 3,07 (95% CI: 2,04; 4,81), NNT = 3 (95% CI: 2; 4) oraz RB = 2,79 (95% CI: 1,85; 4,40), NNH = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,001$ dla obu porównań.

W podgrupie chorych z nawrotem wirerii po wcześniejszym leczeniu boceprewir zwiększał istotnie prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w porównaniu do kontroli, grupa PR4/PRB32 RGT (69% vs 29%), RB = 2,33 (95% CI: 1,55; 3,72), NNT = 3 (95% CI: 2; 5); grupa PR4/PRB44 (75% vs 29%), RR = 2,54 (95% CI: 1,70; 4,04); NNT = 3 (95%

CI: 2; 4). Natomiast wśród pacjentów z odpowiednią częściową wartością te wyniosły odpowiednio (40% vs 7%), RB = 5,85 (95% CI: 1,75; 21,71), NNT = 3 (95% CI: 3; 7); oraz (52% vs 7%), RB = 7,50 (95% CI: 2,28; 27,54), NNT = 3 (95% CI: 2; 4).

Bez względu na wyjściowe stężenie RNA HCV, prawdopodobieństwo wystąpienia SVR było statystycznie znamienne większe w grupach stosujących boceprewir, niż w kontroli bez tego leku. Wśród chorych z marskością wątroby istotne wyniki odnotowano tylko pomiędzy grupą PR4/PRB44, a kontrolą: 77% vs 0%, RB = 16,33 (2,28; 156,61), NNT = 2 (2; 2).

Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, z ang. *early virologic response*). Ten punkt końcowy zdefiniowano jako niewykrywalne stężenie RNA HCV w 8. tygodniu leczenia (czyli 4 tygodnie po włączeniu boceprewiru). Prawdopodobieństwo uzyskania EVR było statystycznie istotnie większe w grupie chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią (dla obu grup, PR4/PRB32 i PR4/PRB44) w porównaniu z grupą otrzymującą terapię standardową, odpowiednio RB = 5,22 (95% CI: 2,63; 10,80), NNT = 3 (95% CI: 3; 4) i RB = 5,96 (95% CI: 3,02; 12,29), NNT 3 (95% CI: 2; 4).

Odpowiedź wirusologiczna na koniec leczenia (ETR, z ang. *end of treatment response*). Odsetek chorych, u których nie stwierdzono obecności RNA HCV na końcu okresu leczenia był znamienne większy w obu grupach z boceprewirem niż w grupie bez tego leku. Korzyść względna dla porównania grup PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44 wyniosła RB = 2,46 (95% CI: 1,81; 3,51), NNT = 3 (95% CI: 2; 4).

Przełom wirusologiczny lub niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia. Nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania przełomu wirusologicznego lub niecałkowitej odpowiedzi wirusologicznej z efektem odbicia (z ang. *rebound*) w obu ocenianych schematach terapeutycznych z boceprewirem w porównaniu z terapią standardową.

Nawrót wirerii. Różnice w odsetku pacjentów, u których wystąpił nawrót wirerii były istotnie jedynie dla porównania PR4/PRB44 vs kontrola –

RR = 0,36 (95% CI: 0,18; 0,78), NNT = 5 (95% CI: 3; 25).

Bezpieczeństwo

Zgony. Nie stwierdzono przypadków zgonu w grupie chorych otrzymujących leczenie boceprewirem w grupach PR4/PRB44 i kontroli. Natomiast w grupie, w której prowadzono terapię zależną od odpowiedzi (PR4/PRB32 RGT) raportowano jeden przypadek samobójstwa (18 tygodni po zakończeniu podawania leków), ale nie został on uznany za związany z leczeniem.

Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych. Schemat leczenia z 4-tygodniową fazą wstępną i 44-tygodniowym okresem trójlekowej terapii wiązał się z istotnym, około 5-krotnie większym, ryzykiem zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, w porównaniu ze standardową terapią: RR = 4,97 (95% CI: 1,35; 18,94), NNH = 11 (95% CI: 7; 36). $p < 0,02$. W przypadku porównania grupy PR4/PboPR32 RGT vs kontrola wyniki były statystycznie nieznamienne.

Zakończenie leczenia z powodu kryteriów przerwania leczenia (z ang. *stopping rules*). Oba oceniane schematy leczenia z udziałem boceprewiru (PR4/PRB32 i PR4/PRB44) w porównaniu z kontrolą powodowały znamiennej redukcję ryzyka zastosowania kryterium przerwania leczenia w 12. tygodniu badania, odpowiednio RR = 0,36 (95% CI: 0,26; 0,51), NNH = 3 (95% CI: 2; 4) oraz RR = 0,29 (95% CI: 0,20; 0,42), NNH = 3 (95% CI: 2; 4).

Działania niepożądane zagrażające życiu. Odsetek chorych, u których odnotowano działania niepożądane zagrażające życiu wyniósł 2-3% w grupach z boceprewirem, podczas gdy w grupie kontrolnej nie stwierdzono żadnego takich przypadków. Różnice nie były znamienne statystycznie.

Poważne działania niepożądane. Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych w grupach z boceprewirem (PR4/PRB32 i PR4/PRB44) było odpowiednio 2- i 3-krotnie większe w porównaniu z grupą kontrolną, jednakże obliczone różnice były istotne statystycznie tylko dla porównania PR4/PRB44 vs kontrola – ryzyko względne wyniosło 2,86 (95% CI: 1,09; 7,75), NNH = 11 (95% CI: 7; 103), $p = 0,03$.

Działania niepożądane ogółem. Prawie u wszystkich chorych, niezależnie od ocenianej grupy, raportowano przynajmniej jedno działanie niepożądane (96-100%). Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było istotnie większe w grupie PR4/PRB44 w porównaniu do kontroli (PR4/PboPR44), RR = 1,039 (95% CI: 1,003; 1,114), NNH = 27 (95% CI: 10; 78), p = 0,04.

Niedokrwistość. Niedokrwistość (1 stopnia., stężenie hemoglobiny [Hb] w zakresie od $\geq 9,5$ do < 11 g/dl) była jednym z częstych działań niepożądanych, odnotowanych u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie. Leczenie boceprewirem, niezależnie od schematu (PR4/PRB32 lub PR4/PRB44), powodowało znamienne większe (ponad 2-krotnie) ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego względem standardowej terapii stosowanej w grupie PR4/PboPR44, odpowiednio RR = 2,16 (95% CI: 1,38; 3,51), NNH = 5 (95% CI: 3; 10) i RR = 2,30 (95% CI: 1,47; 3,72), NNH = 5 (95% CI: 3; 8), p < 0,001 dla obu porównań. Ponadto większej częstości występowania niedokrwistości w terapii boceprewirem towarzyszyło większe, o około 2 razy w porównaniu z kontrolą, prawdopodobieństwo zastosowania erytropoetyny, RR = 1,92 (95% CI: 1,24; 3,08), NNH = 6 (95% CI: 4; 15), p = 0,003 i RR = 2,16 (95% CI: 1,41; 3,45), NNH = 5 (95% CI: 3; 9), p < 0,001. Również częstość przeprowadzonych przetoczeń krwi była większa w grupach chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią niż w grupie ze standardową terapią, jednakże istotne statystycznie różnice odnotowano dla porównania PR4/PRB44 vs PR/PboPR44, RR = 14,46 (95% CI: 1,53; 141,90), NNH = 12 (95% CI: 8; 26), p = 0,006. W przypadku niedokrwistości 2. stopnia (stężenie Hb w zakresie od $\geq 8,0$ do $< 9,5$ g/dl) wykazano istotnie większe ryzyko jej wystąpienia w grupach z boceprewirem (niezależnie od schematu podawania) w porównaniu do kontroli, RR = 2,30 (95% CI: 1,22; 4,51), NNH = 7 (95% CI: 5; 28) i RR = 2,26 (95% CI: 1,20; 4,43), NNH = 8 (95% CI: 5; 28) odpowiednio dla porównania PR4/PRB32 i PR4/PRB44 vs kontrola, p = 0,01 dla obu porównań.

Z kolei niedokrwistość 3. stopnia, rozumiana jako stężenie Hb $\geq 6,5$ i $< 8,0$ g/dl, raportowano częściej w grupach z boceprewirem niż w kontroli (ryzyko kilkukrotnie większe), ale autorzy badania podali,

że oszacowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, p = 0,67 i p = 0,07 odpowiednio dla porównania PR4/PRB32 i PR4/PRB44 vs kontrola. Stosowanie boceprewiru nie wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia niedokrwistości 4. stopnia (zmniejszenie stężenia hemoglobiny $< 6,5$ g/dl), w porównaniu z grupą kontrolną, p = 0,99 dla obydwu porównań.

Neutropenia. Zmniejszenie liczby neutrofilów 3. stopnia (od $\geq 500/\text{mm}^3$ do $< 750/\text{mm}^3$) było częściej stwierdzane w obu grupach z boceprewirem niż w grupie kontrolnej, ale znamienne wyniki odnotowano dla porównania PR4/PRB44 vs kontrola, p = 0,03 (dla PR4/PRB32 vs kontrola p = 0,06). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi schematami w przypadku neutropenii 4 stopnia.

Działania niepożądane związane z poszczególnymi układami i narządami. Ryzyko suchości skóry było około 3-krotnie większe w grupach PR4/PRB32 i PR4/PRB44 wobec kontroli, odpowiednio RR = 2,80 (95% CI: 1,28; 6,33), NNH = 8 (95% CI: 5; 26), p = 0,009 i RR = 2,98 (95% CI: 1,37; 6,72), NNH = 7 (95% CI: 5; 19), p = 0,004. Z kolei ryzyko względne wystąpienia wysypki obliczone dla powyższych porównań wyniosło odpowiednio RR = 3,33 (95% CI: 1,29; 8,95), NNH = 9 (95% CI: 6; 32), p = 0,01 i RR = 2,73 (95% CI: 1,04; 7,44), NNH = 12 (95% CI: 7; 253), p = 0,05. Największe różnice między ocenianymi grupami odnotowano pod względem narażenia na wystąpienie zaburzeń smaku, które było prawie 4-krotnie większe u chorych otrzymujących boceprewir w skojarzeniu ze standardową terapią niż u pacjentów otrzymujących wyłącznie standardową terapię. Różnice były obserwowane zarówno w przypadku porównania schematu leczenia zależnym od odpowiedzi wirusologicznej w grupie PR4/PRB32, jak również w grupie z ustalonym czasem leczenia PR4/PRB44 vs kontrola, odpowiednio RR = 3,79 (95% CI: 2,07; 7,22), NNH = 4 (95% CI: 3; 5) i RR = 3,98 (95% CI: 2,17; 7,57), NNH = 3 (95% CI: 3; 5), p < 0,001 dla obu porównań.

Telaprewir vs boceprewir – porównanie pośrednie



[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

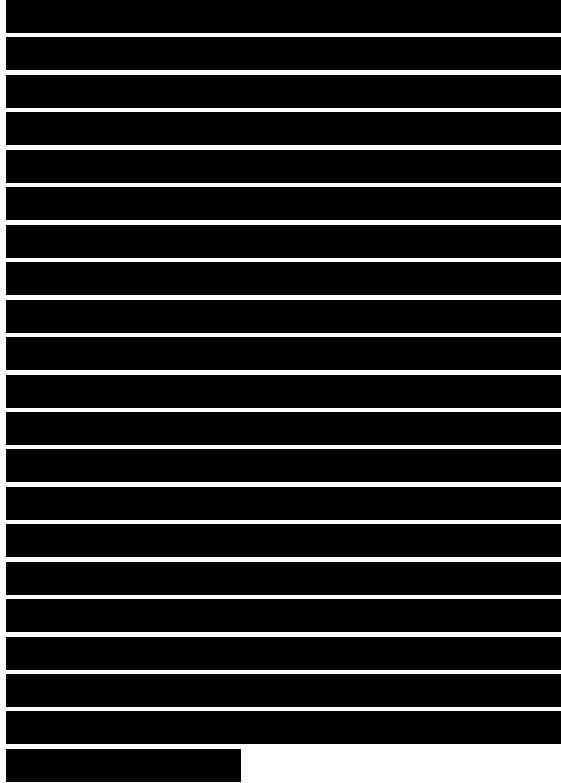
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

Telaprewir, innowacyjny inhibitor proteazy serynowej NS3.4A, będącej enzymem kluczowym dla replikacji wirusa HCV, stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, jest znamienne skuteczniejszy od obecnie stosowanej terapii standardowej w leczeniu genotypu 1 przewlekłego WZW C, u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, łącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie. Telaprewir w schemacie trójlekowym znamienne, blisko 4-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu do obecnego standardu leczenia. Wnioskowanie na temat skuteczności

tego leku pochodzi z wysokiej jakości prób klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Jego zastosowanie wiąże się charakterystycznymi działaniami niepożądanymi, obejmującymi objawy skórne (świąd, wysypkę), niedokrwistość, oraz objawy ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności).



W przypadku populacji refundacyjnej (ograniczonej na stopień zwłóknienia wątroby) wyniki potwierdzają wnioski płynące z populacji ogólnej. Analiza w tych podgrupach ma pewne ograniczenia metodologiczne, ale można stwierdzić, że skuteczność telaprewiru będzie zbliżona do populacji ogólnej, gdzie została wiarygodnie udowodniona.

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1 Definiowanie problemu zdrowotnego

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania telaprewiru (Incivo®) w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego WZW typu C, wywołanego genotypem 1, z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u dorosłych chorych, którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie, w ramach uzgodnionego programu lekowego.

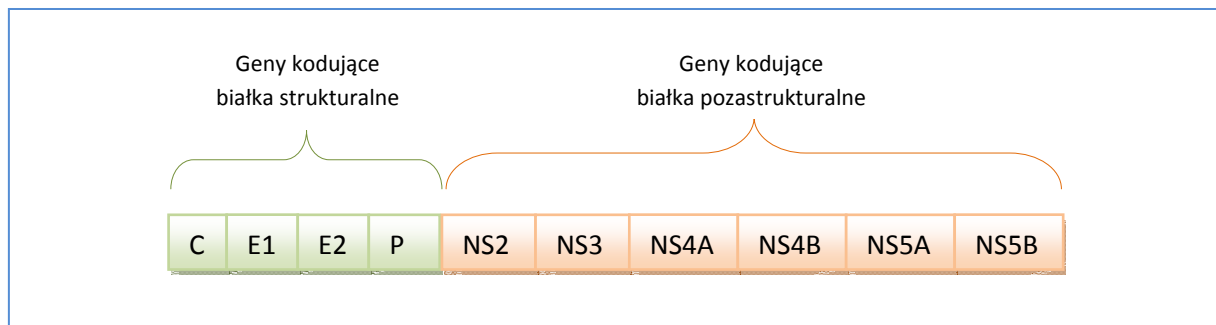
1.2 Opis problemu zdrowotnego

1.2.1 Wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B17.1, B18.2)

1.2.1.1 Wirus HCV

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

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



Genotyp wirusa warunkuje odpowiedź na leki przeciwwirusowe oraz może wpływać na rodzaj zmian rozwijających się w poszczególnych narządach. Przykładowo istnieje zależność pomiędzy typem 3 wirusa a rozwojem stłuszczenia wątroby (Juszczak 2011).

1.2.1.2 Drogi szerzenia zakażenia

Człowiek jest jedynym rezerwuarem HCV. Do zakażenia wirusem dochodzi poprzez kontakt z krwią chorego, pochodzącymi z niej produktami krwiopochodnymi, kontakty seksualne, jak również tak zwaną drogą wertykalną. Jeżeli droga zakażenia nie jest znana, mówi się o tzw. „zakażeniu sporadycznym”. Zakaźna jest przede wszystkim krew, w mniejszym stopniu inne tkanki i płyny ustrojowe. Jeden mililitr krwi chorego na przewlekłe WZW C zawiera od 10^5 do 10^7 cząstek wirusa. Duży odsetek zakażeń, 57 do 90%, występuje wśród narkomanów przyjmujących środki odurzające drogą dożylną. Kolejną grupę wysokiego ryzyka stanowią chorzy na hemofilię – szacuje się, że 50 do 90% tych pacjentów jest nosicielami HCV. Wśród pacjentów hemodializowanych odsetek zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C wynosi 30% do 60% (Juszczak 2011). W kwestii zakażeń wertykalnych nadal pozostaje wiele niewyjaśnionych kwestii. Mechanizm przeniesienia infekcji z matki na dziecko nie został dokładnie opisany, nie jest znany moment, w którym do niego dochodzi, ani żadne sposoby ochrony dziecka przed zakażeniem HCV (Czepiel 2008).

1.2.1.3 Profilaktyka zakażeń

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

Profilaktyka zakażeń wirusem HCV obejmuje przede wszystkim restrykcyjne przestrzeganie przepisów sanitarnych, w tym odpowiednie techniki sterylizacji sprzętu medycznego. Poza placówkami medycznymi istotną rolę odgrywa promowanie w społeczeństwie odpowiednich zachowań, jak unikanie ekspozycji na materiał potencjalnie zakaźny oraz redukcja liczby ryzykownych zachowań, mogących prowadzić do infekcji (*ECDC 2010a, ECDC 2010b, Juszczyk 2011*).

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

1.2.2 Epidemiologia

Szacunki WHO mówią, że na świecie wirusem zapalenia wątroby typu C zakażonych jest 170 milionów osób, natomiast chorobowość z tego powodu dotyczy 3% populacji ogólnej. Częstość występowania przewlekłego WZW C zależy od regionu geograficznego. Według ECDC (z ang. *European Center of Disease Control*), w roku 2007 na terenie Europy odnotowano średnio 6,9 przypadku zakażenia HCV na 100 000 osób. Współczynnik ilości zgłoszonych przypadków wzrósł od roku 1995 o 2,4 przypadku na 100 000 osób (*ECDC 2010a*).

Polskie dane epidemiologiczne za lata 2008 oraz 2009, dostępne w rejestrach Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny, określają roczną zapadalność na WZW C odpowiednio na poziomie 6,17 oraz 5,08 przypadku na 100 tysięcy osób (*PZH 2010*). W roku 2009 najwyższa zapadalność dotyczyła osób w wieku 55-59 lat, sięgając średnio 8,56 przypadku na 100 tysięcy osób. Biorąc pod uwagę zróżnicowanie zapadalności ze względu na region kraju, najwyższe współczynniki odnotowano w województwie łódzkim, 10,21 na 100 tysięcy, natomiast najniższe w województwie małopolskim, średnio 0,91 przypadku na 100 tysięcy osób (*PZH 2010*). NIZP-PZH posługuje się ścisłą definicją wirusowego zapalenia wątroby, przedstawioną w 2009 roku. Według niej przypadek potwierdzony WZW C stanowi osoba spełniająca co najmniej jedno z następujących kryteriów laboratoryjnych (*PZH 2011*):

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

Wcześniej stosowana definicja z roku 2005, za przypadek potwierdzony uważała jedynie przypadki objawowe, potwierdzone laboratoryjnie (*PZH 2011*).

Koinfekcja HCV oraz HIV

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

Koinfekcja HCV oraz HBV

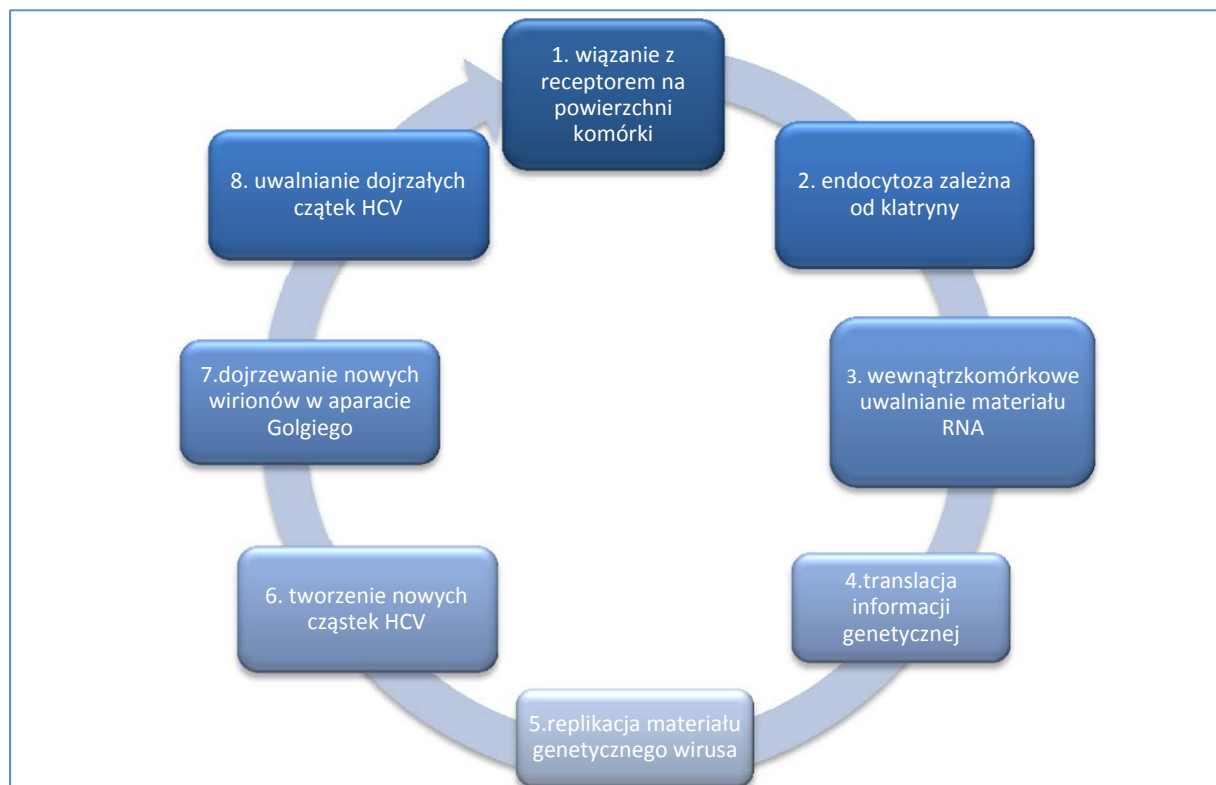
Analogicznie do zakażenia HIV, możliwe jest również współwystępowanie infekcji HCV oraz wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV – z ang. *hepatitis B virus*). Meldunki epidemiologiczne PIZP-PZH wskazują, że łączne zakażenie wirusami zapalenia wątroby B oraz C wykryto w roku 2008 u 38 osób, natomiast w roku 2009, u 40 chorych (*PZH 2010*).

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

1.2.3 Przebieg kliniczny zakażenia HCV oraz jego powikłania

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C prowadzi do rozwoju szeregu powikłań, takich jak marskość wątroby z jej następstwami oraz rak wątrobowokomórkowy. Szacuje się, że po 20-25 latach trwania choroby marskość wątroby rozwija się u 5-20% pacjentów (*Juszczik 2011*)(p. niżej).

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

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

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

1.2.3.1 Powikłania przewlekłego zakażenia HCV

1.2.3.1.1 Marskość wątroby

Marskość wątroby jest stanem, w którym postępujący proces zapalny doprowadził do przebudowy histologicznej oraz utraty czynnego miąższu wątroby (*Juszczuk 2011*). Szacuje się, że ryzyko rozwoju tego ciężkiego powikłania, w zależności od przebiegu choroby, waha się od 10% w przeciągu 10 lat łagodnej infekcji do 100%, jeżeli rozwija się ciężka postać zakażenia HCV. Istnieje szereg czynników, których współistnienie wiąże się z szybszą progresją WZW C do marskości wątroby. Szczegółową ich listę przedstawiono w poniższej tabeli (*Juszczuk 2011*).

Tabela 2. Czynniki ryzyka szybkiej progresji WZW do marskości wątroby (*Juszczuk 2011*).

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

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

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

Przemiany strukturalne mięszu wątroby polegają na postępującym włóknieniu z utrudnieniem przepływu krwi w obrębie krążenia wrotnego, wiodącym do rozwoju nadciśnienia wrotnego, co z kolei sprzyja powstawaniu żylaków przełyku obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia oraz zgonu (*Juszczyk 2011*).

Przebudowa histologiczna polega również na powstawaniu patologicznych połączeń pomiędzy krążeniem wrotnym oraz systemowym. Powstały w ten sposób przeciek krwi, która w warunkach fizjologicznych poddawana jest detoksykacji w mięszu wątroby, umożliwia przedostawanie się toksyn do krążenia systemowego, przyczyniając się do rozwoju encefalopatii wątrobowej (*Juszczyk 2011*).

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

Kliniczne oraz laboratoryjne wyznaczniki czynności wątroby pozwalają na określenie stopnia zaawansowania choroby według klasyfikacji Child-Pugh. Szczegółowe kryteria skali niewydolności wątroby wg Child-Pugh zestawiono w poniższej tabeli (*Juszczyk 2011*).

Tabela 3. Klasyfikacja Child-Pugh niewydolności wątroby (*Juszczyk 2011*).

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

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

Każde z wymienionych wcześniej powikłań marskości może stać się przyczyną długotrwałych hospitalizacji, często wielokrotnych, pociągających za sobą konieczność kosztownej terapii (Juszczak 2011). Polskie szacunki, przeprowadzone przez autorów publikacji *Orlewska 2003* wskazują, że rozwój marskości w stadium wyrównanym generuje roczny koszt na poziomie 1919 zł/pacjenta, natomiast wystąpienie marskości niewyrównanej znacznie podnosi roczne koszty bezpośrednie, aż do poziomu 38 213 zł/pacjenta (*Orlewska 2003*). Koszty związane z wykonaniem przeszczepu opisane zostały razem z metodami terapii raka wątrobowokomórkowego.

1.2.3.1.2 Rak wątrobowokomórkowy

Osobnym powikłaniem przewlekłego zapalenia wątroby typu C, jest rozwój **raka wątrobowokomórkowego** (HCC, z ang. *hepatic cell carcinoma*). Toczący się w wątrobie przewlekły proces zapalny, związany z przebudową marską narządu, może prowadzić do kumulacji błędów w materiale genetycznym dzielących się komórek, a przez to do procesu nowotworzenia. Ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego jest zależne od czasu trwania WZW typu C. Wśród chorych z marskością roczna częstość rozwoju HCC szacowana jest na 1% do 2% (Juszczak 2011).

HCC nie powoduje specyficznych objawów, dlatego wykrywany jest on najczęściej podczas przesiewowych badań u osób ze stwierdzoną marskością wątroby. Klinicznie HCC może objawiać się pod postacią bólu brzucha lub postępującego wyniszczenia. W badaniach laboratoryjnych ocenia się poziom α -fetoproteiny (AFP), której zwiększone > 400 ng/ml stężenie wiąże się z prawdopodobieństwem rozpoznania HCC na poziomie $> 90\%$. Rozpoznanie stawia się na podstawie wyników badań obrazowych oraz zwiększonego stężenia AFP w surowicy (Juszczak 2011).

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

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

Szczególną formą terapii marskości oraz HCC jest przeprowadzenie przeszczepu wątroby. W przypadku takiego postępowania należy rozgranaczyć pierwszy rok leczenia, w czasie którego wykonywany jest zabieg przeszczepienia, oraz dalsze lata obserwacji i leczenia immunosupresyjnego. Koszty bezpośrednie związane z przeszczepem narządu przedstawione w opracowaniu *Orlewska 2003* wyniosły 200 800 zł, natomiast kolejne lata wiązały się z wydatkami na poziomie 33 600 zł w przeliczeniu na chorego na rok (*Orlewska 2003*).

1.2.3.1.3 Inne powikłania

Niezależną grupę powikłań przewlekłej infekcji HCV stanowią choroby autoimmunologiczne i związane z powstawaniem kompleksów immunologicznych. W związku z długotrwałym przebiegiem oraz aktywacją układu immunologicznego, w trakcie WZW typu C dochodzić może do produkcji szeregu przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wirusa. Przykładem rozwoju takich powikłań są krioglobulinemia występująca u 40-90% chorych z przewlekłą infekcją HCV oraz trombocytopenia obserwowana u ponad 30% chorych (*Stefanova-Petrova 2007, Juszczak 2011*).

1.2.3.2 Rokowanie w przewlekłym WZW typu C

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

1.2.4 Diagnostyka zakażenia

1.2.4.1 Laboratoryjna diagnostyka zakażenia HCV

Diagnostyka zakażenia HCV bazuje na metodach służących detekcji przeciwciał przeciwko antygenom wirusa, jego materiału genetycznego oraz ocenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi pacjenta. Przeciwciała przeciwko antygenom HCV pojawiają się w surowicy krwi średnio 3 do 8 tygodni po zakażeniu, około 30 dni po wystąpieniu materiału RNA wirusa we krwi (*Czepiel 2008*). Możliwe jest jednak, że pojawią się one później, lub też nie zostaną w ogóle wytworzone (*Halota 2010*). Do wykrywania przeciwciał anti-HCV stosowane są testy immunoenzymatyczne ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Obecnie wykorzystywana jest ich trzecia generacja, pozwalająca osiągnąć czułość i swoistość na poziomie 99%. W metodzie tej używa się antygenów rdzeniowych wirusa oraz co najmniej 2 antygenów jego białek niestrukturalnych. Wcześniejsze generacje tego testu cechowały się niższą czułością – 46% oraz 60% odpowiednio dla pierwszej oraz drugiej generacji (*Czepiel 2008*).

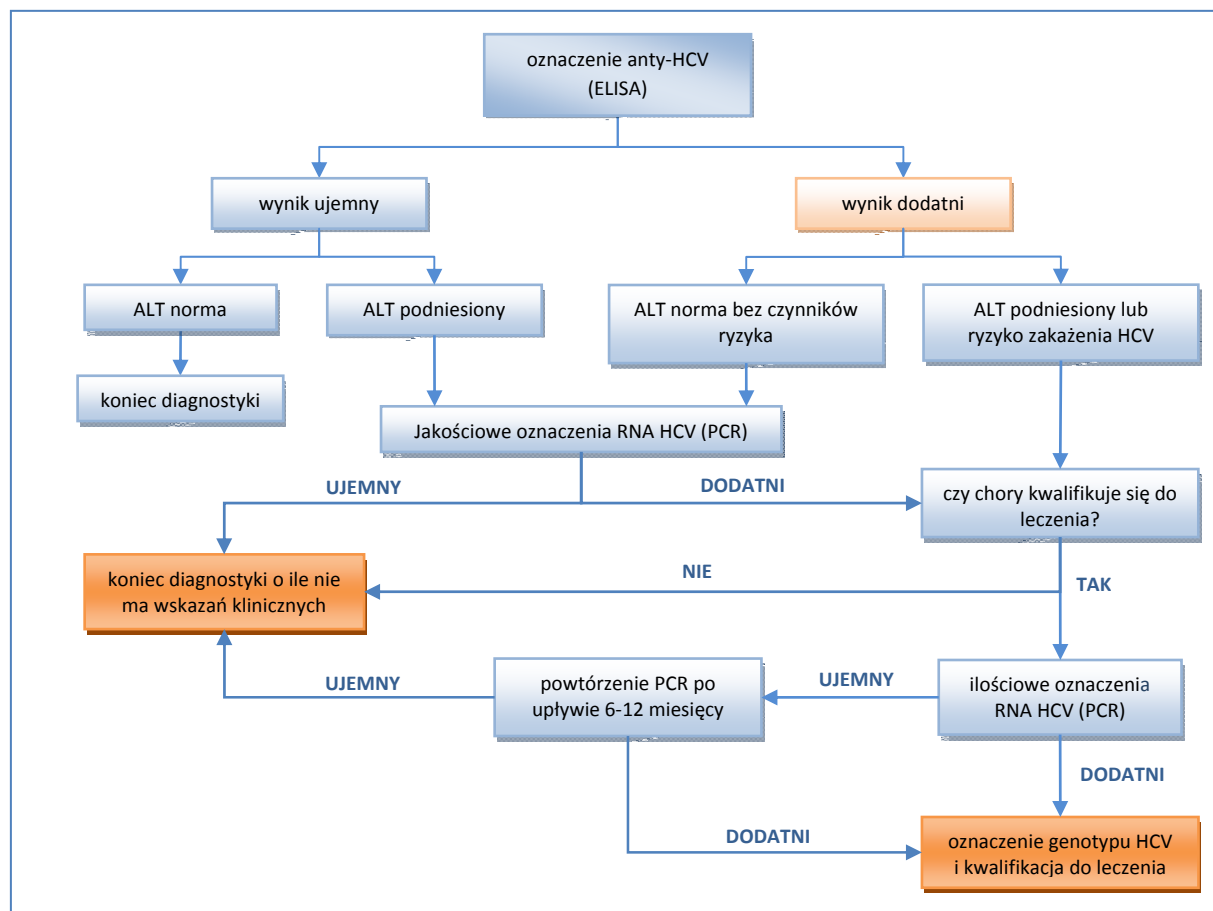
Samo stwierdzenie obecności przeciwciał anti-HCV nie jest wystarczające do rozpoznania aktywnego zakażenia, gdyż występują one również u osób, które wcześniej przebyły infekcję. Zasadnicze znaczenie ma w tej sytuacji oznaczenie we krwi materiału genetycznego HCV. RNA wirusa jest najwcześniej pojawiającym się markerem zakażenia, obecnym już po upływie 1-2 tygodni od momentu zakażenia. Do oznaczeń tego typu materiału najczęściej stosuje się metodę RT-PCR (z ang. *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*), która cechuje się wysoką swoistością, na poziomie 98% (Czepiel 2008).

Ilościowa ocena kopii wirusa jest również niezbędna do oceny skuteczności leczenia przeciwwirusowego. Do tego typu oznaczeń wykorzystać można, oprócz metody RT-PCR, tzw. metodę bDNA (z ang. *branched DNA*) opartą na technikach hybrydyzacji materiału genetycznego wirusa (Czepiel 2008). Utrzymywanie się HCV RNA w surowicy, tkance wątrobowej lub komórkach jednojądrzastych krwi przez okres powyżej 6 miesięcy jest warunkiem niezbędnym dla rozpoznania przewlekłego schorzenia wątroby o etiologii HCV (Halota 2010).

Obserwowany u chorych na WZW C wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi (ALT) jest wyrazem uszkodzenia hepatocytów. Wzrost tego parametru biochemicznego jest jednym z wyznaczników aktywności procesu chorobowego, sięgającym często powyżej 10-krotnej wartości górnej granicy normy (Czepiel 2008). Należy jednak podkreślić, że wzrost aktywności ALT nie wpływa na decyzje terapeutyczne (Halota 2010).

Algorytm diagnostyczny postępowania przy podejrzeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C przedstawia poniższy wykres (Juszczak 2011).

Wykres 3. Schemat algorytmu postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu WZW typu C (Juszczak 2011).



W pierwszym etapie diagnostyki przeprowadzany jest test na obecność przeciwciał skierowanych wobec antygenów HCV. W zależności od wyniku oraz poziomów osoczowych ALT podejmowana jest decyzja o zakończeniu diagnostyki, lub też poszerzeniu jej o jakościowe oznaczenie materiału RNA wirusa. Jeżeli zakażenie zostało potwierdzone, wykonywany jest u chorego ilościowy test na obecność HCV RNA, niezbędny dla określenia planu postępowania leczniczego (Juszczak 2011).

1.2.4.2 Zmiany histologiczne w wątrobie

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

do powstawania włóknistych przegród pomiędzy poszczególnymi przestrzeniami wrotnymi (*Guido 2011*).

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

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

Pierwszą z opisywanych skal, Metavir, stworzono specjalnie w celu oceny przewlekłego zakażenia HCV. Stopień aktywności choroby jest w tym systemie oceniany przy użyciu algorytmu uwzględniającego obraz martwicy kęsowej oraz płacikowej. Jako wynik otrzymać można jeden z trzech stopni ciężkości choroby: A1 – łagodny, A2 – umiarkowany oraz A3 – ciężki. Szczegóły dotyczące algorytmu oceny aktywności choroby według skali Metavir zilustrowano w załączniku (Wykres 52). Niezależnie oceniany jest stopień zwłóknienia narządu, w skali od 0 do 4 punktów. Stadium F1 oznacza włóknienie przestrzeni wrotnych bez powstawania przegród, F2 – pojedyncze, natomiast F3 – liczne przegrody włókniste, najwyższy stopień - F4 oznacza marskość wątroby (*Guido 2011*).

Druga z przedstawionych skal, opracowana przez Scheuer'a w roku 1991, była pierwszym systemem obejmującym odrębną ocenę włóknienia oraz zmian o charakterze zapalno-martwiczym. Stopień aktywności choroby jest w tym systemie oceniany jako pochodna obrazu zmian stwierdzanych w obrębie przestrzeni wrotnych oraz całych płacików wątroby, w skali 0 do 4 punktów. Analogicznie, stopień zaawansowania choroby oceniany jest poprzez analizę rozległości obrazu włóknienia, podobnie jak w skali Metavir, od 0 do 4 punktów (*Guido 2011*). Szczegółowy opis kryteriów histologicznych skali Scheuer'a przedstawiony został w załączniku (Tabela 214).

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

nego według skali Ishaka zestawione zostały w tabeli mieszczącej się w załączniku (Tabela 215) (*Guido 2011*).

1.2.5 Leczenie WZW C

Celem leczenia zakażenia WZW C jest trwałe zahamowanie replikacji wirusa, spowolnienie lub zatrzymanie zmian histologicznych występujących w wątrobie oraz normalizacja parametrów biochemicznych jej funkcji (*Halota 2010*). W terapii WZW typu C zastosowanie znajdują interferon α , pegylowany interferon α -2a oraz pegylowany interferon α -2b, rybawiryna oraz inhibitory proteaz wirusowych. Połączenie terapii interferonem oraz rybawiryną nosi miano terapii dwulekowej, natomiast leczenie poszerzone o inhibitory proteaz nazywane jest terapią trójlekową (*Halota 2011*). Ocena wyniku leczenia opiera się na odsetku chorych uzyskujących negatywizację wirerii najczęściej ocenianą w 24 tygodnie po zakończeniu terapii, określaną mianem SVR (z ang. *sustained viral response*). Wyróżnia się również tak zwaną wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR, z ang. *Early Viral Response*), ocenianą po 12 tygodniach leczenia oraz natychmiastową odpowiedź wirusologiczną (RVR, z ang. *Rapid Viral Response*) ocenianą po 4 tygodniach leczenia. Definicje poszczególnych stanów zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Definicje stanów związanych z leczeniem WZW C (*Halota 2010, Halota 2011, REALIZE, PROVE3*).

Stan kliniczny	Definicja
SVR (z ang. <i>Sustained Viral Response</i>)	trwała odpowiedź wirusologiczna – brak RNA HCV (< 25 IU/ml) w surowicy po 24 tygodniach od zakończenia leczenia
RVR (z ang. <i>Rapid Viral Response</i>)	szybka odpowiedź wirusologiczna – wiremia niewykrywana (RNA HCV < 25 IU/ml) w 4. tygodniu terapii
EVR (z ang. <i>Early Viral Response</i>)	wczesna odpowiedź wirusologiczna – wiremia niewykrywalna (RNA HCV < 25 IU/ml) po 12 tygodniach leczenia
pEVR (z ang. <i>partial Early Viral Response</i>)	częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna – obniżenie wiremii po 12 tygodniach leczenia o co najmniej 2 log ₁₀ , i jej ustąpienie po 24 tygodniach leczenia
DVR (z ang. <i>Delayed Viral Response</i>)	późna odpowiedź wirusologiczna – RNA HCV < 25 IU/ml w 24 tygodniu leczenia u chorych, u których w 12 tygodniu terapii RNA HCV było wykrywalne
ETR (z ang. <i>End of Treatment Response</i>)	odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii – wiremia niewykrywalna (RNA HCV < 25 IU/ml) w momencie ukończenia terapii
chorzy bez odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Non-responder</i>)	Brak niewykrywalnego stężenia RNA HCV podczas lub na końcu leczenia
całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej (z ang. <i>null response</i>)	Zmniejszenie RNA HCV < 2 log ₁₀ po 12 tygodniach terapii
częściowa odpowiedź na leczenie	Zmniejszenie RNA HCV \geq 2 log ₁₀ po 12 tygodniach terapii, przy wykrywalnym RNA HCV
przełom wirusologiczny (z ang. <i>Viral Break-</i>	wzrost ładunku HCV RNA po uzyskaniu EVR

Stan kliniczny	Definicja
nawrót wiremii (z ang. <i>Relapse</i>)	wykrywalne HCV RNA w okresie 24 tygodni po ukończeniu leczenia z użyciem ETR

1.2.5.1 Interferony

Interferony to rodzina cytokin występujących naturalnie w ludzkim organizmie, związanych z odpowiedzią układu immunologicznego na toczącą się infekcję wirusową. Choć dokładny mechanizm ich działania na wirusa zapalenia wątroby typu C nie został dokładnie zbadany, interferon alfa stanowi obecnie podstawowy lek stosowany w terapii infekcji HCV (*Munir 2010, Juszczyk 2011*).

Interferon pegylowany (PEG-IFN) to cząsteczka cytokiny sprzężona z glikolem polietylenowym, cechująca się dłuższym czasem półtrwania oraz lepszą od zwykłych interferonów dostępnością biologiczną (*Czepiel 2008*).

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

Niemodyfikowane cząsteczki interferonu alfa, dostępne pod postacią naturalnego interferonu leukocytarnego, również znajdują swoje zastosowanie w leczeniu przewlekłego WZW typu C, jednak dane dotyczące jego skuteczności są ograniczone (*ChPL Alfaferone*).

1.2.5.2 Rybawiryna

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

1.2.5.3 Nowe formy farmakoterapii WZW C

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

genetycznego HCV (*TenCate 2010, Pawlotsky 2011*). Najbardziej zaawansowane prace dotyczą inhibitorów proteazy NS3/4a, do których zalicza się telaprewir i boceprewir oraz inhibitorów polimerazy NS5B.

Proteaza serynowa NS3/4a jest enzymem, którego funkcją jest rozcinanie polipeptydu HCV na 4 białka niestrukturalne niezbędne dla prawidłowej replikacji genomu wirusa. Dodatkowym skutkiem działania NS3/4a jest supresja wrodzonych mechanizmów obronnych gospodarza, poprzez degradację domen receptora Toll-IL-1 oraz promotorów stymulatorów IFN- β . Z tych powodów leki blokujące proteazę NS3/4a oprócz hamowania replikacji HCV, odblokowują naturalne mechanizmy immunologiczne (*TenCate 2010, Budkowska 2009*).

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

1.2.5.4 Schemat terapii przewlekłego WZW typu C

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

Terapia dwulekowa – interferony z rybawiryną

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

Tabela 5. Czas leczenia przeciwwirusowego przewlekłego WZW C w terapii dwulekowej (Halota 2010, Halota 2011).

Czas trwania leczenia	Grupa chorych
16 tygodni	chorzy zakażeni HCV typu 2 lub 3, z niską wyjściową wiremią (RNA HCV < 400 000 IU/ml), która nie jest wykrywana po 4 tygodniach terapii (RVR)
24 tygodnie	chorzy zakażeni HCV typu 2 lub 3, nie spełniający warunków terapii 16-tygodniowej chorzy zakażeni HCV typu 2 lub 3, kwalifikowani do ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 16-tygodniowej chorzy zakażeni HCV typu 1 lub 4, z niską wyjściową wiremią, która nie jest wykrywana po 4 tygodniach leczenia (RVR)
36 tygodni	chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3 kwalifikowani do ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 24 tygodniowej
48 tygodni	chorzy zakażeni typem 1 lub 4, nie spełniający warunków leczenia 24-tygodniowego, którzy uzyskują negatywizację wiremii po 12 tygodniach leczenia (EVR) chorzy zakażeni typem 1 lub 4 kwalifikowani do ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 24-tygodniowej
72 tygodnie	chorzy zakażeni typem 1 lub 4, u których po 12 tygodniach leczenia wiremnia obniża się co najmniej 100-krotnie, ustępując po 24 tygodniach leczenia (DVR) chorzy zakażeni genotypem 1 lub 4 HCV w czasie ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 48-tygodniowej, którzy uzyskują negatywizację wiremii po 12 tygodniach leczenia (EVR) chorzy z wyrównaną marskością wątroby

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

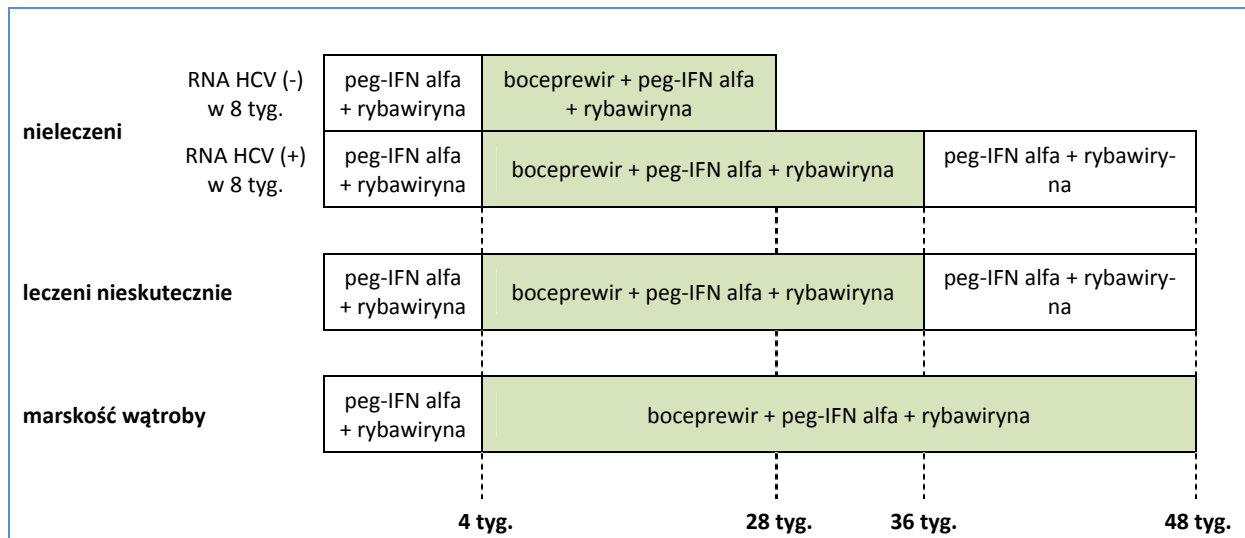
Ponieważ osoby zakażone HCV narażone są na rozwój szeregu powikłań, konieczne jest w tej grupie prowadzenie systematycznych kontroli w kierunku wczesnego wykrywania raka wątrobowokomórkowego. W tym celu co 24 tygodnie należy wykonywać oznaczenia α -fetoproteiny (AFP, z ang. *alpha-fetoprotein*) oraz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

Terapia trójlekowa – interferon z rybawiryną oraz inhibitorami proteaz

Terapia trójlekowa oparta jest na stosowaniu preparatów interferonu alfa łącznie z rybawiryną oraz telaprewirem lub boceprewirem. Czas trwania terapii uzależniony jest od wykorzystywanego inhibitora proteaz oraz statusu wcześniejszego leczenia chorych na przewlekłe WZW typu C (Halota 2011).

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

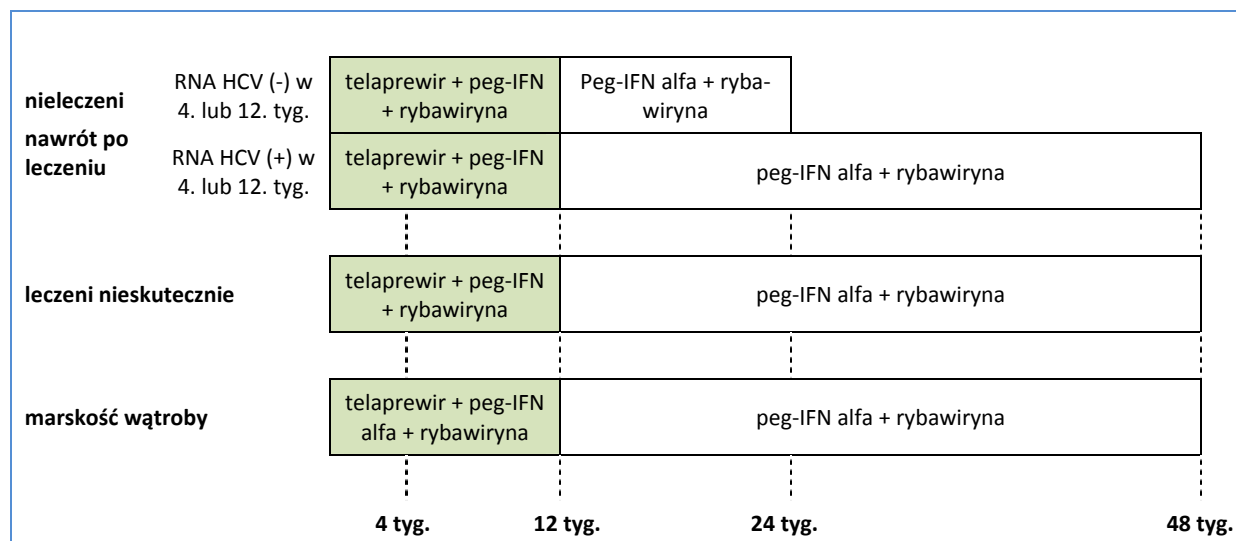
Wykres 4. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem boceprewiru (Halota 2011).



W sytuacji stwierdzenia w 12. tygodniu wirerii przekraczającej 100 IU/ml lub wykrycia wirerii w 24. tygodniu, terapię boceprewirem należy przerwać.

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

Wykres 4. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem boceprewiru (Halota 2011).



Terapię telaprewirem przerywa się, jeżeli oznaczona wartość RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu przekroczy 1000 IU/ml. Podobne postępowanie konieczne jest, gdy u chorych leczonych przez 48 tygodni RNA HCV wykrywalny był w 24 lub 36 tygodniu terapii.

1.3 Obecna praktyka kliniczna – terapeutyczny program zdrowotny leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

1.4 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Incivo (*ChPL Incivo 2012*) telaprewir, w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, jest wskazany w leczeniu genotypu 1 przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.6 Opis ocenianej interwencji – Incivo®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 19 marca 2012 roku (*ChPL Incivo 2012*).

1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne

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

Numer pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/11/720/001 opakowanie zawierające 4 butelki, EU/1/11/720/002 opakowanie zawierające 1 butelkę

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 19.09.2011 (opakowanie zawierające 4 butelki); 13.10.2011 (opakowania zawierające 1 butelkę).

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 19.09.2011 r.

1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: bezpośrednio działające środki przeciwwirusowe.

1.6.3 Kod ATC

J05AE11

1.6.4 Dostępne preparaty

Incivo, 375 mg tabletki powlekane.

1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Telaprewir jest inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3-4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa.

Badania in vitro

Działanie telaprewiru przeciwko HCV. W badaniu replikonu podtypu 1b HCV, wartość IC_{50} telaprewiru przeciwko szczepom typu dzikiego HCV wynosiła 0,354 μ M, podobnie jak w badaniu wirusa zakaźnego podtypu 1a, gdzie wartość IC_{50} wynosiła 0,28 μ M.

Oporność. W badaniu replikonu za pomocą ukierunkowanej mutagenyzy oceniano warianty HCV związane z niepowodzeniem leczenia przeciwwirusowego lub z nawrotem. Warianty V36A/M, T54A/S, R155K/T i A156S charakteryzowały się niższymi poziomami oporności *in vitro* na telaprewir (3- do 25-krotne zwiększenie wartości IC50 telaprewiru), a warianty A156V/T i V36M+R155K charakteryzowały się wyższymi poziomami oporności *in vitro* na telaprewir (> 25-krotne zwiększenie wartości IC50 telaprewiru). W badaniu wariantów replikonów otrzymywane z pochodzących od pacjentów sekwencji otrzymywano podobne wyniki.

Zdolność replikacji *in vitro* wariantów opornych na telaprewir była mniejsza niż wirusów typu dzikiego.

Oporność krzyżowa. Warianty odporne na telaprewir badano pod względem oporności krzyżowej, z zastosowaniem typowych inhibitorów proteazy w systemie replikonów HCV. Replikony z pojedynczymi podstawieniami w pozycjach 155 lub 156 i warianty z podwójnymi podstawieniami w pozycjach 36 i 155 wykazały oporność krzyżową na wszystkie inhibitory proteazy badane z szerokim zakresem wrażliwości. Wszystkie oceniane warianty odporne na telaprewir pozostawały całkowicie wrażliwe na interferon alfa, rybawirynę i typowe nukleozydowe i nienukleozydowe inhibitory polimerazy HCV w systemie replikonu. Brak danych klinicznych dotyczących powtórnie leczonych pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się leczenie oparte na inhibitorze proteazy HCV NS3-4A, taki jak telaprewir, ani nie ma danych o powtarzanych cyklach leczenia telaprewirem.

Właściwości farmakokinetyczne telaprewiru oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV. Telaprewir podaje się doustnie wraz z pokarmem w postaci tabletek 375 mg, w dawce 750 mg co 8 godzin przez 12 tygodni w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Całkowity wpływ telaprewiru jest większy podczas jednoczesnego podawania z peginterferonem alfa i rybawiryną, niż po podaniu samego telaprewiru.

Całkowity wpływ telaprewiru podczas jednoczesnego podawania z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną oraz podczas jednoczesnego podawania z peginterferonem alfa-2b i rybawiryną, jest porównywalny.

Wchłanianie. Po podaniu doustnym telaprewir jest wchłaniany najprawdopodobniej w jelicie cienkim. Nie ma dowodów na wchłanianie w jelicie grubym. Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu jednorazowym dawki telaprewiru jest z reguły osiągane po 4-5 godzinach. Badania in vitro przeprowadzone na ludzkich komórkach Caco-2, wskazują, że telaprewir jest substratem glikoproteiny-P (P-gp).

Całkowity wpływ telaprewiru był większy o 20%, jeśli przyjmowano go po bogatym w tłuszcze kalorycznym posiłku (56 g tłuszczu, 928 kcal), niż jeśli przyjmowano go po zwykłym średniokalorycznym posiłku (21 g tłuszczu, 533 kcal). Porównując podawanie po zwykłym średniokalorycznym posiłku, całkowity wpływ (AUC) zmniejszył się o 73%, gdy telaprewir był przyjmowany na czczo, o 26% po niskokalorycznym, wysokobiałkowym posiłku (9 g tłuszczu, 260 kcal) i o 39% po niskokalorycznym, niskotłuszczowym posiłku (3,6 g tłuszczu, 249 kcal). Dlatego telaprewir należy podawać z pokarmem.

Dystrybucja. Telaprewir w około 59% do 76% wiąże się z białkami osocza. Telaprewir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 i albuminami.

Po podaniu doustnym reprezentatywną pozorną objętość dystrybucji (V_d) szacuje się na 252 l, z międzyosobniczą zmiennością 72,2%.

Metabolizm. Telaprewir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie w procesach hydrolizy, oksydacji i redukcji. Wykryto wiele metabolitów w kale, osoczu i moczu. Po podaniu doustnym wielokrotnych dawek stwierdzono, że głównymi metabolitami telaprewiru są: R-diastereoizomer telaprewiru (30-krotnie mniej aktywny), kwas pirazynowy i metabolit, który uległ redukcji w wiązaniu α -ketoamidowym telaprewiru (nieczynny).

Badania in vitro z zastosowaniem rekombinowanych izoform ludzkiego cytochromu P450 (CYP), wskazują, że CYP3A4 był główną izoformą CYP warunkującą metabolizm telaprewiru w cytochromach. W metabolizmie mogą brać udział również inne enzymy. Badania z zastosowaniem rekombinowanych supersomów ludzkiego CYP wykazały, że telaprewir był inhibitorem CYP3A4, a zależne od czasu i stężenia hamowanie CYP3A4 przez telaprewir stwierdzono w ludzkich mikrosomach wątrobowych. Nie stwierdzono w in vitro znaczącego hamowania przez telaprewir izoenzymów CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6. Na podstawie wyników badań interakcji lekowych w badaniach klinicznych nie można wykluczyć indukcji enzymów metabolicznych. Nie wiadomo czy telaprewir jest substratem, induktorem czy inhibitorem białek transportowych innych niż P-gp.

Eliminacja. Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 750 mg znakowanego izotopem ^{14}C telaprewiru, 90% całkowitej radioaktywności wykrywa się w kale, w moczu i wydycha-

nym powietrzu w ciągu 96 godzin od podania. Mediana odzysku podanej dawki promieniotwórczej wynosi około 82% w kale, 9% w wydychanym powietrzu i 1% w moczu. Udział niezmienionego telaprewiru znakowanego ^{14}C i VRT-127394 w całkowitej radioaktywności wykrytej w kale wynosi odpowiednio 31,8% i 18,7%.

Po podaniu doustnym pozorny, całkowity klirens (Cl/F) szacuje się na 32,4 l/h ze zmiennością międzyosobniczą 27,2%. Średni okres półtrwania po pojedynczej doustnej dawce 750 mg telaprewiru mieścił się zwykle w zakresie od 4,0 do 4,7 godzin. Efektywny okres półtrwania w stanie stacjonarnym wynosi około 9-11 godzin.

Liniowość lub nieliniowość. Całkowity wpływ (AUC) telaprewiru zwiększał się nieco bardziej niż proporcjonalnie do dawki, jeśli pojedynczą dawkę 375 mg do 1 875 mg podawano z pokarmem, prawdopodobnie z powodu wysycenia szlaków metabolicznych lub transporterów wypierających.

Zwiększenie dawki z 750 mg co 8 godzin do 1 875 mg co 8 godzin w badaniu dawek wielokrotnych powodowało mniej niż proporcjonalne do dawki zwiększenie (tj. około 40%) całkowitego wpływu telaprewiru na organizm.

Szczególne grupy pacjentów.

Dzieci i młodzież

Obecnie nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę telaprewiru badano po podaniu pojedynczej dawki 750 mg osobom niezakażonym HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Średnie C_{\max} i AUC telaprewiru były odpowiednio o 10% i 21% większe niż u zdrowych osób.

Zaburzenia czynności wątroby

Telaprewir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Całkowity wpływ telaprewiru w stanie stacjonarnym był o 15% mniejszy u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh, punktacja 5-6) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Całkowity wpływ telaprewiru w stanie stacjonarnym był o 46% mniejszy u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh, 7-9 punktów) niż u zdrowych osób. Wpływ na stężenia niezwiązanego telaprewiru jest nieznany.

Płeć

Wpływ płci na farmakokinetykę telaprewiru oceniano wykorzystując dane farmakokinetyczne populacji uczestniczącej w badaniach produktu Incivo II i III fazy. Nie stwierdzono znaczącego wpływu płci.

Rasa

Populacyjna analiza farmakokinetyki produktu Incivo u osób z zakażeniem HCV wykazała, że całkowity wpływ telaprewiru był podobny u osób rasy czarnej i białej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne dane farmakokinetyczne, dotyczące stosowania produktu Incivo u pacjentów z zakażeniem HCV w wieku powyżej 65 lat, są ograniczone. Brak danych u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

1.6.6 Wskazania

Incivo, w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, jest wskazany w leczeniu genotypu 1. przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby):

- którzy nie byli wcześniej leczeni;
- którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie.

1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem INCIVO powinno być rozpoczęte i monitorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Produkt Incivo należy podawać w dawce 750 mg (dwie powlekane tabletki 375 mg) doustnie co 8 godzin, razem z posiłkiem (całkowita dawka dobową wynosi 6 tabletek, czyli 2 250 mg). Stosowanie produktu Incivo bez posiłku lub nieprzestrzeganie zalecanych przerw w dawkowaniu, może prowadzić do zmniejszenia stężenia telaprewiru w osoczu i zmniejszenia skuteczności produktu Incivo.

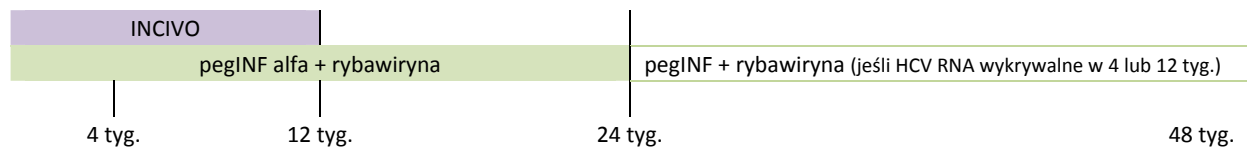
Incivo należy podawać w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferonem alfa-2a lub 2b. W celu uzyskania szczegółowych informacji dotyczących dawkowania peginterferonu alfa i rybawiryny należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.

Czas trwania leczenia – dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni oraz pacjenci wcześniej leczeni z nawrotem choroby

Leczenie produktem Incivo należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni (wykres poniżej).

- Pacjenci z niewykrywalnym poziomem kwasu rybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C (RNA HCV) w tygodniach 4. i 12., otrzymują przez dodatkowe 12 tygodni tylko peginterferon alfa i rybawirynę, łącznie przez okres 24 tygodni.
- Pacjenci z wykrywalnym RNA HCV w 4. lub w 12. tygodniu, otrzymują przez dodatkowe 36 tygodni tylko peginterferon alfa i rybawirynę, łącznie przez okres 48 tygodni.
- Wszystkim pacjentom z marskością wątroby, niezależnie od tego, czy RNA HCV jest wykrywalne w tygodniach 4. lub 12., zaleca się dodatkowe 36 tygodni stosowania peginterferonu alfa i rybawiryny. Łączny zalecany czas trwania leczenia wynosi 48 tygodni.

Wykres 5. Długość okresu leczenia dorosłych pacjentów nieleczonych oraz leczonych wcześniej z nawrotem choroby.

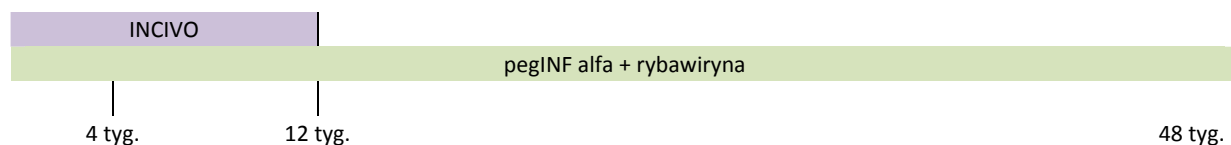


W celu określenia czasu trwania leczenia należy kontrolować poziom RNA HCV w tygodniach 4. i 12. W badaniach III fazy stosowano czuły test czasu rzeczywistego PCR z limitem ilościowym 25 j.m./ml i limitem wykrywalności 10-15 j.m./ml w celu określenia czy RNA HCV jest wykrywalne. Wykrywalne RNA HCV poniżej dolnego limitu ilościowego testu nie należy uznawać za „niewykrywalne”, przy podejmowaniu decyzji dotyczącej czasu trwania leczenia, gdyż może to skutkować zbyt krótkim czasem leczenia i większym odsetkiem nawrotów.

Czas trwania leczenia – dorośli pacjenci wcześniej leczeni z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi

Leczenie produktem Incivo należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, po czym należy podawać peginterferon alfa i rybawirynę (bez produktu Incivo), łącznie przez okres 48 tygodni (patrz poniżej).

Wykres 6. Czas trwania leczenia pacjentów wcześniej leczonych z wcześniejszą częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi.



Należy kontrolować poziom RNA HCV w tygodniach 4. i 12. W tabeli poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące przerwania leczenia produktem INCIVO, peginterferonem alfa i rybawiryną.

Wszyscy pacjenci

Jest mało prawdopodobne, że u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną nastąpi trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. *sustained virologic response*, SVR) i dlatego zaleca się, aby pacjenci z RNA HCV > 1 000 j.m./ml w tygodniu 4. lub tygodniu 12. przegrali leczenie.

Tabela 6. Wytyczne dotyczące przerwania leczenia produktem Incivo, peginterferonem alfa i rybawiryną.

Produkt leczniczy	RNA HCV > 1000 j.m./ml w 4 tyg. leczenia	> 1000 j.m./ml w 12 tyg. leczenia
Incivo	na stałe odstawić	zakończyć podawanie Incivo
Peginterferon alfa i rybawiryna	na stałe odstawić	

W badaniach III fazy u żadnego z pacjentów z RNA HCV > 1 000 j.m./ml w 4. lub 12. tygodniu ciągłego leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną nie występowała trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR). Wśród wcześniej nieleczonych pacjentów w badaniach III fazy, u 4 z 16 (25%) pacjentów z RNA HCV pomiędzy 100 j.m./ml a 1 000 j.m./ml w tygodniu 4. wystąpiła SVR. Wśród pacjentów z RNA HCV pomiędzy 100 j.m./ml a 1 000 j.m./ml w tygodniu 12. u 2 z 8 (25%) pacjentów wystąpiła SVR.

U pacjentów wcześniej niereagujących na leczenie należy rozważyć wykonanie dodatkowego badania RNA HCV pomiędzy tygodniami 4. i 12. Jeśli stężenie RNA HCV wyniesie > 1 000 j.m./ml, należy przerwać leczenie produktem Incivo, peginterferonem alfa oraz rybawiryną.

U pacjentów leczonych w sumie przez 48 tygodni należy przerwać leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną, jeśli RNA HCV jest wykrywalne w 24. lub 36. tygodniu.

Produkt Incivo należy podawać w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, aby uniknąć niepowodzenia leczenia.

W celu uniknięcia niepowodzenia leczenia nie wolno zmniejszać dawki ani przerywać stosowania produktu Incivo.

Jeśli leczenie produktem Incivo zostanie przerwane z powodu działań niepożądanych lub niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej, nie należy wznawiać podawania produktu Incivo.

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny w zakresie modyfikowania dawkowania, przerywania, odstawiania i wznawiania leczenia tymi produktami leczniczymi.

Pacjenta należy poinformować, że jeśli od pominięcia jednej dawki produktu Incivo upłynęło nie więcej niż 4 godziny od zwykłej pory przyjmowania leku, konieczne jest przyjęcie przepisanej dawki produktu Incivo tak szybko, jak to możliwe, wraz z posiłkiem. Jeśli upłynęły więcej niż 4 godziny od zwykłej pory przyjmowania produktu Incivo, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Incivo u pacjentów z HCV i umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min). U pacjentów bez HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie stwierdzono klinicznie istotnej zmiany całkowitego wpływu telaprewiru na organizm. Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu Incivo u pacjentów z HCV z zaburzeniami czynności nerek.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Incivo u pacjentów hemodializowanych.

Należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny w przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Incivo nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh, ≥ 7 punktów) ani u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu Incivo u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh, 5-6 punktów).

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny, które są przeciwwskazane, jeśli pacjent ma ≥ 6 punktów w skali Child-Pugh.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania produktu Incivo u pacjentów z HCV w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Należy pouczyć pacjenta, że tabletki należy połykać w całości (tzn. pacjent nie powinien tabletki żuć, łamać ani rozpuszczać).

1.6.8 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w składzie preparatu.

Jednoczesne podawanie z substancjami czynnymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych. Do tych substancji czynnych zalicza się alfuzosyna, amiodaron, beprydyl, chinidyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, pochodne alkaloidów sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina i metyloergonowina), lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, syldenafil lub tadalafil (tylko, gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego) oraz podawany doustnie midazolam lub triazolam.

Jednoczesne podawanie produktu z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia lub III, z wyjątkiem lidokainy podawanej dożylnie.

Jednoczesne podawanie produktu Incivo z substancjami czynnymi, które indukują w znacznym stopniu aktywność CYP3A, np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), karbamazepina, fenytoina i fenobarbital, co może prowadzić do zmniejszenia całkowitego wpływu produktu Incivo na organizm i utraty jego skuteczności.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny, w celu uzyskania informacji o przeciwwskazaniach, gdyż produkt Incivo zawsze stosuje się w skojarzeniu z tymi lekami.

1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężka wysypka

Zgłaszano przypadki ciężkiej wysypki podczas skojarzonej terapii produktem Incivo. W badaniach fazy II i III kontrolowanych z zastosowaniem placebo, ciężka wysypka (głównie typu wypryskowego i świądowego, obejmująca więcej niż 50% powierzchni ciała) występowała u 4,8% pacjentów, którzy otrzymywali Incivo w terapii skojarzonej, a u 0,4% pacjentów otrzymujących peginterferon alfa i rybawirynę.

5,8% pacjentów przerwało z powodu występującej wysypki stosowanie tylko produktu Incivo, 2,6% pacjentów przerwało z powodu występującej wysypki stosowanie leczenia skojarzonego produktem Incivo, a nikt z pacjentów otrzymujących peginterferon alfa i rybawirynę.

W badaniach II i III fazy, kontrolowanych z zastosowaniem placebo, u 0,4% pacjentów podejrzewano wystąpienie osutki polekowej z eozynofilią i objawami narządowymi - zespół **DRESS** (z ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). U mniej niż 0,1% pacjentów stosujących Incivo w badaniach klinicznych wystąpił **zespół Stevensa-Johnsona**. Wszystkie te reakcje ustąpiły po odstawieniu leczenia.

Objawami zespołu DRESS są osutka polekowa z eozynofilią, związane z jednym lub kilkoma z następujących objawów: gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy oraz zajęcie narządów wewnętrznych (wątroby, nerek, płuc). Może on wystąpić w każdym czasie od rozpoczęcia leczenia, chociaż najwięcej przypadków stwierdzano między szóstym a dziesiątym tygodniem leczenia produktem Incivo.

Lekarz zlecający leczenie powinien upewnić się, że pacjent jest szczegółowo poinformowany o ryzyku ciężkiej wysypki oraz o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem, jeśli wysypka pojawi się lub nasili. Każdą wysypkę należy obserwować, aż do czasu jej ustąpienia, czy nie następuje zaostrenie. Wysypka może utrzymywać się do kilku tygodni. Inne leki związane z występowaniem ciężkich reakcji skórnych należy stosować z ostrożnością podczas leczenia skojarzonego Incivo, aby uniknąć niepewności, który z produktów leczniczych mógł przyczynić się do wywołania ciężkiej reakcji skórnej.

W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące kontrolowania reakcji skórnych i przerywania leczenia produktem Incivo, rybawiryną i peginterferonem alfa.

Tabela 7. Wytyczne dotyczące kontrolowania reakcji skórnych i przerywania leczenia produktem Incivo, rybawiryną i peginterferonem alfa.

Rozległość i cechy reakcji skórnych	Zalecenia dotyczące kontrolowania reakcji skórnych i przerywania leczenia produktem Incivo, rybawiryną i peginterferonem alfa w przypadku ciężkiej wysypki
Lekka wysypka: zlokalizowane wykwity skórne i (lub) wykwity skórne o ograniczonym rozmieszczeniu (do kilku ognisk na ciele)	Do czasu ustąpienia wysypki obserwować, czy objawy nie nasilają się lub nie występują objawy narządowe.
Umiarkowanie ciężka wysypka: rozsiana wysypka \leq 50% powierzchni ciała	Do czasu ustąpienia wysypki obserwować, czy objawy nie nasilają się lub nie występują objawy narządowe. Należy rozważyć konsultację ze specjalistą dermatologiem. Jeśli wysypka umiarkowanie ciężka nasila się, należy rozważyć trwałe odstawienie produktu Incivo. Jeśli nie stwierdzi się poprawy w ciągu 7 dni od odstawienia produktu Incivo, należy przerwać stosowanie rybawiryny. Może być konieczne wcześniejsze przerwanie stosowania rybawiryny, jeśli wysypka pogarsza się mimo odstawienia telaprewiru. Peginterferon alfa można stosować dalej, chyba że wskazane jest jego odstawienie ze względów medycznych. Jeśli wysypka umiarkowanie ciężka postępuje do ciężkiej (\geq 50% powierzchni ciała), należy na stałe odstawić produkt Incivo.
Ciężka wysypka: wysypka obejmująca $>$ 50% powierzchni ciała lub związana z istotnymi objawami układowymi, owrzodzeniem błon śluzowych, zmianami obrączkowymi (rumień wielopostaciowy), oddzielaniem naskórka	Natychmiast i na stałe odstawić produkt INCIVO. Zalecana konsultacja ze specjalistą dermatologiem. Do czasu ustąpienia wysypki obserwować, czy objawy nie nasilają się lub nie występują objawy układowe. Stosowanie peginterferonu alfa i rybawiryny można kontynuować. Jeśli nie stwierdzi się poprawy w ciągu 7 dni od odstawienia produktu INCIVO, należy rozważyć kolejne lub jednoczesne przerwanie stosowania lub odstawienie rybawiryny i (lub) peginterferonu alfa. Jeśli jest to medycznie wskazane, może być konieczne wcześniejsze przerwanie lub odstawienie peginterferonu alfa lub rybawiryny.
Podejrzenie lub rozpoznanie uogólnionych wykwitów pęcherzowych, zespołu DRESS, zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka, ostrej uogólnionej osutki krostkowej, rumienia wielopostaciowego	Natychmiast i na stałe odstawić produkt INCIVO, peginterferon alfa i rybawirynę. Należy skonsultować ze specjalistą dermatologiem.

Jeśli odstawiono produkt Incivo, nie należy wznawiać jego stosowania.

Należy również zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny, w celu uzyskania informacji o ciężkich reakcjach skórnych występujących podczas stosowania tych leków.

Niedokrwiłość

W badaniach II i III fazy, kontrolowanych z zastosowaniem placebo, całkowita częstość występowania i nasilenie niedokrwiłości były większe podczas skojarzonego leczenia produktem Incivo niż podczas

stosowania wyłącznie peginterferonu alfa i rybawiryny. Wartości stężenia hemoglobiny < 10 g/dl stwierdzano u 34% pacjentów, którzy otrzymywali Incivo w leczeniu skojarzonym i u 14% pacjentów, którzy otrzymywali peginterferon alfa i rybawirynę.

Wartości stężenia hemoglobiny $< 8,5$ g/dl stwierdzano u 8% pacjentów, którzy otrzymywali Incivo w leczeniu skojarzonym, a u 2% pacjentów, którzy otrzymywali peginterferon alfa i rybawirynę.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny następuje po pierwszych 4 tygodniach leczenia, a najniższe wartości występują pod koniec podawania produktu Incivo. Stężenie hemoglobiny stopniowo zwiększa się po zakończeniu podawania Incivo.

Należy regularnie monitorować stężenie hemoglobiny przed rozpoczęciem i w trakcie skojarzonego leczenia produktem Incivo.

Podczas leczenia niedokrwistości należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny, w celu uzyskania informacji o zaleceniach dotyczących zmniejszania jej dawki.

Jeśli trwale odstawia się rybawirynę w związku z niedokrwistością, należy również na stałe odstawić produkt Incivo. Jeśli produkt Incivo jest odstawiany z powodu niedokrwistości, pacjenci mogą kontynuować leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną. Leczenie rybawiryną może być wznowione zgodnie z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawkowania tego leku. Nie należy zmniejszać dawki produktu Incivo, a także nie wznowiać leczenia produktem Incivo po jego odstawieniu.

Ciąża i konieczna antykoncepcja

Produkt Incivo zawsze stosuje się w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, dlatego przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące tych produktów leczniczych odnoszą się do leczenia skojarzonego.

Stwierdzano występowanie poważnych wad rozwojowych i (lub) szkodliwy wpływ na płód u wszystkich gatunków zwierząt poddawanych działaniu rybawiryny, dlatego należy zachować wyjątkową ostrożność, aby zapobiec ciąży u pacjentek oraz u partnerek pacjentów.

Konieczne jest, aby zarówno pacjentki w wieku rozrodczym i ich partnerzy, jak i pacjenci i ich partnerki, stosowali dwie skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Incivo i później, zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny, jak opisano poniżej.

Hormonalne środki antykoncepcyjne można nadal stosować, lecz mogą one nie być w pełni skuteczne podczas przyjmowania Incivo i do dwóch miesięcy od zakończenia przyjmowania Incivo. W tym okresie kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować dwie skuteczne niehormonalne metody antykoncepcji. Dwa miesiące po zakończeniu leczenia produktem Incivo, hormonalne środki antykoncepcyjne będą znowu odpowiednie jako jedna z dwóch metod koniecznych do zapewnienia skutecznej antykoncepcji.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Wyniki badania przeprowadzonego u zdrowych ochotników wykazały umiarkowany wpływ telaprewiru w dawce 1 875 mg podawanej co 8 godzin na odstęp QTcF z dostosowanym placebo największym średnim zwiększeniem wartości o 8,0 ms (90% CI: 5,1-10,9). Całkowity wpływ podczas podawania tej dawki był porównywalny do wpływu u pacjentów zakażonych HCV, otrzymujących produkt Incivo w dawce 750 mg co 8 godzin w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Potencjalne znaczenie kliniczne tego faktu nie jest pewne.

Należy zachować ostrożność stosując produkt Incivo jednocześnie z lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ic - propafenonem i flekainidem, w tym prowadzić właściwą obserwację kliniczną i kontrolę EKG.

Zaleca się zachowanie ostrożności, jeśli produkt Incivo przepisuje się jednocześnie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT oraz będącymi substratami CYP3A, takimi jak: erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, pozakonazol, worykonazol, ketokonazol, takrolimus, salmeterol. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Incivo i domperydonu. Incivo może zwiększać stężenie jednocześnie podawanego produktu leczniczego, co może skutkować zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z sercem. Jeżeli uzna się, że jednoczesne stosowanie takiego produktu leczniczego z produktem Incivo jest bezwzględnie konieczne, zaleca się kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta, w tym badanie EKG.

Należy unikać stosowania produktu Incivo, jeśli u pacjenta lub u kogoś z jego rodziny stwierdzono wrodzone wydłużenie odstępu QT lub w wywiadzie rodzinnym występował nagły zgon. Jeżeli u takiego pacjenta zastosowanie produktu Incivo jest bezwzględnie konieczne, zaleca się ścisłe kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta, włącznie z badaniem EKG.

Incivo należy stosować ostrożnie, jeśli u pacjenta:

- występowało w przeszłości nabyte wydłużenie odstępu QT;
- występuje istotna klinicznie bradykardia (utrzymujący się rytm < 50 uderzeń na minutę);

- występowała w przeszłości niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory;
- konieczne jest stosowanie produktów leczniczych wydłużających odstępn QT, ale nie metabolizowanych głównie z udziałem CYP3A4 (np. metadon).

Pacjentów tych należy dokładnie kontrolować, włącznie z badaniem EKG.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Incivo należy kontrolować, czy nie występują zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia) i w razie konieczności korygować.

Badania laboratoryjne

Należy oznaczać poziom RNA HCV w tygodniach 4. i 12. oraz jeśli to wskazane klinicznie (patrz również: zalecenia dotyczące przerywania leczenia produktem Incivo).

Przed rozpoczęciem terapii skojarzonej produktem Incivo należy u każdego pacjenta wykonać następujące badania laboratoryjne: morfologia krwi z rozmazem, stężenie elektrolitów, stężenie kreatyniny w surowicy, testy czynności wątroby, TSH, kwas moczowy.

Poniżej podano wartości początkowe poszczególnych parametrów, zalecane przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem Incivo:

- stężenie hemoglobiny: ≥ 12 g/dl (kobiety); ≥ 13 g/dl (mężczyźni);
- liczba płytek krwi $\geq 90\ 000/\text{mm}^3$;
- całkowita liczba neutrofilów $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$;
- uregulowana czynność tarczycy (TSH);
- wyliczony klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min;
- stężenie potasu $\geq 3,5$ mmol/l.

Zaleca się wykonywanie badań hematologicznych (z różnicowaniem leukocytów) w tygodniach 2., 4., 8. i 12. oraz później, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Badania parametrów chemicznych krwi (elektrolity, kreatynina w surowicy, kwas moczowy, enzymy wątrobowe, bilirubina, TSH) zaleca się wykonywać tak często, jak badania hematologiczne lub jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny, zawierającymi wskazówki dotyczące testów ciążowych.

Stosowanie Incivo w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

Wszystkie badania III fazy przeprowadzono z peginterferonem alfa-2a w skojarzeniu z Incivo i rybawiryną. Brak danych dotyczących zastosowania Incivo w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b u pacjentów wcześniej leczonych, a dane dotyczące pacjentów wcześniej nieleczonych są ograniczone. Wśród wcześniej nieleczonych pacjentów, którym podawano peginterferon alfa-2a i rybawirynę (n = 80) lub peginterferon alfa-2b i rybawirynę (n = 81) w skojarzeniu z Incivo, w otwartym badaniu odsetek SVR był podobny. Jednak u pacjentów leczonych peginterferonem alfa-2b częściej występował przełom wirusologiczny i rzadziej spełniali oni kryteria konieczne do skrócenia całkowitego czasu leczenia.

Ogólne

Nie stosować produktu Incivo w monoterapii i przepisywać go wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Incivo należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny.

Brak danych klinicznych dotyczących powtórnego leczenia pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się leczenie polegające na podawaniu inhibitora proteazy HCV NS3-4A.

Niewystarczająca odpowiedź wirusologiczna

U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną należy odstawić leczenie.

Zastosowanie produktu Incivo w leczeniu zakażeń innymi genotypami HCV

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z genotypami HCV innymi niż 1. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Incivo u pacjentów z genotypami HCV innymi niż genotyp 1.

Zaburzenia czynności nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) ani u pacjentów hemodializowanych.

Należy zapoznać się z punktem 4.4 Badania laboratoryjne. Należy również zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny odnośnie pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano stosowania produktu Incivo u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh, ≥ 10 punktów) lub z cechami niewyrównania czynności wątroby i nie jest on zalecany do stosowania w tych grupach pacjentów.

Nie badano stosowania produktu Incivo u pacjentów z zakażeniem HCV i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh, 7-9 punktów). U pacjentów bez HCV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzano zmniejszenie całkowitego wpływu telaprewiru na organizm. Nie ustalono odpowiedniej dawki produktu Incivo u pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Incivo u tych pacjentów.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny, gdyż produkt Incivo zawsze stosuje się w skojarzeniu z tymi lekami.

Pacjenci poddawani przeszczepieniu narządów

Brak danych klinicznych dotyczących pacjentów w okresie okołotransplantacyjnym z przeszczepami wątroby lub innych narządów, leczonych produktem Incivo w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Jednoczesne zakażenie HCV i HIV (ludzki wirus niedoboru odporności)

Istnieją ograniczone dane z trwającego badania oceniającego stosowanie Incivo w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną u pacjentów z HCV wcześniej nieleczonych, którzy albo nie są leczeni przeciw wirusowi HIV, albo są leczeni efawirenzem lub atazanawirem z rytonawirem w skojarzeniu z fumaranem tenofowiru dyzoproksylu i emtricytabiną lub lamiwudyną.

Jednoczesne zakażenie HCV i HBV (wirus zapalenia wątroby typu B)

Brak danych dotyczących stosowania produktu Incivo u pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HBV.

Dzieci i młodzież

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

Choroby tarczycy

Podczas leczenia skojarzonego Incivo może zwiększyć się stężenie tyreotropiny (TSH), co może wskazywać na nasilenie lub nawrót występującej wcześniej niedoczynności tarczycy lub na nowe zachorowanie na niedoczynność tarczycy. Należy badać stężenie TSH przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia skojarzonego Incivo i w razie konieczności odpowiednio leczyć, uwzględniając możliwość modyfikacji terapii uzupełniającej hormony tarczycy u pacjentów z występującą wcześniej niedoczynnością.

Ważne informacje o niektórych składnikach produktu Incivo

Jedna tabletkę produktu leczniczego zawiera 2,3 mg sodu, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

1.6.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu INCIVO u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające, aby ocenić szkodliwy wpływ na reprodukcję u ludzi. Nie zaleca się stosowania INCIVO w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące peginterferonu alfa i rybawiryny obowiązują podczas leczenia skojarzonego, ponieważ produkt INCIVO zawsze stosuje się jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.

Z powodu skojarzonego leczenia produktem Incivo z peginterferonem alfa i rybawiryną konieczne jest, aby pacjentki w wieku rozrodczym i ich partnerzy, jak również pacjenci i ich partnerki stosowali w tym okresie dwie skuteczne metody antykoncepcji. Po zakończeniu leczenia produktem Incivo należy przestrzegać opisanych poniżej zaleceń dotyczących antykoncepcji zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny.

Hormonalne środki antykoncepcyjne można nadal stosować, lecz mogą nie być w pełni skuteczne podczas i do dwóch miesięcy po zakończeniu przyjmowania Incivo.

W tym okresie kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować dwie skuteczne niehormonalne metody antykoncepcji. Dwa miesiące po zakończeniu leczenia produktem Incivo hormonalne środki antykoncepcyjne będą znowu odpowiednie jako jedna z dwóch metod koniecznych do zapewnienia skutecznej antykoncepcji.

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego rybawiryny i peginterferonu alfa.

Karmienie piersią

Telaprewir i jego główny metabolit przenika do mleka szczurów. Nie wiadomo, czy telaprewir przenika do mleka ludzkiego. Karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwe wystąpienie u karmionych piersią dzieci działań niepożądanych wywołanych skojarzonym stosowaniem peginterferonu alfa i rybawiryny. Patrz także Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny.

Płodność

W badaniach na szczurach nie stwierdzono wpływu produktu Incivo na płodność.

1.6.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Telaprewir jest metabolizowany w wątrobie z udziałem cytochromu CYP3A i jest substratem glikoproteiny-P (P-gp). W metabolizmie mogą brać udział także inne enzymy. Jednoczesne podawanie Incivo i produktów leczniczych, które indukują działanie CYP3A i (lub) P-gp, może prowadzić do zmniejszenia stężenia telaprewiru w osoczu. Jednoczesne podawanie Incivo i produktów leczniczych, które hamują działanie CYP3A i (lub) P-gp, może zwiększać stężenia telaprewiru w osoczu. Podawanie produktu Incivo może zwiększać całkowity wpływ na organizm produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A lub P-gp, co może nasilać lub wydłużać ich działania lecznicze i niepożądane. Nie wiadomo czy telaprewir jest substratem, induktorem czy inhibitorem białek transportowych innych niż P-gp.

Na podstawie obserwacji interakcji lekowych w badaniach klinicznych nie można wykluczyć indukcji enzymów metabolicznych przez telaprewir.

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania leków

Nie podawać produktu Incivo jednocześnie z substancjami czynnymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych, takich jak niemiarowość (np. amiodaron, astemizol, beprydyl, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, terfenadyna), skurcz obwodowych naczyń krwionośnych lub niedokrwienie (np. dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina i metyloergonowina), miopatia, w tym rabdomioliza (np. lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna), przedłużona lub nasilona sedacja lub depresja oddechowa (np. podawany doustnie midazolam lub triazolam), niedociśnienie lub niemiarowość (np. alfuzosyna i sildenafil stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego).

Nie podawać produktu Incivo jednocześnie z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia lub III, z wyjątkiem lidokainy podawanej dożylnie.

Należy zachować ostrożność stosując produkt Incivo jednocześnie z lekami przeciwartmicznymi klasy Ic - propafenonem i flekainidem, w tym prowadzić właściwą obserwację kliniczną i kontrolę EKG.

Ryfampicyna

Ryfampicyna zmniejsza pole pod krzywą AUC telaprewiru w osoczu o około 92%. Dlatego nie należy podawać produktu Incivo razem z ryfampicyną.

Ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)

Stężenie telaprewiru w osoczu może się zmniejszać podczas jednoczesnego stosowania preparatów z ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Dlatego nie należy podawać preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny podczas leczenia produktem Incivo.

Karbamazepina, fenytoina i fenobarbital

Jednoczesne podawanie z induktorami może prowadzić do zmniejszenia całkowitego wpływu telaprewiru na organizm i ryzyka zmniejszenia skuteczności. Przeciwwskazane jest stosowanie silnych induktorów CYP3A, takich jak: karbamazepina, fenytoina i fenobarbital.

Słabe i umiarkowane induktory CYP3A

Należy unikać stosowania słabych i umiarkowanych induktorów CYP3A u pacjentów wcześniej niereagujących na leczenie (częściowa odpowiedź lub brak odpowiedzi na peginterferon alfa i rybawiryne), chyba że podane są szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania (patrz tabela poniżej).

Inne skojarzenia leków

Tabela poniżej przedstawia zalecenia dawkowania wynikające z interakcji z produktem Incivo. Zalecenia te opierają się na wynikach badań interakcji lub na prognozach interakcji wynikających ze spodziewanego nasilenia interakcji i możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub utraty skuteczności.

Tabela 8. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawkowania.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Leki przeciwartymiczne		
Lidokaina (podawana dożylnie)	↑ lidokaina hamowanie CYP3A	Należy zachować ostrożność i obserwować stan kliniczny pacjenta, jeśli lidokainę podaje się dożylnie w leczeniu ostrych arytmii komorowych.
Digoksyna*	↑ digoksyna AUC 1,85 (1,70-2,00) C _{max} 1,50 (1,36-1,65) wpływ na transport P-gp w przewodzie pokarmowym	W początkowym okresie digoksynę należy przepisywać w możliwie najmniejszej dawce. Stężenia digoksyny w surowicy należy kontrolować, aby można było odpowiednio dostosować dawkę w celu osiągnięcia pożądanego działania klinicznego.
Antybiotyki		
Klarytromycyna Erytromycyna Telitromycyna Troleandomycyna	↑ telaprewir ↑ antybiotyki hamowanie CYP3A	Należy zachować ostrożność i obserwować stan kliniczny pacjenta podczas jednoczesnego podawania z Incivo. Stwierdzono wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i> u pacjentów stosujących klarytromycynę i erytromycynę. Obserwowano wydłużenie odstępu QT u pacjentów stosujących telitromycynę.
Leki przeciwzakrzepowe		
Warfaryna	↑ lub ↓ warfaryna modulowanie aktywności enzymów metabolicznych	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas jednoczesnego przyjmowania z telaprewirem.
Dabigatran	↑ dabigatran ↔ telaprewir wpływ na transport P-gp w jelicie	Należy zachować ostrożność, kontrolować parametry laboratoryjne i obserwować stan kliniczny pacjenta.
Leki przeciwpadaczkowe		
Karbamazepina Fenobarbital Fenytoina	↓ telaprewir ↑ karbamazepina ↑ lub ↓ fenytoina ↑ lub ↓ fenobarbital indukcja CYP3A przez leki przeciwpadaczkowe, a hamowanie CYP3A przez telaprewir	Jednoczesne podawanie z tymi lekami jest przeciwwskazane.
Leki przeciwdepresyjne		
Escitalopram*	↔ telaprewir	Znaczenie kliniczne nieznane. Podczas podawania jednocześnie z telaprewirem może być konieczne

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Trazodon	<p>↓ escytalopram AUC 0,65 (0,60-0,70) C_{max} 0,70 (0,65-0,76) C_{min} 0,58 (0,52-0,64) mechanizm działania nieznan</p>	zwiększenie dawki.
	<p>↑ trazodon hamowanie CYP3A</p>	Jednoczesne stosowanie może prowadzić do wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak nudności, zawroty głowy, niedociśnienie i omdlenie. Jeśli trazodon jest stosowany z telaprewirem, to należy zachować ostrożność i rozważyć podawanie mniejszych dawek trazodonu.
Leki przeciwwymiotne		
Domperrydon	↑ domperrydon hamowanie CYP3A	Należy unikać jednoczesnego podawania domperrydonu z produktem Incivo.
Leki przeciwgrzybicze		
Ketokonazol* Itrakonazol Pozakonazol Worykonazol	<p>↑ ketokonazol (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C_{max} 1,75 (1,51-2,03)</p>	<p>Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, nie zaleca się dużych dawek itrakonazolu (> 200 mg/d) a ni ketokonazolu (> 200 mg/d). Podczas jednoczesnego podawania z itrakonazolem, posakonazolem lub worykonazolem, należy zachować ostrożność i obserwować stan kliniczny pacjenta.</p> <p>Wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes notowano u pacjentów stosujących worykonazol i pozakonazol. Wydłużenie odstępu QT notowano u pacjentów stosujących ketokonazol.</p> <p>Nie należy podawać worykonazolu pacjentom otrzymującym telaprewir, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia jego zastosowanie.</p>
	<p>↑ ketokonazol (400 mg) AUC 1,46 (1,35-1,58) C_{max} 1,23 (1,14-1,33)</p>	
	<p>↑ telaprewir (z ketokonazolem 400 mg) AUC 1,62 (1,45-1,81) C_{max} 1,24 (1,10-1,41)</p>	
	<p>↑ itrakonazol ↑ pozakonazol ↑ lub ↓ worykonazol Hamowanie CYP3A.</p>	
Ze względu na wiele enzymów biorących udział w metabolizmie worykonazolu trudno przewidzieć interakcje z telaprewirem.		
Leki przeciw dnianoczanowej		
Kolchicina	<p>↑ kolchicina hamowanie CYP3A</p>	<p>Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy podawać kolchicyny w skojarzeniu z produktem Incivo, ze względu na ryzyko szkodliwego działania kolchicyny.</p> <p>U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby zaleca się przerwanie stosowania kolchicyny lub tylko ograniczenie leczenia kolchicyną i zmniejszenie dawki.</p>
Leki przeciwgruźlicze		
Ryfabutyna	<p>↓ telaprewir ↑ ryfabutyna indukcja CYP3A przez ryfabutynę, a hamowanie CYP3A przez telaprewir</p>	Telaprewir może być mniej skuteczny ze względu na zmniejszone stężenia. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ryfabutyny i telaprewiru.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Ryfampicyna*	<p>↓ telaprewir AUC 0,08 (0,07-0,11) C_{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ ryfampicyna indukcja CYP3A przez ryfampicynę, a hamowanie CYP3A przez telaprewir</p>	Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i telaprewiru jest przeciwwskazane.
Benzodiazepiny		
Alprazolam*	<p>↑ alprazolam AUC 1,35 (1,23-1,49) C_{max} 0,97 (0,92-1,03)</p>	Znaczenie kliniczne nieznanne.
Midazolam podawany pozajelitowo* Midazolam podawany doustnie* Triazolam podawany doustnie	<p>↑ midazolam (iv.) AUC 3,40 (3,04-3,79) C_{max} 1,02 (0,80-1,31) ↑ midazolam (p.o.) AUC 8,96 (7,75-10,35) C_{max} 2,86 (2,52-3,25) ↑ triazolam hamowanie CYP3A</p>	<p>Jednoczesne podawanie leków powinno odbywać się w warunkach umożliwiających: obserwację stanu klinicznego pacjenta oraz właściwe postępowanie w przypadku wystąpienia depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji.</p> <p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki midazolamu podawanego pozajelitowo, szczególnie gdy podawana jest więcej niż jedna dawka.</p> <p>Jednoczesne stosowanie doustne midazolamu lub triazolamu z telaprewirem jest przeciwwskazane.</p>
Zolpidem (niebenzodiazepinowy lek uspokajający)*	<p>↓ zolpidem AUC 0,53 (0,45-0,64) C_{max} 0,58 (0,52-0,66) mechanizm działania nieznanny</p>	<p>Znaczenie kliniczne nieznanne.</p> <p>W celu utrzymania skuteczności może być konieczne zwiększenie dawki zolpidemu.</p>
Antagoniści wapnia		
Amlodypina*	<p>↑ amlodypina AUC 2,79 (2,58-3,01) C_{max} 1,27 (1,21-1,33) hamowanie CYP3A</p>	Zaleca się zachowanie ostrożności i rozważenie zmniejszenia dawki amlodypiny. Zaleca się obserwację stanu klinicznego pacjenta.
Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Nizoldypina Werapamil	<p>↑ antagoniści wapnia hamowanie CYP3A i (lub) wpływ na transport P-gp w jelicie</p>	Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwować stan kliniczny pacjenta.
Kortykosteroidy		
Deksametazon podawany ogólnie	<p>↓ telaprewir indukcja CYP 3A</p>	Podczas jednoczesnego podawania może nastąpić utrata skuteczności telaprewiru. Dlatego należy zachować ostrożność lub rozważyć alternatywne leczenie.
Flutykazon Budezonid podawanie w inhalacji lub donosowo	<p>↑ flutykazon ↑ budezonid hamowanie CYP3A</p>	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z telaprewirem flutykazonu ani budezonidu, chyba że możliwe korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko ogólnych działań niepożądanych kortykosteroidów.
Antagoniści receptorów endotelinowych		

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Bozentan	<p>↑ bozentan ↓ telaprewir indukcja CYP3A przez bozentan, hamowanie CYP3A przez telaprewir</p>	Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwować stan kliniczny pacjenta.
Leki przeciwvirusowe HIV: inhibitory proteazy HIV (PI)		
Atazanawir z rytonawirem*	<p>↓ telaprewir AUC 0,80 (0,76-0,85) C_{max} 0,79 (0,74-0,84) C_{min} 0,85 (0,75-0,98) ↑ atazanawir AUC 1,17 (0,97-1,43) C_{max} 0,85 (0,73-0,98) C_{min} 1,85 (1,40-2,44) hamowanie CYP3A przez telaprewir</p>	Zaleca się obserwację stanu klinicznego pacjenta i kontrolę laboratoryjną w celu wykrycia hiperbilirubinemii.
Darunawir z rytonawirem*	<p>↓ telaprewir AUC 0,65 (0,61-0,69) C_{max} 0,64 (0,61-0,67) C_{min} 0,68 (0,63-0,74) ↓ darunawir AUC 0,60 (0,57-0,63) C_{max} 0,60 (0,56-0,64) C_{min} 0,58 (0,52-0,63) mechanizm działania nieznan</p>	Nie zaleca się jednoczesnego podawania telaprewiru i darunawiru z rytonawirem.
Fosamprenawir z rytonawirem*	<p>↓ telaprewir AUC 0,68 (0,63-0,72) C_{max} 0,67 (0,63-0,71) C_{min} 0,70 (0,64-0,77) ↓ amprenawir AUC 0,53 (0,49-0,58) C_{max} 0,65 (0,59-0,70) C_{min} 0,44 (0,40-0,50) mechanizm działania nieznan</p>	Nie zaleca się jednoczesnego podawania telaprewiru i fosamprenawiru z rytonawirem.
Lopinawir z rytonawirem*	<p>↓ telaprewir AUC 0,46 (0,41-0,52) C_{max} 0,47 (0,41-0,52) C_{min} 0,48 (0,40-0,56) ↔ lopinawir AUC 1,06 (0,96-1,17) C_{max} 0,96 (0,87-1,05) C_{min} 1,14 (0,96-1,36) mechanizm działania nieznan</p>	Nie zaleca się jednoczesnego podawania telaprewiru i lopinawiru z rytonawirem.
Leki przeciwvirusowe HIV: inhibitory odwrotnej transkryptazy		
Efawirenz*	<p>↓ telaprewir dawka 1 125 mg co 8 godzin (odpowiada dawce 750 mg co 8 godzin)</p>	Jeśli stosowane jednocześnie, należy podawać 1 125 mg telaprewiru co 8 godzin.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Fumaran tenofowiru dizoproksylu*	AUC 0,82 (0,73-0,92) C _{max} 0,86 (0,76-0,97) C _{min} 0,75 (0,66-0,86) ↓ efawirenz (+ TVR 1 125 mg co 8 godzin) AUC 0,82 (0,74-0,90) C _{max} 0,76 (0,68-0,85) C _{min} 0,90 (0,81-1,01) indukcja CYP3A przez efawirenz	
	↔ telaprewir AUC 1,00 (0,94-1,07) C _{max} 1,01 (0,96-1,05) C _{min} 1,03 (0,93-1,14) ↑ tenofowir AUC 1,30 (1,22-1,39) C _{max} 1,30 (1,16-1,45) C _{min} 1,41 (1,29-1,54) wpływ na transport P-gp w jelicie	Należy nasilić kontrolę stanu klinicznego pacjenta i parametrów laboratoryjnych.
Abakawir Zydowudyna	nie badano	Nie można wykluczyć wpływu telaprewiru na UDP-glukuronylotransferazy i może to wpływać na stężenie abakawiru lub zydowudyny w osoczu.
Inhibitory integrazy		
Raltegrawir	według wstępnych danych, podczas jednoczesnego stosowania telaprewiru i raltegrawiru nie występowały istotne klinicznie interakcje	Nie jest konieczna modyfikacja dawki podczas jednoczesnego stosowania.
Inhibitory reduktazy HMG Co-A		
Atorwastatyna*	↑ atorwastatyna AUC 7,88 (6,82-9,07) C _{max} 10,6 (8,74-12,85) hamowanie CYP3A	Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i telaprewiru jest przeciwwskazane.
Leki antykoncepcyjne zawierające estrogeny		
Etynyloestradiol* Noretysteron*	↓ etynyloestradiol AUC 0,72 (0,69-0,75) C _{max} 0,74 (0,68-0,80) C _{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔ noretysteron AUC 0,89 (0,86-0,93) C _{max} 0,85 (0,81-0,89) C _{min} 0,94 (0,87-1,00) mechanizm działania nieznan	Jeśli jednocześnie z telaprewirem stosuje się hormonalne środki antykoncepcyjne, zaleca się stosowanie dodatkowych niehormonalnych metod antykoncepcji. Należy obserwować, czy u pacjentek stosujących hormonalną terapię zastępczą zawierającą estrogeny nie występują objawy kliniczne wynikające z niedoboru estrogeny.
Leki immunosupresyjne		
Cyklosporyna* Takrolimus* Syrolimus	↑ cyklosporyna AUC 4,64 (3,90-5,51) C _{max} 1,32 (1,08-1,60)	Konieczne będzie znaczne zmniejszenie dawki i zmniejszenie częstości podawania leków immunosupresyjnych. Podczas jednoczesnego podawania z telaprewirem zaleca się dokładne kontrolowanie

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
	<p>↑ takrolimus AUC 70,3 (52,9-93,4) ** C_{max} 9,35 (6,73-13,0) **</p> <p>↑ syrolimus ↑ telaprewir</p> <p>**wyliczono na podstawie danych uzyskanych przy zmniejszonej dawce hamowanie CYP3A, hamowanie białek transportowych</p>	czynności nerek, stężenia leku immunosupresyjnego we krwi i jego działań niepożądanych. Takrolimus może wydłużać odstęp QT.
Agoniści beta receptorów stosowane wziewnie		
Salmeterol	<p>↑ salmeterol hamowanie CYP3A</p>	Nie zaleca się jednoczesnego podawania salmeterolu i telaprewiru. Może to powodować zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych salmeterolu, w tym: wydłużenie odstępu QT, kołatanie serca i tachykardię zatokową.
Narkotyczne leki przeciwbólowe		
Metadon*	<p>↓ R-metadon AUC 0,71 (0,66-0,76) C_{max} 0,71 (0,66-0,76) C_{min} 0,69 (0,64-0,75)</p> <p>Brak wpływu na niezwiązany R-metadon. Wyparcie metadonu z białek osoczowych.</p>	Nie jest konieczna modyfikacja dawki metadonu podczas rozpoczynania podawania razem z telaprewirem. Jednak zaleca się obserwację stanu klinicznego pacjenta, gdyż u niektórych pacjentów może być konieczna korekta dawki metadonu w leczeniu podtrzymującym. Podczas stosowania metadonu stwierdzano wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i> . Należy kontrolować EKG na początku i regularnie w trakcie leczenia telaprewirem.
Buprenorfina	Według wstępnych danych podczas stosowania telaprewiru i buprenorfiny nie występowały istotne klinicznie interakcje.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki buprenorfiny podczas podawania razem z telaprewirem.
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5)		
Syldenafil Tadalafil Wardenafil	<p>↑ inhibitory PDE-5 hamowanie CYP3A</p>	Nie zaleca się jednoczesnego podawania syldenafilu lub wardenafilu z telaprewirem. Tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji może być stosowany w pojedynczej dawce nieprzekraczającej 10 mg na 72 godziny, z zachowaniem ostrożności i nasileniem obserwacji ewentualnych działań niepożądanych tadalafilu. Jednoczesne stosowanie syldenafilu lub tadalafilu z telaprewirem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane.
Inhibitory pompy protonowej		
Ezomeprazol*	<p>↔ telaprewir AUC 0,98 (0,91-1,05) C_{max} 0,95 (0,86-1,06)</p>	Inhibitory pompy protonowej mogą być stosowane bez konieczności modyfikacji dawki.

Kierunek strzałek (↑ = wzrost, ↓ = spadek, ↔ = brak zmiany) dla każdego parametru farmakokinetycznego określono na podstawie średniej geometrycznej z 90% przedziałem ufności, zawierającej się (↔), będącej poniżej (↓), lub powyżej (↑) przedziału 80-125%;

* wynikach badań interakcji.

1.6.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

INCIVO nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Incivo na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów stosujących produkt Incivo stwierdzano omdlenia i retinopatię, co należy brać pod uwagę oceniając zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn przez pacjenta. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się również z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny.

1.6.13 Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji

Obecnie żadna postać leku telaprewir nie jest refundowana ze środków publicznych.

1.7 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny telaprewiru

Inhibitory proteazy wirusa HCV stanowią nową grupę leków, wchodzących dopiero do praktyki klinicznej, które zarejestrowane zostały w 2011 roku. Obecnie standardowym i optymalnym postępowaniem u chorych z przewlekłym WZW C mającym na celu wyleczenie zakażenia HCV jest terapia dwulekowa pegylowanym interferonem oraz rybawiryną, finansowana w Polsce w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem inhibitory proteaz można stosować wyłącznie w schemacie trójlekowym, jako dołączenie do standardowego postępowania obejmującego peginterferon i rybawirynę. Zatem podstawowym komparatorem w analizach powinno być porównanie telaprewiru w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną w porównaniu z obecnym postępowaniem standardowym, tj. peginterferonem z rybawiryną.

Jako drugi z przedstawicieli inhibitorów proteaz wirusa HCV zarejestrowany został boceprewir, o zbliżonym mechanizmie działania (*TenCate 2010*). Należy zatem uwzględnić w analizach jako dodatkowy komparator, celem możliwości porównania efektywności klinicznych i kosztowych obu wspomnianych leków innowacyjnych. Ze względu na krótki okres od rejestracji obu preparatów można oczekiwać braku prób klinicznych z randomizacją bezpośrednio porównujących telaprewir z boceprewirem. W takiej sytuacji należy rozważyć wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator jakim powinna być terapia dwulekowa.

1.8 Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny telaprewiru

Celem leczenia przeciwwirusowego w przypadku przewlekłego WZW C jest zanik wirerii i usunięcie zakażenia wirusem HCV. Badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną takich leków jako główny punkt końcowy przyjmują trwałą odpowiedź wirusologiczną SVR (z ang. *sustained virological response*) ocenianą w 24 tygodniu po zakończeniu leczenia. W analizie klinicznej jako główny punkt końcowy należy zatem również przyjąć SVR, zwłaszcza w kontekście możliwej konieczności wykonania porównania pośredniego między zarejestrowanymi inhibitorami proteazy wirusowej.

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

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

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

1.9 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania telaprewiru u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C

W celu odnalezienia klinicznych wytycznych stosowania leku telaprewir w leczeniu zapalenia wątroby typu C sprawdzone zostały zalecenia następujących organizacji:

- *American College of Gastroenterology;*
- *British Society of Gastroenterology;*
- *World Gastroenterology Organisation;*
- *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases;*
- *Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych.*

Dodatkowo przeszukiwano zasoby sieci Internet przy pomocy wyszukiwarki *Google.com*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania informacje dotyczące zastosowania inhibitorów proteaz, do których należy telaprewir, odnaleziono opinię *American College of Gastroenterology* przedstawioną w publikacji *Ghany 2011* oraz stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów HCV, opisane w publikacji *Halota 2011*.

American College of Gastroenterology

Północnoamerykańskie wytyczne *American College of Gastroenterology* jako optymalną formę leczenia chorych na przewlekłe WZW typu C wywołane genotypem 1 HCV jest terapia trójlekowa, obejmująca telaprewir lub boceprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną (zalecenie klasy I, poziom dowodu A).

W grupie chorych po wcześniejszym leczeniu z WZW typu C (z ang. *treatment-experienced*) eksperci *American College of Gastroenterology* rekomendują rozważenie ponownego leczenia telaprewirem lub boceprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz zależną od masy ciała dawką rybawiryny w przypadku pacjentów (zalecenia klasy I, poziom dowodu A):

- z nawrotem infekcji (z ang. *relapse*),
- uzyskali częściową odpowiedź na wcześniejsze leczenie peginterferonem alfa w skojarzeniu z/bez rybawiryny (z ang. *partial responders*).

Ponowne leczenie telaprewirem w skojarzeniu peginterferonem alfa oraz dopasowaną ze względu na masę ciała dawką rybawiryny może zostać również rozważone u chorych bez wcześniejszej odpowie-

dzi na leczenie (z ang. *null-responders*, zalecenie klasy IIb, poziom dowodu B). Terapia zależna od odpowiedzi (z ang. *response-guided therapy*) może zostać rozważona u osób:

- z nawrotem infekcji (zalecenie klasy IIb, poziom dowodu B dla bocprewiru oraz klasy IIb, poziom dowodu C dla telaprewiru),
- z częściową odpowiedzią (zalecenie klasy IIb, poziom dowodu B dla bocprewiru, klasy III, poziom dowodu C dla telaprewiru),

W opinii ekspertów *American College of Gastroenterology* stosowanie terapii zależnej od odpowiedzi nie jest rekomendowane u chorych bez wcześniejszej odpowiedzi (zalecenie klasy III, poziom dowodu C). Pacjenci leczeni ponownie telaprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, u których w 4. lub 12. tygodniu nadal wykrywana jest wiremia powyżej 1 000 IU/ml powinni przerwać leczenie z uwagi na niebezpieczeństwo powstania lekooporności (*Ghany 2011*, zalecenie klasy 1, poziom dowodu B).

Polska Grupa Ekspertów HCV

Zdaniem Polskiej Grupy Ekspertów HCV, standardem leczeniem zakażeń genotypem 1 wirusa zapalenia wątroby typu C u dorosłych jest terapia trójlekowa, złożona z peginterferonu alfa, rybawiryny oraz inhibitora proteaz. Zalecany czas leczenia przy pomocy telaprewiru jest we wszystkich przypadkach jednakowy i wynosi 12 tygodni, jednak czas trwania całej kuracji jest uzależniony od wyników wcześniejszego leczenia. Pacjenci z nawrotem wiremii powinni być leczeni łącznie przez (*Halota 2011*):

- 24 tygodnie w przypadku chorych, u których w 4. i 12. tygodniu terapii wiremia była niewykrywalna;
- 48 tygodni, jeżeli w 4. lub 12. tygodniu wiremia była wykrywalna, lecz mniejsza niż 1000 IU/ml.

W przypadku pacjentów z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie lub z całkowitym jej brakiem (z ang. *null responders*), łączny czas terapii powinien wynieść 48 tygodni, w tym przez pierwszych 12 tygodni w schemacie trójlekowym, natomiast w kolejnych 36 przy pomocy peginterferonu alfa oraz rybawiryny (*Halota 2011*).

Data ostatniego wyszukiwania 7 października 2012 r.

1.10 Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania preparatu Incivo®

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących preparatu Incivo, zawierającego substancję czynną telaprewir, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących agencjach oceny technologii medycznych:

- *National Institute for Health and Clinical Excellence;*
- *All Wales Medicines Strategy Group;*
- *Scottish Medicines Consortium;*
- *Haute Autorité de Santé;*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;*
- *Danish Medicines Agency;*
- *Die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment.*

Informacje o rekomendacjach dotyczących telaprewiru odnaleziono we wszystkich przeszukiwanych źródłach.

Brytyjska agencja *National Institute for Health and Clinical Excellence* w swoim stanowisku z kwietnia 2012 roku informuje, że telaprewir w kombinacji z peginterferonem alfa i rybawiryną jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna u pacjentów chorujących na przewlekłe WZW typu C wywołane przez genotyp 1 wirusa, ze skompensowaną chorobą wątroby, którzy nie byli wcześniej leczeni lub u których wcześniejsze leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub nie) stosowanym w monoterapii lub w połączeniu z rybawiryną było nieskuteczne, włączając w to pacjentów z nawrotem choroby, częściową odpowiedzią lub jej brakiem (*NICE 2012*). Należy zaznaczyć, że w cytowanym dokumencie eksperci wyrazili opinię, że ustalanie odrębnej rekomendacji w zależności od stopnia zaawansowania włóknienia wątroby było by nieprawidłowe (*NICE 2012*):

„(...) The Committee concluded that based on the sparse evidence, it would not be appropriate to develop separate recommendations for patients with different levels of fibrosis.”

Walijska *All Wales Medicines Strategy Group* w dokumencie datowanym na 13 września 2012 roku przedstawiła informacje, że nie przewiduje przeprowadzenia własnej oceny telaprewiru, przyjmując pozytywną rekomendację wydaną przez ekspertów NICE (*AWMSG 2012*).

Eksperti szkockiej SMC w swojej rekomendacji opublikowanej 12 grudnia 2011 roku stwierdzili, że telaprewir w połączeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną został zaakceptowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów chorujących na wirusowe zapalenie wątroby typu C wywołane genotypem 1 wirusa HCV z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością), zarówno bez wcześniejszego leczenia, jak również jeżeli wcześniejsze leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub nie) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z rybawiryną, włączając w to pacjentów z nawrotem choroby, częściową odpowiedzią oraz pozostających bez odpowiedzi (SMC 742/11, SMC 743/11).

Francuska *Haute Autorité de Santé* w swojej decyzji z dnia 14 grudnia zatwierdziła telaprewir do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C, ustalając stopę refundacji na 65% (HAS 2011).

Eksperti kanadyjskiej agencji CADTH rekomendują wprowadzenie telaprewiru na listy leków refundowanych w leczeniu przewlekłego WZW typu C spowodowanego przez genotyp 1 wirusa, w grupie chorych z wyrównaną marskością wątroby, w połączeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, jeżeli spełnione zostaną następujące kryteria (CADTH 2012):

- niższa cena leku;
- wykrywalne RNA-HCV przez co najmniej 6 miesięcy;
- włóknienie mięszu wątroby oceniane w badaniu histopatologicznym na F2, F3 lub F4;
- brak koinfekcji HIV;
- jedynie jeden cykl leczenia (12 tygodni).

Komisja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* w lipcu 2012 wydała pozytywną rekomendację dla refundacji telaprewiru w leczeniu pacjentów dorosłych (w wieku co najmniej 18 lat), chorujących na przewlekłe WZW typu C spowodowane przez genotyp 1 HCV, z wyrównaną czynnością wątroby, stosowanego w kombinacji z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, u których nie stosowano wcześniej leczenia lub którzy otrzymali nie więcej niż jedną wcześniejszą linię leczenia interferonem alfa lub peginterferonem alfa, spełniających określone kryteria (PBAC 2012).

Dane dostępne na stronach *Danish Medicines Agency* wskazują, że w warunkach duńskich telaprewir jest lekiem refundowanym (DMA 2012).

Dodatkowo, w toku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono opublikowany przez niemiecką agencję DAHTA (z niem. *Die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment*) raport HTA dotyczący zastosowania interferonu oraz rybawiryny w przewlekłym WZW typu C, w którym autorzy stwierdzają, że w związku z krótkim horyzontem czasowym odnalezionych badań, nie pozwalającym na określenie wpływu leczenia na pierwotne punkty końcowe takie jak zgony lub chorobowość

z powodu WZW typu C, prawdopodobieństwo uzyskania SVR przyjmuje się jako ich surogat (*DAHTA 2003*).

Data ostatniego wyszukiwania: 7 października 2012 r.

1.11 Zakres analiz

1.11.1 Analiza kliniczna

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania telaprewiru w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Zostanie ona przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), Rozporządzenie 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 (MZ 2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

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

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, zakażeni genotypem 1, z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie, spełniający dodatkowe kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego, tj. wykazujący włóknienie wątroby w stadium co najmniej 2 w skali Scheuera.

[REDACTED]

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – telaprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną w schemacie określonym w uzgodnionym programie lekowym i charakterystyce produktu lekowego.

Ponieważ większość badań klinicznych z randomizacją dla obu inhibitorów proteazy wirusowej została przeprowadzona przed rejestracją ocenianych substancji i ostatecznym ustale-

niem dawkowania, w ocenie uwzględniono również inne opisane schematy eksperymentalne aby wzmocnić wnioski na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leków, oraz przedstawić podstawy wyboru optymalnych schematów dawkowania.

[REDACTED]

- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – w przypadku badań RCT lub bez randomizacji z grupą kontrolną dotyczących telaprewiru: standardowa optymalna terapia (pegylowany interferon oraz rybawiryna) lub boceprewir w skojarzeniu z leczeniem standardowym (w przypadku badań bez randomizacji nie była wymagana grupa kontrolna).

W przypadku badań RCT lub bez randomizacji z grupą kontrolną dotyczących boceprewiru: standardowa optymalna terapia (pegylowany interferon oraz rybawiryna) lub telaprewir w skojarzeniu z leczeniem standardowym (w przypadku badań bez randomizacji nie była wymagana grupa kontrolna).

W przypadku badań RCT dotyczących peginterferonów – próby porównujące peginterferony alfa 2a z 2b;

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), wczesna odpowiedź wirusologiczna, szybka odpowiedź wirusologiczna, zanik wiremii w określonych punktach czasowych, nawrót wiremii, przełom wirusologiczny, niepowodzenie wirusologiczne, jakość życia, śmiertelność oraz bezpieczeństwo.

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

1.11.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać ukierunkowana na ocenę efektywności kosztów zastosowania telaprewiru jako terapii dodanej do aktualnego standardu leczenia przeciwwirusowego u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW typu C (genotyp 1 HCV).

Zgodnie z wymaganiami wytycznych AOTM, podstawowym komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być tzw. istniejąca praktyka, tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Aktualny standard leczenia przeciwwirusowego stanowi terapia dwulekowa z zastosowaniem interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) w skojarzeniu z rybawiryną, finansowana ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Biorąc pod uwagę zbliżone wskazania, podobny mechanizm działania oraz równoległe wprowadzenie na rynek telaprewiru oraz innego leku z grupy inhibitorów proteazy – boceprewiru, zalecane jest ujęcie boceprewiru jako dodatkowego komparatora dla telaprewiru w analizie ekonomicznej, przy zastrzeżeniach związanych z niepewnością przyszłej ceny preparatu Victrelis.

Analiza ekonomiczna powinna mieć charakter analizy kosztów użyteczności, umożliwiającej wyznaczenie wartości inkrementalnego wskaźnika kosztów użyteczności (ICUR). W związku z powyższym podstawową miarą wyniku zdrowotnego w analizie powinny stanowić zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na długość życia chorych, zaleca się uwzględnienie, jako dodatkowej jednostki efektu w ramach analizy kosztów-efektywności, zyskanych lat życia (LYG). Należy także wykonać analizę progową dla kosztu telaprewiru, polegającą na wyznaczeniu maksymalnej ceny zbytu netto preparatu Incivo przy której badana strategia terapii trójlekowej pozostaje efektywna kosztowo (w odniesieniu dla przyjętego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce) względem obecnego standardu leczenia.

Ze względu na odległe konsekwencje zdrowotne przewlekłego WZW typu C u chorych niewyleczonych, w tym zagrażające życiu powikłania zaawansowanej choroby wątroby (niewyrównana marskość, rak wątrobowokomórkowy), wskazane jest przyjęcie w analizie dożywotniego horyzontu czasowego. W związku z tym konieczne jest wykorzystanie modelu pozwalającego ekstrapolować wyniki zdrowotne poza horyzont badań klinicznych stanowiących źródła danych o efektywności klinicznej.

Analizę należy przeprowadzić, w ramach oddzielnych wariantów, z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (płatnika publicznego – NFZ oraz świadczeniobiorcy), jak również wyłącznie płatnika publicznego. Również w oddzielnych wariantach należy przedstawić wyniki z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego przez podmiot odpowiedzialny instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Celem weryfikacji głównych założeń i koncepcji analizy, należy przeprowadzić w początkowym etapie analizy przegląd badań ekonomicznych dla leczenia przeciwwirusowego chorych z przewlekłym WZW typu C.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać aktualne polskie Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, przygotowane przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010).

W związku z wprowadzeniem dodatkowych kryteriów kwalifikacji do terapii telaprewirem w ostatecznie uzgodnionym programie lekowym, ocenę ekonomiczną telaprewiru w porównaniu z terapią standardową należy uzupełnić o dodatkową analizę dla populacji refundacyjnej, odpowiadającej charakterystyce chorych włączanych do programu (występowanie włóknienia w stopniu ≥ 2 wg Scheuera). Metodologię i wyniki analizy uzupełniającej należy przedstawić w oddzielnych rozdziałach. Analiza w populacji refundacyjnej powinna być przeprowadzona w wariantach z uwzględnieniem/bez uwzględnienia RSS oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy/perspektywy płatnika publicznego.

1.11.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system powinna obejmować porównanie dwóch alternatywnych scenariuszy. Scenariusz aktualny odpowiadałby obecnej praktyce klinicznej, w której leczenie przeciwwirusowe realizowane jest w ramach istniejącego programu „Leczenie przewlekłego WZW typu C” z zastosowaniem interferonu pegylowanego i rybawiryny. Scenariusz nowy zakładałby finansowanie z budżetu płatnika programu lekowego z udziałem terapii trójlekowej opartej na telaprewirze, interferonie pegylowanym alfa i rybawirynie. Należy rozważyć zasadność uwzględnienia w scenariuszu nowym drugiego z dostępnych w krajach UE inhibitora proteazy – boceprewiru.

W analizie należy wykonać oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej chorych wcześniej leczonych nieskutecznie, kwalifikujących się do objęcia terapią trójlekową z udziałem telaprewiru, oparte przede wszystkim na polskich danych epidemiologicznych i danych dotyczących aktualnego zapotrzebowania na leczenie przeciwwirusowe w Polsce. W oszacowaniu populacji należy uwzględnić ostatecznie uzgodnione kryteria kwalifikacji do programu lekowego w subpopulacji chorych uprzednio leczonych (występowanie włóknienia w stopniu ≥ 2 wg Scheuera). Oszacowania wydatków całkowitych i inkrementalnych należy przedstawić z zawężeniem do populacji refundacyjnej, gdyż wydatki ponoszone na leczenie chorych nie kwalifikujących się do terapii trójlekowej nie będą stanowić kosztów różniących.

W modelu wpływu na budżet zaleca się uwzględnienie zarówno kosztów ponoszonych w ramach leczenia przeciwwirusowego w programie, jak i kosztów odległych (monitorowanie pacjentów wyleczonych, leczenie powikłań zaawansowanej choroby wątroby). Obok analizy całkowitych i inkrementalnych wydatków budżetowych zaleca się przedstawienie efektów zdrowotnych nowego programu,

wrażonych np. liczbą unikniętych powikłań marskości i dodatkowych wyleczeń. Horyzont czasowy analizy powinien objąć okres co najmniej 2 pierwszych lat realizacji programu, przy czym w szczegółowym określeniu horyzontu właściwego dla analizy należy wziąć pod uwagę wiarygodność ekstrapolacji danych epidemiologicznych, prognoz rynkowych i założeń na dłuższy okres czasu.

W ramach oddzielnych wariantów należy przedstawić wyniki z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka proponowanego przez podmiot odpowiedzialny. Analiza wpływu na budżet powinna uwzględniać niepewność oszacowań związanych z wielkością populacji docelowej, w ramach wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego.

W przypadku, gdy analiza wykaże wzrost kosztów z perspektywy płatnika publicznego, należy wykonać dodatkowo analizę racjonalizacyjną, przedstawiającą rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Analiza kliniczna

Rozdział

II

2.1 Cel opracowania

Celem opracowania jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa telaprewiru (Incivo) w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną w leczeniu genotypu 1 przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, i spełniają kryteria kliniczne określone w uzgodnionym programie lekowym, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie, w odniesieniu do leczenia standardowego i boceprewiru.

2.2 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), Rozporządzeniem 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 (MZ 2012), oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

2.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby w oparciu o szczegółowy protokół (M.R., K.P.). W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza na drodze konsensusu (M.K.).

2.2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

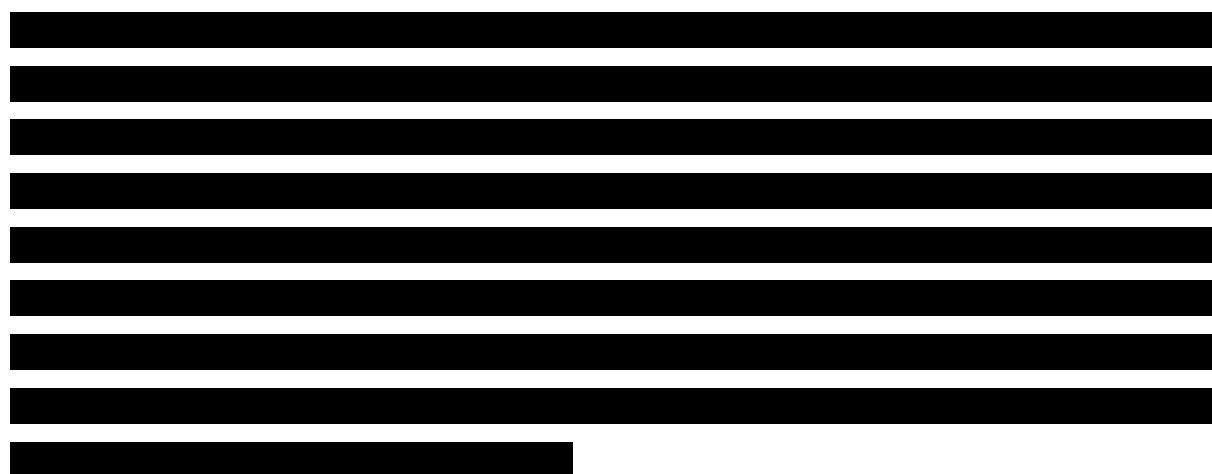
- MEDLINE przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier;

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Przeszukiwano także piśmiennictwo 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*).

Przeprowadzono wyszukiwanie materiałów konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (data ostatniego dostępu: 27 września 2012 r.):

- Annual Meeting American Association for the Study of Liver – z lat 2009-2011;
- Annual Meeting European Association for the Study of Liver – z lat 2009-2012.



2.2.1.2 *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. Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Strategia była dwuetapowa, pierwsza część objęła dwa inhibitory proteazy wirusowej, bez ograniczenia na populację lub rodzaj badania (objęła zatem wszystkie potencjalne publikacje wtórne i pierwotne); druga część służyła wyszukiwaniu dodatkowych danych celem porównania pośredniego – objęła ona porównanie różnych peginterferonów, tu wprowadzono dodatkowe ograniczenie na rodzaj badania.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne.

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	telaprevir[all]
2	Vx-950[all]
3	Vx950[all]
4	1-3/OR
5	boceprevir[all]
6	SCH-503034[all]
7	SCH503034[all]
8	5-7/OR
9	"peginterferon alfa-2a"[all]
10	"peg-IFN alfa-2a"[all]
11	"pegylated interferon alfa-2a"[all]
12	"polyethylene glycol-interferon alfa-2a"[all]
13	"peginterferon alpha-2a"[all]
14	"peg-IFN alpha-2a"[all]
15	"pegylated interferon alpha-2a"[all]
16	"polyethylene glycol-interferon alpha-2a"[all]
17	"pegasys"[all]
18	9-17/OR
19	"peginterferon alfa-2b"[all]
20	"peg-IFN alfa-2b"[all]
21	"pegylated interferon alfa-2b"[all]
22	"polyethylene glycol-interferon alfa-2b"[all]
23	"peginterferon alpha-2b"[all]
24	"peg-IFN alpha-2b"[all]
25	"pegylated interferon alpha-2b"[all]
26	"polyethylene glycol-interferon alpha-2b"[all]
27	"Pegintron"[all]
28	"ViraferonPeg"[all]

Nr	Kwerendy
29	"PEG-Intron"[all]
30	19-29/OR
31	18 AND 30
32	randomized controlled trial[pt]
33	random allocation[mh]
34	random*[tiab]
35	controlled[tiab]
36	32-35/OR
37	31 AND 36
38	4 OR 8 OR 37

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	telaprevir AND [embase]/lim
2	'vx 950' AND [embase]/lim
3	vx950 AND [embase]/lim
4	1-3/OR
5	boceprevir AND [embase]/lim
6	'sch 503034' AND [embase]/lim
7	sch503034 AND [embase]/lim
8	5-7/OR
9	'peginterferon alfa-2a' AND [embase]/lim
10	'pegylated interferon alfa-2a' AND [embase]/lim
11	'peg-ifn alfa-2a' AND [embase]/lim
12	'polyethylene glycol-interferon alfa-2a' AND [embase]/lim
13	'peginterferon alpha-2a' AND [embase]/lim
14	'peg-ifn alpha-2a' AND [embase]/lim
15	'pegylated interferon alpha-2a' AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
16	'polyethylene glycol-interferon alpha-2a' AND [embase]/lim
17	'pegasys' AND [embase]/lim
18	9-17/OR
19	'peginterferon alfa-2b' AND [embase]/lim
20	'peg-ifn alfa-2b' AND [embase]/lim
21	'pegylated interferon alfa-2b' AND [embase]/lim
22	'polyethylene glycol-interferon alfa-2b' AND [embase]/lim
23	'peginterferon alpha-2b' AND [embase]/lim
24	'peg-ifn alpha-2b' AND [embase]/lim
25	'pegylated interferon alpha-2b' AND [embase]/lim
26	'polyethylene glycol-interferon alpha-2b' AND [embase]/lim
27	'pegintron' AND [embase]/lim
28	'viraferonpeg' AND [embase]/lim
29	'peg-intron' AND [embase]/lim
30	19-29/OR
31	18 AND 30
32	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
33	random*:ab,ti AND [embase]/lim
34	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
35	randomization:de AND [embase]/lim
36	32-35/OR
37	31 AND 36
38	4 OR 8 OR 37

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Nr	Kwerendy
1	(telaprevir) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments
2	(Vx-950) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments

Nr	Kwerendy
3	(Vx950) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments
4	1-3/OR
5	(boceprevir) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments
6	(SCH-503034) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments
7	(SCH503034) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments
8	5-7/OR
9	"peginterferon alfa-2a" in Clinical Trials
10	"peg-IFN alfa-2a" in Clinical Trials
11	"pegylated interferon alfa-2a" in Clinical Trials
12	"polyethylene glycol-interferon alfa-2a" in Clinical Trials
13	(pegasys) in Clinical Trials
14	"peg-IFN alpha-2a" in Clinical Trials
15	"pegylated interferon alpha-2a" in Clinical Trials
16	"polyethylene glycol-interferon alpha-2a" in Clinical Trials
17	(pegasys) in Clinical Trials
18	9-17/OR
19	"peginterferon alfa-2b" in Clinical Trials
20	"peg-IFN alfa-2b" in Clinical Trials
21	"pegylated interferon alfa-2b" in Clinical Trials
22	"polyethylene glycol-interferon alfa-2b" in Clinical Trials
23	"peginterferon alpha-2b" in Clinical Trials
24	"peg-IFN alpha-2b" in Clinical Trials
25	"pegylated interferon alpha-2b" in Clinical Trials
26	"polyethylene glycol-interferon alpha-2b" in Clinical Trials
27	(Pegintron) in Clinical Trials
28	(ViraferonPeg) in Clinical Trials
29	(PEG-Intron) in Clinical Trials
30	19-29/OR
31	18 AND 30

Nr	Kwerendy
32	4 OR 8 OR 31

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 23 listopada 2011. Aktualizacja wyszukiwania do dnia złożenia wniosku objęła ostatecznie przedział do 29 lutego 2012 r.

2.2.1.3 Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji uwzględniając schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, zakażeni genotypem 1, z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie, spełniający dodatkowe kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego, tj. wykazujący włóknienie wątroby w stadium co najmniej 2 w skali Scheuera.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – telaprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną w schemacie określonym w uzgodnionym programie lekowym i charakterystyce produktu lekowego.

Ponieważ większość badań klinicznych z randomizacją dla obu inhibitorów proteazy wirusowej została przeprowadzona przed rejestracją ocenianych substancji i ostatecznym ustaleniem dawkowania, w ocenie uwzględniono również inne opisane schematy eksperymentalne aby wzmocnić wnioski na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leków, oraz przedstawić podstawy wyboru optymalnych schematów dawkowania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – w przypadku badań RCT lub bez randomizacji z grupą kontrolną dotyczących telaprewiru: standardowa optymalna terapia (pegylowany interferon oraz rybawiryna) lub boceprewir w skojarzeniu z leczeniem standardowym (w przypadku badań bez randomizacji nie była wymagana grupa kontrolna).

W przypadku badań RCT lub bez randomizacji z grupą kontrolną dotyczących boceprewiru: standardowa optymalna terapia (pegylowany interferon oraz rybawiryna) lub telaprewir w skojarzeniu z leczeniem standardowym (w przypadku badań bez randomizacji nie była wymagana grupa kontrolna).

W przypadku badań RCT dotyczących peginterferonów – próby porównujące peginterferony alfa 2a z 2b;

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), wczesna odpowiedź wirusologiczna, szybka odpowiedź wirusologiczna, zanik wiremii w określonych punktach czasowych, nawrót wiremii, przetóm wirusologiczny, niepowodzenie wirusologiczne, jakość życia, śmiertelność oraz bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej telaprewiru i boceprewiru włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Włączano także doniesienia konferencyjne, lub inne publikacje, jeżeli dostarczały one dodatkowych danych do badań pełnotekstowych – wyniki w dłuższym okresie obserwacji, analizy w podgrupach, itp. Celem szerszej analizy bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej włączano również badania bez randomizacji (z grupą kontrolną lub bez) i publikacje oceniające efektywność praktyczną (np. dane z rejestrów chorych), dotyczące obu tych leków, jeśli spełniały kryteria odnośnie populacji oraz interwencji.

Mając na uwadze konieczność wykonania porównania pośredniego między inhibitorami proteaz wirusowych włączano także próby z randomizacją porównujące różne peginterferony alfa (2a i 2b) stosowane w skojarzeniu z rybawiryną (w przypadku tego porównania analizę ograniczono do prób z randomizacją, wykluczając badania o innej metodyce).

Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych, a także dotyczących liczebności populacji, ani okresu obserwacji. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

2.2.1.4 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.

2.2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Główna strategia wyszukiwania ze względu na brak ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badania w przypadku telaprewiru i boceprewiru objęła również badania wtórne – przeglądy systematyczne i metaanalizy. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych opisano oddzielnie, obok wyników wyszukiwania badań pierwotnych.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 23 listopada 2011. Aktualizacja wyszukiwania do dnia złożenia wniosku objęła ostatecznie przedział do 29 lutego 2012 r. Z uwagi na fakt, że oceniane interwencje są stosunkowo nowymi lekami, wyszukiwanie przeglądów systematycznych ograniczono do publikacji od roku 2010 (włącznie).

2.2.1.6 Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania telaprewiru i boceprewiru w analizowanej populacji, pod warunkiem określenia przez autorów metodyki 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).

2.2.1.7 Wyszukiwanie badań dotyczących efektywności praktycznej

Główna strategia wyszukiwania ze względu na brak ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badania w przypadku telaprewiru i boceprewiru objęła również badania oceniające efektywność praktyczną.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 23 listopada 2011. Aktualizacja wyszukiwania do dnia złożenia wniosku objęła ostatecznie przedział do 29 lutego 2012 r.

2.2.1.8 Aktualizacja wyszukiwania

Celem aktualizacji wyszukiwania po zakończeniu opisu głównej części raportu za pomocą przedstawionych powyżej kwerend wykonano ponowne wyszukiwanie w bazach informacji medycznych poszukując nowych publikacji (pierwotnych i wtórnych), które mogły pojawić się w okresie od przeprowadzenia poprzedniego wyszukiwania. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem po aktualizacji: do 29 lutego 2012 r. Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego wraz z diagramem przepływu opisano oddzielnie.

2.2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA (EPAR) i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniano także dalsze fazy tych prób klinicznych, a także badania obserwacyjne.

2.2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza (w formie tabeli opisującej równocześnie podsumowanie charakterystyki włączonych badań, którą dla każdego badania umieszczono w załączniku do niniejszej analizy) obejmującego informację na temat populacji, interwencji i punktów końcowych (P.K., M.R.) W przypadku wystąpienia wątpliwości rozwiązywano je na drodze konsensusu z udziałem trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (GRADE 2008).

2.2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości rozwiązywano z udziałem trzeciej osoby na drodze konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono obecność i poprawność randomizacji, zaślepienia i maskowania próby oraz opisu utraty pacjentów z badania. Ocenę dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (*AOTM 2010*).

2.2.5 Analiza statystyczna

W przypadku analizy cech dychotomicznych, stosując metodę 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, uczestniczącej w nich populacji, interwencji i definicji punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Gdy tylko to było możliwe, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano testem Q Cochran'a i statystyką I, w przypadku jej stwierdzenia ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Dodatkowo przyczyny heterogeniczności oceniano wizualnie na wykresach L'Abbé'go przedstawiających zależności prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie eksperymentalnej w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku stwierdzenia znacząco różnego prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie kontrolnej, oceniano, czy wartość ryzyka względnego jest stała. Systematyczny błąd publikacji oceniano na wykresach kominowych (gdy analizowano powyżej 3 badań) oraz testem Kendall'a. Wyniki, gdy tylko to było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2009*). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego *StatsDirect Statistical Software* v. 2.7.8 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

W przypadku nie wystąpienia ocenianych zdarzeń w jednej z grup, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana,

gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, stanowiąc o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

Gdy było to możliwe wykonywano wiarygodne porównanie bezpośrednie, na podstawie badań *head-to-head*. W przypadku braku takiej możliwości wykonywano porównanie pośrednie wykorzystując metaanalizę sieciową lub metodę Buchera.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

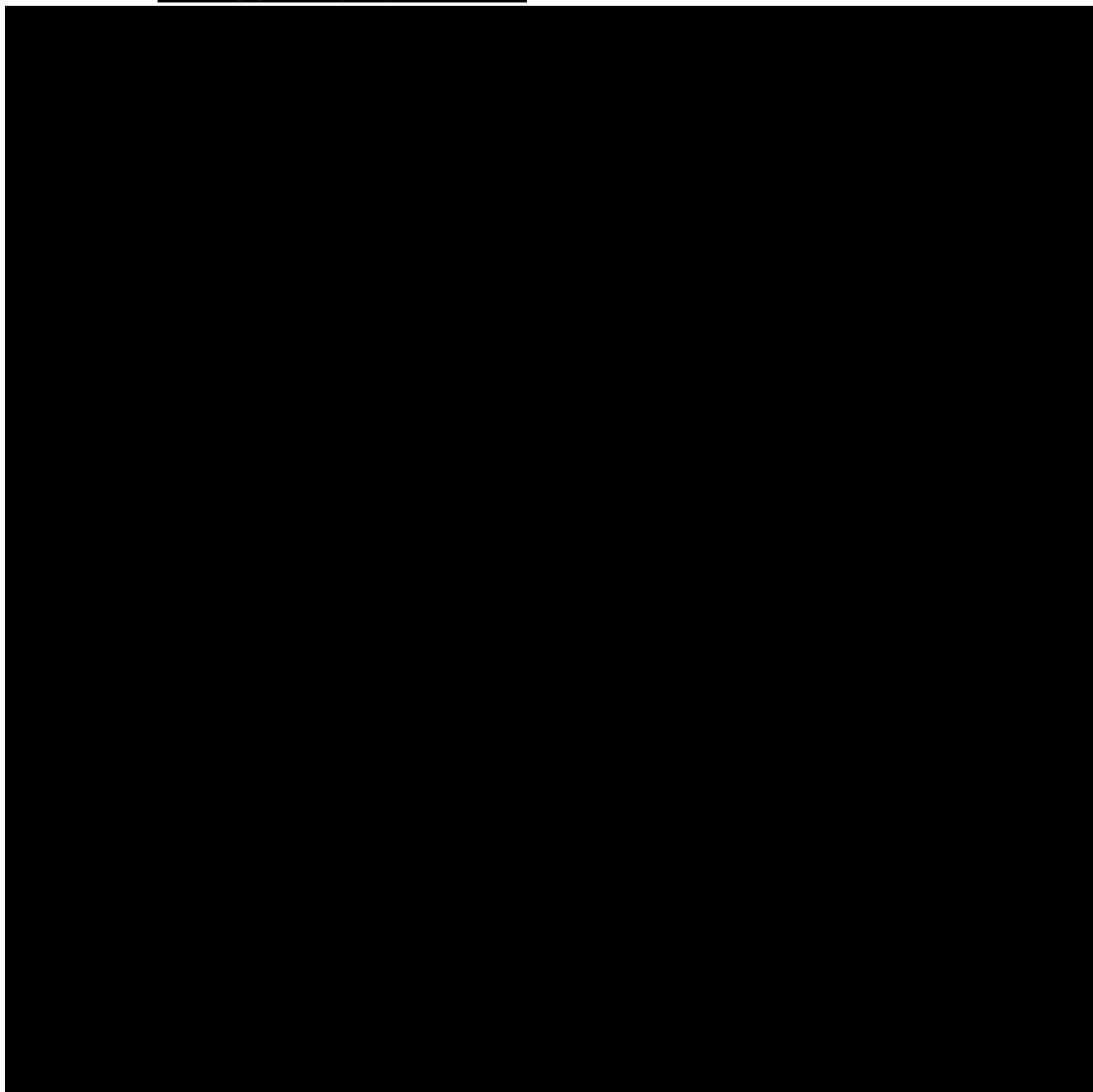
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykres 7. Schemat modelu Markowa leczenia przeciwwirusowego w przebiegu przewlekłego WZW C bez uwzględnienia próby Scotto 2008.



[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out text]

[Redacted text block]

2.3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania (łącznie dla badań pierwotnych i wtórnych; wyszukiwanie do 23 listopada 2011 r.) uzyskano łącznie 1632 trafień (Pubmed, Embase oraz Cochrane), wśród których zidentyfikowano 810 badań wtórnych. Do oceny pełnotekstowej włączono 16 publikacji, a ostatecznie do analizy zakwalifikowano 8 aktualnych przeglądów systematycznych dotyczących telaprewiru i/lub boceprewiru, które spełniły kryteria włączenia dla badań wtórnych: *Dang 2011*, *Foote 2011*, *Fowell 2010*, *Gentile 2010*, *Klibanov 2011*, *Lange 2010*, *Smith 2011* i *Tungol 2011*.

W przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania (do dnia 29 lutego 2012) odnaleziono 7 potencjalnych przeglądów systematycznych, które analizowano w pełnym tekście. Ostatecznie włączono dwa dodatkowe przeglądy systematyczne – *Cooper 2012* i *Klibanov 2012*.

Przyczyny wykluczeń publikacji analizowanych w pełnym tekście zamieszczono w tabeli w załączniku.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie włączonych przeglądów systematycznych. Dla każdego z nich przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa telaprewiru lub boceprewiru, a także zestawiono uwzględnione w tych przeglądach badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tych terapii w populacji chorych z HCV, celem weryfikacji trafności strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszej analizie.

Tabela 12. Opis przeglądu systematycznego Cooper 2012.

Źródło	Cooper 2012
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych z metaanalizą.
Cel	Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania boceprewiru i telaprewiru, podawanych w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną u chorych z WZW C, genotyp 1.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, AMED, CINAHL, TOXNET, Development and Reproductive Toxicology, Hazardous Substances Data Bank, PsycINFO, i Web of Science. Przeszukano również referencje włączonych przeglądów oraz badań klinicznych uwzględnionych w tych przeglądach i rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov).
Język	Bez ograniczeń.
Rodzaj badań	Typ: badania kliniczne z randomizacją II lub III fazy, kontrolowane placebo; wykluczano badania oceniające dawkowanie leku bez porównania do kontrolnej interwencji. Populacja: dorośli chorzy z WZW C genotyp 1, wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Interwencja: boceprewir i telaprewir podawane w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną. Nie wprowadzono ograniczeń dotyczących czasu trwania terapii.
Zakres wyszukiwania	Od początku poszczególnych baz, do 3-9 października 2011.
Punkty końcowe	Głównym punktem końcowym była trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), poszukiwano również danych dotyczących odsetka chorych z nawrotem choroby oraz odsetka chorych przerywa-

Ocena wiarygodności	<p>jących terapię, a także wykonywano analizę bezpieczeństwa pod kątem występowania niedokrwistości, neutropenii, wysypki, świądu.</p> <p>Nie sprecyzowano.</p>																																																																																																																																												
Badania włączone	<p>Do analizy włączono 10 badań z randomizacją II i III fazy z kontrolą placebo prowadzonych na grupie 5072 chorych.</p> <p>Badania dotyczące boceprewiru: <i>SPRINT-2 (Poordad 2011)</i> i <i>SPRINT-1 (Kwo 2010)</i> (chorzy wcześniej nieleczeni), <i>RESPOND-2 (Bacon 2011)</i> i doniesienie konferencyjne <i>Flamm 2011</i> – chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.</p>																																																																																																																																												
	<p>Badania dotyczące telaprewiru: <i>PROVE2 (Hézode 2009)</i>, <i>ADVANCE (Jacobson 2011)</i>, <i>PROVE1 (McHutchison 2009)</i> i <i>Kumada 2011</i> (chorzy wcześniej nieleczeni), <i>PROVE3 (McHutchison 2010)</i>, <i>REALIZE (Zauzem 2011)</i> – chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.</p> <p>Wykluczono 15 badań I fazy lub badań bez kontroli placebo.</p>																																																																																																																																												
Wyniki	<p>W niniejszym raporcie nie uwzględniono doniesienia konferencyjnego <i>Flamm 2011</i>, ponieważ nie było to badanie opublikowane, a doniesienie nie dotyczyło żadnego z badań uwzględnionych w raporcie.</p> <p>Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących boceprewir z telaprewirem, wykonano porównanie pośrednie za pomocą metody Buchera.</p> <p><u>Badania uwzględniające ustalone dawkowanie boceprewiru i telaprewiru.</u></p>																																																																																																																																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Boceprewir vs kontrola</th> <th colspan="2">Boceprewir</th> <th colspan="2">Kontrola</th> <th rowspan="2">RR (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>n/N</th> <th>łącznie (95% CI)</th> <th>n/N</th> <th>łącznie (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">SVR; Chorzy wcześniej nieleczeni</td> </tr> <tr> <td><i>SPRINT-1</i></td> <td>77/103</td> <td rowspan="2">70% (61%; 77%)</td> <td>39/104</td> <td rowspan="2">38% (33%; 42%)</td> <td rowspan="2">1,91 (1,65; 2,21)</td> </tr> <tr> <td><i>SPRINT-2</i></td> <td>242/366</td> <td>137/363</td> </tr> <tr> <td colspan="6">SVR; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii</td> </tr> <tr> <td><i>RESPOND-2</i></td> <td>107/161</td> <td rowspan="2">65% (60%; 71%)</td> <td>17/80</td> <td rowspan="2">21% (15%; 28%)</td> <td rowspan="2">3,09 (2,24; 4,28)</td> </tr> <tr> <td><i>Flamm 2011</i></td> <td>86/134</td> <td>14/67</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Częstość nawrotów choroby; Chorzy wcześniej nieleczeni</td> </tr> <tr> <td><i>SPRINT-1</i></td> <td>2/81</td> <td rowspan="2">6% (1%; 14%)</td> <td>12/53</td> <td rowspan="2">23% (17%; 28%)</td> <td rowspan="2">0,24 (0,06; 1,00)</td> </tr> <tr> <td><i>SPRINT-2</i></td> <td>24/265</td> <td>39/176</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Częstość nawrotów choroby; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii</td> </tr> <tr> <td><i>RESPOND-2</i></td> <td>14/121</td> <td rowspan="2">12% (8%; 17%)</td> <td>8/25</td> <td rowspan="2">33% (21%; 47%)</td> <td rowspan="2">0,36 (0,20; 0,62)</td> </tr> <tr> <td><i>Flamm 2011</i></td> <td>11/95</td> <td>7/21</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Odsetek chorych przerywających terapię; Chorzy wcześniej nieleczeni</td> </tr> <tr> <td><i>SPRINT-1</i></td> <td>27/103</td> <td rowspan="2">34% (21%; 49%)</td> <td>52/104</td> <td rowspan="2">54% (49%; 60%)</td> <td rowspan="2">0,65 (0,47; 0,89)</td> </tr> <tr> <td><i>SPRINT-2</i></td> <td>151/366</td> <td>204/363</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Odsetek chorych przerywających terapię; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii</td> </tr> <tr> <td><i>RESPOND-2</i></td> <td>55/161</td> <td rowspan="2">37% (31%; 44%)</td> <td>55/80</td> <td rowspan="2">69% (61%; 76%)</td> <td rowspan="2">0,54 (0,45; 0,65)</td> </tr> <tr> <td><i>Flamm 2011</i></td> <td>55/134</td> <td>47/67</td> </tr> <tr> <th rowspan="2">Telaprewir vs kontrola</th> <th colspan="2">Telaprewir</th> <th colspan="2">Kontrola</th> <th rowspan="2">RR (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>n/N</th> <th>łącznie (95% CI)</th> <th>n/N</th> <th>łącznie (95% CI)</th> </tr> <tr> <td colspan="6">SVR; Chorzy wcześniej nieleczeni</td> </tr> <tr> <td><i>ADVANCE</i></td> <td>271/363</td> <td rowspan="2">72% (65%; 79%)</td> <td>158/361</td> <td rowspan="2">43%(39%; 48%)</td> <td rowspan="2">1,69 (1,50; 1,91)</td> </tr> <tr> <td><i>PROVE1</i></td> <td>53/79</td> <td>31/75</td> </tr> <tr> <td colspan="6">SVR; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii</td> </tr> <tr> <td><i>REALIZE</i></td> <td>171/266</td> <td>64% (60%; 68%)</td> <td>22/132</td> <td>17%(13%; 22%)</td> <td>3,86 (2,92; 5,09)</td> </tr> </tbody> </table>					Boceprewir vs kontrola	Boceprewir		Kontrola		RR (95% CI)	n/N	łącznie (95% CI)	n/N	łącznie (95% CI)	SVR; Chorzy wcześniej nieleczeni						<i>SPRINT-1</i>	77/103	70% (61%; 77%)	39/104	38% (33%; 42%)	1,91 (1,65; 2,21)	<i>SPRINT-2</i>	242/366	137/363	SVR; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii						<i>RESPOND-2</i>	107/161	65% (60%; 71%)	17/80	21% (15%; 28%)	3,09 (2,24; 4,28)	<i>Flamm 2011</i>	86/134	14/67	Częstość nawrotów choroby; Chorzy wcześniej nieleczeni						<i>SPRINT-1</i>	2/81	6% (1%; 14%)	12/53	23% (17%; 28%)	0,24 (0,06; 1,00)	<i>SPRINT-2</i>	24/265	39/176	Częstość nawrotów choroby; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii						<i>RESPOND-2</i>	14/121	12% (8%; 17%)	8/25	33% (21%; 47%)	0,36 (0,20; 0,62)	<i>Flamm 2011</i>	11/95	7/21	Odsetek chorych przerywających terapię; Chorzy wcześniej nieleczeni						<i>SPRINT-1</i>	27/103	34% (21%; 49%)	52/104	54% (49%; 60%)	0,65 (0,47; 0,89)	<i>SPRINT-2</i>	151/366	204/363	Odsetek chorych przerywających terapię; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii						<i>RESPOND-2</i>	55/161	37% (31%; 44%)	55/80	69% (61%; 76%)	0,54 (0,45; 0,65)	<i>Flamm 2011</i>	55/134	47/67	Telaprewir vs kontrola	Telaprewir		Kontrola		RR (95% CI)	n/N	łącznie (95% CI)	n/N	łącznie (95% CI)	SVR; Chorzy wcześniej nieleczeni						<i>ADVANCE</i>	271/363	72% (65%; 79%)	158/361	43%(39%; 48%)	1,69 (1,50; 1,91)	<i>PROVE1</i>	53/79	31/75	SVR; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii						<i>REALIZE</i>	171/266	64% (60%; 68%)	22/132	17%(13%; 22%)
Boceprewir vs kontrola	Boceprewir		Kontrola		RR (95% CI)																																																																																																																																								
	n/N	łącznie (95% CI)	n/N	łącznie (95% CI)																																																																																																																																									
SVR; Chorzy wcześniej nieleczeni																																																																																																																																													
<i>SPRINT-1</i>	77/103	70% (61%; 77%)	39/104	38% (33%; 42%)	1,91 (1,65; 2,21)																																																																																																																																								
<i>SPRINT-2</i>	242/366		137/363																																																																																																																																										
SVR; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii																																																																																																																																													
<i>RESPOND-2</i>	107/161	65% (60%; 71%)	17/80	21% (15%; 28%)	3,09 (2,24; 4,28)																																																																																																																																								
<i>Flamm 2011</i>	86/134		14/67																																																																																																																																										
Częstość nawrotów choroby; Chorzy wcześniej nieleczeni																																																																																																																																													
<i>SPRINT-1</i>	2/81	6% (1%; 14%)	12/53	23% (17%; 28%)	0,24 (0,06; 1,00)																																																																																																																																								
<i>SPRINT-2</i>	24/265		39/176																																																																																																																																										
Częstość nawrotów choroby; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii																																																																																																																																													
<i>RESPOND-2</i>	14/121	12% (8%; 17%)	8/25	33% (21%; 47%)	0,36 (0,20; 0,62)																																																																																																																																								
<i>Flamm 2011</i>	11/95		7/21																																																																																																																																										
Odsetek chorych przerywających terapię; Chorzy wcześniej nieleczeni																																																																																																																																													
<i>SPRINT-1</i>	27/103	34% (21%; 49%)	52/104	54% (49%; 60%)	0,65 (0,47; 0,89)																																																																																																																																								
<i>SPRINT-2</i>	151/366		204/363																																																																																																																																										
Odsetek chorych przerywających terapię; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii																																																																																																																																													
<i>RESPOND-2</i>	55/161	37% (31%; 44%)	55/80	69% (61%; 76%)	0,54 (0,45; 0,65)																																																																																																																																								
<i>Flamm 2011</i>	55/134		47/67																																																																																																																																										
Telaprewir vs kontrola	Telaprewir		Kontrola		RR (95% CI)																																																																																																																																								
	n/N	łącznie (95% CI)	n/N	łącznie (95% CI)																																																																																																																																									
SVR; Chorzy wcześniej nieleczeni																																																																																																																																													
<i>ADVANCE</i>	271/363	72% (65%; 79%)	158/361	43%(39%; 48%)	1,69 (1,50; 1,91)																																																																																																																																								
<i>PROVE1</i>	53/79		31/75																																																																																																																																										
SVR; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii																																																																																																																																													
<i>REALIZE</i>	171/266	64% (60%; 68%)	22/132	17%(13%; 22%)	3,86 (2,92; 5,09)																																																																																																																																								

Częstość nawrotów choroby; Chorzy wcześniej nieleczeni

ADVANCE	27/314	8% (6%; 11%)	64/229	27% (22%; 33%)	0,30 (0,20; 0,45)
PROVE1	3/51		8/35		

Częstość nawrotów choroby; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

REALIZE	26/204	13% (10%; 16%)	33/55	60% (51%; 69%)	0,21 (0,16; 0,29)
---------	--------	----------------	-------	----------------	--------------------------

Odsetek chorych przerywających terapię; Chorzy wcześniej nieleczeni

ADVANCE	80/363	26% (17%; 36%)	159/361	34% (15%; 55%)	0,81 (0,30; 2,22)
PROVE1	25/79		17/75		

Odsetek chorych przerywających terapię; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

REALIZE	100/266	38% (34%; 42%)	82/132	62% (56%; 68%)	0,61 (0,52; 0,70)
---------	---------	----------------	--------	----------------	--------------------------

BOCEPREWIR vs TELAPREWIR, porównanie pośrednie

SVR:

Chorzy wcześniej nieleczeni: RR = 1,14 (95% CI: 0,93; 1,37), p = 0,20

Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: RR = 0,81 (95% CI: 0,52; 1,23), p = 0,30

Częstość nawrotów choroby:

Chorzy wcześniej nieleczeni: RR = 0,80 (95% CI: 0,18; 3,45), p = 0,77

Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: RR = 1,71 (95% CI: 0,90; 3,24), p = 0,10

Odsetek chorych przerywających terapię:

Chorzy wcześniej nieleczeni: RR = 0,80 (95% CI: 0,28; 2,29), p = 0,72

Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: RR = 0,88 (95% CI: 0,69; 1,12), p = 0,30

BOCEPREWIR vs TELAPREWIR, porównanie pośrednie (terapia RGT)

	Boceprewir	Telaprewir	RR (95% CI); p
SVR			
Chorzy wcześniej nieleczeni	1,69 (1,44; 1,96)	1,00 (0,82; 1,23)	1,00 (0,82; 1,23); 0,87
Chorzy po niepowodzeniu terapii	2,76 (1,81; 4,35)	-	-
Częstość nawrotów choroby			
Chorzy wcześniej nieleczeni	0,42 (0,30; 0,59)	1,31 (0,84; 2,05)	1,31 (0,84; 2,05); 0,25
Chorzy po niepowodzeniu terapii	0,48 (0,29; 0,80)	-	-
Odsetek chorych przerywających terapię			
Chorzy wcześniej nieleczeni	0,67 (0,60; 0,75)	1,08 (0,90; 1,21)	1,08 (0,90; 1,21); 0,60
Chorzy po niepowodzeniu terapii	0,47 (0,39; 0,56)	-	-

OCENA BEZPIECZEŃSTWA, boceprewir vs telaprewir, porównanie pośrednie

<u>Ustalone dawkowanie leków</u>	Boceprewir	Telaprewir	RR (95% CI); p
Niedokrwistość			
Chorzy wcześniej nieleczeni	1,63 (1,39; 1,92)	1,51 (0,88; 2,61)	1,08 (0,61; 1,90); 0,79
Chorzy po niepowodzeniu terapii	1,30 (0,42; 4,03)	1,96 (1,43; 2,68)	0,66 (0,21; 2,14); 0,49
Neutropenia			
Chorzy wcześniej nieleczeni	1,51 (0,85; 2,68)	0,81 (0,54; 1,04)	1,86 (0,96; 3,61); 0,06
Chorzy po niepowodzeniu terapii	0,86 (0,60; 1,23)	1,35 (0,90; 2,02)	0,64 (0,37; 1,09); 0,10
Wysypka			
Chorzy wcześniej nieleczeni	1,05 (0,87; 1,27)	1,49 (1,24; 1,80)	0,70 (0,54; 0,92); 0,01
Chorzy po niepowodzeniu terapii	1,99 (1,06; 3,72)	1,97 (1,50; 2,58)	1,01 (0,51; 2,00); 0,98
Świąd			
Chorzy wcześniej nieleczeni	0,95 (0,80; 1,13)	1,41 (1,20; 1,66)	0,67 (0,53; 0,85); 0,001

	Chorzy po niepowodzeniu terapii	1,10 (0,73; 1,65)	1,90 (1,54; 2,35)	0,58 (0,37; 0,92); 0,02
	<u>Terapia RGT</u>	Boceprewir	Telaprewir	RR (95% CI); p
Niedokrwistość				
Chorzy wcześniej nieleczeni		1,68 (1,47; 1,92)	1,96 (1,64; 2,33)	0,86 (0,69; 1,07); 0,17
Chorzy po niepowodzeniu terapii		2,16 (1,55; 3,02)	-	-
Neutropenia				
Chorzy wcześniej nieleczeni		1,18 (0,98; 1,42)	0,81 (0,65; 1,02)	1,46 (1,09; 1,95); 0,05
Wysypka				
Chorzy wcześniej nieleczeni		1,11 (0,92; 1,33)	1,48 (1,26; 1,74)	0,75 (0,59; 0,96); 0,02
Chorzy po niepowodzeniu terapii		3,33 (1,63; 6,83)	-	-
Świąd				
Chorzy wcześniej nieleczeni		0,88 (0,73; 1,04)	1,31 (1,16; 1,48)	0,67 (0,54; 0,83); 0,0003
Chorzy po niepowodzeniu terapii		1,06 (0,70; 1,59)	-	-
Wnioski	Boceprewir i telaprewir charakteryzują się podobną skutecznością w zakresie uzyskiwania SVR, częstości nawrotów oraz przerywania terapii u pacjentów leczonych zarówno w określonym czasie trwania leczenia oraz terapii zależnej od odpowiedzi (RGT).			

Tabela 13. Opis przeglądu systematycznego Dang 2011.

Źródło	Dang 2011
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych z metaanalizą.
Cel	Ocena efektywności antywirusowej telaprewiru u pacjentów nieleczonych oraz chorych, którzy nie uzyskali SVR podczas wcześniejszej terapii.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych MEDLINE, EMBASE, CENTRAL oraz ChineseBiomedical Database; poszukiwanie abstraktów konferencyjnych, rozpraw i prac pisemnych poprzez ARTICALFIRST, PAPERFIRST and PROQUEST oraz analiza referencji włączonych przeglądów oraz badań klinicznych uwzględnionych w tych przeglądach i rejestrze badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov).
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	Typ: badania kliniczne z randomizacją. Populacja: chorzy obu płci, bez względu na wiek i pochodzenie, z WZW C genotyp 1. Interwencja: telaprewir bez względu na dawkę, okres podawania, podawana samodzielnie lub w skojarzeniu w porównaniu do braku interwencji, placebo lub innej interwencji.
Zakres wyszukiwania	Do 8 września 2010.
Punkty końcowe	Głównym punktem końcowym była odpowiedź wirusologiczna definiowana jako redukcja wykrywalnego RNA HCV (z włączeniem SVR i końcowej odpowiedzi na leczenie [ETR, z ang. <i>end of treatment response</i>]). Dodatkowo oceniano także bezpieczeństwo oraz częstość przerywania leczenia.
Ocena wiarygodności	Ocenę wiarygodności analizowanych badań z uwzględnieniem błędów metodologicznych przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Cochrane.
Badania włączone	Do analizy włączono 5 badań z randomizacją: <i>Reesink 2006</i> , <i>Forestier 2007</i> , <i>PROVE1 (McHutchison 2009)</i> , <i>PROVE2 (Hézode 2009)</i> i <i>PROVE3 (McHutchison 2010)</i> .
Wyniki	Skuteczność: <i>Pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem SVR podczas wcześniejszej terapii:</i> Zaobserwowano, że prawdopodobieństwo wystąpienia SVR i ETR było o odpowiednio 33% i 32% wyższe dla telaprewiru w porównaniu do grupy kontrolnej. W badaniu <i>PROVE3</i> odnotowano, że prawdopodobieństwo uzyskania SVR i ETR było istotnie (dla obu $p < 0,0001$) w porównaniu do grupy chorych leczonych IFN i rybawiryną. <i>Pacjenci wcześniej nieleczeni:</i> Nie odnotowano istotnej różnicy w częstości występowania ETR

Wnioski	<p>między grupą chorych leczonych telaprewirem a grupą placebo – RR = 2,19 (95% CI: 0,48; 9,96). Również zestawienie telaprewiru w skojarzeniu z IFN i IFN w połączeniu z rybawiryną nie wykazało znamiennych różnic w prawdopodobieństwie uzyskania SVR i ETR – odpowiednio: RR = 1,21 (95% CI: 0,93; 1,56) i RR = 0,77 (95% CI: 0,53; 1,13). Istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania ETR obserwowano natomiast w grupie chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu peg-IFN i rybawiryną (T12PR12, T12PR24 i T12PR48) w porównaniu do grupy kontrolnej (PR48) – odpowiednio: RR = 1,48 (95% CI: 1,22; 1,79), RR = 1,25 (95% CI: 1,04; 1,52) i p = 0,025. Częstość uzyskania SVR była istotnie wyższa dla T12PR24 (RR = 1,48 [95% CI: 1,20; 1,83]) i T12PR48 (p = 0,001), dla T12PR12 różnice te nie osiągnęły progu znamienności – RR = 1,19 (95% CI: 0,91; 1,56). Nie obserwowano znamiennych różnic w porównaniu dwóch schematów leczenia telaprewirem – T12PR24 i T12PR48.</p> <p><i>Pacjenci z brakiem SVR podczas wcześniejszej terapii:</i> Zarówno częstość występowania SVR, jak i ETR, była istotnie wyższa w każdej z trzech grup telaprewiru (T12PR24, T24PR48, T24P24) w porównaniu do grupy kontrolnej. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR było również istotnie wyższe w grupie T12PR24 i T24PR48 w porównaniu do grupy T24P24 (dla obu p < 0,0001) – nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy T12PR24 i T24PR48. Wśród chorych z nawrotem choroby stosujących możliwe schematy telaprewiru prawdopodobieństwo uzyskania SVR było istotnie większe nie w grupie kontrolnej. Częstość występowania była również znamienne większa w grupie T12PR24 i T24PR48 w porównaniu do grupy T24P24 (odpowiednio p = 0,015 i p = 0,002) – nie zaobserwowano istotnych różnic między T12PR24 a T24PR48 (p = 0,504). U pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię, przyjmujących T12PR24 i T24PR48 prawdopodobieństwo uzyskania SVR było znamienne większe niż w grupie kontrolnej (dla obu p < 0,0001) – nie zaobserwowano istotnych różnic między T12PR24 a T24PR48 (p = 0,824).</p> <p>Bezpieczeństwo: Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych było o 45% większe w grupie telaprewiru w porównaniu do grupy kontrolnej – RR = 1,45 (95% CI: 1,00; 2,10). Również częstość występowania przerwania leczenia była znamienne większa w grupie telaprewiru niż w grupie kontrolnej (RR = 2,23 [95% CI: 1,40; 3,55]).</p> <p>Telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryną jest efektywną terapią u pacjentów z WZW C genotyp 1 wcześniej nieleczonych oraz z nawrotem lub brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie w odniesieniu do SVR, pomimo iż wiąże się z dużą częstością przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Schemat T12PR24 może być optymalnym standardem leczenia dla WZW C. Konieczne jest przeprowadzenie większej liczby badań RCT w celu oceny długotrwałych efektów działania telaprewiru.</p>
---------	---

Tabela 14. Opis przeglądu systematycznego Foote 2011.

Źródło	Foote 2011
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy.
Cel	Ocena farmakologii, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych MEDLINE i EMBASE; informacje z ulotek, doniesienia konferencyjne oraz nieopublikowane badania kliniczne II i III fazy na podstawie <i>clinicaltrials.gov</i> .
Język	Angielski.
Rodzaj badań	Typ: badania dotyczące farmakologii, badania kliniczne oraz analizy bezpieczeństwa. Populacja: WZW C. Interwencja: boceprewir.
Zakres wyszukiwania	1996 – Maj 2011.
Punkty końcowe	Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo.
Ocena wiarygodności	Nie przedstawiono.
Badania włączone	Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono następujące badania z randomizacją: <i>SPRINT-1 (Kwo 2010)</i> , <i>SPRINT-2 (Poordad 2011)</i> i <i>RESPOND-2 (Bacon 2011)</i> .

<p>Wyniki</p>	<p>Skuteczność:</p> <p><i>SPRINT-1: Część 1:</i> Bez względu na czas trwania leczenia oraz obecność okresu wprowadzającego, prawdopodobieństwo uzyskania SVR było istotnie większe w grupach chorych otrzymujących boceprewir w porównaniu do grupy kontrolnej (PRB28 p = 0,013, PR4/PRB24 p = 0,05, PRB48 p < 0,0001, PR4/PRB44 p < 0,0001 vs PR48). Istotnie niższy odsetek nawrotów choroby stwierdzono w 48-tygodniowych schematach leczenia boceprewirem w porównaniu do PR48. Częstość SVR była liczbowo większa w grupach z 48-tygodniową terapią w porównaniu do grup z 28-tygodniowymi schematami leczenia boceprewirem. Nieznacznie niższy odsetek chorych z przełomem obserwowano w grupach leczenia boceprewirem uwzględniających 4-tygodniowy okres wprowadzający niż w grupach bez tego okresu – p = 0,057. <i>Część 2:</i> W grupie chorych leczonych schematem ze standardową dawką rybawiryny obserwowano SVR u 50% w porównaniu do 36% w grupach leczenia z niższą dawką rybawiryny. W schematach terapii z niższą dawką rybawiryny obserwowano także wyższy odsetek chorych z nawrotem w porównaniu do pacjentów przyjmujących standardową dawkę rybawiryny.</p> <p><i>SPRINT-2:</i> Częstość SVR była znamienne większa w obu ramionach leczenia boceprewirem (zarówno dla analizy łącznej, jak i osobnej dla każdego z ramion: RGT i PR4/PRB44) niż w grupie kontrolnej (dla wszystkich porównań p < 0,001). Odsetek chorych z nawrotem choroby był wyższy w grupie pacjentów grupy kontrolnej w porównaniu do obu grup leczonych boceprewirem (dla obu p < 0,001).</p> <p><i>RESPOND-2:</i> Odsetek chorych z SVR był znamienne niższy w grupie kontrolnej w porównaniu do obu ramion boceprewiru (dla obu p < 0,001). We wszystkich ramionach chorzy nawrotem choroby częściej uzyskiwali SVR niż pacjenci wcześniej nieodpowiadający na leczenie.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p><i>SPRINT-1:</i> Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: ból głowy, zmęczenie, nudności i niedokrwistość – częstość występowania była ogólnie podobna w grupach boceprewiru i grupie kontrolnej. odsetek chorych z zaburzeniem smaku lub niedokrwistością lub kończących leczenie przedwcześnie był wyższy w grupach boceprewiru w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio: 27% vs 9%, 55% vs 34% i 9-19% vs 8%).</p> <p><i>SPRINT-2:</i> Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie, ból głowy i nudności. Częstość występowania niedokrwistości oraz zaburzeń smaku była znamienne wyższa w grupach leczenia zawierającego boceprewir niż w grupie kontrolnej (dla obu p < 0,001).</p> <p><i>RESPOND-2:</i> Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym we wszystkich analizowanych grupach były objawy grypopodobne. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych odnotowano u 2%, 8% i 12% chorych leczonych odpowiednio schematami PR48, RGT i PR4/PRB44 (istotne różnice odnotowano między PR48 a PR4/PRB44 – p = 0,02). Niedokrwistość występowała u większego odsetka chorych leczonych schematami z boceprewirem w porównaniu do grupy kontrolnej (43% w RGT i 46% w PR4/PRB44 vs 20% PR48). Częściej podczas stosowania boceprewiru w odniesieniu do grupy kontrolnej występowały także zaburzenia smaku, wysypka i suchość skóry.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Boceprewir w leczeniu WZW C genotyp 1 powinien być podawany w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryną. Obserwowana poprawa odsetka odpowiedzi podczas tej terapii świadczy o tym, że boceprewir może być opłacalną opcją leczenia chorych z WZW C wcześniej nieleczonych lub z brakiem odpowiedzi czy nawrotem choroby podczas wcześniejszej terapii. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu określenia potencjalnej oporności i interakcji z innymi lekami.</p>

Tabela 15. Opis przeglądu systematycznego Fowell 2010.

<p>Źródło</p>	<p>Fowell 2010</p>
<p>Metodyka</p>	<p>Przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy.</p>
<p>Cel</p>	<p>Analiza farmakologii, farmakokinetyki oraz badań I, II i III fazy dotyczących telaprewiru.</p>
<p>Przeszukane bazy danych</p>	<p>Bazy danych PUBMED i MEDLINE; abstrakty konferencyjne z AASLD (z ang. <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>) i EASL (z ang. <i>European Association for the Study of Liver</i>), lista referencji odnalezionych artykułów oraz badania w toku na podstawie rejestru <i>US National Institute of Health</i>.</p>
<p>Język</p>	<p>Angielski.</p>

Rodzaj badań	<p>Typ: nie sprecyzowano.</p> <p>Populacja: nie sprecyzowano.</p> <p>Interwencja: nie sprecyzowano.</p>
Zakres wyszukiwania	Do marca 2010.
Punkty końcowe	Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo.
Ocena wiarygodności	Nie przedstawiono.
Badania włączone	<p>Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii telaprewirem włączono następujące badania:</p> <p>I faza: <i>Forestier 2007, Kieffer 2007, Lawitz 2008, Reesink 2006 i Sarrazin 2007.</i></p> <p>II faza: <i>C208 (Marcellin 2009a), C209 (Benhamou 2009), C210 (Foster 2009), PROVE1 (McHutchison 2009), PROVE2 (Hézode 2009) i PROVE3 (McHutchison 2010).</i></p> <p>III faza: <i>ADVANCE, ILLUMINATE i REALIZE – w badania przedstawiono jedynie charakterystykę metodyki badań III fazy, bez podania referencji.</i></p> <p>Skuteczność:</p> <p><i>PROVE1:</i> W grupie T12PR24 i T12PR48 61% i 67% chorych wykazywało SVR w porównaniu do 41% pacjentów z grupy kontrolnej (odpowiednio: $p = 0,02$ i $p = 0,002$).</p> <p><i>PROVE2:</i> W grupie kontrolnej odsetek chorych z SVR wynosił 46%, a w grupach telaprewiru T12PR24, T12PR12 i T12P12 odpowiednio 69% ($p = 0,004$), 60% ($p = 0,12$) i 36% ($p = 0,003^*$).</p> <p>W obu powyższych badaniach odnotowano, że w grupach chorych leczonych schematem telaprewiru wyższy odsetek SVR był związany z wyższym odsetkiem RVR niż w przypadku grupy kontrolnej (69-80% vs 11-13%) i niższym odsetkiem nawrotów choroby.</p> <p><i>PROVE3:</i> Odsetek chorych uzyskujących SVR w grupach terapii trójlekowej z telaprewirem był istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 51% i 53% vs 14%; dla wszystkich $p < 0,001$). W grupie T24P24 odsetek chorych uzyskujących SVR wynosił 24% – w porównaniu do grupy kontrolnej różnice te nie były istotne statystycznie.</p> <p><i>C208:</i> Odsetki chorych uzyskujących SVR w grupach chorych leczonych telaprewirem podawanym co 8 godzin w połączeniu z peg-IFN α i rybawiryną były podobne do tych w grupach pacjentów przyjmujących terapię trójlekową z telaprewirem podawanym co 12 godzin (81-85% vs 82-83%).</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p><i>PROVE1 i PROVE2:</i> Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były typowe działania ogólnoustrojowe dla IFN (np. zmęczenie lub ból głowy). Działania niepożądane występujące znacznie częściej w schematach leczenia zawierających telaprewir obejmowały: niedokrwistość, świąd, nudności, biegunkę i wysypkę. W badaniu <i>PROVE1</i> odsetek chorych kończących leczenie z powodu działań niepożądanych był wyższy w grupie telaprewiru w porównaniu do grupy kontrolnej (21% vs 11%), podobnie było w przypadku poważnych działań niepożądanych.</p> <p><i>PROVE3:</i> Ogólny profil bezpieczeństwa telaprewiru u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia peg-IFN α i rybawiryną był podobny do profilu u chorych wcześniej nieleczonych.</p>
Wyniki	
Wnioski	<p>Telaprewir wykazuje korzystny wpływ w terapii WZW C, mimo iż poprawa efektywności leczenia związana jest z dodatkowymi działaniami niepożądanymi i pojawiającą się nietolerancją. Konieczność kontynuacji leczenia peg-IFN i rybawiryną oznacza, że chorzy z niewyrównaną marskością wątroby lub niewydolnością nerek nie uzyskają dodatkowych korzyści zdrowotnych z terapii telaprewirem. Dalszych informacji powinny dostarczyć badania III fazy.</p>

* w przeglądzie podano błędną wartość p, prawidłowa wynosi $p = 0,2$ i wskazuje na brak istotnych różnic między analizowanymi grupami.

Tabela 16. Opis przeglądu systematycznego Gentile 2010.

Źródło	Gentile 2010
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy.
Cel	Przegląd aktualnie dostępnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa telaprewiru.
Przeszukane bazy da-	Baza danych MEDLINE; abstrakty konferencyjne głównych konferencji międzynarodowych na

nych	temat wirusowego zapalenia wątroby.
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	Typ: nie sprecyzowano. Populacja: nie sprecyzowano. Interwencja: nie sprecyzowano.
Zakres wyszukiwania	Nie sprecyzowano.
Punkty końcowe	Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo.
Ocena wiarygodności	Nie przedstawiono.
Badania włączone	Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii telaprewirem włączono następujące badania: I faza: <i>Forestier 2007</i> , <i>Kieffer 2007</i> i <i>Reesink 2006</i> . II faza: <i>C208 (Marcellin 2009a)</i> , <i>C209 (Foster 2009)</i> , <i>C210 (Behamou 2009)</i> , <i>Lawitz 2008</i> , <i>PROVE1 (McHutchison 2009)</i> , <i>PROVE2 (Hézode 2009)</i> , <i>PROVE3 (McHutchison 2009a)</i> i <i>Shiffman 2008</i> .
Wyniki	I faza: Skuteczność: Telaprewir stosowany w monoterapii był dobrze tolerowany, a u chorych nie występowały żadne poważne działania niepożądane (<i>Reesink 2006</i>). Redukcja stężenia RNA HCV była wyższa w grupie telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN w porównaniu do monoterapii tymi lekami (<i>Forestier 2007</i>). Wszyscy chorzy, którzy po okresie 14 dni terapii telaprewirem (w monoterapii lub skojarzeniu) w badaniu <i>Forestier 2007</i> leczeni byli dodatkowo przez 46 tygodni skojarzeniem peg-IFN i rybawiryny, wykazywali niewykrywalne RNA HCV po 24 tygodniach od zakończenia leczenia (<i>Kieffer 2007</i>). Bezpieczeństwo: Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w badaniu <i>Reesink 2006</i> były: działania związane ze skórą (suchość) i działania żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności). W badaniu <i>Forestier 2007</i> do działań takich należały: ból głowy, ból mięśni, suchość skóry, wysypka, nudności i biegunka. II faza: Skuteczność: <i>Lawitz 2008</i> : SVR odnotowano u 66,7% chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną. U 2 chorych (16,7%) stwierdzono odmianę wirusa oporną na leczenie (jednakże nastąpił u nich spadek miana wirusa do wartości niewykrywalnych do 22. dnia badania), a u dwóch innych odnotowano przełom choroby w czasie okresu obserwacji bez podawania leczenia. <i>PROVE1</i> : Odsetek chorych z SVR był istotnie wyższy w grupie pacjentów leczonych T12PR24 w porównaniu do standardowej terapii (61% vs 41%). Odsetek ten był niższy w grupie T12PR12 i wynosił 35%. Nie zaobserwowano znamienych różnic w częstości występowania SVR między grupą chorych leczonych T12PR24 a T12PR48 (61% vs 67%). Częstość występowania przełomu wirusowego w grupach telaprewiru wynosiła 7%. Większe prawdopodobieństwo nawrotu choroby obserwowano u pacjentów z grupy T12PR12 w porównaniu do T12PR24 (33% vs 2%). <i>PROVE2</i> : Odsetek chorych z SVR był istotnie wyższy w grupie pacjentów leczonych T12PR24 w porównaniu do standardowej terapii (69% vs 46%). Z kolei w grupie T12PR12 odsetek ten wynosił 60%. Najniższy odsetek chorych uzyskujących SVR obserwowano w grupie T12P12 – 36%. Częstość występowania przełomu wirusowego w grupach telaprewiru wynosiła 10%. Większe prawdopodobieństwo nawrotu choroby obserwowano u pacjentów z grupy T12PR12 w porównaniu do T12PR24 (30% vs 14%). <i>PROVE3</i> : Prawdopodobieństwo uzyskania SVR wynosiło 51% w grupie T12PR24, 53% w grupie T24PR48, 24% w grupie T24P24 i 14% w grupie kontrolnej. W podgrupie chorych z brakiem wcześniejszej odpowiedzi na leczenie częstość SVR była mniejsza niż w grupie pacjentów z nawrotem: odpowiednio w T12PR24 39% vs 69%, w T24PR48 38% vs 76%, w T24P24 11% vs 42% i w grupie kontrolnej 9% vs 20%. Odsetki chorych z SVR były podobne w grupach pacjentów z i bez marskości wątroby.

	<p><i>Shiffman 2008</i>: Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. tygodniu stwierdzono u 38% chorych z zerową odpowiedzią (w badaniu chorzy otrzymywali schemat T12PR48), u 79% pacjentów z częściową odpowiedzią i u 80% chorych z nawrotem podczas wcześniejszej terapii (w obu podgrupach stosowano T12PR24).</p> <p><i>C208</i>: Odsetki chorych uzyskujących SVR były podobne zarówno w grupach chorych otrzymujących różne dawki telaprewiru (83% w przypadku dawki 750 mg i 82 dla dawki 1125 mg), jak i w grupach chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α-2a lub α-2b (odpowiednio 84% i 82%).</p> <p><i>C209</i>: Stwierdzono, że w przeciwieństwie do pacjentów z HCV genotyp 3, u chorych z genotypem 2 telaprewir jest efektywną opcją leczenia.</p> <p><i>C210</i>: Zaobserwowano, że skojarzenie telaprewiru z peg-IFN i rybawiryną u pacjentów z HCV genotyp 4 wykazuje większą aktywność przeciwwirusową niż standardowa terapia lub telaprewir w monoterapii.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>W badaniu <i>Lawitz 2008</i> najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były objawy grypopodobne, zmęczenie, ból głowy, nudności, niedokrwistość, depresja i świąd. Większość odnotowanych reakcji skórnych miała charakter łagodny. W próbie <i>PROVE1</i> w grupach pacjentów przyjmujących telaprewir częściej niż w grupie standardowej terapii obserwowano wysypkę, świąd, nudności i biegunkę. Odsetki chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych oraz u których stwierdzono wysypkę były większe w grupach telaprewiru w porównaniu do standardowej terapii (odpowiednio: 21% vs 11% i 59% vs 41%). Mediana czasu do momentu pojawienia się wysypki wynosiła 9-12 dni. Również w badaniu <i>PROVE2</i> świąd i wysypka występowały częściej w grupach z telaprewirem w porównaniu do grupy kontrolnej. Mediana czasu do przerwania leczenia z powodu wysypki wynosiła 73 dni. Ogólnie odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych wynosił 12% w ramionach z telaprewirem i 7% w grupie kontrolnej.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Telaprewir posiada akceptowalny profil farmakokinetyczny i wydaje się być efektywnym lekiem antywirusowym przeciw HCV, jednak niskie bariery genetyczne i pojawiające się szybko podczas monoterapii odmiany odporne zmniejszają jego skuteczność. Skojarzenie telaprewiru z peg-IFN i rybawiryną jest bardziej efektywne, ale, mimo krótszego okresu leczenia, wiąże się z większą liczbą działań niepożądanych w porównaniu do terapii standardowej.</p>

Tabela 17. Opis przeglądu systematycznego Klibanov 2011.

Źródło	Klibanov 2011
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy.
Cel	Przegląd danych literaturowych na temat farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz efektywności klinicznej telaprewiru.
Przeszukane bazy danych	Baza danych MEDLINE; abstrakty z konferencji dotyczących wirusów wątrobowych oraz HIV.
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	<p>Typ: nie sprecyzowano.</p> <p>Populacja: nie sprecyzowano.</p> <p>Interwencja: nie sprecyzowano.</p>
Zakres wyszukiwania	Styczeń 1996 – Lipiec 2011.
Punkty końcowe	Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo.
Ocena wiarygodności	Nie przedstawiono.
Badania włączone	<p>Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii telaprewirem włączono następujące badania:</p> <p>I faza: <i>Forestier 2007</i> i <i>Reesink 2006</i>.</p> <p>II faza: <i>C208 (Marcellin 2011)</i>, <i>C209 (Foster 2010)</i>, <i>C210 (Benhamou 2010)</i>, <i>Lawitz 2008</i>, <i>PROVE1</i></p>

	<p>(McHutchison 2009), PROVE2 (Hézode 2009), PROVE3 (McHutchison 2010) i Study110 (Sulkowski 2011).</p> <p>III faza: ADVANCE (Jacobson 2011), ILLUMINATE (Sherman 2010) i REALIZE (Zeuzem 2011).</p>
Wyniki	<p>Faza I:</p> <p>Badania I fazy dowodzą, że telaprewir (w optymalnej dawce 750 mg co 8 godzin) istotnie obniża stężenie RNA HCV i prowadzi do uzyskania wczesnego i szybkiego wirusowego klirensu HCV w porównaniu do peg-IFN α-2a.</p> <p>II faza:</p> <p>Badania II fazy dowodzą, że skojarzenie telaprewiru z peg-IFN i rybawiryną zwiększa odsetek chorych z SVR wśród pacjentów z HCV genotyp 1. Dane z dwóch największych badań (PROVE1 i PROVE2) wskazują, że długość terapii telaprewirem w połączeniu ze standardową terapią mogłaby być zredukowana z 48 do 24 tygodni w grupie chorych wcześniej nieleczonych. W badaniu PROVE3 wykazano, że chorzy z brakiem SVR podczas wcześniejszej terapii standardowej, których poddano leczeniu telaprewirem w skojarzeniu z terapią standardową, wykazują większe prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR. Ponadto wykazano, że 12-tygodniowy okres leczenia telaprewirem charakteryzuje się lepszym profilem ryzyka-korzyści w porównaniu do terapii 24-tygodniowej. Dane z mniejszych badań II fazy sugerują, że telaprewir może być również skuteczny u pacjentów z HCV genotyp 2, jednak jego aktywność antywirusowa w grupie chorych z genotypem 3 lub 4 jest obniżona. Wykazano również podobny wpływ na uzyskanie SVR pomiędzy 8- i 12-godzinnym schematem podawania telaprewiru, jednak konieczne są dalsze badania potwierdzające te rezultaty.</p> <p>III faza:</p> <p>Badania III fazy potwierdzają rezultaty prób klinicznych II fazy. W grupie pacjentów wcześniej nieleczonych zastosowanie 12-tygodniowego okresu początkowego leczenia telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną skutkowało zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania SVR. W badaniu ADVANCE stwierdzono także, że 12-tygodniowy okres leczenia telaprewirem charakteryzuje się niższym odsetkiem niepowodzenia leczenia niż okres 8-tygodniowy. W próbie tej nie zaobserwowano znamienych różnic między standardowym schematem leczenia telaprewirem, a schematem stosującym 4-tygodniowy okres wprowadzający w postaci peg-IFN i rybawiryną. W badaniu REALIZE odnotowano, że u chorych z nawrotem lub częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie telaprewir wykazuje istotną efektywność. Również wśród chorych z marskością wątroby obserwowano wysoki odsetek chorych osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (do 73% w badaniach ILLUMINATE i ADVANCE).</p>
Wnioski	<p>Telaprewir jako bezpośrednio działający lek antywirusowy może spełnić istotną rolę w polepszeniu opieki zdrowotnej nad chorymi z HCV.</p>

Tabela 18. Opis przeglądu systematycznego Klibanov 2012.

Źródło	Klibanov 2012
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania oraz na temat konfliktu interesów.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy.
Cel	Przegląd danych literaturowych na temat farmakologii, farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz efektywności klinicznej boceprewiru.
Przeszukane bazy danych	Baza danych MEDLINE; abstrakty z konferencji <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> , <i>Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections</i> , <i>Asian Pacific Association for the Study of the Liver</i> i <i>European Association for the Study of the Liver</i> .
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	Typ: badania kliniczne i przedkliniczne. Populacja: chorzy na WZW C. Interwencja: boceprewir.
Zakres wyszukiwania	Styczeń 1996 – Lipiec 2011.

<p>Punkty końcowe</p>	<p>Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo.</p>
<p>Ocena wiarygodności</p>	<p>Nie przedstawiono.</p>
<p>Badania włączone</p>	<p>Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii boceprewirem włączono następujące badania: I faza: <i>PO4887 (Sarrazin 2007)</i> (chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii). II faza: <i>SPRINT-1 (Kwo 2010)</i> – chorzy wcześniej nieleczeni, <i>PO3659</i> (doniesienia konferencyjne <i>Schiff 2008</i> i <i>Schiff 2008a</i>) – chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. III faza: <i>SPRINT-2 (Poordad 2011)</i> – chorzy wcześniej nieleczeni, <i>RESPOND-2 (Bacon 2011)</i> – chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Autorzy przeglądu włączyli również kilka badań prowadzonych w populacji chorych na WZW C o genotypie innym niż 1 (2 i 3), ponieważ jednak nie była to populacja docelowa uwzględniona w niniejszym raporcie, nie przedstawiono wyników tych badań. Autorzy włączyli również publikację przedstawiającą łączną analizę badań I i II fazy oraz kilka publikacji prezentujących wyniki łącznej analizy badań III fazy, ponieważ jednak nie to były to badania pierwotne, tylko analizy wtórne (nie będące przeglądami systematycznymi), nie zostały włączone do niniejszego raportu.</p>
<p>Wyniki</p>	<p>Faza I: W badaniu <i>PO4887</i> oceniano w układzie naprzemiennym (<i>cross-over</i>) monoterapię boceprewirem przez 1 tydzień, w porównaniu do 2 tygodni monoterapii peg-IFN α-2b i 2 tygodni terapii skojarzonej tymi dwoma lekami. Wyniki badań I fazy wskazują na zależność skuteczności boceprewiru od jego dawki oraz na addytywny efekt odpowiedzi farmakodynamicznej boceprewiru w w skojarzeniu z peg-IFN α-2b. II faza: Badania II fazy dowodzą, że skojarzenie boceprewiru z peg-IFN i rybawiryną zwiększa odsetek chorych z SVR wśród pacjentów z HCV genotyp 1. W badaniu <i>SPRINT-1</i> wśród chorych z WZW C wcześniej nie leczonych częstość SVR była istotnie większa w grupach z boceprewirem (bez względu na długość podawanej terapii) niż w kontroli otrzymującej standardową terapię pegylowanym interferonem i rybawiryną. W grupie kontrolnej odsetek chorych z SVR wynosił 38%, w grupach z boceprewirem, gdzie chorzy leczeni byli przez 24 tygodnie odsetek ten wynosił 56% w grupie z okresem wprowadzającym (<i>lead-in</i>) i 54% w grupie otrzymującej boceprewir od początku terapii, odpowiednio $p = 0,005$ i $p = 0,013$ wobec kontroli. Natomiast u chorych leczonych przez 48 tygodni częstość SVR była większa i wynosiła 75% u chorych z grupy z okresem wprowadzającym i 67% w grupie leczonej boceprewirem od początku terapii, $p < 0,0001$ wobec kontroli. W drugiej części badania SVR uzyskiwało 36% chorych z grupy z małą dawką rybawiryny w porównaniu do 50% chorych stosujących standardową dawkę tego leku. Terapie zawierająca boceprewir okazała się również skutecznie zmniejszać częstość nawrotów choroby, w porównaniu do grupy kontrolnej ze standardową terapią. W grupie ze zmniejszoną dawką rybawiryny częstość nawrotów była większa niż w grupie ze standardową dawką tego leku. Przełom wirusologiczny raportowano rzadziej u chorych z grup z 4-tygodniowym okresem wprowadzającym niż w grupach bez takiego okresu. Ogółem częstość przerywania terapii była większa w grupach z boceprewirem niż w kontroli, 26-53% vs 15%. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych występowała u 9-19% chorych z grup z boceprewirem i u 8% chorych z grupy kontrolnej. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi raportowanymi w grupach z boceprewirem były niedokrwistość (24-63%), nudności (38-63%) i ból głowy (40-81%). Tylko niedokrwistość (55% vs 34%) i zaburzenia smaku (27% vs 9%) były istotnie częstsze u chorych leczonych wg schematu zawierającego boceprewir w porównaniu do kontroli bez tego leku. W badaniu 40% chorych stosowało erytropoetynę. Autorzy przeglądu opisali również wyniki badania II fazy <i>PO3659</i> prowadzonego w populacji chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, jednak były to wyniki zaprezentowane jedynie w postaci doniesień konferencyjnych – w niniejszym raporcie nie włączono danych z doniesień konferencyjnych, nie dotyczących opublikowanych badań. III faza: Badania III fazy potwierdzają rezultaty prób klinicznych II fazy. W momencie tworzenia przeglądu dostępne były końcowe wyniki dwóch badań RCT, <i>SPRINT-2</i> prowadzonego w populacji chorych wcześniej nieleczonych oraz <i>RESPOND-2</i> włączającego chorych z HCV genotyp 1, u których poprzednia terapia zakończyła się niepowodzeniem. W próbie <i>SPRINT-2</i> częstość SVR była większa w grupach z boceprewirem niż w kontroli ze stan-</p>

Wnioski

standardową terapią. Odsetek chorych z SVR nie różnił się pomiędzy grupami z boceprewirem otrzymującymi 24- i 48-tygodniowy schemat terapii. Autorzy wykonali analizę w podgrupach wyróżnionych ze względu na rasę (Afroamerykanie i nie-Afroamerykanie) wskazującą, że boceprewir jest skuteczny u Afroamerykanów, ale częstość SVR jest mniejsza. Ogółem częstość nawrotów choroby była mniejsza u chorych otrzymujących boceprewir niż w grupie kontrolnej. Działania niepożądane raportowano u ponad 98% chorych, a poważne działania niepożądane wystąpiły u 9%, 11% i 12% chorych odpowiednio z grupy kontrolnej oraz grup z boceprewirem o schemacie 24- i 48-tygodniowym. Zmęczenie (53-60%), bóle głowy (42-46%), nudności (42-48%) i dreszcze (28-36%) były najczęstszymi działaniami niepożądanymi we wszystkich grupach. Częstość występowania niedokrwistości i zaburzeń smaku była większa u chorych leczonych boceprewirem niż w grupie kontrolnej. Zaburzenia smaku raportowano u 18% chorych z grupy kontrolnej i 37% i 43% chorych z grup boceprewiru o 24- i 48-tygodniowym leczeniu, a niedokrwistość wystąpiła odpowiednio u 29%, 49% i 49% chorych. Ogółem 13% chorych w grupie kontrolnej i 21% chorych z grup z boceprewirem wymagało redukcji dawki peg-IFN i rybawiryny. 43% chorych z grup z boceprewirem stosowało erytropoetynę, podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 24%, $p < 0,001$, a transfuzje krwi wykonano u 20 chorych stosujących boceprewir i tylko u 2 chorych z grupy kontrolnej. Również częstość neutropenii była większa w grupach z trójlekową terapią, $p < 0,001$ wobec grupy kontrolnej.

W próbie *RESPOND-2* wzięli udział chorzy po niepowodzeniu standardowej terapii. W badaniu wykazano, że częstość SVR była większa ($p < 0,001$) u chorych otrzymujących boceprewir 66% i 59% niż u chorych z grupy kontrolnej, 21%. Częstość SVR była podobna w obu grupach z boceprewirem (z ustalonym okresem leczenia oraz z terapią zależną od odpowiedzi, RGT). Ponad 96% chorych miało działania niepożądane. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych raportowano częściej w grupach z boceprewirem, 12% i 8%, niż w grupie kontrolnej, 2%. Również modyfikacja dawkowania peg-IFN i rybawiryny z powodu AEs była częstsza u chorych z grup z boceprewirem niż w kontroli, 29% i 33% vs 14%, $p = 0,002$ i $p = 0,01$. Zaburzenia smaku występowały częściej u chorych leczonych boceprewirem (45% i 43%) niż u chorych otrzymujących standardową terapię (11%). W grupach z boceprewirem również częściej występowała wysypka (14% i 17% vs 5%, odpowiednio $p = 0,05$ i $p = 0,01$) i suchość skóry (22% i 21% vs 8%, odpowiednio $p = 0,004$ i $p = 0,009$). Niedokrwistość stwierdzano u 43-46% chorych otrzymujących boceprewir i 20% chorych z grupy kontrolnej, ale zakończenie terapii z tego powodu było nieczęste (3% tylko w grupie z boceprewirem i ustalonym czasem terapii). Erytropoetynę stosowało 21% chorych z grupy kontrolnej i 41-46% chorych z grup z boceprewirem, a transfuzję krwi wykonano u 9% i 2% chorych z grup boceprewiru, o ustalonym czasie leczenia i RGT.

Dodanie boceprewiru do standardowej terapii skutkuje istotną poprawą częstości SVR u chorych z HCV genotyp 1. Większe odsetki chorych z SVR obserwowano, gdy boceprewir podawany był z pegylowanym interferonem i rybawiryną, a nie w monoterapii, bez względu na to, czy chorzy byli wcześniej leczeni czy nie. 4-tygodniowa faza wprowadzająca (*lead-in*) wdrożona w badaniach III fazy jest rekomendowana przez FDA i zawsze powinna być stosowana przed rozpoczęciem boceprewiru, ponieważ wydaje się, że zmniejsza częstość nawrotów wirusologicznych i mutacji powodujących powstanie oporności na boceprewir. Chorzy z odpowiedzią HCV RNA po fazie *lead-in* mogą przewidywać swoje prawdopodobieństwo wystąpienia SVR i oszacować ryzyko i korzyści z kontynuowania terapii.

Tabela 19. Opis przeglądu systematycznego Lange 2010.

Źródło	Lange 2010
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy.
Cel	Omówienie potencjalnych związków mogących zostać wykorzystanych w STAT-C*, będące aktualnie przedmiotem badań klinicznych, w szczególności tych celowanych w białka HCV.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych PubMed; abstrakty z konferencji na temat wątroby i gastroenterologii.
Język	Angielski.
Rodzaj badań	W powyższym przeglądzie systematycznym nie sprecyzowano jakiego rodzaju badań poszukiwano.
Zakres wyszukiwania	Nie sprecyzowano.

Punkty końcowe	Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach.
Ocena wiarygodności	Nie sprecyzowano.
Badania włączone	<p><u>Badania I fazy (telaprewir):</u> <i>Sarrazin 2007, Reesink 2006</i> (monoterapia telaprewirem); <i>Forestier 2007, Lawitz 2008</i> (telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryną).</p> <p><u>Badania I fazy (boceprewir):</u> <i>Zeuzem 2005¹, Susser 2009</i> (monoterapia boceprewirem); <i>Sarrazin 2007a¹, Vermehren 2009¹</i> (boceprewir w skojarzeniu z peg-IFN α-2b).</p> <p><u>Badania II fazy (telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN i \pm rybawiryną):</u> <i>Hézode 2009, McHutchison 2009¹, Marcellin 2009¹, Benhamou 2009⁴, Foster 2009^{2,3}</i> (chorzy wcześniej nieleczeni); <i>McHutchison 2010</i> (chorzy po niepowodzeniu leczenia standardową terapią lub nawrocie choroby).</p> <p><u>Badania II fazy (boceprewir w skojarzeniu z peg-IFN i \pm rybawiryną):</u> <i>Kwo 2009¹</i> (chorzy wcześniej nie leczeni), <i>Schiff 2008</i> (chorzy po niepowodzeniu leczenia standardową terapią lub nawrocie choroby).</p> <p><u>Badania III fazy (telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną):</u> brak publikacji.</p> <p><u>Badania III fazy (boceprewir w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną):</u> brak publikacji.</p>
Wyniki	Liczne swoiście celowane antywirusowe związki są obecnie w fazach I-III badań klinicznych. Ostateczne wyniki z faz II określają 2 najbardziej zaawansowane leki, telaprewir oraz boceprewiru, wskazując, że dodanie tych proteaz NS3/4A do pegylowanego interferonu i rybawiryny znacząco zwiększa szanse uzyskania SVR [^] u chorych z HCV genotyp 1 wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu leczenia standardową terapią lub nawrocie choroby. Monoterapia swoiście celowanym antywirusowym lekiem nie jest odpowiednia.
Wnioski	Związki STAT-C z dodatkiem pegylowanego interferonu i rybawiryny mogą polepszyć odsetek SVR u chorych z HCV genotyp 1. Przyszłe próby kliniczne powinny zbadać czy można uzyskać taki poziom SVR w kombinacji terapii samymi związkami STAT-C bez dawek interferonu.

* STAT-C (z ang. *specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C*) swoiście celowane terapie antywirusowe w wirusowym zapaleniu wątroby typu C;

¹ chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1;

² chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 2;

³ chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 3;

⁴ chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 4;

[^] SVR (z ang. *sustained virologic response*)trwała odpowiedź wirusologiczna.

Tabela 20. Opis przeglądu systematycznego Smith 2011.

Źródło	Smith2011
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy.
Cel	Ocena stosowania telaprewiru w leczeniu WZW C.
Przeszukane bazy danych	Baza danych MEDLINE; przeszukiwanie referencji odnalezionych publikacji.
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	Badania na ludziach i zwierzętach fazy I, II i III opisujące farmakokinetykę, farmakodynamikę, skuteczność i bezpieczeństwo telaprewiru.
Zakres wyszukiwania	1996 – styczeń 2011.
Punkty końcowe	Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo.
Ocena wiarygodności	Nie przedstawiono.
Badania włączone	Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii telaprewirem włączono następujące badania: I faza: <i>Forestier 2007, Lawitz 2008, Reesink 2006</i> i <i>Suzuki 2009</i> . II faza: <i>PROVE1 (McHutchison 2009), PROVE2 (Hézode 2009)</i> i <i>PROVE3 (McHutchison 2010)</i> .

<p>Wyniki</p>	<p>III faza: <i>ADVANCE</i> (Jacobson 2010), <i>ILLUMINATE</i> (Sherman 2010) i <i>REALIZE</i> (Vertex Pharmaceuticals).</p> <p>Skuteczność:</p> <p>Telaprewir wykazuje aktywność przeciwko wirusowi HCV genotyp 1 zarówno <i>in vitro</i>, jak i <i>in vivo</i>, ale jego stosowanie w monoterapii wiąże się z szybko pojawiającą się opornością. Badania II i III fazy wskazują, że telaprewir w połączeniu z różnymi okresami stosowania rybawiryny indukuje większą częstość występowania SVR w porównaniu do samej rybawiryny. Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynosiło około 70% w grupie chorych wcześniej nieleczonych, 50-60% w grupie pacjentów, którzy nie uzyskali SVR podczas leczenia rybawiryną oraz 40-45% w grupie chorych leczonych tylko rybawiryną.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>W grupie chorych leczonych telaprewirem odnotowano zwiększone ryzyko występowania wysypki grudkowej (52%) oraz niedokrwistości (27%). Odsetek chorych kończących przedwcześnie leczenie telaprewirem z powodu działań niepożądanych wyniósł 13%.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>12-tygodniowy cykl leczenia telaprewirem i rybawiryną powoduje zwiększenie częstości występowania SVR zarówno wśród chorych wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów poddanych wcześniejszej terapii w kierunku WZW C genotyp 1 w porównaniu do standardowej terapii. Telaprewir może skrócić okres leczenia rybawiryną u chorych z poszerzoną szybką odpowiedzią na leczenie, jednakże jego skuteczność w praktyce klinicznej może być ograniczona z uwagi na mutacje wirusowe, działania niepożądane oraz wysoki odsetek przedwczesnych przerwania terapii.</p>

Tabela 21. Opis przeglądu systematycznego Tungol 2011.

<p>Źródło</p>	<p>Tungol 2011</p>
<p>Metodyka</p>	<p>Przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy.</p>
<p>Cel</p>	<p>Przegląd badań klinicznych III fazy dotyczących telaprewiru i boceprewiru oraz zestawienie dostępnych strategii leczenia HCV w oparciu o dane kliniczne i kosztowe.</p>
<p>Przeszukane bazy danych</p>	<p>Baza danych MEDLINE; przeszukiwanie stron <i>Food and Drug Administration</i>.</p>
<p>Język</p>	<p>Angielski.</p>
<p>Rodzaj badań</p>	<p>Badania kliniczne III fazy z randomizacją prowadzone na ludziach.</p>
<p>Zakres wyszukiwania</p>	<p>Do 15 września 2011.</p>
<p>Punkty końcowe</p>	<p>Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo.</p>
<p>Ocena wiarygodności</p>	<p>Nie przedstawiono.</p>
<p>Badania włączone</p>	<p>Telaprewir: <i>ADVANCE</i> (Jacobson 2011), <i>ILLUMINATE</i> (Sherman 2011) i <i>REALIZE</i> (Zeuzem 2011). Boceprewir: <i>SPRINT-2</i> (Poordad 2011) i <i>RESPOND-2</i> (Bacon 2011).</p>
<p>Wyniki</p>	<p>Oba leki wykazały istotne większe korzyści w postaci zwiększonych wskaźników odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu do standardowego leczenia w postaci terapii peg-interferonem i rybawiryną. Podkreśla się fakt skuteczności tych terapii również u pacjentów z niepowodzeniem leczenia terapii standardowej. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem telaprewiru i boceprewiru należą: niedokrwistość, wysypki skórne, działania niepożądane związane z przewodem pokarmowym oraz interakcje lekowe.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Pomimo znacznych korzyści klinicznych, leczenie inhibitorami proteazy wiąże się z niekorzystnym profilem działań niepożądanych oraz przestrzegania zaleceń lekarskich z uwagi na obciążenie chorego liczbą przyjmowanych tabletek. Z tego powodu właściwe strategie zarządzania w leczeniu WZW C są niezbędne do celu zapewnienia chorym optymalnych korzyści z leczenia.</p>

Większość analizowanych przeglądów systematycznych dotyczyła telaprewiru (*Dang 2011, Fowell 2010, Gentile 2010, Klibanov 2011 i Smith 2011*), w trzech opracowaniach wtórnych oceniono zarówno telaprewir, jak i boceprewir (*Cooper 2012, Lange 2010 i Tungol 2011*), a dwa przeglądy dotyczyły tylko boceprewiru (*Foote 2011 i Klibanov 2012*).

We wszystkich odnalezionych publikacjach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo powyższych terapii. Ponadto w czterech próbach (*Foote 2011, Fowell 2010, Klibanov 2011, Klibanov 2012 i Smith 2011*) podano informacje na temat farmakodynamiki i farmakokinetyki ocenianych leków.

Jedynie w dwóch publikacjach *Cooper 2012 i Dang 2011* przeprowadzono metaanalizę opisywanych danych – w pozostałych publikacjach przedstawiono dane z poszczególnych badań, bądź też statystyki opisowe, bazujące na danych z badań włączonych do konkretnych przeglądów systematycznych.

W przeglądach *Dang 2009, Fowell 2010, Gentile 2010 oraz Smith 2011* zgodnie stwierdzono, że w populacji chorych na WZW C z nawrotem choroby lub brakiem odpowiedzi podczas wcześniejszego leczenia telaprewir wpływa istotnie na wzrost odsetka pacjentów z trwałą odpowiedzią wirusową, jednak wiąże się również z dużą częstością występowania działań niepożądanych oraz przedwczesnych przerwania leczenia z ich powodu. W opracowaniach zwrócono również uwagę, że stosowanie monoterapii telaprewirem związane jest z większym ryzykiem pojawienia się oporności na leczenie, a zatem najbardziej optymalnym schematem terapii z użyciem telaprewiru jest jego podawanie w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną (*Gentile 2010 i Lange 2010*). W przeglądzie *Klibanov 2011* podkreślono, że u chorych z brakiem SVR podczas wcześniejszej terapii, 12-tygodniowy okres leczenia telaprewirem charakteryzuje się lepszym profilem ryzyka-korzyści niż terapia 24-tygodniowa. Podobne wnioski dotyczące obserwowanych działań niepożądanych oraz konieczności stosowania w ramach skojarzenia z peginterferonem i rybawiryną odnoszą się również do drugiego z analizowanych leków – boceprewiru (*Foote 2011 i Lange 2011*). Ponadto w opracowaniu *Tungol 2011* zwrócono uwagę, że w celu osiągnięcia optymalnych korzyści z leczenia telaprewirem lub boceprewirem konieczne jest opracowanie właściwych strategii zarządzania, zwłaszcza w kontekście niekorzystnego profilu bezpieczeństwa i konieczności przyjmowania przez chorych dużej ilości tabletek.

Wszystkie badania kliniczne opisujące interwencje uwzględnione w niniejszym raporcie (odnalezione w wyniku przeglądów systematycznych opisanych w rozdziałach powyżej) zostały również odnalezione w opracowaniach wtórnych opisanych w niniejszym rozdziale i w przypadku spełnienia wszystkich kryteriów włączenia uwzględniono je w dalszej analizie. Opracowanie wtórnych przeglądów systematycznych potwierdziło zatem trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania –

nie zidentyfikowano nowych badań, które mogły zostać pominięte w oparciu o przeprowadzoną strategię.

2.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania w bazach informacji medycznych (23 listopada 2011 r.), uzyskano łącznie 1632 trafienia (Pubmed 398, Embase 1145, Cochrane 89). Odnalezione w ten sposób publikacje analizowano następnie w postaci tytułów oraz streszczeń, poszukując badań spełniających kryteria włączenia, czyli prób klinicznych z randomizacją oraz badań bez randomizacji (z grupą kontrolną i bez) opisujących stosowanie telaprewiru lub boceprewiru u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C o genotypie 1, u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, a także badań z randomizacją porównujących pegylowany interferon alfa-2a z pegylowanym interferonem alfa-2b, podawanymi razem z rybawiryną w tej samej populacji. Spośród uzyskanych trafień, 327 było duplikatami. Przegląd tytułów i streszczeń umożliwił wykluczenie z dalszej oceny 1251 publikacji. Powodem wykluczenia w przypadku 9 była ocena nieodpowiedniej populacji. W kolejnych 9 publikacjach opisywano nieprawidłową interwencję, natomiast 138 publikacji zostało usuniętych z analizy z powodu metodyki niezgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku 20 publikacji opisano komparator nieuwzględniany w niniejszej analizie, natomiast w jednej – nieodpowiedni punkt końcowy. Oprócz wspomnianych publikacji wykluczono również 262 abstrakty oraz 810 prac będących opracowaniami wtórnymi lub artykułami poglądowymi, a także 2 prace w języku innym niż uwzględniane w niniejszym raporcie.

Pozostałe 54 artykułów zakwalifikowano do analizy w postaci pełnych tekstów. Dokładna analiza tych publikacji pozwoliła na dalsze wykluczenie 46 prac – z których 5 dotyczyło nieprawidłowego rodzaju badania, 2 były opracowaniami wtórnymi, bądź artykułami poglądowymi, w 17 oceniono nieodpowiedni punkt końcowy, w 6 oceniono nieprawidłową interwencję, w kolejnej nie odnaleziono odpowiedniego komparatora, natomiast w 15 – ocenie poddano nieodpowiednią populację.

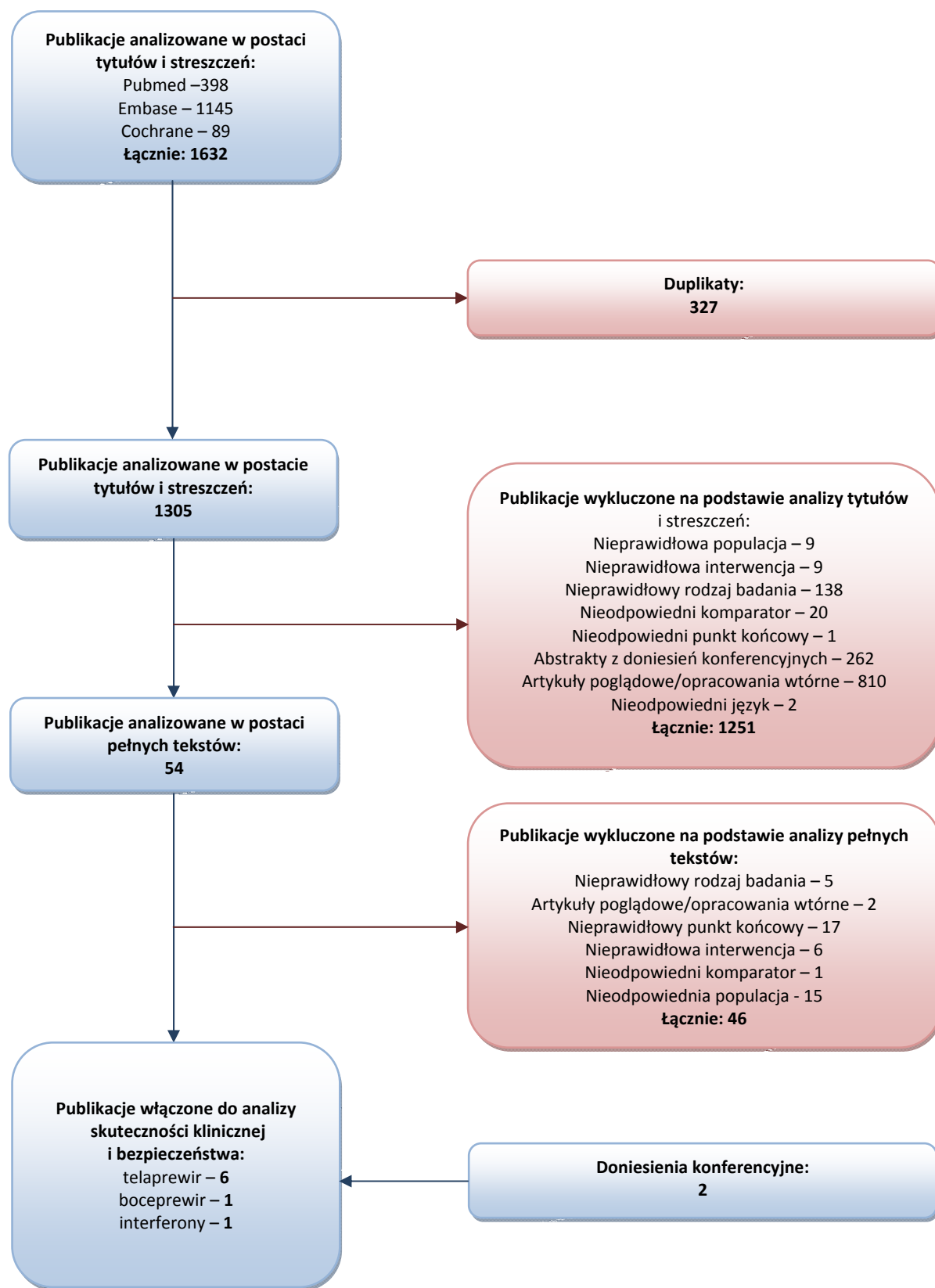
Ostatecznie, do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa włączono 8 publikacji. W przypadku oceny telaprewiru, 2 badania RCT prowadzono w populacji osób z WZW C po niepowodzeniu leczenia pegylowanym interferonem i rybawiryną – *PROVE3* (opisane w publikacji *McHutchison 2010*) oraz *REALIZE* (publikacja *Zeuzem 2011*), dodatkowo efektywność telaprewiru w tej populacji oceniano w dwóch badaniach obserwacyjnych, *Hayashi 2011* oraz *Muir 2011*. W 2 badaniach uczestniczyli zarówno chorzy wcześniej nieleczeni, jak również poddani uprzedniej terapii z powodu WZW C – badania bez randomizacji: *Chayama 2011* oraz *Suzuki 2011*. Włączono jedno badanie oceniające efektywność boceprewiru w populacji chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia – *RESPOND-2* (publikacja *Bacon 2011*). Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla tego inhibitora proteazy wirusowej. Dla porównania dwóch rodzajów interferonów, pegylowanego alfa-2a oraz pegylo-

nego alfa-2b do analizy włączono jedno badanie oceniające te leki w populacji chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – *Scotto 2008*.

W wyniku przeszukiwania konferencji włączono doniesienia konferencyjne *Manns 2010* oraz *McHutchison 2009a*, prezentujące dodatkowe wyniki do badania *PROVE3*.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów oraz streszczeń, oraz pełnych tekstów. Szczegółowa lista publikacji wykluczonych w wyniku analizy pełnych tekstów odnalezionych artykułów została umieszczona w załączniku, podano w niej referencję do każdej publikacji wraz z powodem wykluczenia z dalszej analizy. Współczynnik zgodności kappa między analitykami wyniósł 0,76.

Wykres 9. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (23 listopada 2011 r.).



2.5 Wyniki uaktualnionego wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

W celu aktualizacji wykonanego przeglądu systematycznego przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie w uwzględnionych wcześniej bazach informacji medycznych, do daty 29 lutego 2012 roku. Zastosowano te same kwerendy oraz kryteria selekcji badań, co w głównej strategii wyszukiwania. Wyszukiwanie objęło zarówno pierwotne, jak również wtórne opracowania dotyczące efektywności telaprewiru, boceprewiru oraz terapii pegylowanym interferonem podawanym razem z rybawiryną.

W stosunku do wyników głównej strategii, uaktualnione wyszukiwanie dało łącznie 332 nowych rekordów, wśród których zidentyfikowano 54 duplikaty. Przegląd tych trafień na poziomie tytułów oraz streszczeń pozwolił na wykluczenie kolejnych 264 publikacji: 4 ze względu na nieprawidłową interwencję, 20 ze względu na nieodpowiednią metodykę (rodzaj badania), 162 które okazały się opracowaniami wtórnymi nie spełniającymi kryteriów selekcji przeglądów systematycznych zdefiniowanych w niniejszym raporcie, 74 abstraktów z doniesień konferencyjnych, oraz 4 publikacje przedstawione w innym języku niż uwzględniane w raporcie (polski, angielski, niemiecki bądź francuski).

Pozostałe 9 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów. Trzy z nich okazały się publikacjami dotyczącymi już uwzględnionych badań, które poprzednio były dostępne *online* w postaci wczesnych dokumentów przed opublikowaniem w czasopiśmie („*ahead of print*”), a które znalazły się w nowej strategii z powodu aktualizacji ich referencji po ostatecznej publikacji. Kolejne dwie prace wykluczono z uwagi na rodzaj badania, który nie odpowiadał przyjętym kryteriom; również dwie prace zostały włączone, gdyż były opracowaniami wtórnymi. Jedną publikację wykluczono z powodu nieprawidłowej populacji (chorzy dotychczas nieleczeni).

Współczynnik zgodności kappa między analitykami wyniósł 0,90.

Ostatecznie do raportu włączono tylko jedną publikację, *Mach 2011*. Opisywała ona badanie porównujące efektywność dwóch schematów leczenia dwulekowego: skojarzenia pegylowanego interferonu z rybawiryną. Oceniane interwencje różniły się rodzajem zastosowanego interferonu – w jednej z grup podawano pegylowany interferon alfa-2a, natomiast w drugiej pegylowany interferon alfa-2b. W badaniu uwzględniono 260 chorych z południowej Polski, u których wykryto infekcję HCV o genotypie 1b. W próbie zaznaczono, że chorych przydzielono losowo do grup leczenia, jednak nie jest jasne czy badanie było próbą RCT – nie przedstawiono żadnego opisu wybranej metody losowego rozmieszczenia chorych, również nie podano informacji o zaślepieniu (bądź jego braku) w stosunku do podawanej interwencji. W związku z tym faktem, a także licznymi błędami w przedstawionej charakterystyce wyjściowej chorych (liczebności w poszczególnych grupach nie sumowały się do deklarowanej liczebności całej populacji) uznano, że badanie to jest próbą o bardzo niskiej jakości i nie aktuali-

zowano wyników porównania pośredniego o jego wyniki. Ponadto badanie dotyczyło chorych leczonych w ramach programu lekowego, co oznacza, że obejmowało pacjentów w dotychczas nieleczonych, jak i uprzednio leczonych, bez wyróżniania wyników, natomiast w sieci porównania pośredniego uwzględniano próby RCT porównujące peginterferony u chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia. Ogółem, w badaniu odnotowano znamienne zmniejszenie RNA HCV o 0,02 (SD: 0,17) $\times 10^6$ IU/ml, jednak nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami ($p = 0,226$). Również aktywność ALT uległa znamiennej zmniejszeniu podczas terapii obydwoma schematami ($p = 0,001$ wobec wartości wyjściowej, różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie, $p = 0,105$). W całej populacji EVR osiągnęło 63,9% chorych, ETR 77,7% chorych, natomiast SVR osiągnęło ogółem 48,1% chorych. Częstość występowania SVR nie różniła się znamienne pomiędzy analizowanymi grupami (48,3% vs 44,3%, odpowiednio pegylowany interferon alfa-2a vs alfa-2b, oba skojarzone z rybawiryną), podobnie jak częstość występowania EVR oraz ETR.

W wyniku zaktualizowanego przeglądu nie zidentyfikowano dodatkowych badań bez randomizacji, ani badań oceniających efektywność praktyczną analizowanych leków.

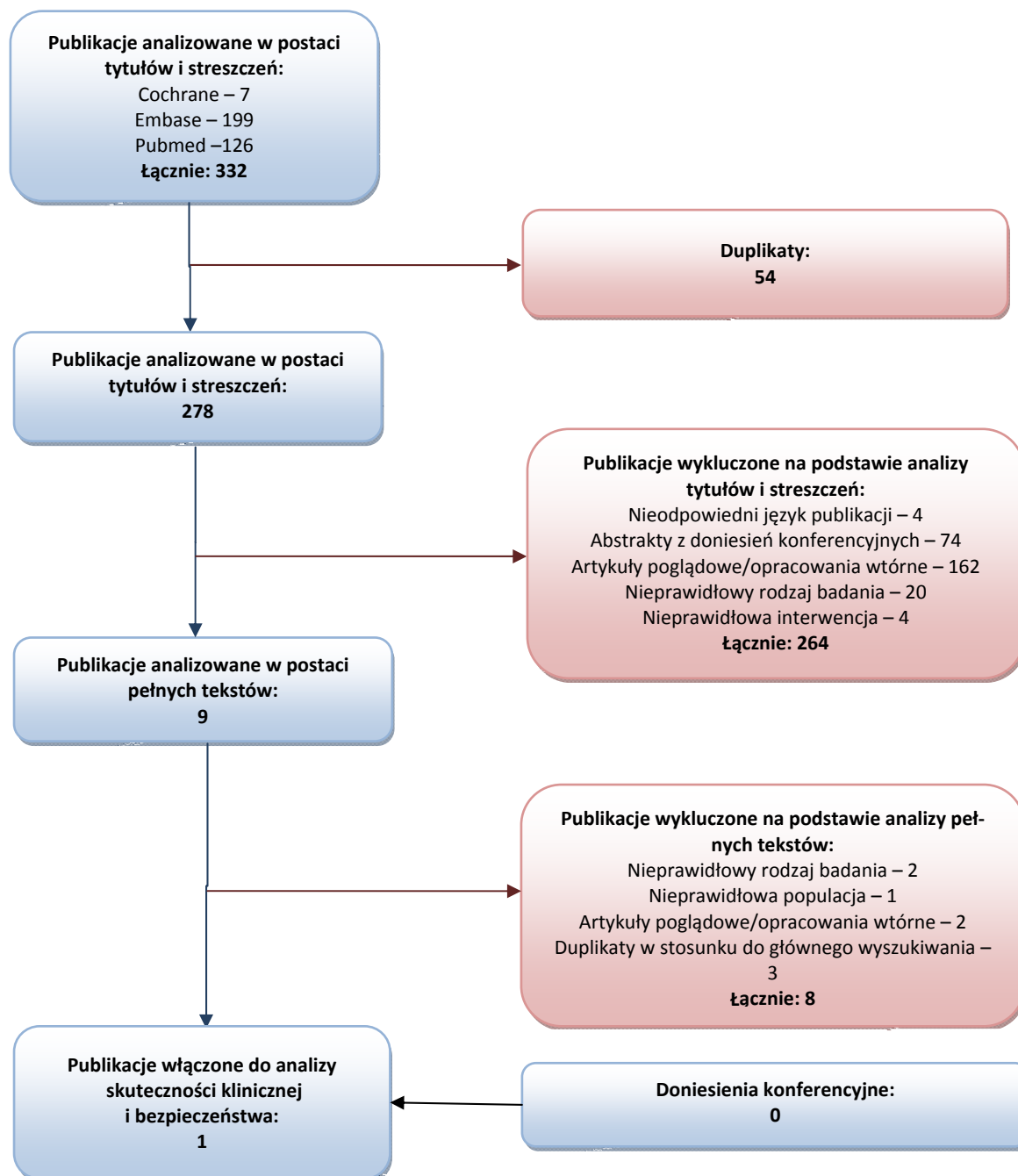
Ponadto, zaktualizowano przegląd doniesień konferencyjnych celem uzyskania dodatkowych danych dotyczących analizowanych badań. W jego wyniku nie odnaleziono doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe dane do uwzględnionych w analizie badań.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono również 8 opracowań wtórnych, które analizowano w postaci pełnotekstowej pod kątem włączenia do raportu. Spośród nich, 2 okazały się nowymi przeglądami systematycznymi spełniającymi kryteria włączenia i uwzględniono je w opisie opracowań wtórnych (*Cooper 2012, Klibanov 2012*). Trzy kolejne publikacje nie były przeglądami systematycznymi, a w kolejnej przedstawiono ocenę farmakokinetyki oraz interakcji z telaprewiru oraz boceprewiru z innymi lekami, więc nie zostały włączone do opisu opracowań wtórnych. Pozostałe dwie publikacje zostały zidentyfikowane już podczas głównego wyszukiwania.

Szczegółowe przyczyny wykluczeń opracowań pierwotnych oraz wtórnych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg procesu selekcji publikacji w aktualizacji wyszukiwania.

Wykres 10. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (29 luty 2012 r.).



2.6 Efektywność kliniczna telaprewiru

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do analizy efektywności klinicznej telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną w populacji chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C wywołanym genotypem 1 wirusa HCV, którzy byli wcześniej leczeni terapią standardową, włączono dwie próby kliniczne z randomizacją *PROVE3* (opisaną w publikacji *McHutchison 2010*, II faza) i *REALIZE* (opisaną w publikacji *Zeuzem 2011*, III faza) oraz 2 badania randomizacji i grupy kontrolnej *Hayashi 2011* i *Muir 2011*. Ponadto włączono doniesienia konferencyjne *McHutchison 2009a* i *Manns 2010* prezentujące dodatkowe wyniki do badania *PROVE3*. W analizie uwzględniono także 2 dodatkowe badania bez randomizacji i bez grupy kontrolnej, *Chayama 2011* i *Suzuki 2011*, które obejmowały chorych zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych (populacja mieszana).

2.6.1 Opis metodyki włączonych badań – badania RCT

Obie włączone próby kliniczne (*PROVE3* i *REALIZE*) były prospektywnymi badaniami z randomizacją, których głównym celem było porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii telaprewirem (stosowanego w różnych schematach podawania w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną lub samym peg-IFN α) z kontrolą (placebo podawane w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną) w leczeniu pacjentów przewlekle zakażonych wirusem HCV, po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną.

W obu włączonych próbach zdefiniowano poszczególne kategorie chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia. W obu badaniach wyróżniono pacjentów z nawrotem wirerii – byli to chorzy z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV podczas wcześniejszego leczenia, ale wykrywalnym po jego zakończeniu podczas obserwacji (w badaniu *PROVE3* podano, że terapia musiała trwać co najmniej 42 tygodnie). Ponadto w badaniu *PROVE3* wydzielono również grupę chorych bez odpowiedzi (brak stwierdzenia niewykrywalnego stężenia RNA HCV w trakcie lub na końcu wcześniejszej terapii) i grupę chorych z przełomem wirusologicznym (niewykrywalne stężenie RNA HCV podczas okresu leczenia, lecz wykrywalne przed jego zakończeniem). Z kolei w próbie *REALIZE* chorzy mogli wykazywać całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej (redukcja stężenia RNA HCV o $< 2 \log_{10}$ [100-krotnie] po 12 tygodniach terapii) i odpowiedź częściową (redukcja stężenia RNA HCV o $\geq 2 \log_{10}$ po 12 tygodniach terapii, ale zawsze wykrywalne RNA wirusa w trakcie leczenia).

W próbie *PROVE3* podano, iż badanie było uznane tylko częściowo jako próba z kontrolą placebo (w jednej z wydzielonych grup – brak placebo oraz brak rybawiryny), ale zaślepienie dotyczyło pozostałych grup w odniesieniu do telaprewiru.

Głównym punktem końcowym obu badań była analiza skuteczności terapii oceniana na podstawie odsetka pacjentów, u których wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *sustained virologic response*). Została ona zdefiniowana jako niewykrywalne stężenie RNA HCV w osoczu po upływie 24 tygodni od momentu przyjęcia ostatniej dawki leków zastosowanych w badaniu.

Badanie *PROVE3* przeprowadzono w 53 ośrodkach, w tym w 41 lokalizacji znajdowało się w USA (z Puerto Rico włącznie), 6 w Kanadzie, 3 w Holandii oraz 3 w Niemczech. W badaniu, w zależności od grupy, chorych leczono przez 24 lub 48 tygodni, a następnie następował 24-tygodniowy okres obserwacji (w przypadkach pacjentów, którzy ukończyli pełny okres przypisanego schematu leczenia w grupach telaprewiru, obserwacja trwała 48 tygodni). Z kolei próba kliniczna *REALIZE* obejmowała ośrodki z 17 krajów na terenie Europy (w tym z Polski), Ameryki Północnej i Południowej, a także Izraela i Australii – warto zaznaczyć, że wśród badaczy przeprowadzających tę próbę kliniczną, 5 pochodziło z polskich ośrodków. Okres próby klinicznej obejmował 48 tygodni leczenia i później 24 tygodnie obserwacji.

Obydwa badania miały na celu wykazanie wyższości (hipoteza *superiority*) leczenia schematami zawierającymi telaprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstotliwości występowania SVR.

Charakterystykę badań *PROVE3* i *REALIZE* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności klinicznej telaprewiru; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

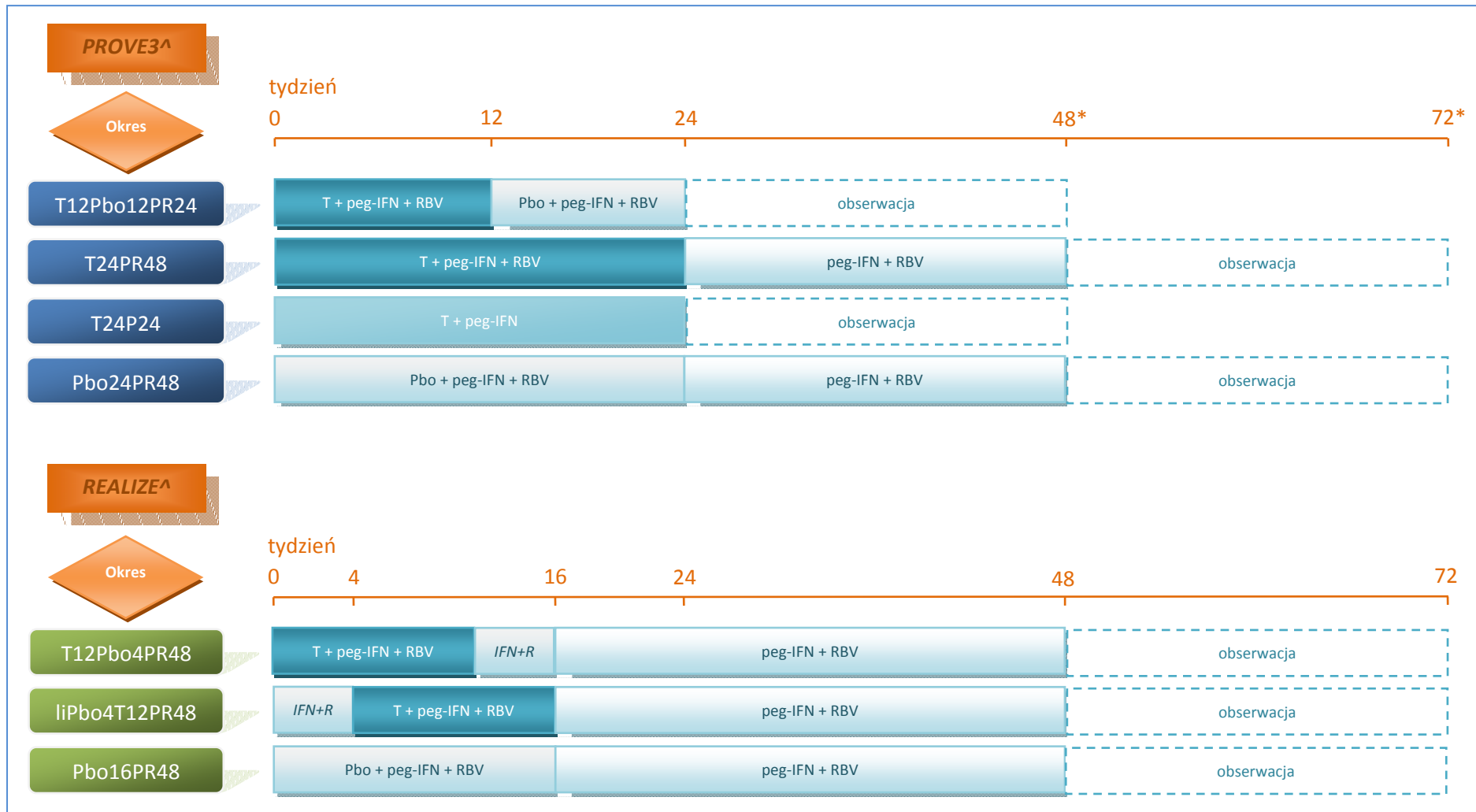
Badanie	Założenia metodyczne	RCT	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punkta-cja Jadad	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>PROVE3</i> (McHutchison 2010)	wskazanie wyższości (<i>superiority</i>)	Tak	Tak, podwój-dwójne [^]	24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji ^{**}	Placebo ^{*^}	5 (R2; B2; W1)	IIA	53 ośrodki (USA, Kanada, Holandia, Niemcy)	Vertex Pharmaceuticals
<i>REALIZE</i> (Zeuzem 2011)	wskazanie wyższości (<i>superiority</i>)	Tak	Tak, pojedwójne	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji	Placebo ^{***}	5 (R2; B2; W1)	IIA	wieloośrodkowe (17 krajów)	Tibotec i Vertex Pharmaceuticals

* placebo podawane w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną przez 24 tygodnie, a następnie terapia peg-IFN α -2a i rybawiryną przez kolejne 24 tygodnie;
 ** w badaniu *PROVE3* podano, że w przypadku pacjentów, którzy ukończyli pełny okres przypisanego leczenia w grupach telaprewiru, oceny stężenia RNA HCV dokonywano również w 48. tygodniu po przyjęciu ostatniej dawki leku;
 *** placebo podawane w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną przez 16 tygodni, a następnie terapia peg-IFN α -2a i rybawiryną przez kolejne 32 tygodnie;
[^] częściowo: przez pierwsze 24 tygodnie badania w dwóch grupach telaprewiru T12Pbo12PR24 i T24PR48 względem grupy Pbo24PR48.

Próba kliniczna *PROVE3* była badaniem z randomizacją, w wyniku której pacjenci przypisywani byli do trzech grup terapeutycznych (T12Pbo12PR24 – chorzy otrzymywali telaprewir, peg-IFN α -2a i rybawiryne [RBV] przez 12 tygodni, a następnie placebo, peg-IFN α -2a i rybawiryne przez 12 tygodni; T24PR48 – pacjenci byli leczeni terapią skojarzoną telaprewiru, peg-IFN α -2a i rybawiryne przez 24 tygodnie oraz peg-IFN α -2a i rybawiryne przez kolejne 24 tygodnie; T24P24 – chorzy otrzymujący telaprewir i peg-IFN α -2a przez 24 tygodnie) oraz do grupy kontrolnej (Pbo24PR48 – pacjenci przyjmujący placebo, peg-IFN α -2a i rybawiryne przez 24 tygodnie, a następnie peg-IFN α -2a i rybawiryne przez 24 tygodnie) w stosunku 1:1:1:1. Czynniki stratyfikacyjnymi były rasa (czarna vs inna niż czarna) oraz odpowiedź wirusologiczna na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryne (osiągnięty lub nieosiągnięty niewykrywalny poziom RNA HCV). W badaniu zastosowano częściowo podwójne zaślepienie – nie wprowadzono go w grupie bez rybawiryne (T24P24), z kolei w pozostałych grupach zaślepienie dotyczyło telaprewiru i utrzymywano je przez pierwsze 24 tygodnie badania. Również w badaniu *REALIZE* przeprowadzono losowy podział chorych, z tym, że wyróżniono 3 następujące grupy: T12Pbo4PR48 – telaprewir, peg-IFN α -2a i rybawiryne przez 12 tygodni, następnie 4 tygodnie placebo z peg-IFN α -2a i rybawiryne oraz kolejne 32 tygodnie peg-IFN α -2a i rybawiryne; liPbo4T12PR48 – 4 pierwsze tygodnie placebo z peg-IFN α -2a i rybawiryne, następne 12 tygodni terapii telaprewirem, peg-IFN α -2a i rybawiryne oraz kolejne 32 tygodnie peg-IFN α -2a i rybawiryne; oraz grupę kontrolną Pbo16PR48, w której chorzy otrzymywali placebo, peg-IFN α -2a i rybawiryne przez 16 tygodni, a następnie peg-IFN α -2a i rybawiryne przez kolejne 32 tygodnie. Proces randomizacji oparty był o centralną listę randomizacyjną, tworzoną z uwzględnieniem bloków permutacyjnych, i przebiegał w stosunku 2:2:1, odpowiednio dla grup terapeutycznych i grupy kontrolnej. Ponadto stosowano stratyfikację według wyjściowego stężenia RNA HCV ($< 8 \times 10^5$ lub $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml) i rodzaju wcześniejszej odpowiedzi na terapię peg-IFN α i rybawiryne (brak odpowiedzi – redukcja RNA HCV o mniej niż $2 \log_{10}$ (100-krotnie) po 12 tygodniach terapii; częściowa odpowiedź – redukcja RNA HCV 100-krotnie lub więcej po 12 tygodniach terapii, ale zawsze wykrywalne RNA HCV w trakcie leczenia; nawrót wirerii – niewykrywalne RNA HCV na końcu wcześniejszego leczenia, a następnie obecność wirusa HCV po jego zakończeniu – brak uzyskania SVR). Zarówno badacze, pacjenci, jak i sponsorzy, nie byli świadomi przynależności chorych do danej grupy interwencji, aż do 72. tygodnia badania lub do momentu zniesienia zaślepienia z powodów medycznych.

Na poniższym wykresie przedstawiono schematy podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych badań.

Wykres 11. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych prób klinicznych; badania PROVE3 i REALIZE.



* w badaniu PROVE3 podano, że w przypadku pacjentów, którzy ukończyli pełny okres przypisanego leczenia w grupach telaprewiru, oceny stężenia RNA HCV dokonywano również w 48. tygodniu po przyjęciu ostatniej dawki leku;

[^] w obu badaniach (PROVE3 i REALIZE) stosowano peg-IFN α-2a;

T telaprewir; Pbo placebo; RBV rybawiryna; IFN+R Pbo + peg-IFN + RBV.

W niniejszym raporcie grupy, w których stosowano telaprewir w różnym schemacie podawania, porównywano z grupą kontrolną. Ponadto przeprowadzono także porównanie między chorymi przyjmującymi telaprewir zgodnie ze schematem reterapii, przyjętym ostatecznie w charakterystyce produktu leczniczego (*ChPL Incivo 2012*), z grupami pacjentów otrzymującymi oceniany lek w innym eksperymentalnym schemacie. Podstawowymi grupami w badaniach *PROVE3* i *REALIZE* były odpowiednio T12Pbo12PR24 i T12Pbo4PR48, natomiast grupami kontrolnymi odpowiednio Pbo24PR48 i Pbo16PR48. Ponadto w badaniu *PROVE3* wyróżniono także grupę T24PR48, w której badano wpływ wydłużonego stosowania telaprewiru na wyniki skuteczności i bezpieczeństwa oraz grupę T24P24, która miała na celu zweryfikowanie konieczności podawania rybawiryny podczas leczenia telaprewirem i peg-IFN α . Z kolei w próbie *REALIZE* dodatkową grupę stanowiła liPbo4T12PR48, którą wyróżniono, aby sprawdzić czy zastosowanie fazy wstępnej, w postaci 4 tygodni leczenia peg-IFN α -2a i rybawiryną, poprawi skuteczność terapii telaprewirem, tak jak to obserwowano w badaniu z wykorzystaniem boceprewiru – wstępny okres terapii dwulekowej zmniejszał występowanie opornych wariantów genetycznych wirusa, co powodowało redukcję częstości przełomu wirusologicznego i zwiększało częstość SVR (*SPRINT-1*).

Warto zaznaczyć, że w protokole obu badań zdefiniowano kryteria wcześniejszego przerwania terapii (z ang. *stopping rule*). Szczegółowe dane na ten temat zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 23. Kryteria wcześniejszego przerwania leczenia (z ang. *stopping rule*); badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Kryterium	<i>PROVE3</i>	<i>REALIZE</i>
1	stwierdzenie przełomu pomiędzy 4. a 24. tygodniem leczenia (potwierdzony wzrost stężenia RNA HCV powyżej 1 log ₁₀ [10-krotnie] jednostki w porównaniu z wartością nadir, lub poziomu stężenia RNA HCV > 100 IU/ml, w przypadku pacjentów, którzy charakteryzowali się niewykrywalnym poziomem RNA HCV w poprzednim pomiarze)	stwierdzenie stężenia RNA HCV > 100 IU/ml w 4. tygodniu po rozpoczęciu terapii – zaprzestanie leczenia telaprewirem, chorzy mogli kontynuować terapię skojarzoną peg-IFN α -2a i rybawiryną
2	brak odpowiedzi w 4. tygodniu terapii (nie stwierdzenie spadku stężenia RNA HCV przynajmniej 10-krotnie w porównaniu do wartości początkowej, w przypadku pacjentów z grupy kontrolnej Pbo24PR48, lub poziomu stężenia RNA HCV < 30 IU/ml w pozostałych trzech grupach terapeutycznych)	stwierdzenie stężenia RNA HCV > 100 IU/ml w 6. tygodniu po rozpoczęciu terapii – zaprzestanie leczenia telaprewirem, chorzy mogli kontynuować terapię skojarzoną peg-IFN α -2a i rybawiryną
3	brak odpowiedzi w 12. tygodniu terapii – brak przynajmniej 100-krotnego spadku RNA HCV	stwierdzenie stężenia RNA HCV > 100 IU/ml w 8. tygodniu po rozpoczęciu terapii – zaprzestanie leczenia telaprewirem, chorzy mogli kontynuować terapię skojarzoną peg-IFN α -2a i rybawiryną

Kryterium	PROVE3	REALIZE
4	brak odpowiedzi w 24. tygodniu terapii w grupie terapeutycznej Pbo24PR48 oraz w grupie kontrolnej PR48 – nie osiągnięcie niewykrywalnego stężenia RNA HCV	stwierdzenie redukcji RNA HCV mniejszej niż $2 \log_{10}$ (100-krotna) w 12. tygodniu w grupie T12Pbo4PR48 i Pbo16PR48 lub w 16. tygodniu w grupie liPbo4T12PR48, bądź też stwierdzenia wykrywalnego RNA HCV w 24. lub 36. tygodniu leczenia - zaprzestanie podawania wszystkich stosowanych leków

W badaniu *PROVE 3* wszyscy chorzy, którzy spełniali którekolwiek z powyższych kryteriów, byli wyłączeni z badania i uznawani w końcowej analizie za chorych z niepowodzeniem wirusologicznym (z ang. *virologic failure*). Podobnie w próbie *REALIZE* pacjenci, którzy ukończyli terapię telaprewirem z powodu spełnienia kryteriów wykluczenia ustalonych w protokole, uznawani byli za chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie. Ponadto w badaniu podano, że leczenie telaprewirem był przerywane także, gdy redukcja lub zaprzestanie leczenia rybawiryną nie skutkowało poprawą obserwowanej niedokrwistości oraz w momencie stwierdzenia postępu lub braku poprawy wysypki 2. stopnia ciężkości lub wystąpienia wysypki w 3. stopniu ciężkości – w przypadku wysypki w publikacji podano, że chorzy mogli kontynuować leczenie peg-IFN α -2a i rybawiryną. Z kolei zaprzestanie leczenia rybawiryną (z lub bez peg-IFN α -2a) następowało w sytuacji braku poprawy wysypki w ciągu 7 dni po zakończeniu podawania telaprewiru.

W obu analizowanych publikacjach zamieszczono informacje na temat przepływu chorych. Spośród populacji 465 pacjentów poddanych randomizacji w badaniu *PROVE3*, 12 nie otrzymało żadnej dawki leków (5 wycofało zgodę na uczestnictwo przed rozpoczęciem badania, 7 omyłkowo poddano procesowi randomizacji). Populację ITT stanowili pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leków zastosowanych w badaniu. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono populację ITT, która składała się z 453 pacjentów. Ostatecznie, badanie ukończyło niewiele ponad połowę pacjentów (51,9%). Przedwczesne zakończenie terapii następowało najczęściej (33,3%) z powodu określonych w protokole kryteriów wykluczenia (z ang. *stopping rule*). Ponadto, 12,1% pacjentów wykluczono z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 3 pacjentów utracono z obserwacji (z ang. *lost to follow-up*), a 8 zrezygnowało z innych powodów. Z kolei w badaniu *REALIZE* spośród 663 chorych poddanych randomizacji, 1 pacjent nie otrzymał żadnej dawki leku, a więc populację ITT stanowiło 662 pacjentów. Badanie ukończyło 60,6% chorych. Głównymi przyczynami wcześniejszego zakończenia leczenia były: wystąpienie wirusologicznych kryteriów wykluczenia (z ang. *virologic stopping rule*) określonych w protokole (21,9%) i działania niepożądane (12,7%); 4,8% chorych zakończyło terapię z innych powodów. Szczegółowy opis przepływu chorych w badaniach *PROVE3* i *REALIZE* przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 24. Opis utraty pacjentów w badaniu PROVE3.

Przeptyw chorych w badaniu PROVE3	T12PR24	T24PR48	T24P24	Pbo24PR48
Randomizacja: 465				
Chorzy poddani randomizacji	116	117	115	117
Chorzy, którzy otrzymali leczenie	115	113	111	114
Zakończenie leczenia	29 (25,0%*)	58 (49,6%*)	53 (46,1%*)	78 (66,7%*)
• z powodu AEs	11 (9,65%*)	29 (24,8%*)	10 (8,7%*)	5 (4,3%*)
• wystąpienie wirusologicznych kryteriów wykluczenia	17 (14,7%*)	26 (22,2%*)	41 (35,7%*)	67 (57,3%*)
• wycofanie zgody	0 (0%)	1 (0,9%*)	0 (0%)	0 (0%)
• utrata z obserwacji	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,7%*)	1 (0,9%*)
• z innych przyczyn	1 (0,9%*)	2 (1,7%*)	0 (0%)	5 (4,3%*)
Chorzy, którzy ukończyli leczenie	86 (74,1%*)	55 (47,0%*)	58 (50,4%*)	36 (30,8%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 25. Opis utraty pacjentów w badaniu REALIZE.

Przeptyw chorych w badaniu REALIZE	T12Pbo4PR48	liPbo4T12PR48	Pbo16PR48
Skryning: 833 → Randomizacja: 663			
Chorzy poddani randomizacji	266	264	133
Chorzy, którzy otrzymali leczenie	266	264	132
Zakończenie stosowania ≥ 1 leku	100 (37,6%*)	79 (29,9%*)	82 (62,1%*)
• z powodu AEs	42 (15,8%*)	34 (12,9%*)	8 (6,1%*)
• wystąpienie wirusologicznych kryteriów wykluczenia	43 (16,2%*)	35 (13,3%*)	67 (50,8%*)
• z innych przyczyn	15 (5,6%*)	10 (3,8%*)	7 (5,3%*)
▪ zakończenie stosowania telaprewiru/placebo	75 (28,2%*)	52 (19,7%*)	44 (33,3%*)
▪ zakończenie stosowania rybawiryny	79 (29,7%*)	65 (24,6%*)	82 (62,1%*)
▪ zakończenie stosowania peginterferonu	76 (28,6%*)	65 (24,6%*)	82 (62,1%*)
▪ zakończenie stosowania wszystkich 3 leków	51 (19,2%*)	38 (14,4%*)	44 (33,3%*)
Chorzy, którzy ukończyli leczenie	166 (62%)	185 (70%)	50 (38%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Opisywane próby kliniczne charakteryzowały się bardzo dobrą jakością – każda uzyskała 5 punktów w skali Jadad.

Badanie PROVE3 finansowane było przez Vertex Pharmaceuticals, natomiast próba REALIZE przez Tibotec i Vertex Pharmaceuticals.

2.6.2 Charakterystyka włączonej populacji – badania RCT

Do obu badań (*PROVE3* i *REALIZE*) kwalifikowano pacjentów obojga płci, z przewlekłym zakażeniem HCV genotyp 1 w wieku 18-70 lat, u których nie stwierdzono trwałej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną. W obu próbach podano definicje poszczególnych odpowiedzi na wcześniejszą terapię, którą mogli wykazywać pacjenci. W badaniu *PROVE3* do badania włączano chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, z nawrotem wiremii lub przełomem wirusologicznym. Z kolei w próbie *REALIZE* chorzy mogli wykazywać brak odpowiedzi, odpowiedź częściową lub nawrót wiremii. Ponadto w próbie *REALIZE* określono, że chorzy musieli otrzymać co najmniej 80% planowanych dawek oraz posiadać udokumentowany przebieg wcześniejszej terapii. W badaniu *PROVE3* kryteria włączenia obejmowały również seroujemne wyniki badań na obecność antygenów powierzchniowych wirusa HBV oraz przeciwciał przeciwko wirusowi HIV typu 1 i 2. Dodatkowo w obu badaniach włączano chorych z prawidłowym stężeniem bilirubiny oraz całkowitą liczbą neutrofilów i płytek krwi: w badaniu *PROVE3* zdefiniowaną odpowiednio jako $> 1500/\text{mm}^3$ i $> 10 \times 10^4/\text{mm}^3$, a w próbie *REALIZE* $> 1200/\text{mm}^3$ i $> 9 \times 10^4/\text{mm}^3$; w badaniu *REALIZE* określono także dolną granicę stężenia hemoglobiny, która wynosiła 12 g/dl dla kobiet i 13 g/dl dla mężczyzn. W badaniach wymagano również przeprowadzenia biopsji wątroby: na 3 lata przed rozpoczęciem badania *PROVE3*, natomiast w badaniu *REALIZE* podczas 18 miesięcy przed okresem skryningowym. W badaniu *REALIZE* podkreślono, że chorzy włączeni do badania musieli charakteryzować się wykrywalnym RNA HCV.

Stwierdzenie współistnienia niewyrównanej choroby wątroby oraz innej choroby wątroby o dużej istotności klinicznej było czynnikiem wykluczającym z uczestnictwa w obu próbach klinicznych. Natomiast występowanie raka wątrobowokomórkowego lub obecność aktywnego nowotworu stanowiło kryterium wykluczające odpowiednio w badaniu *PROVE3* i w próbie *REALIZE*.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do obu badań.

Tabela 26. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań oceniających efektywność kliniczną telaprewiru; populacja chorych po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Grupa	Liczba chorych (ITT)	Mediana wieku (zakres) w latach	Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	Liczba mężczyzn, n (%)	Średnia log ₁₀ stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]**	Liczba chorych ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ [IU/ml], n (%)**	Podtyp HCV-1, n (%)*	Wcześniejsza odpowiedź wirusologiczna, n (%)	Stadium włóknienia i marskość wątroby, n (%)
PROVE3 (Mchutchison 2010)	T12Pbo12PR24	115	51 (22-65)	27 (19-47)	78 (68%)	6,7 (0,5)	106 (92%)	1a: 69 (60%) 1b: 33 (29%) Nz: 13 (11%)	GBO: 66 (57%) P: 7 (6%) NW: 42 (37%)	ZBM: 26 (23%) ZW: 44 (38%) ZP: 26 (23%) M: 19 (17%)
	T24PR48	113	52 (31-66)	28 (21-44)	80 (71%)	6,7 (0,6)	104 (92%)	1a: 61 (54%) 1b: 42 (37%) Nz: 10 (9%)	GBO: 64 (57%) P: 8 (7%) NW: 41 (36%)	ZBM: 20 (18%) ZW: 40 (35%) ZP: 33 (29%) M: 20 (18%)
	T24P24	111	53 (19-69)	27 (20-48)	72 (65%)	6,7 (0,5)	104 (94%)	1a: 64 (58%) 1b: 36 (32%) Nz: 11 (10%)	GBO: 62 (56%) P: 11 (10%) NW: 38 (34%)	ZBM: 17 (15%) ZW: 40 (36%) ZP: 32 (29%) M: 22 (20%)
	Pbo24PR48	114	50 (18-65)	28 (17-44)	76 (67%)	6,6 (0,5)	104 (91%)	1a: 71 (62%) 1b: 34 (30%) Nz: 9 (8%)	GBO: 68 (60%) P: 5 (4%) NW: 41 (36%)	ZBM: 33 (29%) ZW: 37 (32%) ZP: 31 (27%) M: 13 (11%)
	łącznie	453 [§]	51 (18-69)	bd.	306 (68%)	6,7 ^{&} (bd.)	418 (92%)	1a: 265 (58%) 1b: 145 (32%) ^{&} Nz: 43 (9%) ^{&}	GBO: 260 (57%) P: 31 (7%) NW: 162 (36%)	ZBM: 96 (21%) ^{&} ZW: 161 (36%) ^{&} ZP: 122 (27%) ^{&} M: 74 (16%)
REALIZE (Zeuzem 2011)	T12Pbo4PR48	266	51 [^] (23-69)	28 [^] (5,0) ^{^^}	183 (69%)	6,6 (0,03)	238 (89%)	1a: 118 (44%) 1b: 121 (45%) 1c: 0 (0%) Nz: 27 (10%)	CBO: 72 (27%) OC: 49 (18%) NW: 145 (55%)	ZBM: 51 (19%) ZW: 83 (31%) ZP: 60 (23%) M: 72 (27%)
	liPbo4T12PR48	264	51 [^] (24-70)	27 [^] (4,8) ^{^^}	189 (72%)	6,6 (0,04)	234 (89%)	1a: 121 (46%) 1b: 115 (44%)	CBO: 75 (28%) OC: 48 (18%)	ZBM: 68 (26%) ZW: 71 (27%)

Badanie	Grupa	Liczba chorych (ITT)	Mediana wieku (zakres) w latach	Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	Liczba mężczyzn, n (%)	Średnia log ₁₀ stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]**	Liczba chorych ze stężeniem RNA HCV ≥ 8 × 10 ⁵ [IU/ml], n (%)**	Podtyp HCV-1, n (%)*	Wcześniejsza odpowiedź wirusologiczna, n (%)	Stadium włóknienia i marskość wątroby, n (%)
								1c: 0 (0%) Nz: 28 (11%)	NW: 141 (53%)	ZP: 58 (22%) M: 67 (25%)
	Pbo16PR48	132	50 [^] (21-69)	27 ^{^^} (4,6) ^{^^}	88 (67%)	6,6 (0,05)	114 (86%)	1a: 59 (45%) 1b: 59 (45%)	CBO: 37 (28%) OC: 27 (20%)	ZBM: 35 (27%) ZW: 38 (29%)
								1c: 1 (1%) Nz: 13 (10%)	NW: 68 (52%)	ZP: 29 (22%) M: 30 (23%)
	łącznie	662 [§]	51 ^{&} (21-70)	bd.	460 (70%) ^{&}	6,6 ^{&} (bd.)	586 (89%) ^{&}	1a: 298 (45,0%) ^{&} 1b: 295 (44,6%) ^{&} 1c: 1 (0,2%) ^{&} Nz: 68 (10,3%) ^{&}	CBO: 185 ^{&} (28%) OC: 126 ^{&} (19%) NW: 351 ^{&} (53%)	ZBM: 154 (23%) ^{&} ZW: 192 (29%) ^{&} ZP: 147 (22%) ^{&} M: 169 ^{&} (26%)

- * oznaczono w badaniu *PROVE3* za pomocą testu Trugene (Bayer), a w badaniu *REALIZE* przy użyciu testu Trugene (Siemens) oraz w przypadku jednego pacjenta analizy NS3;
- ** określone w badaniu *PROVE3* za pomocą testu COBAS TaqMan 1.0 (Roche Molecular Sytems) o dolnej granicy zakresu pomiaru ilościowego wynoszącej 30 IU/ml oraz o progu wykrywalności wynoszącym 10 IU/ml; z kolei w próbie *REALIZE* za pomocą COBAS TaqMan 2.0 (Roche) o dolnej granicy zakresu pomiaru ilościowego wynoszącej 25 IU/ml oraz o progu wykrywalności wynoszącym 10 IU/ml.
- [^] średnia;
- ^{^^} (SD);
- [§] w badaniu *PROVE3* 12 pacjentów nie otrzymało żadnej dawki leku, więc populacja ITT składała się z 453 chorych, natomiast w próbie *REALIZE* jeden pacjent nie otrzymał żadnej dawki leku, zatem populacja ITT składała się z 662 chorych;
- [&] obliczono na podstawie dostępnych danych;
- Nz nieznan;
- GBO grupa bez odpowiedzi;
- CBO całkowity brak odpowiedzi;
- OC odpowiedź częściowa;
- P przełom wirusologiczny;
- NW nawrót wiremii;
- ZBM brak lub minimalne włóknienie;
- ZW włóknienie wrotne;
- ZP włóknienie przęsłowe;
- M marskość wątroby.

Autorzy badania *REALIZE* nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych, natomiast w badaniu *PROVE3* podano, że znamienne różnice obserwowano jedynie w przypadku mediany wieku chorych ($p = 0,01$).

Większą grupę chorych analizowano w badaniu *REALIZE*, gdzie randomizacji i ocenie poddano 662 pacjentów, natomiast w próbie *PROVE3* do analizy włączono 453 chorych. Łącznie badania oceniały 1115 pacjentów, spośród których 869 pacjentów otrzymywało telaprewir w różnych schematach w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i/lub rybawiryną, a 246 chorych stanowiło grupę kontrolną leczoną standardową terapią dwulekową, peg-IFN α -2a i rybawiryną w różnych schematach stosowania.

Pacjenci włączeni do analizowanych prób charakteryzowali się podobnym wiekiem, który wynosił średnio około 51 lat. Zarówno w badaniu *PROVE3*, jak i *REALIZE*, odsetek mężczyzn był wyższy niż odsetek kobiet i kształtował się na poziomie około 70%.

Jedyną kategorią wcześniejszej nieskutecznej terapii, której definicje były podobne w obu badaniach był nawrót wirerii, który występował częściej wśród chorych z badania *REALIZE* niż w populacji pacjentów z próby *PROVE3*, odpowiednio 53% vs 36%. Wśród populacji włączonej do badania *PROVE3*, pozostałe kategorie odpowiedzi na wcześniejsze leczenie występowały z następującą częstością: grupa bez odpowiedzi (zawsze wykrywalne RNA HCV w trakcie leczenia) – 57% i grupa chorych z przełomem wirusologicznym – 7%. Z kolei w próbie *REALIZE* odsetki występowania innych wyróżnionych typów wcześniejszej nieskutecznej terapii kształtowały się następująco: całkowity brak odpowiedzi – 28% i odpowiedź częściowa – 19%.

Należy podkreślić, że przed rozpoczęciem obu badań u większości (około 90%) pacjentów stwierdzono poziom stężenia RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml. Średnia wartość \log_{10} stężenia RNA HCV wynosiła 6,6-6,7 IU/ml.

Najczęściej występującym genotypem wirusa wśród chorych włączonych do badania *PROVE3* był HCV podtypu 1a – obecny u 58% zakażonych, podczas gdy w próbie *REALIZE* podtyp 1a i 1b stwierdzono u takiego samego odsetka chorych (około 45%).

Marskość wątroby występowała u 16% i 26% chorych analizowanych w badaniach (odpowiednio w *PROVE3* i *REALIZE*).

2.6.3 Opis interwencji – badania RCT

W obu badaniach (*PROVE3* i *REALIZE*) interwencję stanowił telaprewir w formie tabletek doustnych przyjmowany co 8 godzin w dawce 750 mg (3 razy na dobę) – dodatkowo w badaniu *PROVE3* podano

informację, że terapię telaprewirem rozpoczynano od podania dawki początkowej wynoszącej 1125 mg. Lek podawano w skojarzeniu z peg-IFN α -2a, w jednorazowej dawce tygodniowej 180 μ g, w postaci iniekcji podskórnej i rybawiryną podawaną dwa razy na dobę w całkowitej dawce dziennej wynoszącej 1000 mg lub 1200 mg (na podstawie badania *PROVE3* odpowiednio dla chorych z masą ciała < 75 kg i dla pacjentów z masą ciała \geq 75 kg).

Uczestnicy badania *PROVE3* zostali przypisani do jednej z grup terapeutycznych: T12Pbo12PR24, T24PR48, T24P24 oraz do grupy kontrolnej Pbo24PR48, w której podawano placebo w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną przez okres 24 tygodni, a następnie przez kolejne 24 tygodnie sam peg-IFN α -2a i rybawirynę. Grupy były zróżnicowane zarówno pod względem czasu, jak również schematu podawania interwencji. W grupie T12Pbo12PR24 całkowity okres leczenia wynosił 24 tygodnie, przy czym przez pierwsze 12 tygodni pacjenci otrzymywali telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną, natomiast w kolejnych 12 tygodniach telaprewir zastąpiono placebo. W przypadku chorych z grupy T24PR48 okres podawania skojarzonego leczenia telaprewirem z peg-IFN α -2a i rybawiryną był dwukrotnie dłuższy w porównaniu do grupy T12Pbo12PR24, a czas podawania wyłącznie peg-IFN α -2a i rybawiryny wynosił 24 tygodnie. Uczestnicy badania przypisani do grupy T24P24 przez okres całego 24-tygodniowego leczenia otrzymywali telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a. Czas leczenia pacjentów z grupy Pbo24PR48 wynosił 48 tygodni, przy czym przez pierwsze 24 tygodnie leczenia otrzymywali oni placebo w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną, natomiast później jedynie peg-IFN α -2a i rybawirynę.

Z kolei w próbie *REALIZE* wyróżniono trzy grupy. Badany lek podawano w dwóch schematach. W grupie T12Pbo4PR48 chorzy otrzymywali telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną przez okres 12 tygodni, a następnie telaprewir zastępowany był przez placebo i po 4 tygodniach wycofywany, tak iż pacjenci otrzymywali jedynie peg-IFN α -2a i rybawirynę przez kolejne 32 tygodnie. W drugiej grupie (liPbo4T12PR48) stosowano te same skojarzenia leków, jedyną różnicę stanowiła kolejność podawania placebo i telaprewiru (odpowiednio 4 pierwsze tygodnie i 12 kolejnych tygodni, oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); ostatnie 32 tygodnie leczenia były identyczne jak w pierwszej grupie – peg-IFN α -2a i rybawiryna. Grupa ta stanowiła weryfikację wpływu 4-tygodniowej fazy wstępnej leczenia peg-IFN α -2a i rybawiryną na skuteczność terapii telaprewirem (autorzy przytaczają fakt, że w badaniu z wykorzystaniem boceprewiru – *SPRINT-1*, po zastosowaniu okresu wstępnej terapii peg-IFN α -2a i rybawiryną przed terapią trójlekową, obserwowano zmniejszenie ryzyka pojawienia się wariantów opornych na inhibitory proteazy, co powodowało redukcję odsetka przełomów wirusologicznych i zwiększenie odsetka pacjentów z trwałą odpowiedzią wirusologiczną). Kontrolę (Pbo16PR48) stanowili natomiast pacjenci przyjmujący placebo, peg-IFN α -2a

i rybawirynę przez 16 tygodni, a następnie wyłącznie peg-IFN α -2a i rybawirynę przez kolejne 32 tygodnie.

We wszystkich grupach terapeutycznych leki podawane były w takich samych dawkach i częstotliwościach, przez okres zdefiniowany odpowiednio dla każdej grupy. Szczegóły dotyczące schematów leczenia w poszczególnych grupach analizowanych badań zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 27. Szczegółowy opis interwencji w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej telaprewiru; populacja chorych po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Liczba grup	Interwencja	Komparator
PROVE3 (McHutchison 2010)	4	<p>T12Pbo12PR24: telaprewir 750 mg 3 × dziennie (VX-950, Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 μg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>placebo + peg-IFN α-2a 180 μg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p>	<p>Pbo24PR48: placebo + peg-IFN α-2a 180 μg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [24 tygodnie]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [24 tygodnie]</p>
		<p>T24PR48: telaprewir 750 mg 3 × dziennie (VX-950, Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 μg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [24 tygodnie]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [24 tygodnie]</p>	
		<p>T24P24: telaprewir 750 mg 3 × dziennie (VX-950, Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 μg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) [24 tygodnie]</p>	
REALIZE (Zeuzem 2011)	3	<p>T12Pbo4PR48: telaprewir 750 mg 3 × dziennie (Tibotec) + peg-IFN α-2a 180 μg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>placebo + peg-IFN α-2a 180 μg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie (Cope-</p>	<p>Pbo16PR48: placebo + peg-IFN α-2a 180 μg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie (Copegus, Roche) [16 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie (Copegus, Roche)</p>

Badanie	Liczba grup	Interwencja	Komparator
		gus, Roche) [4 tygodnie]	[32 tygodnie]
		↓	
		peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie (Copegus, Roche) [32 tygodnie]	
		liPbo4T12PR48:	
		placebo + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie (Copegus, Roche) [4 tygodnie]	
		↓	
		telaprewir 750 mg 3 × dziennie (Tibotec) + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie (Copegus, Roche) [12 tygodni]	
		↓	
		peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie (Copegus, Roche) [32 tygodnie]	

* dawka zależna od masy ciała chorego;
↓ kolejny okres leczenia.

W obu badaniach zabronione było stosowanie środków stymulujących erytropoezę, ponadto w próbie *REALIZE* nie była dozwolona redukcja dawki telaprewiru. W badaniu *REALIZE* w celu kontrolowania niedokrwistości jako działania niepożądanego dopuszczona była redukcja dawki rybawiryny zgodnie z zapisami rejestracyjnymi leku.

Autorzy publikacji *McHutchison 2010* (badanie *PROVE3*) zaznaczyli również, że pacjentom z grupy kontrolnej, u których nie stwierdzono trwałej odpowiedzi wirusologicznej, zaproponowano możliwość terapii telaprewirem, peg-IFN α-2a i rybawiryną w odrębnym badaniu.

2.6.3.1 Porównanie schematów leczenia w analizowanych badaniach klinicznych z postępowaniem zarejestrowanym

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie schematów leczenia w analizowanych badaniach ze schematem postępowania zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Incivo.

Tabela 28. Porównanie schematów leczenia stosowanych w analizowanych badaniach, z postępowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego Incivo.

Źródło zaleceń	Chorzy	Zalecany schemat leczenia
ChPL 2012	Incivo z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu	12 tygodni terapii telaprewirem, peg-IFN α i rybawiryną, a następnie – T12PR24 : u chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 4. i 12. tygodniu podawanie peg-IFN α i rybawiryny do 24. tygodnia

- **T12PR48:** u chorych z wykrywalnym z RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu podawanie peg-IFN α i rybawiryny do 48. tygodnia

z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub z marskością wątroby

T12PR48: 12 tygodni terapii telaprewirem, peg-IFN α i rybawiryną, a następnie kontynuacja peg-IFN α i rybawiryny do 48. tygodnia

Badanie	Grupa	Schemat leczenia zastosowany w grupie	Zgodność z zalecanym schematem leczenia
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	12 tygodni telaprewiru oraz 24 tygodnie peg-IFN i rybawiryny	schemat byłby zgodny z ChPL, ale tylko w podgrupie chorych z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii, u których w trakcie aktualnego leczenia RNA HCV jest niewykrywalne w 4. i 12. tygodniu; autorzy badania nie przedstawili wyników w takiej podgrupie
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	12 tygodni telaprewiru oraz 48 tygodnie peg-IFN i rybawiryny	schemat byłby zgodny z ChPL, ale tylko w podgrupie chorych z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii, u których w trakcie aktualnego leczenia RNA HCV jest wykrywalne w 4. lub 12. tygodniu; autorzy badania nie przedstawili wyników w takiej podgrupie taki schemat byłby zgodny z ChPL również u chorych z marskością wątroby; autorzy badania przedstawili wyniki w takiej podgrupie taki schemat byłby również zgodny z ChPL u chorych z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie; autorzy badania przedstawili wyniki w takich podgrupach

Dla całej populacji ogólnej chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii w obu przedstawionych badaniach nie można wyróżnić zgodnego z zalecanym schematu leczenia, ponieważ *ChPL Incivo 2012* wskazuje inne schematy terapii dla pacjentów z nawrotem po wcześniejszej terapii, oraz dla chorych z wcześniejszą częściową odpowiedzią na leczenie lub jej brakiem, a także dla chorych z obecną marskością wątroby. W związku z tym, rozpatrywano zgodność poszczególnych schematów terapii w tych podgrupach.

W przypadku pacjentów z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii, nie da się wyróżnić jednej, najbardziej zgodnej z ChPL, grupy – w obu badaniach część chorych otrzymuje zalecane leczenie, a część nie: w przypadku grupy T12Pbo12PR24 z badania *PROVE3*, niektórzy chorzy otrzymywali leczenie przez zbyt krótki okres, natomiast część pacjentów z grupy T12Pbo4PR48 z badania *REALIZE* była leczona za długo. W związku z tym, powyższe grupy należy traktować równorzędnie w tej subpopulacji.

Z kolei u pacjentów z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie można wyróżnić jeden całkowicie zgodny z ChPL schemat terapii – w grupie T12Pbo4PR48 z badania *REALIZE*. Autorzy przedstawili wyniki SVR w obrębie takiej podgrupy.

Chorzy z marskością wątroby powinni być leczeni według schematu T12PR48 i taka grupa obecna była w badaniu *REALIZE*. Autorzy tej próby klinicznej przedstawili wyniki SVR w podgrupie chorych z marskością (którzy stanowili 27% populacji w tej grupie).

Rozważając jednak wyniki w całej populacji chorych, należy przyjąć za najbardziej odpowiednią grupę T12PR48, ponieważ (jak wyżej wykazano), jest ona zgodna z zalecanym przez ChPL schematem terapii dla chorych z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie oraz dla chorych z marskością wątroby, z kolei dla pacjentów z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii, nie odnaleziono jednego, najbardziej zgodnego schematu terapii.

2.6.4 Skuteczność kliniczna – badania RCT

W wyniku przeglądu systematycznego do porównawczej oceny skuteczności klinicznej telaprewiru wśród pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie włączono dwa badania kliniczne, *PROVE3* (badanie II fazy) oraz *REALIZE* (badanie III fazy), które opisano odpowiednio w publikacjach *McHutchison 2010* oraz *Zeuzem 2011*. Ponadto włączono doniesienie konferencyjne *Manns 2010* prezentujące dodatkowe wyniki do badania *PROVE3*. W obu próbach klinicznych zastosowano randomizację i grupę kontrolną placebo wraz ze standardową terapią rybawiryną oraz pegylowanym interferonem α -2a, peg-IFN α -2a, również w obu zastosowano podwójne zaślepienie, przy czym badanie *PROVE3* zostało opisane jako częściowo podwójne zaślepienie i częściowo kontrolowane placebo – zaślepienie dotyczyło jedynie podstawowych grup badania, gdzie obecna była rybawiryna jako element terapii trójlekowej (szczegółowe informacje dotyczące zastosowanych procedur w ocenianych badaniach przedstawiono w rozdziale poświęconym metodyce odnalezionych prób klinicznych).

Do obu prób klinicznych włączono pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. W obu badaniach wyróżniono chorych, których wynikiem wcześniejszego leczenia był nawrót wirerii – niewykrywalne stężenie RNA HCV podczas wcześniejszego leczenia, ale nawrót wirerii podczas obserwacji po jego zakończeniu (w badaniu *PROVE3* zaznaczono dodatkowo, że terapia musiała trwać co najmniej 42 tygodnie oraz pacjenci ci nie osiągnęli trwałej odpowiedzi wirusologicznej). Ponadto w badaniu *PROVE3* wydzielono również grupę chorych bez odpowiedzi (brak stwierdzenia niewykrywalnego stężenia RNA HCV w trakcie wcześniejszej terapii lub po jej zakończeniu) i grupę chorych z przełomem wirusologicznym (niewykrywalne stężenie RNA HCV podczas okresu leczenia, lecz wykrywalne przed jego zakończeniem). Z kolei w próbie *REALIZE* chorzy mogli należeć do grupy z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej, która była definiowana bardziej precyzyjnie niż grupa bez odpowiedzi w badaniu *PROVE3*: byli to chorzy z redukcją stężenia RNA HCV o $< 2 \log_{10}$ (100-krotnie) po 12 tygodniach terapii. W badaniu *REALIZE* wyróżniono również grupę z odpowiedzią częściową

(redukcja stężenia RNA HCV o $\geq 2 \log_{10}$ po 12 tygodniach terapii, ale zawsze wykrywalne RNA wirusa w trakcie leczenia). W przypadku obu badaniach, wyniki oceny skuteczności telaprewiru przedstawiono również dla podgrup wydzielonych pod względem rodzaju wcześniejszego niepowodzenia leczenia.

Według charakterystyki produktu leczniczego dla telaprewiru (*ChPL Incivo 2012*), standardowym postępowaniem wśród chorych nie odpowiadających (lub odpowiadających częściowo) na wcześniejszą terapię, oraz u chorych z marskością wątroby, jest podawanie telaprewiru (750 mg co 8 godzin) wraz z peg-IFN oraz rybawiryną przez 12 tygodni, a następnie terapia peg-IFN α oraz rybawiryną przez kolejne 36 tygodni (łącznie 48 tygodni terapii). W przypadku chorych z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu telaprewir podaje się standardowo przez 12 tygodni w dawce 750 mg co 8 godzin, następnie powinien zostać wycofany, a terapia kontynuowana rybawiryną oraz peg-IFN α . Chorzy z nawrotem choroby, u których nie stwierdzono wykrywalnego stężenia wirusowego RNA w 4. oraz 12. tygodniu leczenia powinni kontynuować terapię rybawiryną/peg-IFN α do 24 tygodnia, natomiast ci, u których w 4. bądź 12. tygodniu wykryto RNA HCV – do 48 tygodnia.

Schemat dawkowania zastosowany w analizowanych badaniach odbiegał nieco od tego zalecanego w charakterystyce produktu leczniczego. W przypadku obu badań chorych z nawrotem choroby po-traktowano jak tych po niepowodzeniu leczenia, tzn. nie dostosowywano u nich dawkowania w zależności od wyniku oceny stężenia RNA HCV po 12. oraz 14. tygodniu terapii. Grupa chorych otrzymujących telaprewir przez 12 tygodni, natomiast placebo, rybawirynę i peg-IFN α -2a przez 48 tygodni (T12Pbo4PR48) była obecna jedynie w badaniu *REALIZE*; w drugiej grupie z telaprewirem obecnej w tym badaniu zastosowano okres wstępny (4 tygodnie), w czasie którego chorzy otrzymywali placebo, rybawirynę oraz peg-IFN α -2a, następnie do tej terapii dołączono telaprewir przez 12 tygodni, po czym kontynuowano leczenie początkowym schematem przez kolejne 32 tygodnie (grupa liPbo4T12PR48). Z kolei w próbie klinicznej *PROVE3* w jednej z grup podawano telaprewir wraz z rybawiryną oraz peg-IFN α -2a przez 12 tygodni, jednak leczenie pozostałymi dwoma lekami (wraz z podawanym placebo) po wycofaniu telaprewiru kontynuowano jedynie przez kolejne 12 tygodni (grupa T12Pbo12PR24); w pozostałych grupach tego badania chorzy otrzymywali telaprewir wraz z rybawiryną oraz peg-IFN α -2a przez 24 tygodnie, po czym kontynuowali schemat bez telaprewiru do 48. tygodnia (grupa T24PR48), lub otrzymywali telaprewir jedynie z peg-IFN α -2a przez 24 tygodnie (grupa T24P24). Ponadto, chorzy z tego badania otrzymywali przed rozpoczęciem właściwej terapii dawkę bolusową telaprewiru (1125 mg). W świetle powyższych informacji, najbardziej zbliżona do zalecanych była grupa T12Pbo4PR48 badania *REALIZE*. W przypadku pozostałych grup zbyt długi okres podawania telaprewiru (24 tygodnie, badanie *PROVE3*), lub zastosowanie fazy wstępnej

(w jednej z grup badania *REALIZE*) sprawiały że grupy te różniły się od zalecanych schematów (badania przeprowadzono przed rejestracją leków, a wybór optymalnego schematu w ChPL opierał się na właśnie na analizie ich wyników), niemniej ocena innych grup eksperymentalnych zwiększa wnioskanie na temat ogólnej efektywności klinicznej telaprewiru. Szczegółową analizę zgodności poszczególnych schematów leczenia z zalecanymi przez ChPL przedstawiono w rozdziale 2.6.3.1. Wyniki oceny skuteczności w grupach/podgrupach najbardziej odpowiadających zalecanym schematom leczenia wyróżniono za pomocą podkreślenia.

W obu badaniach grupę kontrolną stanowiła terapia rybawiryną oraz peg-IFN α -2a podawanymi przez 48 tygodni oraz placebo, które było podawane przez 24 tygodnie w badaniu *PROVE3* (grupa Pbo24PR48) oraz przez 16 tygodni w próbie *REALIZE* (grupa Pbo16PR48). Dodatkowo, w badaniu *PROVE3* chorzy otrzymywali początkową dawkę telaprewiru 1125 mg, przed rozpoczęciem leczenia o standardowym (750 mg co 8 godzin) dawkowaniu.

Skuteczność terapii w obu badaniach oceniano głównie w kontekście odsetka chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, z ang. *sustained virologic response*), zdefiniowaną jako brak wykrywalnego stężenia RNA HCV po 24 tygodniach od zakończenia schematu leczenia. W badaniach oceniano również odsetki chorych, u których nie stwierdzono RNA HCV w określonych tygodniach badania, a także częstość występowania nawrotu wiremii, przełomu wirusologicznego oraz braku odpowiedzi na leczenie. Dla niektórych punktów końcowych wykonano również analizę w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych (szczegóły przedstawiono przy opisie poszczególnych punktów końcowych).

2.6.4.1 Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) była głównym punktem końcowym obu analizowanych badań, *PROVE3* oraz *REALIZE* (w przypadku drugiego badania jako główny punkt końcowy przyjęto odsetek chorych uzyskujących SVR w podgrupach wyróżnionych pod względem rodzaju wcześniejszego niepowodzenia leczenia), i została zdefiniowana jako brak wykrywalnego stężenia RNA HCV po 24 tygodniach od podania ostatniej dawki leków stosowanych w poszczególnych schematach leczenia.

Dane dotyczące liczby oraz odsetka chorych uzyskujących SVR zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Odsetek chorych z SVR; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
PROVE3	T12Pbo12PR24	59/115 (51%)			3,66 (2,28; 5,99); NNT = 3 (3; 4)*; p < 0,001
	T24PR48	60/113 (53%)	Pbo24PR48	16/114 (14%)	3,78 (2,37; 6,19); NNT = 3 (3; 4)*; p < 0,001
	T24P24	27/111 (24%)			1,73 (1,00; 3,03)*; p = 0,02
REALIZE	T12Pbo4PR48	171/266 (64%)	Pbo16PR48	22/132 (17%)	3,86 (2,65; 5,76); NNT = 3 (2; 3)*; p < 0,001
	liPbo4T12PR48	175/264 (66%)			3,98 (2,74; 5,93); NNT = 3 (2; 3)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach w grupach z telaprewirem obserwowano znamienne wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu do kontroli ze schematem dwulekowym. W przypadku grupy T12Pbo4PR48 (badanie REALIZE), najbardziej zbliżonej do ostatecznie zarejestrowanego dawkowania schematu trójleckowego, odsetek chorych z SVR wyniósł 64% i był 3,86 razy wyższy niż w grupie kontrolnej – 17%; RB = 3,86 (95% CI: 2,65; 5,76), wynik jest statystycznie znamienne (p < 0,001). Należy leczyć 3 chorych schematem z telaprewirem zamiast terapii skojarzonej, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek SVR, NNT = 3 (95% CI: 2; 3).

W pozostałych grupach zastosowano inne eksperymentalne schematy leczenia, oceniane przed rejestracją leku. Na podstawie ich oceny ostatecznie przyjęto schemat dawkowania jak w grupie T12Pbo4PR48 badania REALIZE, niemniej pozostałe grupy leczenia trójleckowego potwierdzają istotną skuteczność kliniczną telaprewiru.

W badaniu REALIZE oceniono również zasadność wprowadzania fazy wstępnej (z ang. *lead-in*), prawdopodobieństwo uzyskania SVR (66%) było zbliżone do grupy T12Pbo4PR48, nie obserwowano zatem korzystnego efektu wynikającego z zastosowania fazy wstępnej jaki stwierdzono w przypadku boceprewiru.

Skrócenie do 24 tygodni okresu stosowania terapii dwulekowej w grupie T12Pbo12PR24 w badaniu *PROVE3* pozwoliło również uzyskać znamienne wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w grupie z telaprewirem w porównaniu do kontroli (51% vs 14%), RB = 3,66 (95% CI: 2,28; 5,99), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,001$, ale wielkość efektu zdrowotnego była niższa niż w przypadku leczenia 48 tygodniowego (różnice między schematami leczenia trójlekowego nie były znamienne statystycznie).

W badaniu *PROVE3* wydłużono także okres stosowania telaprewiru z 12 do 24 tygodni – nie wpłynęło to znacząco na częstość uzyskania SVR (53% vs 51% w przypadku schematu gdzie telaprewir podawano przez 12 tygodni), a wielkość efektu w porównaniu do placebo była zbliżona do schematu z 12 tygodniowym leczeniem telaprewirem: RB = 3,78 (95% CI :2,37; 6,19); NNT = 3 (95% CI: 3; 4); $p < 0,001$. W przypadku grupy, w której nie zastosowano rybawiryny (T24P24, badanie *PROVE3*) odnotowano również istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR wobec grupy kontrolnej ($p = 0,02$ dla analizy przedstawionej w publikacji), jednak wynik obliczonej przez autorów niniejszego raportu korzyści względnej znajdował się na granicy istotności statystycznej, RB = 1,73 (95% CI: 1,00; 3,03), co może wskazywać na możliwość porównywalnej skuteczności terapii bez rybawiryny i standardowego leczenia, a zatem przemawia na korzyść stosowania terapii trójlekowej.

2.6.4.1.1 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od podgrupy wyróżnionej na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów

W obu badaniach, *PROVE3* oraz *REALIZE* przeprowadzono analizę punktu końcowego, jakim było uzyskanie SVR, w podgrupach wydzielonych na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, w tym również rodzaju niepowodzenia wcześniejszej terapii. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki dotyczące odsetka chorych uzyskujących SVR w tych podgrupach obu badań, oceniając istotność różnic pomiędzy grupami telaprewiru a kontrolą.

2.6.4.1.1.1 *Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie*

W przypadku analizowanych badań wyróżniono podgrupy chorych ze względu na przyczynę wcześniejszego niepowodzenia terapii – bez odpowiedzi na leczenie lub z całkowity brakiem odpowiedzi wirusologicznej, przełom wirusologiczny, nawrót wirerii lub częściową odpowiedź na wcześniejszą terapię. Liczbę oraz odsetki chorych w określonej podgrupie każdego z tych badań zebrano w tabeli poniżej. Znamienne statystycznie wyniki przedstawiono za pomocą pogrubionej czcionki.

Tabela 30. Odsetek chorych z SVR w zależności od odpowiedzi na wcześniejsze leczenie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Chorzy bez odpowiedzi na leczenie					
PROVE3	T12Pbo12PR24	26/66 (39%)			4,46 (2,05; 10,07); NNT = 4 (3; 6)*
	T24PR48	24/64 (38%)	Pbo24PR48	6/68 (9%)	4,25 (1,94; 9,64); NNT = 4 (3; 7)*
	T24P24	7/62 (11%)			1,28 (0,47; 3,46); NS*
Całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej					
REALIZE	T12Pbo4PR48	21/72 (29%)			5,40 (1,56; 20,25); NNT = 5 (3; 12)*; p < 0,001
	liPbo4T12PR48	25/75 (33%)	Pbo16PR48	2/37 (5%)	6,17 (1,80; 22,96); NNT = 4 (3; 8)*; p < 0,001
Przełom wirusologiczny					
PROVE3	T12Pbo12PR24	4/7 (57%)			1,43 (0,46; 5,37); NS*
	T24PR48	5/8 (62%)	Pbo24PR48	2/5 (40%)	1,56 (0,55; 5,71); NS*
	T24P24	4/11 (36%)			0,91 (0,28; 3,61); NS*
Nawrót wiremii					
PROVE3	T12Pbo12PR24	29/42 (69%)			3,54 (1,93; 6,92); NNT = 3 (2; 4)*
	T24PR48	31/41 (76%)	Pbo24PR48	8/41 (20%)	3,88 (2,14; 7,53); NNT = 2 (2; 3)*
	T24P24	16/38 (42%)			2,16 (1,08; 4,47); NNT = 5 (3; 46)*
REALIZE	T12Pbo4PR48	121/145 (83%)			3,55 (2,38; 5,58); NNT = 2 (2; 3)*; p < 0,001
	liPbo4T12PR48	124/141 (88%)	Pbo16PR48	16/68 (24%)	3,74 (2,51; 5,87); NNT = 2 (2; 2)*; p < 0,001

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Częściowa odpowiedź na leczenie					
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	29/49 (59%)	Pbo16PR48	4/27 (15%)	3,99 (1,74; 10,24); NNT = 3 (2; 5)*; p < 0,001
	liPbo4T12PR48	26/48 (54%)			3,66 (1,58; 9,43); NNT = 3 (2; 6)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Wyniki analizy w podgrupach dla ramienia T12Pbo4PR48 badania *REALIZE*, w którym zastosowano schemat leczenia najbardziej zbliżony do zalecanego, potwierdziły wynik głównej analizy – obserwowano znamienne wyższy odsetek chorych uzyskujących SVR w grupie z telaprewirem w porównaniu do kontroli w każdej z podgrup rozpatrywanych w tym badaniu, czyli wśród chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej, nawrotem wiremii oraz wcześniejszą częściową odpowiedzią na leczenie, a prawdopodobieństwo uzyskania SVR wobec grupy kontrolnej, podobnie jak w całej analizowanej populacji, było ponad trzykrotnie wyższe w przypadku telaprewiru. Również w przypadku drugiego ramienia badania, gdzie zastosowano czterotygodniową fazę wstępną (z ang. *lead-in*), w porównaniu do kontroli obserwowano znamienne wyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR, a wyniki były zbliżone do tych obserwowanych w przypadku ramienia T12Pbo4PR48.

W przypadku podgrupy chorych z przełomem wirusologicznym, w badaniu *PROVE3* nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupą T12Pbo12PR24 a kontrolą, co może wskazywać na obniżoną skuteczność leku w tej podgrupie chorych (choć zaznaczyć należy, że z uwagi na niewielką liczebność tej podgrupy chorych, ocena statystyczna ma bardzo małą moc wykrycia różnic pomiędzy grupą interwencji a kontrolą), podobnie porównanie pozostałych grup telaprewiru z kontrolą u chorych z wcześniejszym przełomem wirusologicznym nie wykazało istotnych statystycznie różnic.

W przypadku podgrup chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie oraz chorych z nawrotem wiremii po wcześniejszym leczeniu, w badaniu *PROVE3* odsetki pacjentów uzyskujących SVR w grupie eksperymentalnej T24PR48, gdzie wydłużono okres leczenia telaprewirem z 12 do 24, były zbliżone do tych obserwowanych w grupie T12Pbo12PR24, podobne obserwacje przyniosła ocena prawdopodobieństwa uzyskania SVR wobec grupy kontrolnej. Dwukrotne wydłużenie okresu leczenia telaprewirem nie przyniosło więc istotnych korzyści terapeutycznych.

Ponadto należy zaznaczyć, że w przypadku grupy T24P24 badania *PROVE3*, nie zawierającej rybawiryryny (co jest niedopuszczalne w aktualnie zatwierdzonym schemacie leczenia telaprewirem), w każdej z analizowanych podgrup efekt terapeutyczny w porównaniu do grupy kontrolnej był dużo niższy niż w schematach zawierających rybawirynę, i w większości tych podgrup (za wyjątkiem podgrupy z nawrotem wirerii) nie wykazano znamienych statystycznie różnic wobec terapii standardowej.

2.6.4.1.1.2 *Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od rasy*

Informacje dotyczące oceny SVR w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na rasę przedstawiono jedynie w badaniu *PROVE3*, wyróżniając chorych rasy białej, czarnej, żółtej oraz chorych o innym pochodzeniu (przynależność do danej rasy została zadeklarowana osobiście przez chorych). Liczbę oraz odsetek chorych danej rasy, uzyskujących SVR w poszczególnych grupach badania przedstawiono w tabeli poniżej. Istotne wyniki wyróżniono za pomocą pogrubionej czcionki.

Tabela 31. Odsetek chorych z SVR w zależności od rasy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Biała					
PROVE3	T12Pbo12PR24	56/103 (54%)			4,53 (2,65; 7,97); NNT = 3 (2; 4)*
	T24PR48	53/99 (54%)	Pbo24PR48	12/100 (12%)	4,46 (2,60; 7,86); NNT = 3 (2; 4)*
	T24P24	27/100 (27%)			2,25 (1,23; 4,18); NNT = 7 (4; 25)*
Czarna					
PROVE3	T12Pbo12PR24	2/9 (22%)			2,22 (0,33; 15,54); NS*
	T24PR48	6/11 (55%)	Pbo24PR48	1/10 (10%)	5,45 (1,13; 32,03); NNT = 3 (2; 30)*
	T24P24	0/10 (0%)			0,33 (0,03; 3,66); NS*
Żółta					
PROVE3	T12Pbo12PR24	1/2 (50%)			0,50 (0,11; 2,59); NS*
	T24PR48	-	Pbo24PR48	2/2 (100%)	-
	T24P24	0/1 (0%)			0,33 (0,04; 1,93); NS*
Inna					
PROVE3	T12Pbo12PR24	0/1 (0%)			0,56 (0,05; 3,74); NS*
	T24PR48	1/3 (33%)	Pbo24PR48	1/2 (50%)	0,67 (0,10; 4,86); NS*
	T24P24	-			-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS - nieistotne statystycznie.

W przypadku grupy T12Pbo12PR24, w której zastosowano schemat leczenia zbliżony do zalecanego w charakterystyce produktu leczniczego telaprewiru, jedynie w podgrupie białych chorych odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR w kontroli, co jest zgodne z wynikiem dla populacji ogólnej. W przypadku pozostałych ras obserwowano podobną częstość SVR w tej grupie telaprewiru, oraz w grupie kontrolnej. Podobne wyniki obserwowano dla pozostałych grup telaprewiru, za wyjątkiem grupy T24PR48, gdzie w podgrupie chorych rasy czarnej obserwowano istotnie wyż-

szę prawdopodobieństwo uzyskania SVR wobec grupy kontrolnej. W przypadku jednak innych ras liczebność obserwowanej populacji była niska, co ogranicza moc statystyczną takiego oszacowania.

2.6.4.1.1.3 *Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od stopnia włóknienia wątroby*

W tabeli poniżej zestawiono liczbę oraz odsetek chorych uzyskujących SVR w poszczególnych grupach badania *PROVE3*, w podziale na podgrupy w zależności od stopnia włóknienia wątroby (brak lub minimalne włóknienie, włóknienie wrotne, włóknienie przęsłowe oraz marskość wątroby). Istotne wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 32. Odsetek chorych z SVR w zależności od stopnia włóknienia wątroby; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Brak lub minimalne włóknienie					
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	16/26 (62%)			4,06 (1,83; 9,66); NNT = 3 (2; 5)*
	T24PR48	9/20 (45%)	Pbo24PR48	5/33 (15%)	2,97 (1,20; 7,50); NNT = 4 (2; 20)*
	T24P24	6/17 (35%)			2,33 (0,85; 6,28); NS*
Włóknienie wrotne					
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	23/44 (52%)			3,22 (1,56; 7,13); NNT = 3 (2; 7)*
	T24PR48	25/40 (62%)	Pbo24PR48	6/37 (16%)	3,85 (1,90; 8,43); NNT = 3 (2; 4)*
	T24P24	9/40 (22%)			1,39 (0,57; 3,46) ; NS*
Włóknienie przęsłowe					
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	10/26 (38%)			2,98 (1,13; 8,24); NNT = 4 (3; 34)*
	T24PR48	17/33 (52%)	Pbo24PR48	4/31 (13%)	3,99 (1,64; 10,51); NNT = 3 (2; 7)*
	T24P24	8/32 (25%)			1,94 (0,69; 5,61) ; NS*
Marskość wątroby					
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	10/19 (53%)	Pbo24PR48	1/13 (8%)	6,84

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
					(1,44; 39,62); NNT = 3 (2; 9)*
	T24PR48	9/20 (45%)			5,85 (1,20; 34,18); NNT = 3 (2; 19)*
	T24P24	4/22 (18%)			2,36 (0,41; 15,10) ; NS*

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W przypadku leczenia chorych schematem z telaprewirem zbliżonym do zalecanego (grupa T12Pbo12PR24) nie stwierdzono, by częstość uzyskiwania SVR była zależna od wyjściowego stopnia zwłóknienia wątroby – w przypadku wszystkich wyróżnionych podgrup prawdopodobieństwo uzyskania SVR było wyższe w grupie chorych otrzymujących schemat leczenia oparty na telaprewirze, niż w grupie kontrolnej. Podobnie, wyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR obserwowano w grupie T24PR48 w porównaniu do kontroli, w każdej z wyróżnionych podgrup. Jedynie w przypadku porównania grupy T24P24 z kontrolą obserwowano podobne prawdopodobieństwo uzyskania SVR w przypadku każdej z wyróżnionych podgrup w zależności od stopnia zwłóknienia wątroby.

2.6.4.1.1.4 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyjściowej wirēmii

Informacje na temat analizy SVR w zależności od wyjściowej wirēmii dla badania PROVE3 odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym Manns 2010. Dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Odsetek chorych z SVR w zależności od wyjściowej wirēmii; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3 (Manns 2010).

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml					
PROVE3	T12Pbo12PR24	53*/106 (50%)	Pbo24PR48	10*/104 (10%)	5,20 (2,87; 9,68); NNT = 3 (2; 4)
	T24PR48	49*/104 (47%)			4,90 (2,70; 9,15); NNT = 3 (3; 4)

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Analiza w podgrupie chorych z wyjściowym RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml wykazała, że istotnie więcej chorych z grup z telaprewirem (50% w grupie T12Pbo12PR24 i 47% w grupie T24PR48) w porównaniu do grupy kontrolnej (10%) uzyskało trwałą odpowiedź wirusologiczną, oszacowane ryzyka względne dla

tej podgrupy wyniosły odpowiednio 5,20 (95% CI: 2,87; 9,68); NNT = 3 (95% CI: 2; 4) i 5,40 (95% CI: 2,99; 10,03); NNT = 3 (95% CI: 3; 4), wyniki te były znamienne statystycznie.

2.6.4.1.1.5 Trwała odpowiedź wirusologiczna w podgrupach badania REALIZE

W badaniu REALIZE przedstawiono również ocenę SVR zarówno w podgrupach wydzielonych na podstawie rodzaju niepowodzenia wcześniejszej terapii, jak również w podgrupach wyróżnionych pod względem wybranych parametrów – braku wykrywalnego RNA HCV w 4. oraz 8. tygodniu badania, wysokiej wirēmii (RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml), a także stopnia zwłóknienia wątroby (dane z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny – *Clinical Research Report VX-950-TiDP24-C216* z 2010 roku). W tabeli poniżej zestawiono odsetki chorych uzyskujących SVR w grupach z telaprewirem oraz kontrolnej, w podziale na wspomniane podgrupy – ponieważ w każdej kombinacji podgrup oceniano różną liczbę chorych, w tabelce zamieszczono również całkowitą liczbę pacjentów dla danego porównania. Pogrubioną czcionką oznaczono istotne statystycznie wyniki.

Tabela 34. Odsetek chorych z SVR w zależności od charakterystyk wyjściowych oraz wcześniejszej odpowiedzi na leczenie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Podgrupa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Nawrót po wcześniejszej terapii					
Brak RNA HCV w 4. tygodniu badania	T12Pbo4PR48	91/101 (90%)	Pbo16PR48	2/2 (100%)	0,90 (0,90; 3,50); NS*
	liPbo4T12PR48	4/4 (100%)			NS
Brak RNA HCV w 8. tygodniu badania	T12Pbo4PR48	121/135 (90%)	Pbo16PR48	7/7 (100%)	0,90 (0,90; 1,55); NS*
	liPbo4T12PR48	116/126 (92%)			0,92 (0,89; 1,59); NS*
Brak lub minimalne zwłóknienie	T12Pbo4PR48	29/34 (85,3%)	Pbo16PR48	7/20 (35,0%)	2,44 (1,45; 4,76); NNT = 2 (2; 5)*
	liPbo4T12PR48	42/48 (87,5%)			2,50 (1,51; 4,86); NNT = 2 (2; 4)*
Włóknienie wrotne	T12Pbo4PR48	38/47 (80,9%)	Pbo16PR48	5/18 (27,8%)	2,91 (1,55; 6,53); NNT = 2 (2; 4)*
	liPbo4T12PR48	35/38 (92,1%)			3,32 (1,79; 7,40); NNT = 2 (2; 3)*
Włóknienie przęsłowe	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Marskość wątroby	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Podgrupa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
					[REDACTED]
<i>Chorzy z włóknieniem przęsłowym bądź mar- skością wątroby</i>	T12Pbo4PR48	54/64 (84%)	Pbo16PR48	4/30 (13%)	6,33 (2,82; 15,97); NNT = 2 (2; 2)*
	liPbo4T12PR48	47/55 (85%)			6,41 (2,85; 16,18); NNT = 2 (2; 2)*
<i>RNA HCV ≥ 8 × 10⁵ IU/ml</i>	T12Pbo4PR48	101/124 (81%)	Pbo16PR48	13/56 (23%)	3,51 (2,25; 5,81); NNT = 2 (2; 3)*
	liPbo4T12PR48	101/115 (88%)			3,78 (2,44; 6,25); NNT = 2 (2; 2)*
Częściowa odpowiedź po wcześniejszej terapii					
<i>Brak RNA HCV w 4. tygodniu badania</i>	T12Pbo4PR48	23/32 (72%)	Pbo16PR48	ND	ND
	liPbo4T12PR48	ND			ND
<i>Brak RNA HCV w 8. tygodniu badania</i>	T12Pbo4PR48	27/40 (68%)	Pbo16PR48	ND	ND
	liPbo4T12PR48	18/31 (58%)			ND
<i>Brak lub minimalne zwłóknienie</i>	T12Pbo4PR48	5/7 (71,4%)	Pbo16PR48	0/10 (0%)	15,4 (1,97; 149,65); NNT = 2 (2; 3)*
	liPbo4T12PR48	6/11 (54,5%)			11,87 (1,51; 116,20); NNT = 2 (2; 7)*
<i>Włóknienie wrotne</i>	T12Pbo4PR48	13/17 (76,5%)	Pbo16PR48	3/7 (42,9%)	1,78 (0,89; 4,96); NS*
	liPbo4T12PR48	10/12 (83,3%)			1,94 (0,96; 5,38); NS*
<i>Włóknienie przęsłowe</i>	T12Pbo4PR48	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	liPbo4T12PR48	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Marskość wątroby</i>	T12Pbo4PR48	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	liPbo4T12PR48	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Chorzy z włóknieniem przęsłowym bądź mar- skością wątroby</i>	T12Pbo4PR48	11/25 (44%)	Pbo16PR48	1/10 (10%)	4,40 (0,97; 25,47); NS*
	liPbo4T12PR48	10/25 (40%)			4,00 (0,87; 23,29); NS*
<i>RNA HCV ≥ 8 × 10⁵ IU/ml</i>	T12Pbo4PR48	27/45 (60%)	Pbo16PR48	4/25 (16%)	3,75 (1,65; 9,61); NNT = 3 (2; 5)*
	liPbo4T12PR48	26/47 (55%)			3,46 (1,51; 8,89); NNT = 3 (2; 7)*
Całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej po wcześniejszej terapii					
<i>Brak RNA HCV w 4. tygodniu badania</i>	T12Pbo4PR48	10/19 (53%)	Pbo16PR48	1/1 (100%)	0,53 (0,38; 4,20); NS*
	liPbo4T12PR48	ND			ND
<i>Brak RNA HCV w 8.</i>	T12Pbo4PR48	20/34 (59%)	Pbo16PR48	1/1 (100%)	0,59 (0,50; 4,61); NS*

Podgrupa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>tygodniu badania</i>	liPbo4T12PR48	21/31 (68%)			0,68 (0,60; 5,29); NS*
<i>Brak lub minimalne zwłóknienie</i>	T12Pbo4PR48	1/10 (10,0%)	Pbo16PR48	0/5 (0%)	1,57 (0,15; 18,27); NS*
	liPbo4T12PR48	6/9 (66,7%)			7,53 (1,17; 72,89); NNT = 2 (2; 9)*
<i>Włóknienie wrotne</i>	T12Pbo4PR48	8/19 (42,1%)	Pbo16PR48	1/13 (7,7%)	5,47 (1,11; 32,21); NNT = 3 (2; 40)*
	liPbo4T12PR48	9/21 (42,9%)			5,57 (1,14; 32,60); NNT = 3 (2; 28)*
<i>Włóknienie przesłowe</i>	T12Pbo4PR48	██████████	██████████	██████████	██████████
	liPbo4T12PR48	██████████	██████████	██████████	██████████
<i>Marskość wątroby</i>	T12Pbo4PR48	██████████	██████████	██████████	██████████
	liPbo4T12PR48	██████████	██████████	██████████	██████████
<i>Chorzy z włóknieniem przesłowym bądź mar- skością wątroby</i>	T12Pbo4PR48	12/43 (28%)	Pbo16PR48	1/19 (5%)	5,30 (1,04; 31,08); NNT = 5 (3; 162)*
	liPbo4T12PR48	10/45 (22%)			4,22 (0,81; 25,04); NS*
<i>RNA HCV ≥ 8 × 10⁵ IU/ml</i>	T12Pbo4PR48	19/69 (28%)	Pbo16PR48	0/33 (0%)	18,80 (2,12; 182,51); NNT = 4 (3; 6)*
	liPbo4T12PR48	23/72 (32%)			21,72 (2,47; 210,17); NNT = 4 (3; 5)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie;
ND nie dotyczy – brak było chorych spełniających kryteria obu podgrup.

W przypadku chorych wcześniej odpowiadających na leczenie, tzn. u których nie stwierdza się HCV RNA w 4 lub 8 tygodniu terapii, prawdopodobieństwo uzyskania SVR nie różniło się istotnie pomiędzy grupami z telaprewirem a kontrolą, zarówno w podgrupie z nawrotem lub całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie (ocena wśród chorych z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię była niemożliwa, gdyż żaden z nich nie uzyskał w tym okresie odpowiedzi i spadku HCV RNA). Przy interpretacji tego punktu końcowego należy zwrócić także uwagę, że w wartościach bezwzględnych znacznie więcej chorych uzyskało odpowiedź (niewykrywalne HCV RNA) w tych punktach czasowych, w grupach z telaprewirem (patrz ocena RVR).

Analizując łącznie grupę chorych z włóknieniem przesłowym lub marskością wątroby odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u pacjentów leczonych telaprewirem (58%) w porównaniu do kontroli (10%): RB = 5,74 (95% CI: 2,80; 12,44), NNT = 3 (95% CI: 2; 3). W przypadku pacjentów z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii, wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania SVR u chorych otrzymujących telaprewir, w porównaniu do kontroli, bez względu

na stopień zwłóknienia wątroby (lub marskość). Chorzy z częściową odpowiedzią po wcześniejszej terapii leczeni telaprewirem również mieli większe prawdopodobieństwo uzyskania tego punktu końcowego, w porównaniu do kontroli, jednak wyniki istotne statystycznie zaobserwowano tylko w podgrupach chorych z brakiem lub minimalnym zwłóknieniem wątroby (bez względu na schemat podawania telaprewiru) [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei u chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy względem kontroli dla grupy T12Pbo4PR48 u chorych z brakiem lub minimalnym zwłóknieniem oraz [REDACTED]. Istotne wyniki dla tego porównania odnotowano u chorych z zwłóknieniem wrotnym oraz przeszłowym. Natomiast większość wyników dla grupy liPbo4T12PR48 w porównaniu do kontroli była nieistotna, tylko porównanie w podgrupie chorych z brakiem lub minimalnym zwłóknieniem oraz z zwłóknieniem wrotnym wskazywało na statystycznie znamienne większe prawdopodobieństwo uzyskania SVR przez chorych otrzymujących dodatkowo telaprewir [REDACTED]

Negatywnymi czynnikami prognostycznymi uzyskania SVR (dla terapii dwulekowej) są: duża wyjściowa wiremia i zaawansowane zwłóknienie wątroby. W podgrupach chorych z wyjściowym stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml, bez względu na wynik wcześniejszego leczenia, obserwowano znamienne wyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR w grupach z telaprewirem w porównaniu do kontroli. Ocena chorych z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby (zwłóknienie przeszłowe i marskość) wskazywała, że w grupie z nawrotem po wcześniejszym leczeniu telaprewir zachowuje skuteczność kliniczną: RB = 6,33 (95% CI: 2,82; 15,97); NNT = 2 (95% CI: 2; 2) oraz RB = 6,41 (95% CI: 2,85; 16,18); NNT = 2 (95% CI: 2; 2) odpowiednio dla porównania grup T12Pbo4PR48 oraz liPbo4T12PR48 z kontrolą, natomiast u chorych z odpowiedzią częściową prawdopodobieństwo uzyskania SVR było ponad 4-krotnie wyższe w porównaniu do kontroli, ale wynik nie osiągnął progu istotności statystycznej. W przypadku chorych z wcześniejszym całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej odnotowano znamienne wyniki tylko pomiędzy grupą T12Pbo4PR48 a kontrolą: RB = 5,30 (95% CI: 1,04; 31,08); NNT = 5 (95% CI: 3; 162).

Wnioski te potwierdzają również autorzy badania *REALIZE*, stwierdzając, że wyjściowa wiremia nie była czynnikiem prognostycznym uzyskania SVR u chorych otrzymujących telaprewir, natomiast obecność zaawansowanego zwłóknienia wątroby miała negatywny wpływ na częstość uzyskiwania

SVR w podgrupie z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej, lub odpowiedzią częściową na wcześniejsze leczenie; efekt ten nie był widoczny u chorych z nawrotem choroby.

2.6.4.1.1.6 *Czynniki predykcyjne trwałej odpowiedzi wirusologicznej*

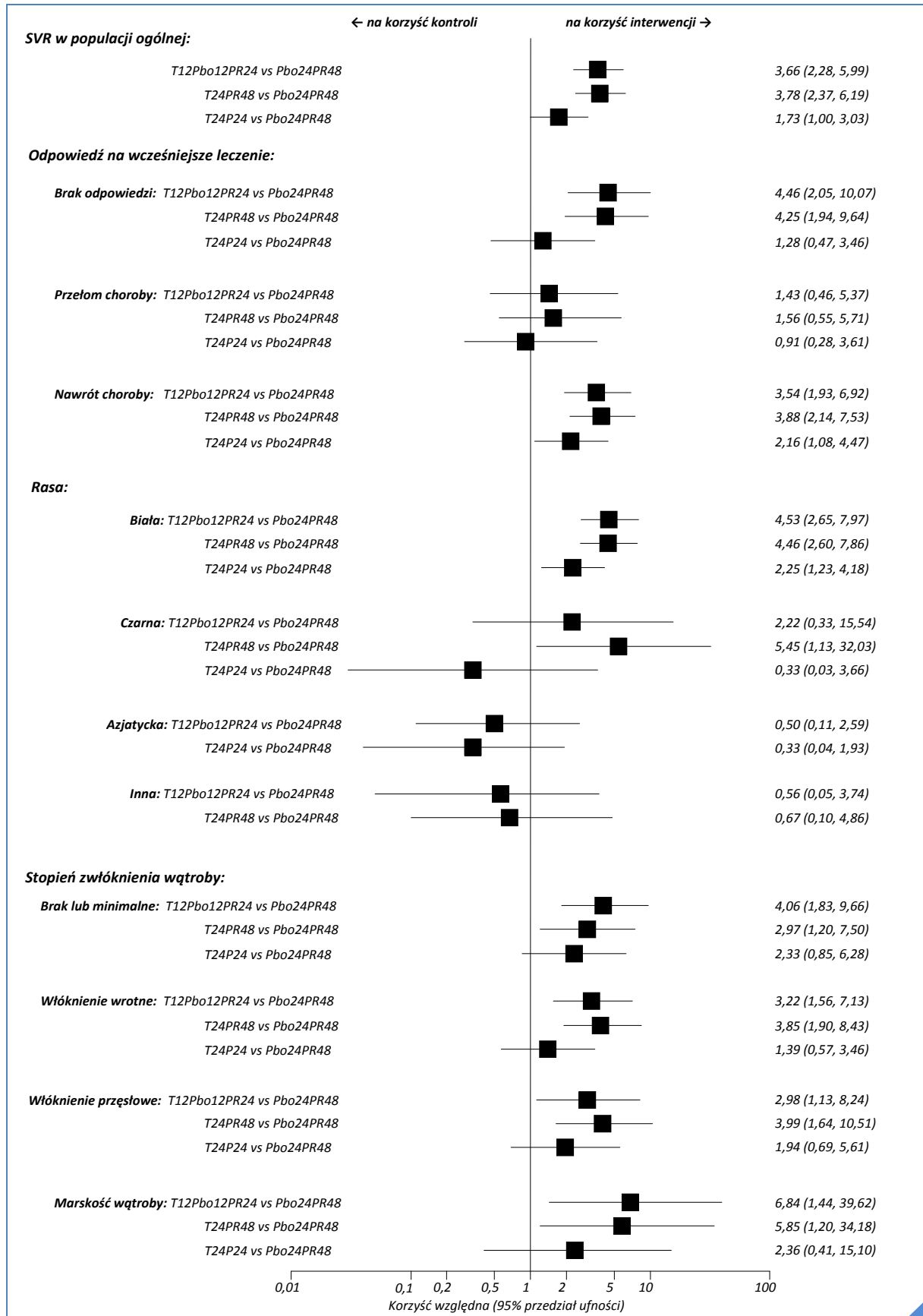
W badaniu *PROVE3* zaznaczono, że analiza za pomocą metody regresji logistycznej wykazała, że częstość uzyskiwania SVR była znacząco związana z takimi czynnikami wyjściowymi jak przydział do grup T12Pbo12PR24 lub T24PR48, niewykrywalny poziom RNA HCV podczas wcześniejszego okresu leczenia peg-IFN α wraz z rybawiryną oraz niska wyjściowa wiremia ($< 8 \times 10^5$ IU/ml). Na podstawie doniesienia konferencyjnego *Manns 2010*, prezentującego dodatkowe wyniki do badania *PROVE3*, stwierdzono, że wyjściowa wiremia była statystycznie istotnie związana z szansą uzyskania SVR ($p = 0,017$).

Model statystyczny zastosowany w badaniu *REALIZE* wykazał, że nie było znamiennej zależności pomiędzy wyjściowym stężeniem RNA wirusa a prawdopodobieństwem uzyskania SVR. Zaznaczono również, że stopień zwłóknienia wątroby może mieć znamienny wpływ na częstość uzyskiwania SVR, szczególnie u chorych z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię bądź całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej.

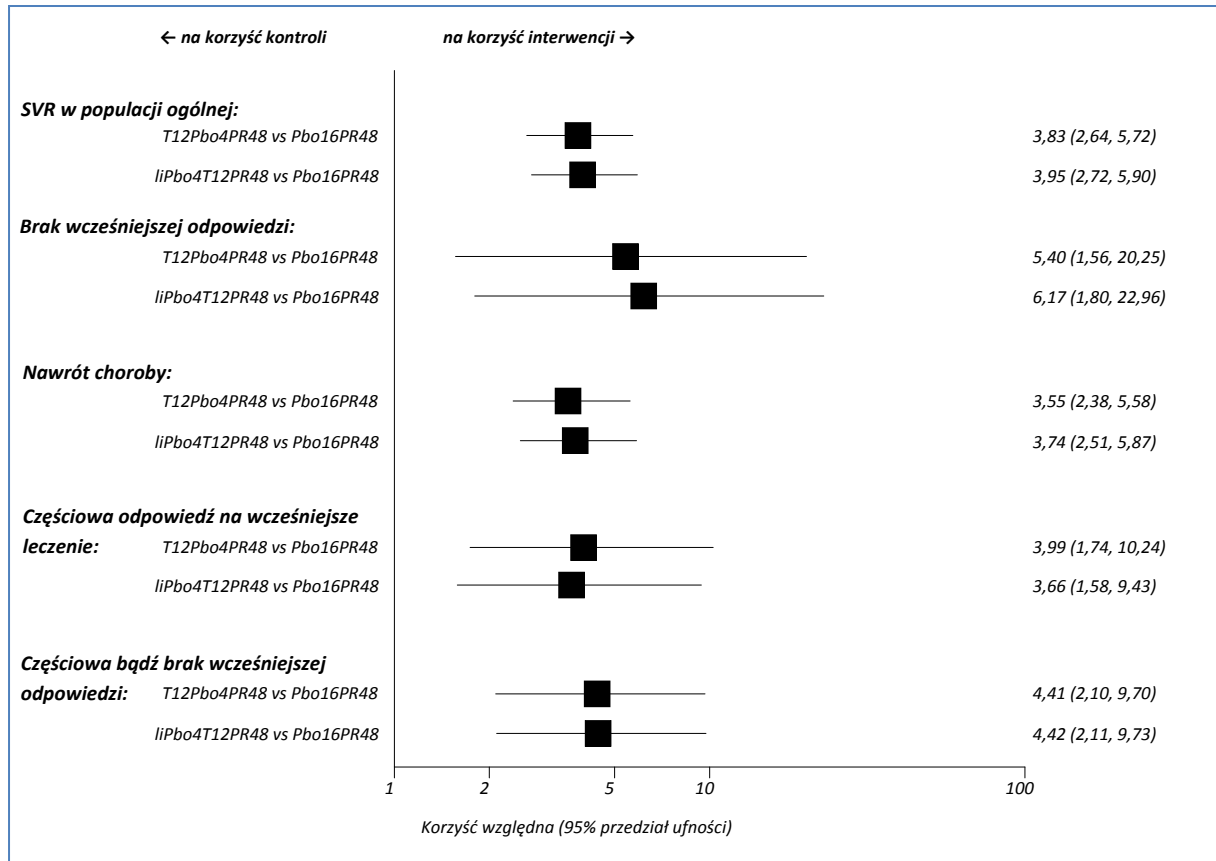
2.6.4.1.1.7 *Podsumowanie wyników analizy trwałej odpowiedzi wirusologicznej w podgrupach badań PROVE3 oraz REALIZE*

Na wykresach poniżej przedstawiono zbiorczo wyniki analizy SVR w poszczególnych podgrupach badania *PROVE3* oraz dla podgrup badania *REALIZE*, wydzielonych ze względu na rodzaj niepowodzenia wcześniejszej terapii, oraz dalszą analizę na podstawie charakterystyk wyjściowych chorych, wyróżnionych w obrębie podgrup ze względu na rodzaj niepowodzenia wcześniejszej terapii. Dla porównania umieszczono również na tych wykresach wynik dla populacji ogólnej.

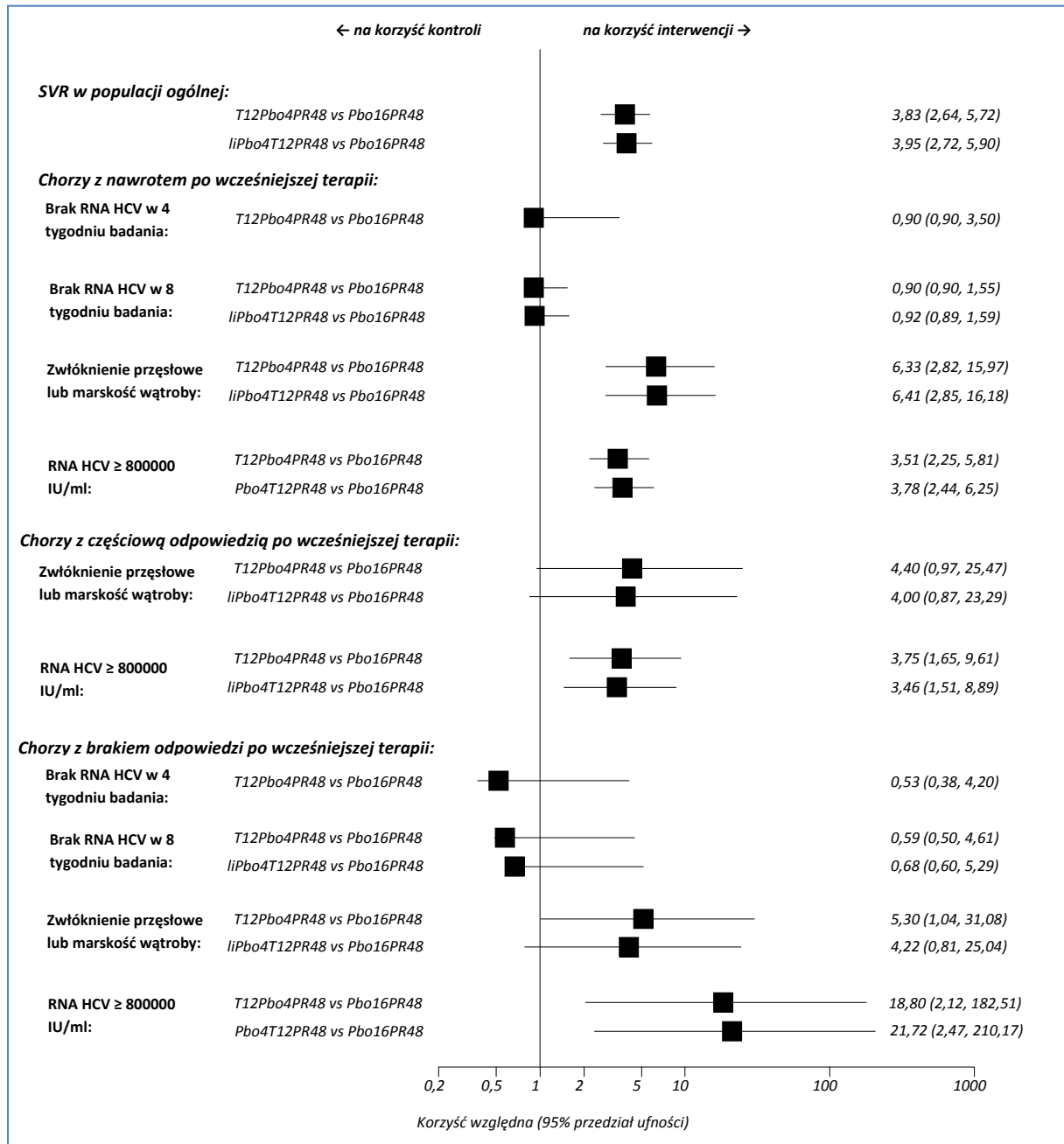
Wykres 12. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w podgrupie wyróżnionej na podstawie charakterystyki wyjściowej chorych, badanie PROVE3.



Wykres 13. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w podgrupie wyróżnionej na podstawie rodzaju niepowodzenia wcześniejszej terapii, badanie REALIZE.



Wykres 14. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w podgrupie wyróżnionej na podstawie charakterystyki wyjściowej chorych oraz rodzaju niepowodzenia wcześniejszego leczenia; badanie REALIZE.



2.6.4.2 Wiremia w określonych punktach czasowych

W obu badaniach przeprowadzono ocenę wykrywalności RNA HCV w określonym punkcie czasowym badania, podając odsetki chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA wirusa. Brak wspomnianego materiału genetycznego w 4. tygodniu leczenia traktowano jako uzyskanie szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR, z ang. *rapid virologic response*). W przypadku badania *PROVE3* podano również odsetek chorych bez wykrywalnego stężenia RNA HCV w drugim i dwunastym tygodniu leczenia oraz na końcu terapii, natomiast w badaniu *REALIZE* przedstawiono informacje o chorych bez wykrywal-

nego stężenia RNA HCV w 8. tygodniu leczenia, w podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj niepowodzenia wcześniejszej terapii.

2.6.4.2.1 Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)

Informacje dotyczące punktu końcowego, jakim była szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR), rozumiana jako brak wykrywalnego stężenia RNA HCV w 4. tygodniu leczenia przedstawiono w obu analizowanych badaniach, *PROVE3* oraz *REALIZE*, przy czym w tym drugim badaniu wyniki podano w podziale na podgrupy chorych wyróżnione na podstawie rodzaju wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (nawrót choroby, częściowa odpowiedź lub jej brak całkowitej odpowiedzi wirusologicznej). Poniżej w tabeli przedstawiono dane dotyczące chorych uzyskujących RVR w badaniu *PROVE3* oraz *REALIZE* (dane dla całej populacji ocenianej w badaniu *REALIZE* uzyskano sumując liczby chorych z RVR w poszczególnych podgrupach tego badania).

Tabela 35. Odsetek chorych z RVR; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE3*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	70/115 (61%)			139,78 (15,04; 1341,37); NNT = 2 (2; 2)*
	T24PR48	56/113 (50%)	Pbo24PR48	0/114 (0%)	114,00 (12,24; 1095,42); NNT = 3 (2; 3)*
	T24P24	52/111 (47%)			107,83 (11,57; 1036,63); NNT = 3 (2; 3)*
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	152/266 (57%*)	Pbo16PR48	3/132 (2,3%*)	25,14 (8,79; 73,95); NNT = 2 (2; 3)*
	liPbo4T12PR48	4/264 (1,5%*)			0,67 (0,17; 2,64); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *REALIZE* w grupie najbardziej zbliżonej do zalecanego schematu (T12Pbo4PR48) odsetek chorych uzyskujących szybką odpowiedź wirusologiczną wyniósł 57%, podczas gdy w grupie chorych nie otrzymujących schematu leczenia zawierającego telaprewir (Pbo16PR48) tylko 2,3% pacjentów uzyskało RVR. Oszacowana korzyść względna wystąpienia tego punktu końcowego wyniosła 25,14 (95% CI: 8,79; 73,95) i był to wynik istotny statystycznie. Lecząc dwóch chorych telaprewirem wraz ze standardową terapią przez 48 tygodni w schemacie T12Pbo4PR48 zamiast standardowym schematem dwulekowym, należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku RVR, NNT = 2 (95% CI: 2; 3). W grupie z fazą leczenia wstępnego (liPbo4T12PR48) odsetek chorych z RVR

był porównywalny do odsetka chorych uzyskujących taką odpowiedź w grupie kontrolnej (1,5% vs 2,3%) – nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami.

Szybką odpowiedź wirusologiczną w badaniu *PROVE3* uzyskało odpowiednio 61%, 50% oraz 47% chorych z grup T12Pbo12PR24, T24PR48 oraz T24P24, natomiast w grupie otrzymującej standardową terapię (Pbo24PR48) nie odnotowano żadnego przypadku RVR. Prawdopodobieństwo uzyskania RVR było więc znacznie większe w grupach otrzymujących telaprewir, a korzyść względna uzyskania RVR w grupie T12Pbo12PR24, gdzie telaprewir podawano przez 12 tygodni wyniosła 139,78 (95% CI: 15,04; 1341,37) i wynik ten był znamieny statystycznie, co wskazuje na prawie 140-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania RVR w grupie telaprewiru podawanego wraz ze standardową terapią, w porównaniu do standardowej terapii. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 2), zatem należy leczyć 2 chorych telaprewirem w schemacie trójlekowym przez 12 tygodni, a następnie standardową terapią przez 24 tygodnie zamiast terapii standardowej przez 48 godzin aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek RVR. Dla pozostałych grup, gdzie telaprewir wraz ze standardową terapią podawano przez 24 tygodnie również obserwowano większe prawdopodobieństwo uzyskania RVR, a wyniki były istotne statystycznie. Efekt kliniczny w pozostałych grupach telaprewiru był jednak mniej wyraźny.

W przypadku drugiego badania, *REALIZE*, odsetek chorych z RVR podano dla podgrup wyróżnionych ze względu na wynik wcześniejszej terapii. Szczegółowe informacje na temat liczby oraz odsetka chorych uzyskujących SVR w poszczególnych podgrupach zebrano w tabeli poniżej. Istotne wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 36. Odsetek chorych z RVR w zależności od wyniku wcześniejszej terapii; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Podgrupa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>Nawrót po wcześniejszej terapii</i>	T12Pbo4PR48	101/145 (70%)	Pbo16PR48	2/68 (3%)	23,68 (6,86; 86,25); NNT = 2 (2; 2)*
	liPbo4T12PR48	4/141 (3%)			0,96 (0,21; 4,45); NS*
<i>Częściowa odpowiedź po wcześniejszej terapii</i>	T12Pbo4PR48	32/49 (65%)	Pbo16PR48	0/27 (0%)	36,11 (4,26; 346,83); NNT = 2 (2; 2)*
	liPbo4T12PR48	0/48 (0%)			NS
<i>Całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej</i>	T12Pbo4PR48	19/72 (26%)	Pbo16PR48	1/37 (3%)	9,76 (1,83; 56,61); NNT = 5 (3; 10)*

Podgrupa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
po wcześniejszej terapii	liPbo4T12PR48	0/75 (0%)			0,17 (0,01; 1,98); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Wśród chorych z nawrotem wirerii po wcześniejszej terapii, 70% pacjentów z grupy T12Pbo4PR48 uzyskało RVR, w porównaniu do 3% w grupie otrzymującej standardową terapię oraz 3% w grupie, gdzie zastosowano czterotygodniowy okres wstępny bez telaprewiru (jedynie standardowa terapia). Prawdopodobieństwo uzyskania RVR było około 24-krotnie wyższe w grupie T12Pbo4PR48 w porównaniu do standardowej terapii, RB = 23,68 (95% CI: 6,86; 86,25) i wynik ten był znamieny statystycznie. Wskaźnik NNT wyniósł 2 (95% CI: 2; 2), więc lecząc 2 chorych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią przez 12 tygodni, a następnie standardową terapią przez kolejne 36 tygodni zyskamy jeden więcej przypadek RVR, niż podczas leczenia wyłącznie standardową terapią przez 48 tygodni. Z uwagi na zastosowanie w drugiej z grup telaprewiru wstępnego okresu, gdzie przez 4 tygodnie podawano standardową terapię, odsetek chorych uzyskujących RVR był zbliżony do tego w grupie standardowej terapii.

U chorych częściowo odpowiadających na wcześniejsze leczenie RVR uzyskało 65% pacjentów z grupy T12Pbo4PR48, co było znamiennej statystycznie różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej, w której nie odnotowano tego punktu końcowego u żadnego pacjenta, RB = 36,11 (95% CI: 4,26; 346,83), NNT = 2 (95% CI: 2; 2). W grupie liPbo4T12PR48 nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej.

W przypadku grupy chorych, która nie uzyskała odpowiedzi na leczenie podczas wcześniejszej terapii, RVR odnotowano u 26% chorych z grupy T12Pbo4PR48, w porównaniu do 3% w grupie chorych otrzymujących jedynie standardową terapię (Pbo16PR48). Korzyść względna obliczona dla tego porównania wyniosła 9,76 (95% CI: 1,83; 56,61) i wynik ten był znamieny statystycznie, co wskazuje na blisko 10-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania RVR w grupie otrzymującej schemat leczenia z telaprewirem, w porównaniu do grupy otrzymującej jedynie standardową terapię. Wskaźnik NNT wyniósł 5 (95% CI: 3; 10), więc należy leczyć 5 chorych wykorzystując schemat leczenia z telaprewirem, by uzyskać jeden przypadek RVR więcej, niż w przypadku stosowania samej standardowej terapii. U chorych z grupy liPbo4T12PR48, gdzie zastosowano czterotygodniową fazę wstępną przed podaniem telaprewiru, w czasie którego chorzy otrzymywali jedynie standardową terapię, nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia RVR. Oceniając różne populacje wyróżnione ze względu na rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie, efekt kliniczny telaprewiru był największy w grupie

chorych z nawrotem wiremii, a mniejszy u pacjentów z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie.

2.6.4.2.2 Niewykrywalne RNA HCV w określonych punktach czasowych badania

W obu analizowanych badaniach przeprowadzono ocenę odsetka pacjentów bez wykrywalnego stężenia RNA HCV w poszczególnych tygodniach badania, przy czym w próbie *REALIZE* podano wyniki dla 8. tygodnia w podziale na podgrupy wyróżnione ze względu na powód niepowodzenia wcześniejszego leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę oraz odsetek chorych z badania *PROVE3*, u których nie stwierdzono wykrywalnego stężenia RNA HCV w poszczególnych punktach czasowych badania.

Tabela 37. Odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w poszczególnych punktach czasowych badania; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
2. tydzień leczenia					
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	25/115 (22%)			50,56 (5,37; 490,07); NNT = 5 (4; 7)*
	T24PR48	22/113 (19%)	Pbo24PR48	0/114 (0%)	45,40 (4,81; 440,93); NNT = 6 (4; 8)*
	T24P24	12/111 (11%)			25,67 (2,67; 252,87); NNT = 10 (6; 17)*
12. tydzień leczenia					
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	86/115 (75%)			9,47 (5,17; 17,91); NNT = 2 (2; 2)*
	T24PR48	74/113 (65%)	Pbo24PR48	9/114 (8%)	8,29 (4,50; 15,76); NNT = 2 (2; 3)*
	T24P24	59/111 (53%)			6,73 (3,61; 12,90); NNT = 3 (2; 3)*
Koniec leczenia (ETR)					
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	87/115 (76%)			2,54 (1,90; 3,46); NNT = 3 (2; 3)
	T24PR48	76/113 (67%)	Pbo24PR48	34/114 (30%)	2,26 (1,67; 3,10); NNT = 3 (3; 5)*

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
	T24P24	60/111 (54%)			1,81 (1,31; 2,54); NNT = 5 (3; 9)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku zastosowania schematu leczenia najbardziej zbliżonego do zalecanego (T12Pbo12PR24) zarówno w 2. i 12. tygodniu leczenia, jak i na końcu terapii obserwowano większy odsetek chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA HCV, w porównaniu do grupy kontrolnej (standardowej terapii) odsetki te wyniosły odpowiednio 22% vs 0%, 75% vs 8% oraz 76% vs 30% w kolejnych punktach czasowych badania (schemat z telaprewirem vs kontrola). Obserwowane różnice w każdym z tych punktów czasowych były istotne i wskazywały na większe prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV u chorych otrzymujących telaprewir w skojarzeniu ze standardową terapią, niż u chorych otrzymujących jedynie standardową terapię – korzyść względna obliczona dla porównania obu tych grup wyniosła 50,56 (95% CI: 5,37; 490,07) w drugim tygodniu badania, 9,47 (95% CI: 5,17; 17,91) w dwunastym tygodniu oraz 2,54 (95% CI: 1,90; 3,46) na końcu leczenia, wszystkie te wartości były znamienne statystycznie. Wskaźniki NNT dla tych porównań wyniosły odpowiednio 5 (95% CI: 4; 7), 2 (95% CI: 2; 2) oraz 3 (95% CI: 2; 3), więc lecząc 5, 2 lub 3 chorych w schemacie z telaprewirem przez odpowiednio 4 lub 12 tygodni, lub do końca zaplanowanej terapii należy spodziewać się jednego dodatkowego przypadku uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV niż w przypadku leczenia standardową terapią. W przypadku pozostałych grup, gdzie telaprewir stosowano dłużej (T24PR48 oraz T24P24), w porównaniu do standardowej terapii również obserwowano znamienne wyższe prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV, zarówno po 2 i 12 tygodniach leczenia, jak również na końcu terapii, ale w tych pozostałych schematach efekt kliniczny był podobny (T24PR48) lub mniej wyraźny (T24P24) niż w przypadku grupy T12Pbo12PR24.

Dane dotyczące odsetka chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 8. tygodniu badania *REALIZE*, w podziale na podgrupy wyróżnione na podstawie rodzaju wcześniejszego niepowodzenia leczenia przedstawiono w tabeli.

Tabela 38. Odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 8. tygodniu leczenia, w podgrupach wyróżnionych ze względu na wynik wcześniejszego leczenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Podgrupa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Nawrót po wcześniejszej terapii	T12Pbo4PR48	135/145 (93%)	Pbo16PR48	7/68 (10%)	9,04 (4,70; 18,36); NNT = 2 (2; 2)*
	liPbo4T12PR48	126/141 (89%)			8,68 (4,51; 17,64); NNT = 2 (2; 2)*
Częściowa odpowiedź po wcześniejszej terapii	T12Pbo4PR48	40/49 (82%)	Pbo16PR48	0/27 (0%)	45,00 (5,34; 431,15); NNT = 2 (2; 2)
	liPbo4T12PR48	31/48 (65%)			35,72 (4,21; 343,16); NNT = 2 (2; 2)
Całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej po wcześniejszej terapii	T12Pbo4PR48	34/72 (47%)	Pbo16PR48	1/37 (3%)	17,47 (3,35; 99,71); NNT = 3 (2; 4)*
	liPbo4T12PR48	31/75 (41%)			15,29 (2,92; 87,48); NNT = 3 (2; 5)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród chorych otrzymujących schemat leczenia zgodny z zalecanym wg charakterystyki produktu leczniczego (T12Pbo4PR48) u większego odsetka chorych stężeniem RNA HCV było niewykrywalne niż w grupie ze standardową terapią, 93% vs 10% w podgrupie chorych z nawrotem po wcześniejszej terapii, 82% vs 0% w przypadku chorych z częściową odpowiedzią po wcześniejszej terapii oraz 47% vs 3% w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejszą terapię. Zarówno w podgrupie pacjentów z nawrotem po wcześniejszej terapii, jak i z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV było wyższe w przypadku zastosowania schematu leczenia z telaprewirem, korzyść względna dla porównania grupy T12Pbo4PR48 z grupą kontrolną wyniosła 9,04 (95% CI: 4,70; 18,36) oraz 17,47 (95% CI: 3,35; 99,71) odpowiednio dla tych podgrup, co było znamienym statystycznie wynikiem. Obliczono również wskaźnik NNT dla wspomnianych porównań, który wyniósł 2 (95% CI: 2; 2) w podgrupie chorych z nawrotem po wcześniejszej terapii, oraz 3 (95% CI: 2; 4) w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie, co oznacza, że lecząc 2 lub 3 chorych terapią opartą na telaprewirze, po 8 tygodniach leczenia należy spodziewać się uzyskania jednego dodatkowego przypadku niewykrywalnego stężenia RNA HCV w porównaniu do schematu gdzie zastosowano tylko standardową terapię. Podobnie, statystycznie istotne różnice w grupie

T12Pbo4PR48 wobec grupy kontrolnej odnotowano w podgrupie chorych z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię – RB = 45,00 (95% CI: 5,34; 431,15); NNT = 2 (95% CI: 2; 2).

W grupie, gdzie chorzy otrzymywali telaprewir po czterotygodniowym okresie leczenia samą standardową terapią (grupa liPbo4T12PR48) również odnotowano znamienne większe prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV w porównaniu do grupy kontrolnej, zarówno z nawrotem wirerii, częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię, jak i brakiem odpowiedzi wirusologicznej po wcześniejszej terapii.

2.6.4.3 Przełom wirusologiczny

Częstość występowania przełomu wirusologicznego oceniono zarówno w badaniu *PROVE3*, jak również *REALIZE*, jednak w tym drugim badaniu wystąpienie przełomu użyto jako jedno z kryteriów braku odpowiedzi na leczenie (niepowodzenie wirusologiczne) i nie przedstawiono dla niego osobnych wyników.

W badaniu *PROVE3* przełom choroby został zdefiniowany jako potwierdzony wzrost stężenia RNA HCV pomiędzy 4 a 24 tygodniem badania o przynajmniej 1 log₁₀ od wartości nadir, lub stężenie RNA HCV powyżej 100 IU/ml u chorych bez wykrywalnych stężeń w poprzednich pomiarach. W badaniu *REALIZE* przełom wirusologiczny zdefiniowano podobnie – jako zwiększenie wirerii o przynajmniej 1 log₁₀ od wartości nadir, lub uzyskanie stężenia RNA HCV powyżej 100 IU/ml u chorych którzy we wcześniejszych pomiarach mieli wiramię < 25 IU/ml.

Dane dotyczące odsetka chorych, u których wystąpił przełom choroby zarówno w grupach z telaprewirem, jak i kontrolnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
	T12Pbo12PR24	15*/115 (13%)			4,96 (1,59; 15,72); NNH = 10 (6; 27)*
PROVE3	T24PR48	14*/113 (12%)	Pbo24PR48	3*/114 (3%)	4,71 (1,50; 15,03); NNH = 11 (6; 32)*
	T24P24	36*/111 (32%)			12,32 (4,21; 37,06); NNH = 4 (3; 5)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przełom wirusologiczny obserwowano częściej w grupach otrzymujących telaprewir, w porównaniu do grupy kontrolnej – wystąpił on odpowiednio u 13%, 12% oraz 32% chorych z grup T12Pbo12PR24, T24PR48 oraz T24P24, w porównaniu do 3% w grupie kontrolnej. W przypadku grupy zbliżonej schematem leczenia do zalecanego, ale o skróconym okresie kontynuacji leczenia dwulekowego do 36 tygodni (T12Pbo12PR24), ryzyko przełomu wirusologicznego było około 5-krotnie większe niż w grupie kontrolnej, RR = 4,96 (95% CI: 1,59; 15,72), co było znamienym statystycznie wynikiem. Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 10 (95% CI: 6; 27), więc lecząc 10 chorych schematem uwzględniającym telaprewir zamiast terapii dwulekowej należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku przełomu wirusologicznego.

W przypadku schematu uwzględniającego przedłużone stosowanie telaprewiru do 24 tygodnia ryzyko przełomu wirusologicznego (12%) było zbliżone do grupy otrzymującej telaprewir przez 12 tygodni. W grupie bez zastosowania rybawiryny odsetek przełomu wzrósł ponad 2-krotnie, do poziomu 32% w porównaniu do schematów trójlekowych, różnica ta była znamieną statystycznie.

W badaniu *PROVE3* przedstawiono również analizę częstości występowania przełomu wirusologicznego w poszczególnych tygodniach badania, w podziale na podgrupy wyróżnione pod kątem powodu wcześniejszego niepowodzenia leczenia. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym w poszczególnych tygodniach badania w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyniku wcześniejszego leczenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3.

Wynik wcześniejszej terapii	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Tydzień 4.					
<i>Chorzy bez odpowiedzi na leczenie</i>	T12Pbo12PR24	2/66 (3%)			5,15 (0,47; 56,94); NS*
	T24PR48	6/64 (9%)	Pbo24PR48	0/68 (0%)	13,81 (1,41; 139,52); NNH = 11 (6; 27)*
	T24P24	18/62 (29%)			40,55 (4,37; 394,14); NNH = 4 (3; 6)*
<i>Przełom wirusologiczny</i>	T12Pbo12PR24	0/7 (0%)			NS
	T24PR48	0/8 (0%)	Pbo24PR48	0/5 (0%)	NS
	T24P24	1/11 (9%)			1,43 (0,14; 16,74); NS*
<i>Nawrót wire-</i>	T12Pbo12PR24	0/42 (0%)	Pbo24PR48	0/41 (0%)	NS

Wynik wcześniejszej terapii	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>mii</i>	T24PR48	0/41 (0%)			NS
	T24P24	0/38 (0%)			NS
Tydzień 8.					
<i>Chorzy bez odpowiedzi na leczenie</i>	T12Pbo12PR24	8/66 (12%)			17,51 (1,82; 174,56); NNH = 9 (5; 16)*
	T24PR48	9/64 (14%)	Pbo24PR48	0/68 (0%)	20,18 (2,11; 200,14); 8 (4; 12)*
	T24P24	23/62 (37%)			51,51 (5,59; 498,38); NNH = 3 (2; 4)*
<i>Przełom wirusologiczny</i>	T12Pbo12PR24	0/7 (0%)			NS
	T24PR48	0/8 (0%)	Pbo24PR48	0/5 (0%)	NS
	T24P24	1/11 (9%)			1,43 (0,14; 16,74); NS*
<i>Nawrót wirēmii</i>	T12Pbo12PR24	1/42 (2%)			2,93 (0,25; 35,25); NS*
	T24PR48	0/41 (0%)	Pbo24PR48	0/41 (0%)	NS
	T24P24	2/38 (5%)			5,39 (0,50; 59,30); NS*
Tydzień 12.					
<i>Chorzy bez odpowiedzi na leczenie</i>	T12Pbo12PR24	8/66 (12%)			17,51 (1,82; 174,56); NNH = 9 (5; 16)*
	T24PR48	9/64 (14%)	Pbo24PR48	0/68 (0%)	20,18 (2,11; 200,14); NNH = 8 (4; 12)*
	T24P24	26/62 (42%)			58,09 (6,32; 560,92); NNH = 3 (2; 4)*
<i>Przełom wirusologiczny</i>	T12Pbo12PR24	0/7 (0%)			NS
	T24PR48	0/8 (0%)	Pbo24PR48	0/5 (0%)	NS
	T24P24	1/11 (9%)			1,43 (0,14; 16,74); NS*
<i>Nawrót wirēmii</i>	T12Pbo12PR24	1/42 (2%)			2,93 (0,25; 35,25); NS*
	T24PR48	0/41 (0%)	Pbo24PR48	0/41 (0%)	NS
	T24P24	2/38 (5%)			5,39 (0,50; 59,30); NS*
Tydzień 24.					

Wynik wcześniejszej terapii	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>Chorzy bez odpowiedzi na leczenie</i>	T12Pbo12PR24	13/66 (20%)			6,70 (1,79; 25,98); NNH = 6 (4; 15)*
	T24PR48	14/64 (22%)	Pbo24PR48	2/68 (3%)	7,44 (2,00; 28,67); NNH = 6 (4; 12)*
	T24P24	28/62 (45%)			15,35 (4,34; 56,95); NNH = 3 (2; 4)*
<i>Przełom wirusologiczny</i>	T12Pbo12PR24	1/7 (14%)			2,20 (0,22; 25,20); NS*
	T24PR48	0/8 (0%)	Pbo24PR48	0/5 (0%)	NS
	T24P24	3/11 (27%)			3,35 (0,43; 34,30); NS*
<i>Nawrót wirerii</i>	T12Pbo12PR24	1/42 (2%)			0,98 (0,10; 9,17); NS*
	T24PR48	0/41 (0%)	Pbo24PR48	1/41 (2%)	0,33 (0,03; 3,95); NS*
	T24P24	5/38 (13%)			5,39 (0,89; 34,09); NS*
Tydzień 48.					
<i>Chorzy bez odpowiedzi na leczenie</i>	T12Pbo12PR24	ND			ND
	T24PR48	15/64 (23%)	Pbo24PR48	2/68 (3%)	7,97 (2,16; 30,57); NNH = 5 (4; 11)*
	T24P24	ND			ND
<i>Przełom wirusologiczny</i>	T12Pbo12PR24	ND			ND
	T24PR48	0/8 (0%)	Pbo24PR48	0/5 (0%)	NS
	T24P24	ND			ND
<i>Nawrót wirerii</i>	T12Pbo12PR24	ND			ND
	T24PR48	1/41 (2%)	Pbo24PR48	1/41 (2%)	1,00 (0,11; 9,39) ; NS*
	T24P24	ND			ND

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie;

ND nie dotyczy – w grupach kończących terapię wcześniej nie było chorych ocenionych w 48 tygodniu leczenia.

Grupy, w których zastosowano telaprewir w połączeniu z interferonem oraz rybawiryną wykazywały podobny odsetek przełomu wirusologicznego, natomiast przy braku rybawiryny (grupa T24P24) były znacznie wyższe, osiągając 45%. Analiza wykazała, że w poszczególnych tygodniach leczenia najwięcej chorych, u których wystąpił przełom wirusologiczny należało do grupy bez odpowiedzi na wcześniej-

sze leczenie – odsetki chorych z przełomem wirusologicznym sięgały w niej 20-23% w schemacie leczenia z telaprewirem oraz 3% w grupie standardowej terapii, podczas gdy w pozostałych podgrupach (przełom wirusologiczny lub nawrót wiremii po wcześniejszej terapii) odsetki te nie przekroczyły odpowiednio 14% oraz 2% (grupy z telaprewirem w schemacie trójlekowym i kontrola).

W przypadku podgrupy chorych bez odpowiedzi na leczenie, jedynie w 4. tygodniu badania ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego było podobne w grupie otrzymującej najbardziej zbliżony do zalecanego schemat leczenia telaprewirem (T12Pbo12PR24) oraz w grupie kontrolnej, w pozostałych przypadkach obserwowano w tej podgrupie znamienne wyższe ryzyko wystąpienia przełomu choroby w grupach telaprewiru wobec kontroli. W pozostałych podgrupach (przełom lub nawrót wirusologiczny po wcześniejszym leczeniu) nie obserwowano znamienych różnic pomiędzy grupami telaprewiru a kontrolą.

W badaniu *PROVE3* zaznaczono, że większość przypadków wystąpienia przełomu wirusologicznego obserwowano w pierwszych 12. tygodniach badania, natomiast w grupach telaprewiru częstość występowania przełomu była wyższa u chorych zarażonych genotypem wirusa 1a (24%), niż u chorych z HCV o genotypie 1b (11%).

W badaniu *PROVE3* stwierdzono, że większość obserwowanych przypadków wystąpienia przełomu choroby była wywołana odmianami wirusa opornymi na terapię telaprewirem.

2.6.4.4 Nawrót wiremii

W przypadku obu analizowanych badań oceniano odsetek chorych z nawrotem wiremii (z ang. *relapse*). Nawrót definiowano jako niewykrywalne RNA HCV w czasie leczenia i jego ponowne wykrycie po zakończeniu terapii, bez uzyskania SVR.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę oraz odsetek chorych z nawrotem choroby w badaniu *PROVE3*. Istotne statystycznie wyniki zaprezentowano pogrubioną czcionką.

Tabela 41. Odsetek chorych z nawrotem choroby; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE3*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	26/87 (30%)	Pbo24PR48	18/34 (53%)	0,56 (0,36; 0,90); NNT = 5 (3; 27)*
	T24PR48	10/76 (13%)			0,25 (0,13; 0,47);

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
	T24P24	32/60 (53%)			NNT = 3 (2; 5)* 1,01 (0,69; 1,54); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Chorzy otrzymujący telaprewir przez 12 tygodni wraz ze standardową terapią, a następnie standardową terapię przez 12 tygodni (grupa T12Pbo12PR24) istotnie rzadziej wykazywali nawrót wiremii w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko standardową terapię – wystąpił on u odpowiednio 30% oraz 53% w obu tych grupach. Ryzyko względne wystąpienia nawrotu choroby w grupie otrzymującej telaprewir, w porównaniu do grupy ze standardową terapią wyniosło 0,56 (95% CI: 0,36; 0,90), wynik był znamieny statystycznie. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 3; 27), zatem lecząc 5 chorych za pomocą schematu uwzględniającego telaprewir (T12Pbo12PR24) zamiast zastosowania terapii standardowej możemy uniknąć jednego przypadku nawrotu wiremii. Również porównanie grupy, gdzie telaprewir podawano przez 24 tygodnie wraz ze standardową terapią, a następnie samą standardową terapię do 48. tygodnia (grupa T24PR48) zaobserwowano mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby – ryzyko względne w porównaniu z grupą otrzymującą standardową terapię wyniosło 0,25 (95% CI: 0,13; 0,47), NNT = 3 (95% CI: 2; 5) i wynik ten był znamieny statystycznie. W przypadku grupy, gdzie chorzy otrzymywali telaprewir przez 24 tygodnie wraz z peg-IFN α -2a, lecz bez rybawiryny, porównanie ze standardową terapią nie wykazało istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia nawrotu choroby.

Autorzy badania *PROVE3* podali informację, że spośród pacjentów, którzy ukończyli pełen cykl leczenia nawrót wiremii zaobserwowano u 28% chorych z grupy T12PR24 (37% chorych w podgrupie z brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejszą terapię i u 18% pacjentów z nawrotem po leczeniu pierwszorazowym). Natomiast w grupie T24PR48 częstość nawrotów wśród pacjentów, którzy ukończyli cały okres planowanej terapii częstość nawrotu wiremii wynosiła 4% (4% w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię, w podgrupie z nawrotem wiremii po leczeniu pierwszorazowym nie odnotowano tego punktu końcowego, 0%).

W przypadku badania *REALIZE* przedstawiono wyniki dotyczące nawrotu choroby w 72. tygodniu badania, w podgrupach wyróżnionych pod względem rodzaju niepowodzenia wcześniejszej terapii (całkowite liczebności poszczególnych podgrup przedstawione w tabeli dotyczą chorych obecnych w 72. tygodniu badania, dlatego różnią się od liczebności prezentowanych dla tych podgrup w przypadku opisu poprzednich punktów końcowych). Wyniki zebrano w tabeli poniżej, obliczając ryzyko

względne wystąpienia nawrotu w grupach otrzymujących telaprewir, w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku istotnego wyniku obliczano również wskaźnik NNT/NNH. Istotne wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 42. Odsetek chorych z nawrotem wiremii w zależności od wyniku wcześniejszej terapii; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Podgrupa	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Nawrót po wcześniejszej terapii	T12Pbo4PR48	10/135 (7%)	Pbo16PR48	30/46 (65%)	0,11 (0,06; 0,21); NNT = 2 (2; 3)*
	liPbo4T12PR48	9/138 (7%)			0,10 (0,05; 0,19); NNT = 2 (2; 3)*
Częściowa odpowiedź po wcześniejszej terapii	T12Pbo4PR48	8/39 (21%)	Pbo16PR48	0	ND
	liPbo4T12PR48	9/36 (25%)			ND
Całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej po wcześniejszej terapii	T12Pbo4PR48	8/30 (27%)	Pbo16PR48	3/5 (60%)	0,44 (0,20; 1,31); NS*
	liPbo4T12PR48	9/36 (25%)			0,42 (0,19; 1,22); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotnie statystycznie;

ND nie dotyczy – brak danych o liczebności grupy kontrolnej w 72. tygodniu badania.

Wśród chorych z nawrotem po wcześniejszym leczeniu, telaprewir w schemacie T12Pbo4PR48 skutkowało istotnym zmniejszeniem odsetka nawrotów choroby, w porównaniu do kontroli (samej standardowej terapii) – 7% vs 65%. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby było ponad 9-krotnie mniejsze w grupie z telaprewirem, RR = 0,11 (95% CI: 0,06; 0,21) i wynik ten był znamieny statystycznie. Wskaźnik NNT wyniósł 2 (95% CI: 2; 3), zatem należy leczyć 2 chorych za pomocą telaprewiru w schemacie trójlekowym przez 12 tygodni, a następnie kontynuować standardową terapię do 48. tygodnia zamiast jedynie leczenia standardowego przez 48 tygodni, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku nawrotu wiremii. Również w grupie, gdzie przed wprowadzeniem telaprewiru zastosowano wstępne leczenie standardową terapią (liPbo4T12PR48), w porównaniu do standardowej terapii odnotowano znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia nawrotu choroby – RR = 0,10 (95% CI: 0,05; 0,19), NNT = 2 (95% CI: 2; 3).

U chorych z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię częstość nawrotów choroby wyniosła 21% oraz 25%, odpowiednio dla grup T12Pbo4PR48 oraz liPbo4T12PR48, przy równoczesnym braku nawrotów w grupie otrzymującej standardową terapię. Z powodu niewystarczających danych (całkowitej liczby chorych w grupie kontrolnej w 72. tygodniu badania), nie wykonano dalszych obliczeń.

W przypadku grupy chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, ryzyko nawrotu jest blisko 60% niższe w grupach telaprewiru w porównaniu do kontroli, ale wyniki nie były statystycznie znamienne.

2.6.4.5 Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym

Ten punkt końcowy, niepowodzenie wirusologiczne (z ang. *virologic failure*) przedstawiono w badaniu *REALIZE*, definiując go jako wystąpienie przełomu wirusologicznego, bądź spełnienie kryteriów braku odpowiedzi prowadzących do przerwania leczenia. Reguły przerwania leczenia były następujące: chorzy ze stężeniem RNA HCV > 100 IU/ml w 4., 6. i 8. tygodniu terapii telaprewirem przerywali jego stosowanie, jednak kontynuowali leczenie peg-IFN i rybawiryną, natomiast wszyscy chorzy ze zmniejszeniem stężenia RNA HCV od wartości wyjściowej w 12. tygodniu leczenia (a w grupie kontrolnej w 16. tygodniu) wynoszącym mniej niż 2 log₁₀ przerywali terapię, leczenie przerywano również w przypadku stwierdzenia obecności RNA HCV w 24. lub 36. tygodniu leczenia. Przełom choroby zdefiniowano jako zwiększenie stężenia RNA HCV o przynajmniej 1 log₁₀ od wartości nadir podczas leczenia lub stężenie RNA HCV większe niż 100 IU/ml u chorych z wcześniejszym pomiarem < 25 IU/ml podczas terapii.

W przypadku próby *PROVE3*, za niepowodzenie wirusologiczne uznawano wystąpienie u chorego jednej z reguł przerwania leczenia, które zdefiniowano jako wystąpienie przełomu pomiędzy 4. a 24. tygodniem leczenia lub nie uzyskanie określonego stężenia RNA HCV w 4., 12. oraz 24. tygodniu badania (szczegóły przedstawiono w rozdziale opisującym metodykę odnalezionych badań). Wyniki dla tego badania zebrano w tabeli poniżej, prezentując odsetki chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie w każdej z analizowanych grup.

Tabela 43. Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE3*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
	T12Pbo12PR24	17/115 (15%*)			0,25 (0,16; 0,39); NNT = 3 (2; 4)*
<i>PROVE3</i>	T24PR48	26/113 (23%*)	Pbo24PR48	67/114 (59%*)	0,39 (0,27; 0,56); NNT = 3 (3; 5)*
	T24P24	41/111 (37%*)			0,63 (0,47; 0,83); NNT = 5 (3; 12)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We wszystkich analizowanych grupach, w których chorzy otrzymywali telaprewir obserwowano mniejsze odsetki pacjentów z niepowodzeniem wirusowym, w porównaniu do grupy z samą standardową terapią – odpowiednio 15%, 23% oraz 37% w grupach T12Pbo12PR24, T24PR48 oraz T24P24 vs 59% w grupie kontrolnej. W grupie gdzie telaprewir podawano w schemacie zbliżonym do zalecanego w charakterystyce produktu leczniczego (T12Pbo12PR24) zaobserwowano czterokrotnie mniejsze ryzyko wystąpienia niepowodzenia wirusologicznego, co było statystycznie znamienne wynikiem, RR = 0,25 (95% CI: 0,16; 0,39). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 3 (95% CI: 2; 4), zatem lecząc 3 chorych schematem uwzględniającym telaprewir zamiast samego leczenia standardowego unikniemy jednego dodatkowego przypadku niepowodzenia wirusologicznego. Także w pozostałych grupach z telaprewirem, ryzyko wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie również było statystycznie mniejsze, niż w grupie otrzymującej jedynie terapię standardową, choć efekt zdrowotny był mniejszy, zwłaszcza w odniesieniu do grupy bez rybawiryny – T24P24.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę oraz odsetek chorych z badania *REALIZE* z niepowodzeniem wirusologicznym, w zależności od wyniku wcześniejszej terapii.

Tabela 44. Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym w zależności od wyniku wcześniejszej terapii; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Podgrupa	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>Nawrót po wcześniejszej terapii</i>	T12Pbo4PR48	2/145 (1%)	Pbo16PR48	18/68 (26%)	0,05 (0,01; 0,19); NNT = 4 (3; 7)*
	liPbo4T12PR48	1/141 (1%)			0,03 (0,005; 0,153); NNT = 4 (3; 7)*
<i>Częściowa odpowiedź po wcześniejszej terapii</i>	T12Pbo4PR48	9/49 (18%)	Pbo16PR48	19/27 (70%)	0,26 (0,14; 0,50); NNT = 2 (2; 4)*
	liPbo4T12PR48	9/48 (19%)			0,27 (0,14; 0,50); NNT = 2 (2; 4)*
<i>Całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej po wcześniejszej terapii</i>	T12Pbo4PR48	41/72 (57%)	Pbo16PR48	31/37 (84%)	0,68 (0,53; 0,88); NNT = 4 (3; 12)*
	liPbo4T12PR48	35/75 (47%)			0,56 (0,42; 0,74); NNT = 3 (2; 6)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku zastosowania schematu leczenia, w którym telaprewir podawano w skojarzeniu ze standardową terapią przez 12 tygodni, a następnie kontynuowano terapię standardową do 48. tygodnia (T12Pbo4PR48), zarówno u chorych z nawrotem po wcześniejszej terapii, jak i tych z częściową

odpowiedzią na leczenie lub całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej po wcześniejszej terapii, obserwowano mniejszą częstość niepowodzenia wirusologicznego, niż w grupie otrzymujących jedynie standardową terapię. Efekt był jednak najsilniej wyrażony w grupie z nawrotem, mniej u chorych z częściową odpowiedzią, a najłabiej w populacji bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. W grupie T12Pbo4PR48 vs Pbo16PR48 odsetki chorych z niepowodzeniem wirusologicznym wyniosły w tych podgrupach odpowiednio 1% vs 26%, 18% vs 70% oraz 57% vs 84%. Ryzyko wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie było znamienne mniejsze w przypadku zastosowania telaprewiru – RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,19), RR = 0,26 (95% CI: 0,14; 0,50) oraz RR = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,88) odpowiednio dla podgrup chorych z nawrotem po wcześniejszej terapii, z częściową odpowiedzią na leczenie lub brakiem odpowiedzi po wcześniejszej terapii, wyniki te były znamienne statystycznie. Obliczono również wskaźniki NNT, które dla tych porównań wyniosły odpowiednio 4 (95% CI: 3; 7), 2 (95% CI: 2; 4) oraz 4 (95% CI: 3; 12), więc lecząc 2 lub 4 chorych z określonych podgrup schematem opartym na telaprewirze, należy spodziewać się uniknięcia braku odpowiedzi na leczenie u jednego chorego więcej, niż w grupie otrzymującej standardową terapię.

Chorzy z grupy otrzymującej terapię, gdzie przez pierwsze 4 tygodnie podawano standardową terapię przed wprowadzeniem telaprewiru również charakteryzowali się mniejszą częstością występowania braku odpowiedzi na leczenie, w porównaniu do terapii standardowej w przypadku każdej z wyróżnionych podgrup, obserwowane różnice były znamienne statystycznie. Efekt kliniczny był zbliżony do grupy T12Pbo4PR48.

W badaniu *REALIZE* stwierdzono, że wśród wszystkich przypadków niepowodzenia wirusologicznego oraz nawrotów, 73% było związanych z wariantami wirusa o zmniejszonej podatności na terapię telaprewirem. U 60/104 (58%) chorych z HCV o obniżonej czułości na terapię telaprewirem (głównie chorzy z niepowodzeniem wirusologicznym), na końcu badania (mediana okresu obserwacji 46,4 tygodnia) nie stwierdzono obecności wariantów wirusa opornych na leczenie.

Ocena łącznej populacji dla porównania grupy T12Pbo4PR48 vs kontrola dała znamienne statystycznie wyniki: RR = 0,38 (95% CI: 0,28; 0,51), NNT = 4 (95% CI: 3; 5).

2.6.5 Bezpieczeństwo – badania RCT

Ocena bezpieczeństwa stosowania telaprewiru skojarzonego ze standardową terapią (pegylowany interferon α -2a i rybawiryna) w porównaniu do terapii standardowej, została przeprowadzona na podstawie dwóch odnalezionych badań z randomizacją, *PROVE3* i *REALIZE*, opisanych odpowiednio w publikacjach *McHutchison 2010* i *Zeuzem 2011*. Obydwa badania oceniały opisywaną interwencję

w populacji chorych zakażonych HCV-1, którzy wcześniej byli leczeni peg-IFN i rybawiryną, lecz nie uzyskali trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Ocena bezpieczeństwa była wykonywana w trakcie wizyt kontrolnych oraz 2 (*PROVE3*) i 4 tygodnie (*REALIZE*) po przyjęciu ostatniej dawki leku. Ponadto w próbie *REALIZE* podano informację, że poważne działania niepożądane były monitorowane przez cały okres obserwacji.

W publikacji *Zeuzem 2011* zebrano dane dotyczące poważnych działań niepożądanych odnotowanych przynajmniej u dwóch chorych w którejkolwiek z grup, natomiast w suplemencie zamieszczono dane dla AEs odnotowanych u $\geq 10\%$ chorych w jednej z grup. W przypadku badania *PROVE3* większość działań niepożądanych raportowano w przypadku, gdy wystąpiły u przynajmniej 15% chorych w jednej z rozpatrywanych grup, za wyjątkiem takich działań niepożądanych jak zmęczenie, gorączka, nudności, biegunka, żylaki odbytu, świąd, zdarzenia związane z wysypką, łysienie, bezsenność oraz niedokrwistości, które przedstawiono, gdy częstość ich występowania była wyższa o 10 punktów procentowych w przynajmniej jednej z grup telaprewiru, wobec grupy kontrolnej (Pbo24PR48).

W obydwu badaniach do analizy bezpieczeństwa włączano chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leków. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego dla telaprewiru (*ChPL Incivo 2012*) telaprewir należy podawać przez 12 tygodni w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną (bez okresu wprowadzającego), a następnie kontynuować leczenie standardową terapią bez telaprewiru. W związku z powyższym do przeprowadzanych metaanaliz włączano dane z grup, w których telaprewir podawano 12 tygodni i porównywano z kontrolą bez tego leku, odpowiednio T12Pbo12PR24 vs Pbo24PR48 z badania *PROVE3* i T12Pbo4PR48 vs Pbo16PR48 z próby *REALIZE*.

Podobnie jak w opisie wyników skuteczności klinicznej, wyniki dla grupy leczonej schematem uznanym za najbardziej zgodny z zalecanym wyróżniono za pomocą podkreślenia.

2.6.5.1 Zgony

W żadnym z badań nie stwierdzono zgonów.

2.6.5.2 Przedwczesne zakończenie leczenia

Przedwczesne zakończenie leczenia (bez względu na przyczynę) było punktem końcowym przedstawionym w obu analizowanych badaniach, *PROVE3* oraz *REALIZE*. Dane odnośnie liczby oraz odsetka pacjentów, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie w ramach tych badań zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie przedwcześnie bez względu na przyczynę; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

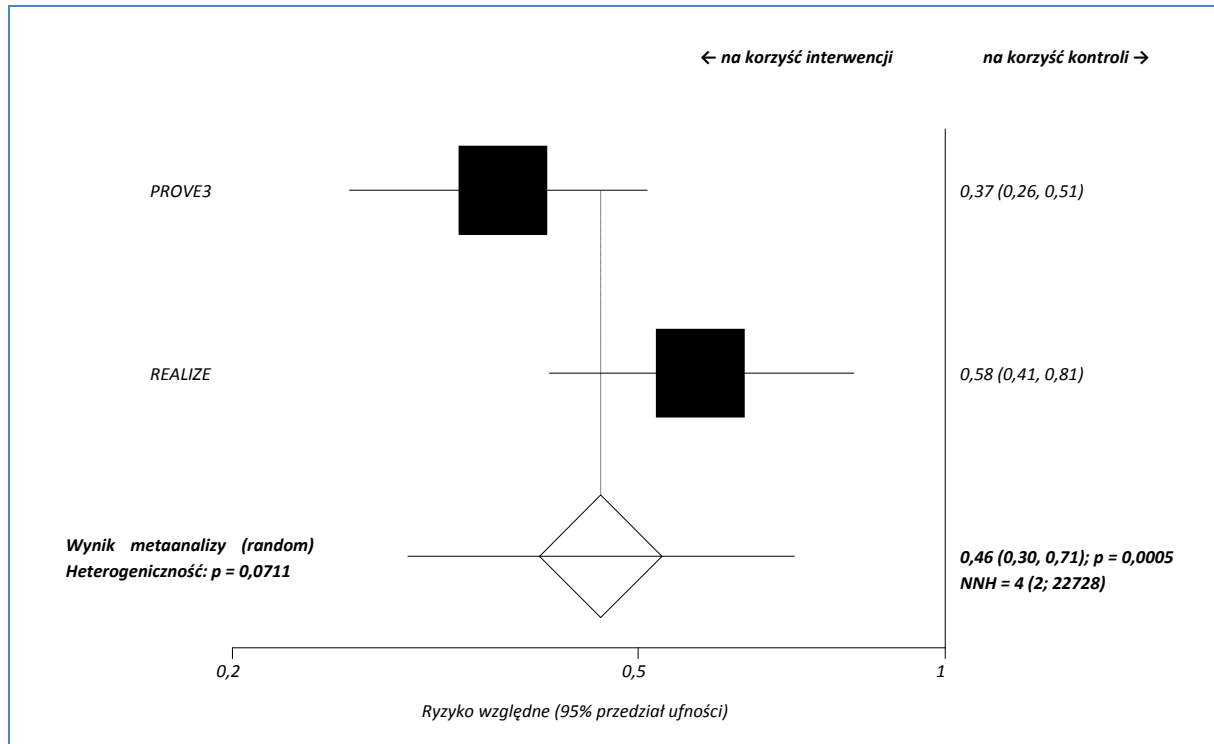
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	29	25%					0,37 (0,26; 0,51); NNT = 3 (2; 4)
	T24PR48	113	58	51%	Pbo24PR48	114	78	68%	0,75 (0,60; 0,93); NNT = 6 (4; 24)
	T24P24	111	53	48%					0,70 (0,55; 0,87); NNT = 5 (4; 13)
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	51	19,2%*	Pbo16PR48	132	44	33,3%*	0,58 (0,41; 0,81); NNT = 8 (5; 20)
	LiPbo4T12PR48	264	38	14,4%*					0,43 (0,30; 0,63); NNT = 6 (4; 10)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych, którzy kończyli leczenie przedwcześnie był statystycznie istotnie mniejszy w przypadku grup z telaprewirem w obu analizowanych badaniach, co wskazywało na mniejsze ryzyko wystąpienia tego zdarzenia w grupach telaprewiru w porównaniu do kontroli.

Na wykresie poniżej przedstawiono wynik metaanalizy danych dla obu analizowanych badań, w obliczeniach wykorzystano wyniki dla grup T12Pbo12PR24 vs Pbo24PR48 z badania PROVE3 oraz dla grup T12Pbo4PR48 vs Pbo16PR48 z badania REALIZE.

Wykres 15. Metaanaliza ryzyka przedwczesnego zakończenia leczenia bez względu na przyczynę; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.



Wynik metaanalizy wskazuje na mniejsze o ponad 50% ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia w przypadku zastosowania schematu z telaprewirem – RR = 0,46 (95% CI: 0,30; 0,71). Wynik ten był znamieny statystycznie (p = 0,0005). Wskaźnik NNH obliczony dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 2; 22728), co oznacza że lecząc 4 chorych schematem trójlekowym podawanym przez 12 tygodni unikniemy jednego dodatkowego przypadku przedwczesnego zakończenia leczenia w stosunku do standardowej terapii. Z uwagi na istotną (p = 0,0711) heterogeniczność analizowanych danych, w obliczeniach posłużono się modelem efektów losowych.

2.6.5.2.1 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu wystąpienia reguł przerwania leczenia (poza przełomem wirusologicznym)

W badaniu *PROVE3* przedstawiono dane na temat liczby oraz odsetka chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu spełnienia kryteriów przerywania leczenia (z wyjątkiem kryterium uzyskania przełomu wirusologicznego). Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu wystąpienia reguł przerywania leczenia (poza przełomem wirusologicznym); telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	T12Pbo12PR24	115	5	4%					0,08 (0,03; 0,18); NNT = 2 (2; 3)
PROVE3	T24PR48	113	18	16%	Pbo24PR48	114	66	58%	0,28 (0,17; 0,42); NNT = 3 (2; 4)
	T24P24	111	28	25%					0,44 (0,30; 0,61); NNT = 4 (3; 5)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość zakończenia leczenia z opisanych powyżej przyczyn była znamienne mniejsza w każdej z grup, w których stosowano telaprewir w porównaniu do grupy kontrolnej – ryzyko względne wystąpienia tego zdarzenia wyniosło odpowiednio 0,08 (95% CI: 0,03; 0,18), 0,28 (95% CI: 0,17; 0,42) oraz 0,44 (95% CI: 0,30; 0,61) w grupach T12Pbo12PR24, T24PR48 oraz T24P24 wobec grupy kontrolnej i wyniki te były znamienne statystycznie. Wskaźnik NNT wyniósł dla każdego z tych porównań odpowiednio 2 (95% CI: 2; 3), 3 (95% CI: 2; 4) oraz 4 (95% CI: 3; 5), co oznacza że lecząc 2, 3 lub 4 chorych przedstawionymi schematami leczenia unikniemy dodatkowego przypadku przedwczesnego zakończenia terapii z powodu wystąpienia reguł przerywania leczenia (za wyjątkiem wystąpienia przełomu wirusologicznego).

2.6.5.2.2 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu wystąpienia przełomu wirusologicznego

Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu wystąpienia przełomu wirusologicznego było punktem końcowym przedstawionym w badaniu PROVE3. Dane na temat liczby oraz odsetka chorych, u których to zdarzenie wystąpiło zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu wystąpienia przełomu wirusologicznego; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	T12Pbo12PR24	115	12	10%					11,90 (2,04; 70,80); NNH = 11 (7; 24)
PROVE3	T24PR48	113	8	7%	Pbo24PR48	114	1	1%	8,07 (1,34; 49,35); NNH = 17 (8; 71)
	T24P24	111	13	12%					13,35 (2,31; 79,12); NNH = 10 (6; 20)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zakończenie leczenia z powodu wystąpienia przełomu wirusologicznego obserwowano częściej w przypadku grup otrzymujących telaprewir – ryzyko względne wystąpienia tego zdarzenia wobec grupy kontrolnej wyniosło 11,90 (95% CI: 2,04; 70,80) dla grupy T12Pbo12PR24; 8,07 (95% CI: 1,34; 49,35) dla grupy T24PR48 oraz 13,35 (95% CI: 2,31; 79,12) w grupie T24P24, wyniki te okazały się znamienne statystycznie. Wskaźniki NNH obliczone dla tych porównań wyniosły odpowiednio 11 (95% CI: 7; 24); 17 (95% CI: 8; 71) oraz 10 (95% CI: 6; 20), co oznacza że lecząc 11, 17 lub 10 chorych schematem trójlekowym zamiast terapii standardowej należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zakończenia leczenia z powodu wystąpienia przełomu wirusologicznego.

2.6.5.2.3 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Dane liczbowe dotyczące ogółem częstości zakończenia terapii z powodu działań niepożądanych odnaleziono w badaniu PROVE3 (w przypadku próby REALIZE przedstawiono bardziej szczegółowy podział uwzględniający rodzaj przerywanego leku, który przedstawiono w rozdziale poniżej). Informacje na ten temat tego punktu końcowego zamieszczono w poniższej tabeli (zarówno dla przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych ogółem, jak również wybranych poszczególnych działań niepożądanych), pogrubionym drukiem zaznaczając znamienne wyniki.

Tabela 48. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych ogółem									
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	11	10%					2,18 (0,82; 5,87); NS
	T24PR48	113	29	26%	Pbo24PR48	114	5	4%	5,85 (2,45; 14,28); NNH = 5 (4; 8)
	T24P24	111	10	9%					2,05 (0,76; 5,60); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu niedokrwistości									
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	0	0%					0,33 (0,03; 3,98); NS
	T24PR48	113	2	2%	Pbo24PR48	114	1	1%	2,02 (0,27; 15,29); NS
	T24P24	111	1	1%					1,03 (0,11; 9,77); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu dermatologicznych działań niepożądanych									
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	6	5%					1,98 (0,56; 7,11); NS
	T24PR48	113	9	8%	Pbo24PR48	114	3	3%	3,03 (0,91; 10,16); NS
	T24P24	111	7	6%					2,40 (0,69; 8,36); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *PROVE3* ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było większe w grupach przyjmujących telaprewir, w porównaniu do kontroli nie stosującej tego leku. Istotny statystycznie wynik uzyskano tylko dla porównania T24PR48 vs Pbo24PR48, dla którego ryzyko względne wyniosło 5,85 (95% CI: 2,45; 14,28), NNH = 5 (95% CI: 4; 8).

Odsetek chorych kończących leczenie z powodu wystąpienia niedokrwistości był mały i wynosił 0-2% we wszystkich grupach analizowanego badania (*PROVE3*). Obliczone ryzyko względne pomiędzy poszczególnymi grupami z telaprewirem i standardową terapią a kontrolą (bez telaprewiru) w obu badaniach różniło się pomiędzy porównaniami (wynosiło od 0,33 do 2,02), jednak w żadnym przypadku nie okazało się statystycznie znamienne, co sugeruje podobne ryzyko zakończenia leczenia z powodu niedokrwistości w grupach otrzymujących telaprewir i leczonych standardową terapią.

Różnice w ryzyku zakończenia leczenia z powodu dermatologicznych działań niepożądanych pomiędzy grupami telaprewiru a kontrolną w badaniu *PROVE3* nie osiągnęły poziomu znamienności staty-

stycznej. Dodatkowo w badaniu tym podano informację, że mediana czasu do zakończenia leczenia z powodu wysypki wynosiła 51 do 64 dni (zakres, 4-123), przy czym wysypka była powodem zakończenia leczenia u 18 (5%) chorych w grupach telaprewiru i u żadnego z grupy kontrolnej.

2.6.5.2.3.1 *Przedwczesne zakończenie terapii określonym lekiem z powodu działań niepożądanych*

W badaniu *REALIZE* autorzy przedstawili odsetki chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie jednym z leków stosowanych w badaniu, bądź wszystkimi lekami jednocześnie, z powodu działań niepożądanych. Dane te zebrano w tabeli poniżej. W przypadku istotnego wyniku oceny różnic pomiędzy grupami zawierającymi schemat leczenia z telaprewirem a grupą kontrolną, wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 49. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

Lek prze- rywany w terapii	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych ogółem									
Telaprewir lub placebo	T12Pbo4PR48	266	39	15%	Pbo16PR48	132	4	3%	4,84 (1,86; 12,85); NNH = 9 (6; 17)
	LiPbo4T12PR48	264	29	11%					3,63 (1,37; 9,77); NNH = 13 (8; 39)
Peg-IFN	T12Pbo4PR48	266	22	8%	Pbo16PR48	132	8	6%	<u>1,36</u> <u>(0,64; 2,95); NS</u>
	LiPbo4T12PR48	264	19	7%					<u>1,19</u> <u>(0,55; 2,60); NS</u>
Rybawiryna	T12Pbo4PR48	266	25	9%	Pbo16PR48	132	8	6%	<u>1,55</u> <u>(0,74; 3,31); NS</u>
	LiPbo4T12PR48	264	20	8%					1,25 (0,58; 2,73); NS
Wszystkie trzy leki jednocze- śnie	T12Pbo4PR48	266	17	6%	Pbo16PR48	132	4	3%	<u>2,11</u> <u>(0,77; 5,91); NS</u>
	LiPbo4T12PR48	264	11	4%					1,38 (0,47; 4,04); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu wysypki									
Telaprewir lub placebo	T12Pbo4PR48	266	12	5%	Pbo16PR48	132	0	0%	12,43 (1,29; 122,69); NNT = 23 (13; 62)
	LiPbo4T12PR48	264	10	4%					10,52 (1,08; 104,46); NNT = 27 (15; 109)

Lek prze- rywany w terapii	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Peg-IFN	T12Pbo4PR48	266	2	1%	Pbo16PR48	132	0	0%	<u>2,49</u> (0,23; 27,62); NS
	LiPbo4T12PR48	264	2	1%					2,50 (0,23; 27,83); NS
Rybawiryna	T12Pbo4PR48	266	3	1%	Pbo16PR48	132	0	0%	<u>3,48</u> (0,33; 37,13); NS
	LiPbo4T12PR48	264	3	1%					3,51 (0,33; 37,41); NS
Wszystkie trzy leki jednocze- śnie	T12Pbo4PR48	266	2	1%	Pbo16PR48	132	0	0%	<u>2,49</u> (0,23; 27,62); NS
	LiPbo4T12PR48	264	2	1%					2,50 (0,23; 27,83); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu niedokrwistości									
Telaprewir lub placebo	T12Pbo4PR48	266	6	2%	Pbo16PR48	132	0	0%	<u>6,46</u> (0,65; 65,65); NS
	LiPbo4T12PR48	264	9	3%					9,52 (0,97; 94,88); NS
Peg-IFN	T12Pbo4PR48	266	2	1%	Pbo16PR48	132	0	0%	<u>2,49</u> (0,23; 27,62); NS
	LiPbo4T12PR48	264	3	1%					3,51 (0,33; 37,41); NS
Rybawiryna	T12Pbo4PR48	266	4	2%	Pbo16PR48	132	0	0%	<u>4,47</u> (0,44; 46,63); NS
	LiPbo4T12PR48	264	5	2%					5,51 (0,55; 56,57); NS
Wszystkie trzy leki jednocze- śnie	T12Pbo4PR48	266	2	1%	Pbo16PR48	132	0	0%	<u>2,49</u> (0,23; 27,62); NS
	LiPbo4T12PR48	264	2	1%					2,50 (0,23; 27,83); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu świądu									
Telaprewir lub placebo	T12Pbo4PR48	266	1	< 1%	Pbo16PR48	132	0	0%	<u>1,49</u> (0,12; 18,11); NS
	LiPbo4T12PR48	264	3	1%					3,51 (0,33; 37,41); NS
Peg-IFN	T12Pbo4PR48	266	0	0%	Pbo16PR48	132	0	0%	<u>NS</u>
	LiPbo4T12PR48	264	1	< 1%					1,50 (0,12; 18,24); NS
Rybawiryna	T12Pbo4PR48	266	0	0%	Pbo16PR48	132	0	0%	<u>NS</u>
	LiPbo4T12PR48	264	1	< 1%					1,50 (0,12; 18,24); NS
Wszystkie trzy leki jednocze- śnie	T12Pbo4PR48	266	0	0%	Pbo16PR48	132	0	0%	<u>NS</u>
	LiPbo4T12PR48	264	1	< 1%					1,50 (0,12; 18,24); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *REALIZE* obydwa przeprowadzone porównania wskazywały na znamienne większe prawdopodobieństwo zakończenia leczenia telaprewirem lub placebo, z powodu działań niepożądanych w grupach z telaprewirem w porównaniu do kontroli, RR = 4,84 (95% CI: 1,86; 12,85), NNH = 9 (95% CI: 6; 17) dla porównania T12Pbo4PR48 vs Pbo16PR48 i dla LiPbo4T12PR48 vs Pbo16PR48 RR = 3,63 (95% CI: 1,37; 9,77), NNH = 13 (95% CI: 8; 39). Podobnie, odnotowano znamienne wyższe ryzyko przerwania leczenia telaprewirem (lub placebo) z powodu wysypki w grupach otrzymujących ten lek w porównaniu do kontroli: RR = 12,43 (95% CI: 1,29; 122,69); NNT = 23 (95% CI: 13; 62) oraz RR = 10,52 (95% CI: 1,08; 104,46); NNT = 27 (95% CI: 15; 109), odpowiednio dla porównania T12Pbo4PR48 oraz LiPbo4T12PR48 z kontrolą. W pozostałych porównaniach nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami telaprewiru, a kontrolą.

Spśród chorych, którzy w badaniu *REALIZE* przedwcześnie zakończyli leczenie telaprewirem, 22 (56%) i 18 (62%) odpowiednio w grupach T12Pbo4PR48 i LiPbo4T12PR48 kontynuowało przyjmowanie peg-IFN i rybawiryny.

2.6.5.2.4 Przedwczesne zakończenie leczenia z innych powodów lub w wyniku utraty chorych z obserwacji

W badaniu *PROVE3* przedstawiono również informacje o przedwczesnym zakończeniu leczenia z innych, niesprecyzowanych powodów, bądź z powodu utraty chorych z badania (z ang. *lost to follow up*). Dane na temat liczby oraz odsetka chorych, u których odnotowano to zdarzenie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie z innych powodów lub w wyniku utraty chorych z obserwacji; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	T12Pbo12PR24	115	1	1%					0,17 (0,03; 1,02); NS
<i>PROVE3</i>	T24PR48	113	3	3%	Pbo24PR48	114	6	5%	0,50 (0,14; 1,79); NS
	T24P24	111	2	2%					0,34 (0,08; 1,45); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia przedwczesnego zakończenia leczenia z innych, niesprecyzowanych powodów lub w wyniku utraty chorych z obserwacji było podobne w grupach ze schematem leczenia opartym

na telaprewirze oraz w grupie kontrolnej – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia tego zdarzenia w analizowanych grupach.

2.6.5.3 Działania niepożądane ogółem

Informacje o liczbie i odsetku chorych, którzy raportowali przynajmniej jedno działanie niepożądane przedstawiono w badaniu *REALIZE* i zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 51. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	260	98%	Pbo16PR48	132	126	95%	<u>1,02</u> (0,99; 1,08); NS
	LiPbo4T12PR48	264	260	98%					1,03 (1,00; 1,09); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko względne wystąpienia w badaniu *REALIZE* przynajmniej jednego działania niepożądanego w grupach otrzymujących telaprewir było zbliżone do grupy kontrolnej. Wynik jest nieistotny statystycznie.

2.6.5.3.1 Poważne działania niepożądane

Dane na temat chorych, u których odnotowano poważne działania niepożądane (z ang. *serious adverse events*) podano jedynie w badaniu *REALIZE*. Liczbę i odsetek chorych, u których odnotowano te działania niepożądane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	33	12%	Pbo16PR48	132	7	5%	<u>2,34</u> (1,10; 5,09); NNH = 15 (8; 106)
	LiPbo4T12PR48	264	32	12%					2,29 (1,07; 4,98); NNH = 15 (9; 149)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych było ponad dwukrotnie większe w grupach T12Pbo4PR48 i LiPbo4T12PR48 w porównaniu do kontroli (Pbo16PR48), wartość ryzyka względnego wyniosła odpowiednio 2,34 (95% CI: 1,10; 5,09) i 2,29 (95% CI: 1,07; 4,98), a wyniki były statystycznie znamienne. W obu porównaniach (T12Pbo4PR48 i LiPbo4T12PR48 vs Pbo16PR48) oszacowano

wskaźnik NNH wynoszący 15, co oznacza, że lecząc 15 chorych telaprewirem w schemacie trójlekowym zamiast leczenia standardowego, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

2.6.5.3.2 Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *PROVE3* zamieszczono dane dotyczące chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane (z ang. *severe adverse events*). Tabela poniżej zawiera liczby i odsetki chorych z takimi działaniami.

Tabela 53. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE3*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	19	17%					1,45 (0,76; 2,77); NS
	T24PR48	113	27	24%	Pbo24PR48	114	13	11%	2,10 (1,16; 3,84); NNH = 9 (5; 39)
	T24P24	111	20	18%					1,58 (0,84; 3,00); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych było większe w grupach z telaprewirem, niż w grupie kontrolnej. Jednak istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano tylko dla porównania dwóch grup o 48-tygodniowym okresie leczenia (T24PR48 vs Pbo24PR48), obliczone ryzyko względne dla takiego porównania wyniosło 2,10 (95% CI: 1,16; 3,84). Lecząc przez 48 tygodni dziewięciu chorych z HCV-1 terapią trójlekową w schemacie T24PR48, zamiast schematu dwulekowego należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku ciężkich działań niepożądanych.

2.6.5.4 Ogólnoustrojowe działania niepożądane

W obydwu badaniach wyróżniono działania niepożądane, które skategoryzowano jako zaburzenia ogólnoustrojowe. Należały do nich w *PROVE3* zmęczenie, choroby grypopodobne, drażliwość, gorączka, dreszcze i dodatkowo w *REALIZE* także astenia. Dane dotyczące poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

2.6.5.4.1 Zmęczenie

Dane dotyczące liczby i odsetka chorych odczuwających zmęczenie w obydwu badaniach zebrano w poniższej tabeli. W przypadku znamiennych wyników, wyróżniono je pogrubionym drukiem.

Tabela 54. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

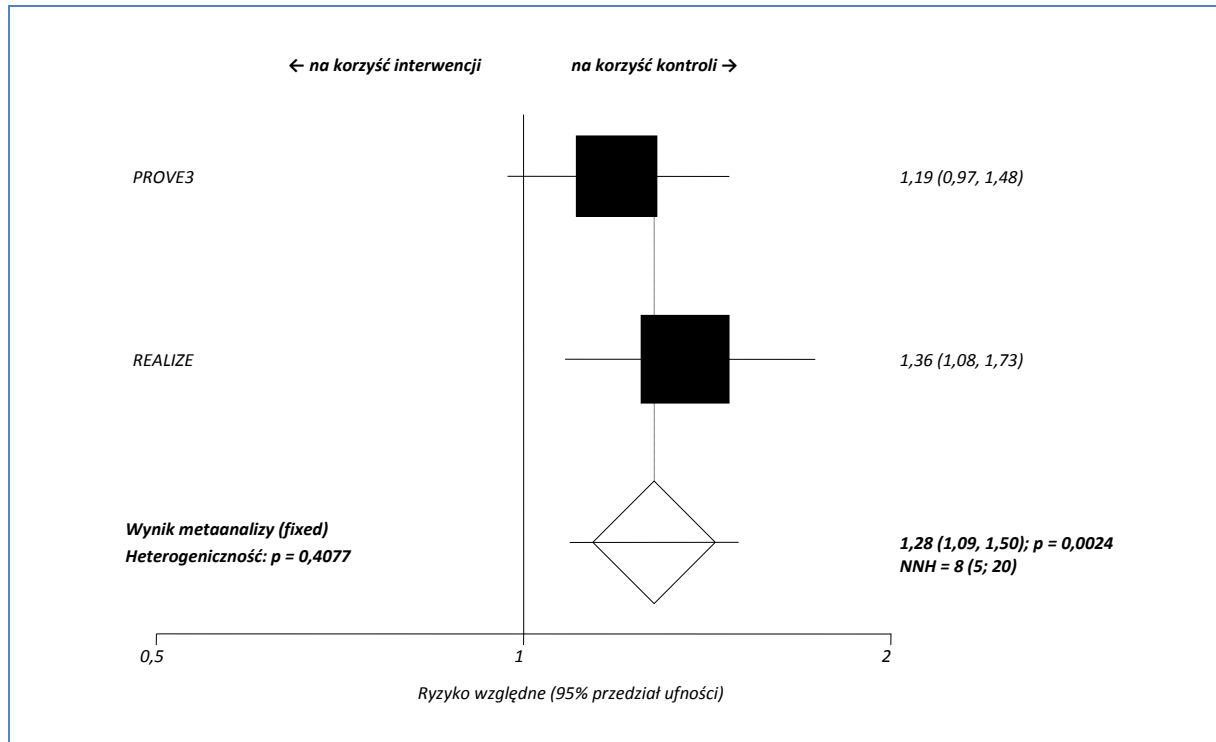
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	77	67%					1,19 (0,97; 1,48); NS
	T24PR48	113	69	61%	Pbo24PR48	114	64	56%	1,09 (0,87; 1,36); NS
	T24P24	111	51	46%					0,82 (0,63; 1,06); NS
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	145	55%	Pbo16PR48	132	53	40%	1,36 (1,08; 1,73); NNH = 7 (5; 26)
	LiPbo4T12PR48	264	131	50%					1,24 (0,98; 1,59); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W obydwu badaniach ryzyko wystąpienia zmęczenia było większe w grupach z telaprewirem niż w grupach kontrolnych bez tego leku. Jednak statystycznie istotne ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego uzyskano jedynie dla porównania T12Pbo4PR48 vs Pbo16PR48 (REALIZE), RR = 1,36 (95% CI: 1,08; 1,73). Współczynnik NNH wyniósł 7 (95% CI: 5; 26), co oznacza, że podczas 48-tygodniowej terapii telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią 7 chorych, należy oczekiwać wystąpienia zmęczenia u jednego chorego więcej, niż w przypadku leczenia samą standardową terapią.

Dane dotyczące liczby chorych odczuwających zmęczenie w trakcie obydwu badań umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy oceniającej ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego, której wynik prezentuje wykres poniżej.

Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.



Ryzyko wystąpienia zmęczenia było znamienne większe ($p = 0,0024$) u chorych otrzymujących telaprewir wraz z pegylovanym interferonem i rybawiryną, w porównaniu do pacjentów stosujących terapię standardową, RR = 1,28 (95% CI: 1,09; 1,50). Lecząc w ten sposób ośmiu chorych zakażonych HCV-1, zamiast podawać im standardową terapię, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku zmęczenia, NNH = 8 (95% CI: 5; 20). W metaanalizie wykorzystano model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była znamienne ($p = 0,4077$).

2.6.5.4.2 Choroby grypopodobne

Obecność chorób grypopodobnych odnotowano w badaniach PROVE3 i REALIZE. Dane na temat takich działań niepożądanych, w postaci liczb oraz odsetków pacjentów, zamieszczono w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką zaznaczono znamienne wyniki.

Tabela 55. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła choroba grypopodobna; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	29	25%	Pbo24PR48	114	36	32%	0,80 (0,53; 1,20); NS
	T24PR48	113	36	32%					1,01 (0,69; 1,48); NS

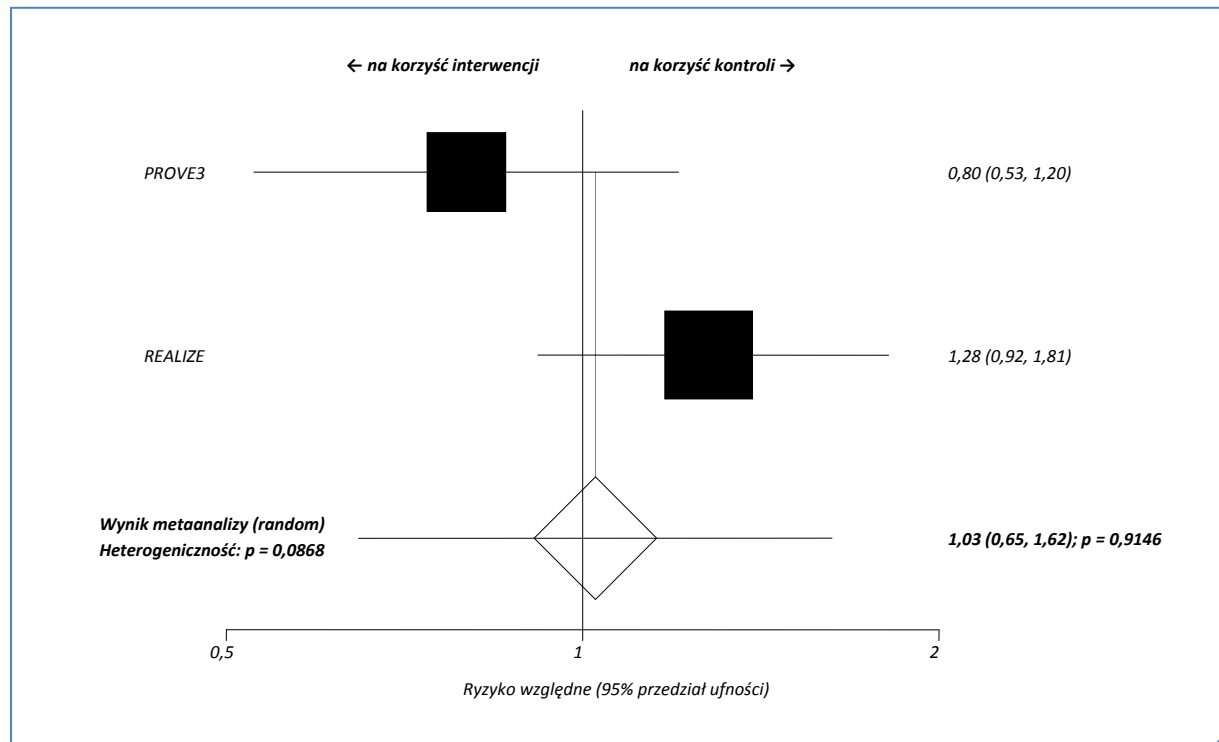
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	T24P24	111	28	25%					0,80 (0,52; 1,21); NS
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	85	32%					<u>1,28</u> (0,92; 1,81); NS
	LiPbo4T12PR48	264	94	36%	Pbo16PR48	132	33	25%	1,42 (1,03; 2,01); NNH = 10 (6; 116)

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *PROVE3* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami z telaprewirem i kontrolą w odsetkach pacjentów z chorobami grypopodobnymi. Z kolei, w próbie *REALIZE* dla obydwu porównań ryzyko było większe w grupach z telaprewirem, ale tylko w przypadku porównania LiPbo4T12PR48 vs Pbo16PR48 uzyskano znamienne statystycznie wyniki, RR = 1,42 (95% CI: 1,03; 2,01). Współczynnik NNH wyniósł 10 (95% CI: 6; 116), co oznacza, że lecząc 10 chorych telaprewirem, peg-IFN i rybawiryną wg schematu z grupy LiPbo4T12PR48, ryzykujemy wystąpienie choroby grypopodobnej u jednego pacjenta więcej, niż w przypadku stosowania terapii z grupy kontrolnej.

Poniżej na wykresie zaprezentowano wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia chorób grypopodobnych, przeprowadzonej na podstawie wyjściowych danych z badań *PROVE3* i *REALIZE*.

Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia chorób grypopodobnych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* oraz *REALIZE*.



Ryzyko wystąpienia chorób grypopodobnych zbliżone w grupach otrzymujących telaprewir i standardową terapię w porównaniu do kontroli bez tego leku: RR = 1,03 (95% CI: 0,65; 1,62). Wynik nie był statystycznie znamienne (p = 0,9146). Z uwagi na istotną heterogeniczność wyjściowych danych (p = 0,0868), w obliczeniach wykorzystano model efektów losowych.

2.6.5.4.3 Gorączka

Gorączka była działaniem niepożądanym, które oceniono w obydwu analizowanych badaniach. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, którzy doświadczyli gorączki umieszczono w tabeli poniżej, istotne statystycznie wyniki pogrubiono.

Tabela 56. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

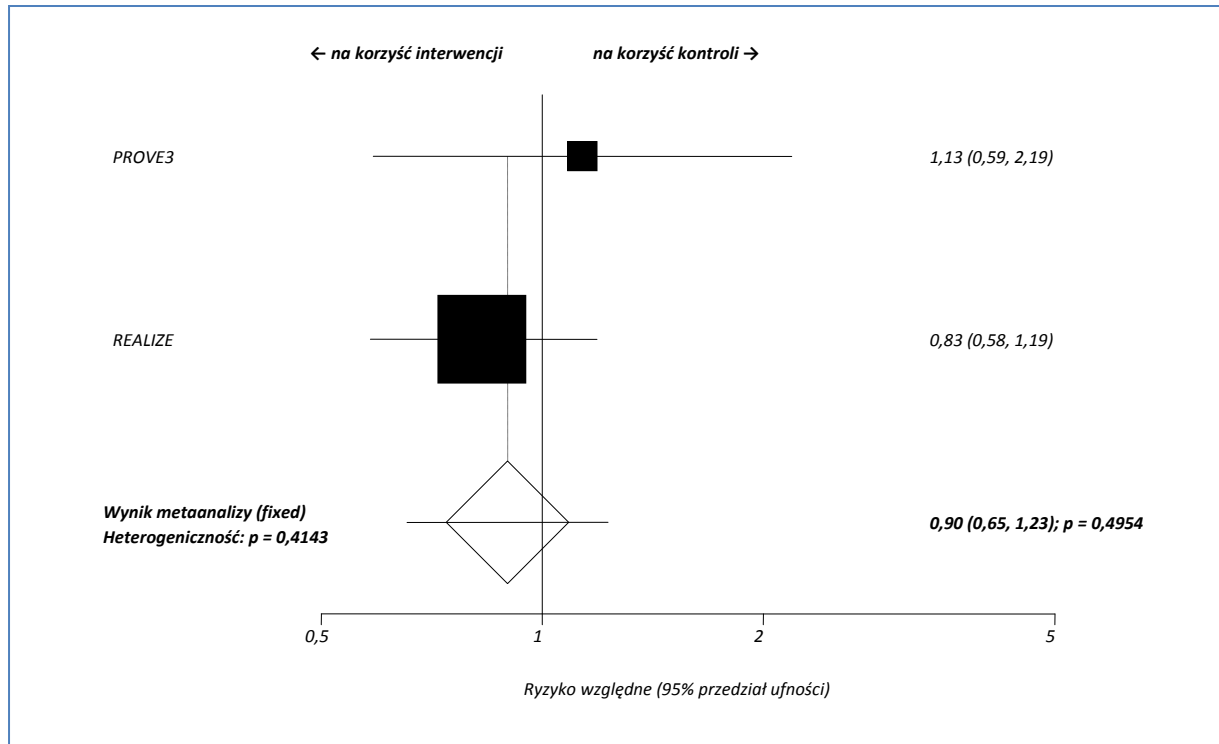
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	16	14%					1,13 (0,59; 2,19); NS
	T24PR48	113	27	24%	Pbo24PR48	114	14	12%	1,95 (1,09; 3,50); NNH = 9 (5; 62)
	T24P24	111	16	14%					1,17 (0,61; 2,27); NS
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	60	23%	Pbo16PR48	132	36	27%	<u>0,83</u> <u>(0,58; 1,19); NS</u>
	LiPbo4T12PR48	264	71	27%					0,99 (0,71; 1,40); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu PROVE3 oszacowane ryzyko wystąpienia gorączki było większe w grupach z telaprewirem niż w kontroli, jednak tylko dla porównania T24PR48 vs Pbo24PR48 wynik był istotny statystycznie, RR = 1,95 (95% CI: 1,09; 3,50). Lecząc przez 48 tygodni dziewięciu chorych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią wg schematu T24PR48, można się spodziewać wystąpienia jednego więcej przypadku gorączki, niż gdyby podawać w tym czasie wyłącznie standardową terapię, NNH = 9 (95% CI: 5; 62). W przypadku próby REALIZE, oszacowane ryzyko było trochę mniejsze w grupach z telaprewirem, jednak wyniki nie były znamienne statystycznie.

Wykres poniżej przedstawia wynik metaanalizy danych dotyczących ryzyka wystąpienia gorączki u chorych leczonych trójlekową terapią w porównaniu do standardowej terapii.

Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia gorączki; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.



Ryzyko wystąpienia gorączki, obliczone w wyniku metaanalizy, było o 10% mniejsze u chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią, niż w grupach kontrolnych, RR = 0,90 (95% CI: 0,65; 1,19), ale wynik ten nie był istotny statystycznie (p = 0,4954). Do przeprowadzenia metaanalizy wykorzystano model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna statystycznie (p = 0,4143).

2.6.5.4.4 Astenia

Dane dotyczące chorych z astenią odnaleziono w badaniu REALIZE. Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego, w przypadku znamiennych wyników, przedstawiono je pogrubioną czcionką.

Tabela 57. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła astenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	51	19%	Pbo16PR48	132	38	29%	0,67 (0,47; 0,96); NNT = 11 (6; 115)
	LiPbo4T12PR48	264	60	23%					0,79 (0,56; 1,12); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia astenii było mniejsze u pacjentów leczonych telaprewirem i standardową terapią, niż u chorych nie otrzymujących inhibitora proteaz wirusowych. Jednak tylko porównanie grupy bez okresu wprowadzającego (T12Pbo4PR48) wskazywało na istotny statystycznie wynik wobec kontroli, RR = 0,67 (95% CI: 0,47; 0,96). Współczynnik NNT wyniósł 11 (95% CI: 6; 115), co oznacza, że lecząc 11 chorych telaprewirem i standardową terapią wg schematu T12Pbo4PR48, unikniemy wystąpienia powyższego działania niepożądanego u jednego chorego więcej, niż gdyby podawać im standardową terapię.

2.6.5.4.5 Drażliwość

Omawiane działanie niepożądane odnotowano w badaniach *PROVE3* i *REALIZE*. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których odnotowano drażliwość zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła drażliwość; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

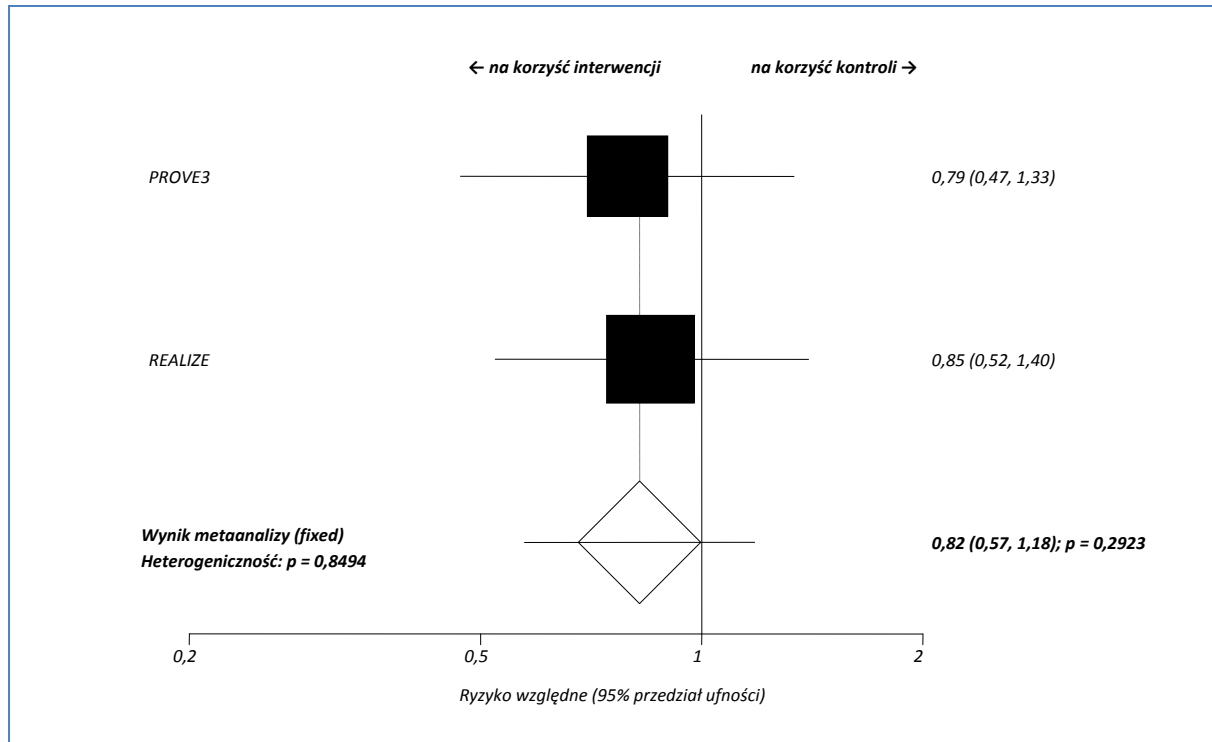
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	20	17%					0,79 (0,47; 1,33); NS
	T24PR48	113	27	24%	Pbo24PR48	114	25	22%	1,09 (0,68; 1,72); NS
	T24P24	111	16	14%					0,66 (0,37; 1,15); NS
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	36	14%					0,85 (0,52; 1,40); NS
	LiPbo4T12PR48	264	38	14%	Pbo16PR48	132	21	16%	0,90 (0,56; 1,48); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W próbie klinicznej *PROVE3* drażliwość odnotowano u 14-22% chorych, a w badaniu *REALIZE* u 14-16%. W obydwu badaniach w żadnym z porównań grup (telaprewir vs kontrola) obliczone ryzyko względne nie było istotne statystycznie.

Poniżej na wykresie zamieszczono wynik metaanalizy wyjściowych danych z badań, dotyczących odsetka chorych odczuwających drażliwość.

Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia drażliwości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.



Oszacowane ryzyko wystąpienia drażliwości było o 18% mniejsze u chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią, w porównaniu do chorych z grup kontrolnych, RR = 0,82 (95% CI: 0,57; 1,18), ale wynik ten nie był istotny statystycznie ($p = 0,2923$). Do przeprowadzenia metaanalizy posłużono się modelem efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych ($p = 0,8494$).

2.6.5.4.6 Dreszcze

Dane dotyczące liczby i odsetka chorych, którzy w trakcie obydwu badań odczuwali dreszcze. Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego.

Tabela 59. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły dreszcze; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	17	15%					1,12 (0,60; 2,12); NS
	T24PR48	113	23	20%	Pbo24PR48	114	15	13%	1,55 (0,86; 2,80); NS
	T24P24	111	17	15%					1,16 (0,62; 2,19); NS

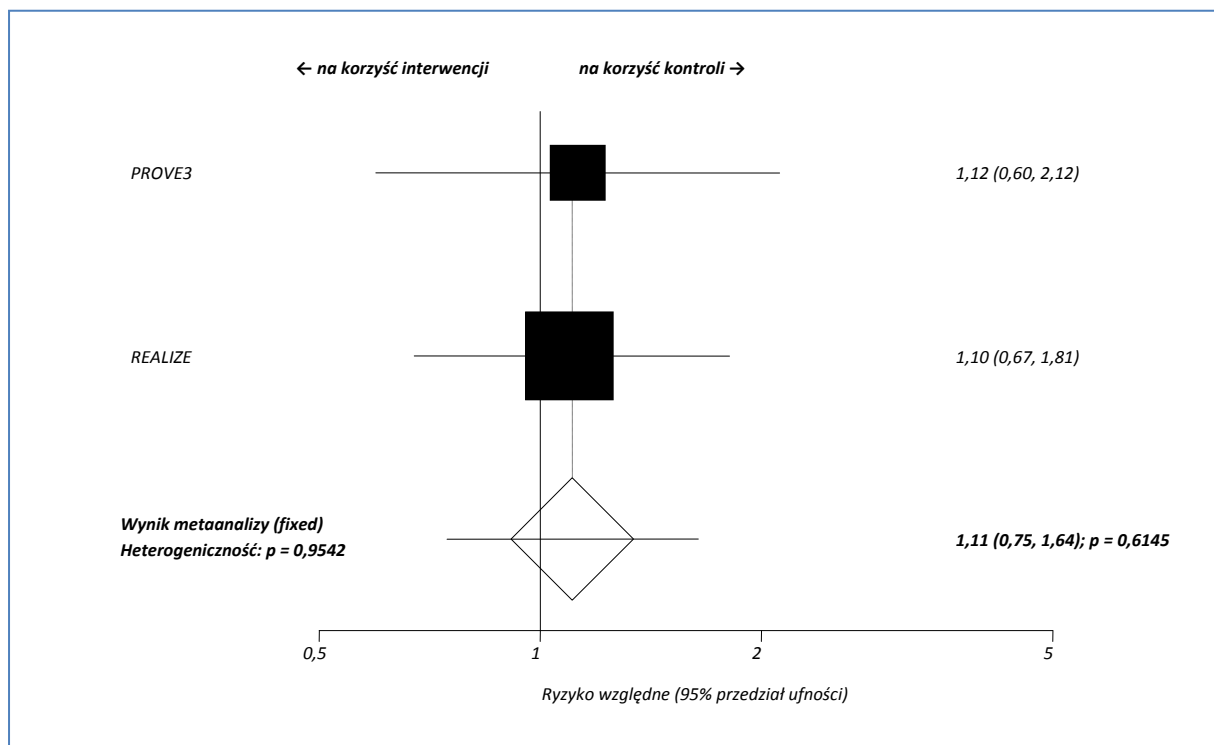
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	42	16%	Pbo16PR48	132	19	14%	<u>1,10</u> (0,67; 1,81); NS
	LiPbo4T12PR48	264	31	12%					0,82 (0,49; 1,39); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Dreszcze odnotowano u 12% do 20% chorych w obydwu badaniach. Obliczone ryzyko względne pomiędzy poszczególnymi grupami otrzymującymi telaprewir a kontrolą nie okazało się istotne statystycznie.

Dane z tych badań umożliwiły wykonanie metaanalizy ryzyka wystąpienia dreszczy u chorych otrzymujących telaprewir w porównaniu do kontroli bez tego leku. Wynik zaprezentowano na poniższym wykresie.

Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia dreszczy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.



Ryzyko wystąpienia dreszczy było o 11% większe w grupach stosujących trójlekową terapię, niż u chorych stanowiących kontrolę leczoną standardową terapią, RR = 1,11 (95% CI: 0,75; 1,64), ale wynik nie osiągnął progu znamienności statystycznej ($p = 0,6145$). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna statystycznie ($p = 0,9542$).

2.6.5.5 Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej

W obydwu badaniach wśród działań niepożądanych kwalifikujących się jako zaburzenia skórne i tkanki podskórnej odnotowano świąd, wysypkę, łysienie, a w próbie *REALIZE* również suchość skóry i rumień. Dane dotyczące tych działań niepożądanych zostały przedstawione w poniższych podrozdziałach.

2.6.5.5.1 Świąd

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów z obydwu badań, którzy odczuwali świąd w trakcie leczenia.

Tabela 60. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd bez względu na stopień ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	39	34%					2,27 (1,39; 3,79); NNH = 6 (4; 13)
	T24PR48	113	50	44%	Pbo24PR48	114	17	15%	2,97 (1,86; 4,84); NNH = 4 (3; 6)
	T24P24	111	40	36%					2,42 (1,48; 4,01); NNH = 5 (4; 11)
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	138	52%					1,90 (1,42; 2,60); NNH = 5 (3; 7)
	LiPbo4T12PR48	264	132	50%	Pbo16PR48	132	36	27%	1,83 (1,37; 2,51); NNH = 5 (4; 8)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Prawdopodobieństwo wystąpienia świądu, oszacowane na podstawie danych z badań *PROVE3* i *REALIZE*, okazało się znamienne większe w grupach przyjmujących telaprewir w skojarzeniu ze standardową terapią, w porównaniu do leczenia kontrolnego – w pierwszym badaniu ryzyko było ponad dwukrotnie większe, a w drugim o ponad 80%. Oszacowane dla poszczególnych porównań NNH mieścił się wynosiły 4-6 (najczęściej były równe 5), co oznacza, że stosując u 4 do 6 chorych schemat zawierający telaprewir i standardową terapię zamiast schematu dwulekowego, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku wystąpienia świądu.

W badaniu *REALIZE* przedstawiono również informacje o częstości występowania świądu o 3. stopniu nasilenia – dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd o 3. stopniu nasilenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

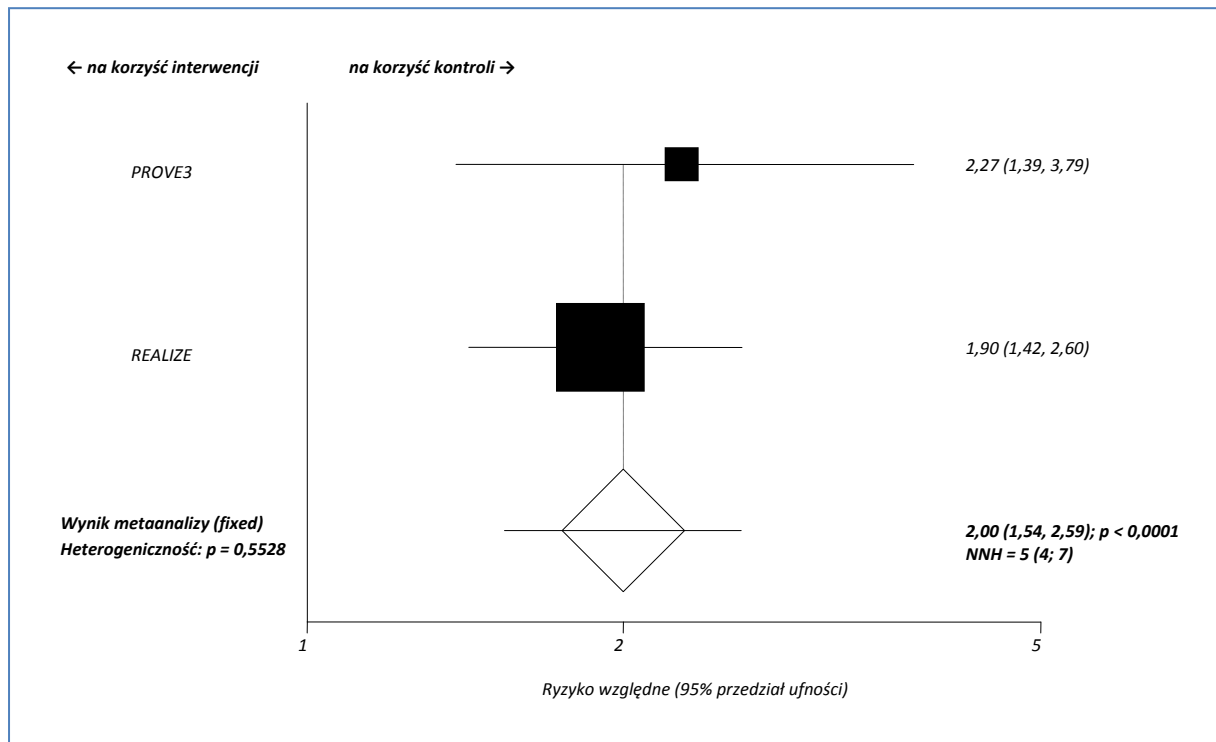
Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*
	grupa	N	n	grupa	N	n	
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	5	Pbo16PR48	132	0	2,75 (0,27; 28,22); NS
	LiPbo4T12PR48	264					

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Świąd o 3. stopniu nasilenia odnotowano u 1% (n = 5) chorych w grupach z telaprewirem, podczas gdy w grupie kontrolnej nie odnotowano tego działania niepożądanego w tym stopniu ciężkości (badanie REALIZE) – różnice pomiędzy tymi grupami okazały się nieistotne statystycznie. W przypadku badania PROVE3, nie opisano tego punktu końcowego.

Na wykresie poniżej przedstawiono wynik metaanalizy danych z badań, dotyczących pacjentów odczuwających świąd.

Wykres 21. Metaanaliza ryzyka wystąpienia świądu bez względu na stopień ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.



Oszacowane ryzyko wystąpienia świądu okazało się dwukrotnie większe w grupach leczonych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią, niż w grupach kontrolnych, RR = 2,00 (95% CI: 1,54; 2,59). Wynik był istotny statystycznie (p < 0,0001). Współczynnik NNH wyniósł 5 (95% CI: 4; 7), co oznacza, że podając pięciu chorym trójlekową terapię z telaprewirem zamiast standardowej terapii,

należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku świądu. Do przeprowadzenia metaanalizy wykorzystano model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była statystycznie znamienne (p = 0,5528).

2.6.5.5.2 Rumień

Informacje na temat częstości występowania rumienia przedstawiono w jednym analizowanym badaniu – *REALIZE*. W tabeli poniżej zaprezentowano dane liczbowe odnośnie zaobserwowanych przypadków powyższego działania niepożądanego.

Tabela 62. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił rumień; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	27	10%	Pbo16PR48	132	7	5%	1,91 (0,88; 4,22); NS
	LiPbo4T12PR48	264	16	6%					1,14 (0,50; 2,66); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Rumień wystąpił u kilku procent chorych w każdej z grup badania *REALIZE* (do 10%). Oszacowane ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było większe dla grup z telaprewirem w porównaniu do kontroli, ale nie uzyskało poziomu znamienności statystycznej.

2.6.5.5.3 Wysypka

Wysypka była działaniem niepożądanym odnotowanym u pacjentów w obydwu badaniach, przy czym w *PROVE3* określono je jako jakiegokolwiek działania niepożądane związane z wysypką. Liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiły powyższe działania niepożądane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 63. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i> [^]	T12Pbo12PR24	115	58	50%	Pbo24PR48	114	23	20%	2,50 (1,68; 3,78); NNH = 4 (3; 6)
	T24PR48	113	68	60%					2,98 (2,04; 4,46); NNH = 3 (2; 4)
	T24P24	111	46	41%					2,05 (1,35; 3,16); NNH = 5 (4; 11)

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	99	37%	Pbo16PR48	132	25	19%	1,97 (1,35; 2,91); NNH = 6 (4; 12)
	LiPbo4T12PR48	264	95	36%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ jakiegokolwiek działania niepożądane związane z wysypką.

Ryzyko wystąpienia wysypki było znamienne większe w obydwu badaniach w grupach przyjmujących telaprewir w skojarzeniu ze standardową terapią, niż w przypadku standardowej terapii. Wszystkie obliczone ryzyka względne pomiędzy odpowiednimi grupami były istotne statystycznie.

W badaniu *PROVE3* podano informację że, mediana czasu do wystąpienia wysypki o jakimkolwiek stopniu nasilenia wynosiła w grupach z telaprewirem 7 do 28 dni. W badaniu dozwolono stosowanie miejscowych preparatów przeciwalergicznym oraz miejscowych i ogólnoustrojowych preparatów przeciwświądowych według uznania lekarza, dla każdego stopnia ciężkości obserwowanej wysypki. Jeśli wskazane było wycofanie leków, zaprzestawano podawania telaprewiru i ,rybawiryny kontynuując jednak leczenie peg-IFN. Najczęściej obserwowano zmiany typu grudkowego.

W obu tych badaniach przedstawiono również informacje o odsetku chorych, którzy doświadczyli wysypki w ciężkim stopniu (3. stopień). Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka o 3. stopniu nasilenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* oraz *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%		
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	6*	5%	Pbo24PR48	114	0	0%	12,89 (1,30; 130,63); NNH = 20 (10; 56)	
	T24PR48	113	5*	4%						11,10 (1,10; 113,67); NNH = 23 (10; 53)
	T24P24	111	3*	3%						7,19 (0,68; 76,51); NS
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	16*	3%	Pbo16PR48	132	0	0%	8,24 (0,86; 80,80); NS	
	LiPbo4T12PR48	264								

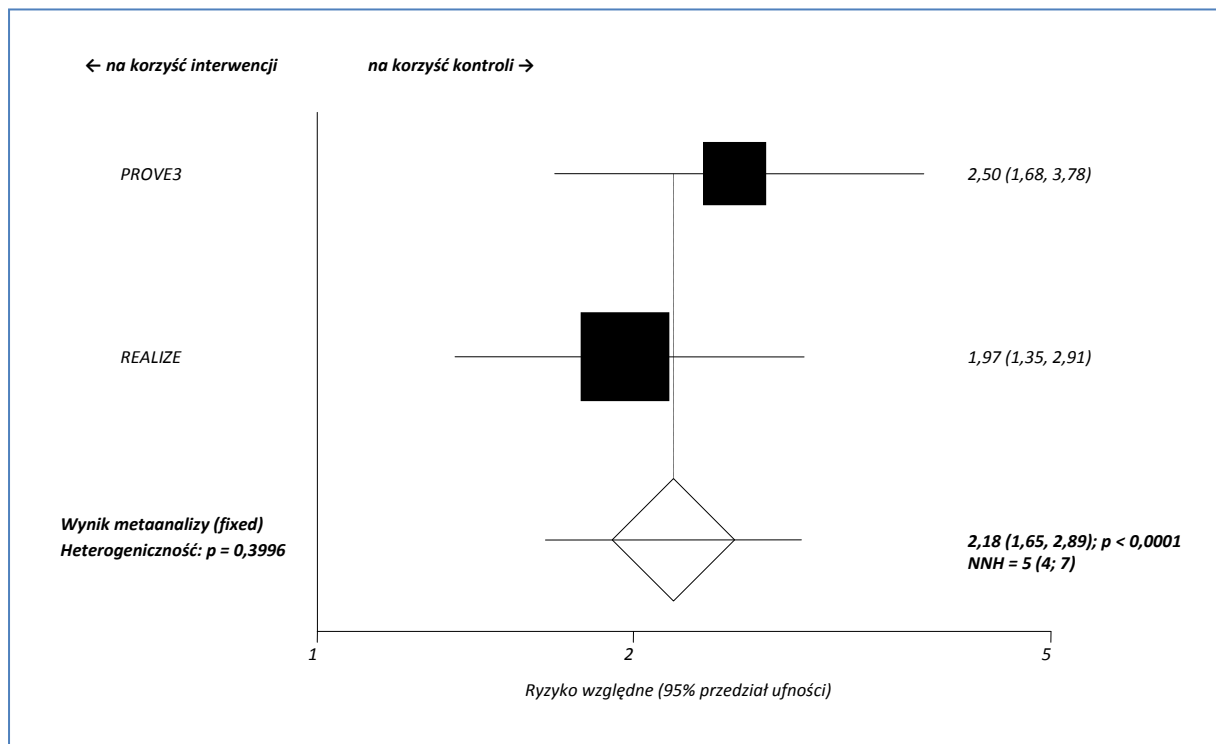
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ciężka wysypka (3. stopnia) wystąpiła u 5%, 4% i 3% chorych z grup z telaprewirem badania *PROVE3*, odpowiednio w T12Pbo12PR24, T24PR48 i T24PR24, podczas gdy w grupie kontrolnej nie odnotowa-

no jej u żadnego pacjenta. Ciężkie przypadki wysypki ustąpiły u 12 na 14 chorych w okresie 9 do 104 dni (u dwóch pacjentów dane z okresu obserwacji po zakończeniu leczenia nie były dostępne); u sześciu pacjentów wymagane było zastosowanie kortykosteroidów, a jeden był hospitalizowany. W przypadku grup T12Pbo12PR24 oraz T24PR48 różnice wobec grupy kontrolnej okazały się znamienne statystycznie: RR = 12,89 (95% CI: 1,30; 130,63); NNH = 20 (95% CI: 10; 56) oraz RR = 11,10 (95% CI: 1,10; 113,67); NNH = 23 (95% CI: 10; 53). Z kolei w badaniu *REALIZE* podano, że wysypka o 3. stopniu ciężkości wystąpiła u 3% chorych z grup z telaprewirem, w grupie kontrolnej nie odnotowano jej u żadnego chorego – różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

Na podstawie wyjściowych danych z obu badań przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia wysypki (metaanaliza bez względu na stopień ciężkości - łączne wyniki dla wysypki w 3. stopniu ciężkości przedstawione w badaniu *REALIZE* nie pozwoliły na metaanalizę danych dla ciężkiej wysypki) u chorych leczonych terapią skojarzoną (telaprewir, peg-IFN i rybawiryna) w porównaniu do kontroli (peg-IFN i rybawiryna). Wynik przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 22. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wysypki bez względu na stopień ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* oraz *REALIZE*.



Metaanaliza ryzyka wystąpienia wysypki wskazała na znamienne większe ($p < 0,0001$) prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego u chorych leczonych telaprewirem i terapią standardową, w porównaniu do kontroli bez inhibitora proteaz wirusowych, RR = 2,18 (95% CI: 1,65; 2,89). Lecząc pięciu chorych z HCV-1 telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią, ryzykujemy

wystąpienie jednego więcej przypadku wysypki, niż gdyby podawać im standardową terapią. Z powodu nieistotnej heterogeniczności danych ($p = 0,3996$), do przeprowadzenia metaanalizy posłużono się modelem efektów stałych.

2.6.5.5.4 Suchość skóry

Informacje o liczbie i odsetku chorych, u których odnotowano suchość skóry podano w badaniu *REALIZE*. Dane dotyczące tego działania niepożądanego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła suchość skóry; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	44	17%	Pbo16PR48	132	21	16%	1,04 (0,65; 1,68); NS
	LiPbo4T12PR48	264	53	20%					1,26 (0,81; 2,01); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Suchość skóry odnotowano u 16-20% chorych z badania *REALIZE* we wszystkich grupach. Prawdopodobieństwo jej wystąpienia było zbliżone w grupach otrzymujących telaprewir w porównaniu z grupą kontrolną. Obliczone ryzyko względne dla poszczególnych porównań nie było znamienne statystycznie.

2.6.5.5.5 Łysienie

Dane dotyczące łysienia odnaleziono w badaniach *PROVE3* i *REALIZE*. Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego.

Tabela 66. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło łysienie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	24	21%	Pbo24PR48	114	13	11%	1,83 (1,00; 3,40); NS
	T24PR48	113	16	14%					1,24 (0,64; 2,44); NS
	T24P24	111	14	13%					1,11 (0,55; 2,22); NS
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	38	14%	Pbo16PR48	132	17	13%	1,11 (0,66; 1,89); NS
	LiPbo4T12PR48	264	40	15%					1,18 (0,70; 2,00); NS

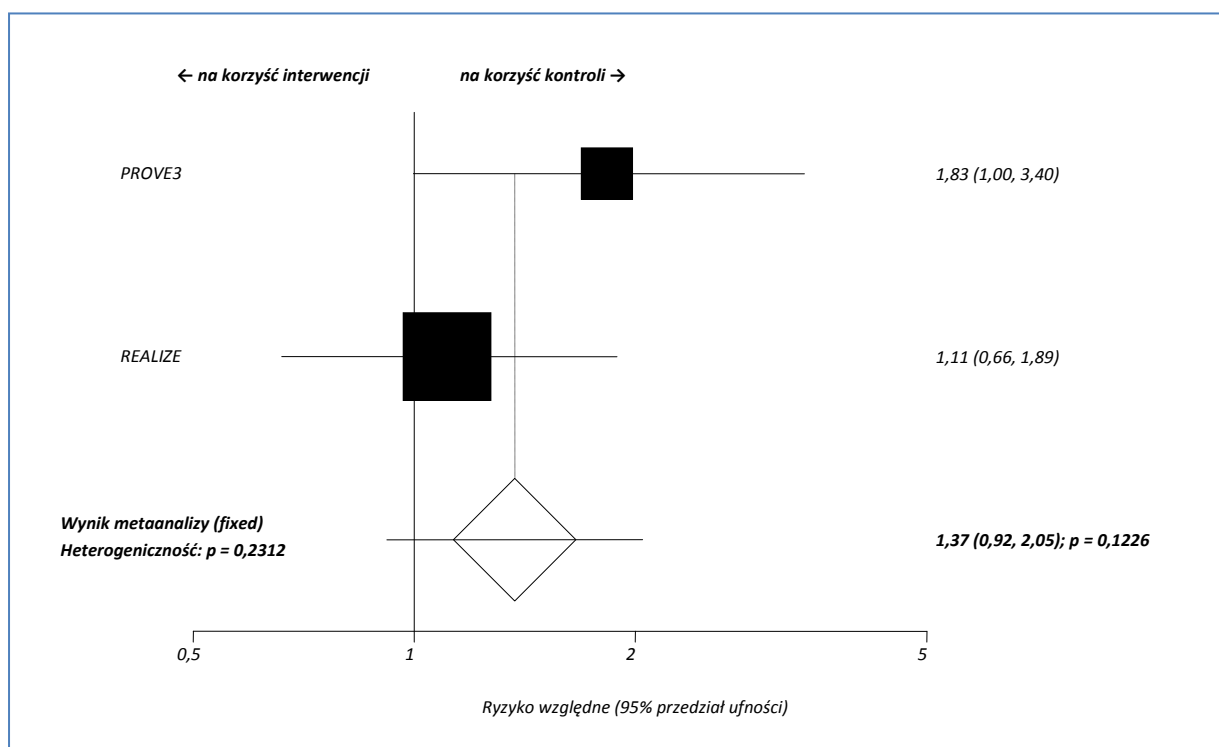
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo utraty włosów było zbliżone w grupach telaprewiru i w ich grupach kontrolnych w obydwu badaniach. Żadne obliczone ryzyko względne nie uzyskało poziomu znamienności statystycznej.

Na wykresie poniżej zestawiono wyniki metaanalizy danych dotyczące ryzyka wystąpienia łysienia u chorych otrzymujących telaprewir w skojarzeniu ze standardową terapią, w porównaniu do kontroli.

Wykres 23. Metaanaliza ryzyka wystąpienia łysienia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia łysienia było większe u chorych z grup z telaprewirem, niż w grupach kontrolnych, RR = 1,37 (95% CI: 0,92; 2,05), ale wynik nie był znamienny statystycznie ($p = 0,1226$). Z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych, w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych ($p = 0,2312$).

2.6.5.6 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

W obydwu badaniach odnotowano następujące zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, biegunka i żylaki odbytu, a w próbie REALIZE przedstawiono także dane dla bólów brzucha oraz wymiotów. Działania te zostały opisane w kolejnych rozdziałach.

2.6.5.6.1 Nudności

Powyższy punkt końcowy odnotowano w obu analizowanych próbach klinicznych (*PROVE3* i *REALIZE*). Dane uzyskane zaprezentowano w tabeli poniżej. Znamienne wyniki pogrubiono.

Tabela 67. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

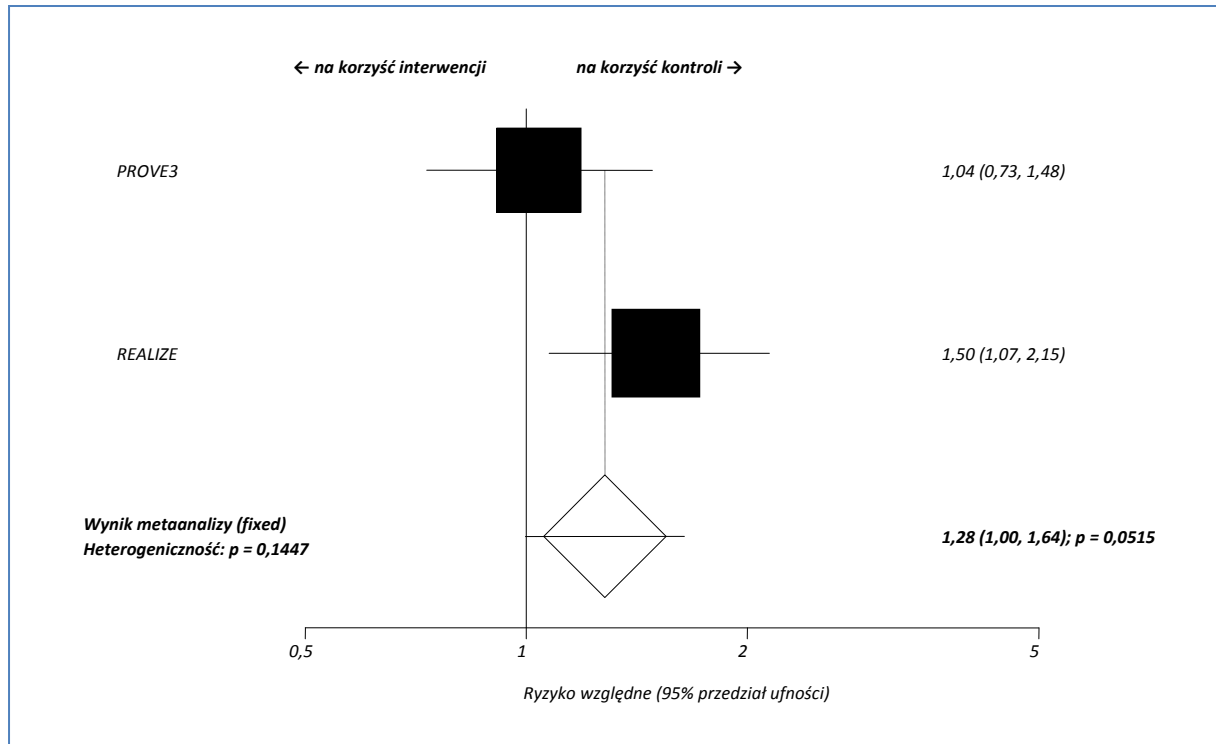
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	41	36%					1,04 (0,73; 1,48); NS
	T24PR48	113	54	48%	Pbo24PR48	114	39	34%	1,40 (1,02; 1,93); NNH = 8 (4; 133)
	T24P24	111	27	24%					0,71 (0,47; 1,07); NS
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	94	35%	Pbo16PR48	132	31	23%	1,50 (1,07; 2,15) NNH = 9 (5; 45)
	LiPbo4T12PR48	264	87	33%					1,40 (1,00; 2,01); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

W próbie klinicznej *PROVE3* ryzyko wystąpienia nudności było istotnie większe w grupie leczonej telaprewirem przez 24 tygodnie oraz peg-IFN i rybawiryną 48 tygodni (T24PR48), niż w grupie kontrolnej stosującej terapię dwulekową bez telaprewiru, RR = 1,40 (95% CI: 1,02; 1,93). Współczynnik NNH wyniósł 8 (95% CI: 4; 133), co oznacza, że lecząc ośmiu chorych z HCV-1 zgodnie ze schematem przyjętym w grupie T24PR48 zamiast postępowania standardowego, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku wystąpienia nudności. Porównanie pozostałych dwóch grup (T12Pbo12PR24 i T24P24) z kontrolą nie wykazało znamienych statystycznie różnic w częstości występowania tego działania niepożądanego. Z kolei w badaniu *REALIZE* prawdopodobieństwo wystąpienia nudności było o 40-50% większe w grupach z telaprewirem, w porównaniu do kontroli, jednak tylko w przypadku porównania T12Pbo4PR48 z grupą kontrolną uzyskano znamieny statystycznie wynik, RR = 1,50 (95% CI: 1,07; 2,15). Lecząc 9 chorych telaprewirem według schematu przyjętego w grupie T12Pbo4PR48, ryzykujemy wystąpienie jednego więcej przypadku nudności, niż gdyby podawać tym pacjentom standardową terapię, NNH = 9 (95% CI: 5; 45).

Poniższy wykres przedstawia wynik metaanalizy wyjściowych danych z badań dotyczących liczby chorych odczuwających nudności w grupach z telaprewirem (12 tygodni) w porównaniu do kontroli bez tego leku.

Wykres 24. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia nudności było 28% większe u chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu z terapią standardową, w porównaniu do kontroli, RR = 1,28 (95% CI: 1,00; 1,64). Wynik był statystycznie nieistotny, choć zbliżał się do granicy znamienności: p = 0,0515. Metaanalizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była statystycznie znamienna (p = 0,1447).

2.6.5.6.2 Biegunka

Dane dotyczące odsetka chorych, u których występowała biegunka zamieszczono w badaniach PROVE3 i REALIZE. Dostępne informacje zamieszczono w poniższej tabeli, pogrubioną czcionką wyróżniono znamienne wyniki.

Tabela 68. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	37	32%	Pbo24PR48	114	22	19%	1,67 (1,06; 2,65); NNH = 8 (5; 65)
	T24PR48	113	49	43%					2,25 (1,48; 3,47); NNH = 5 (3; 9)

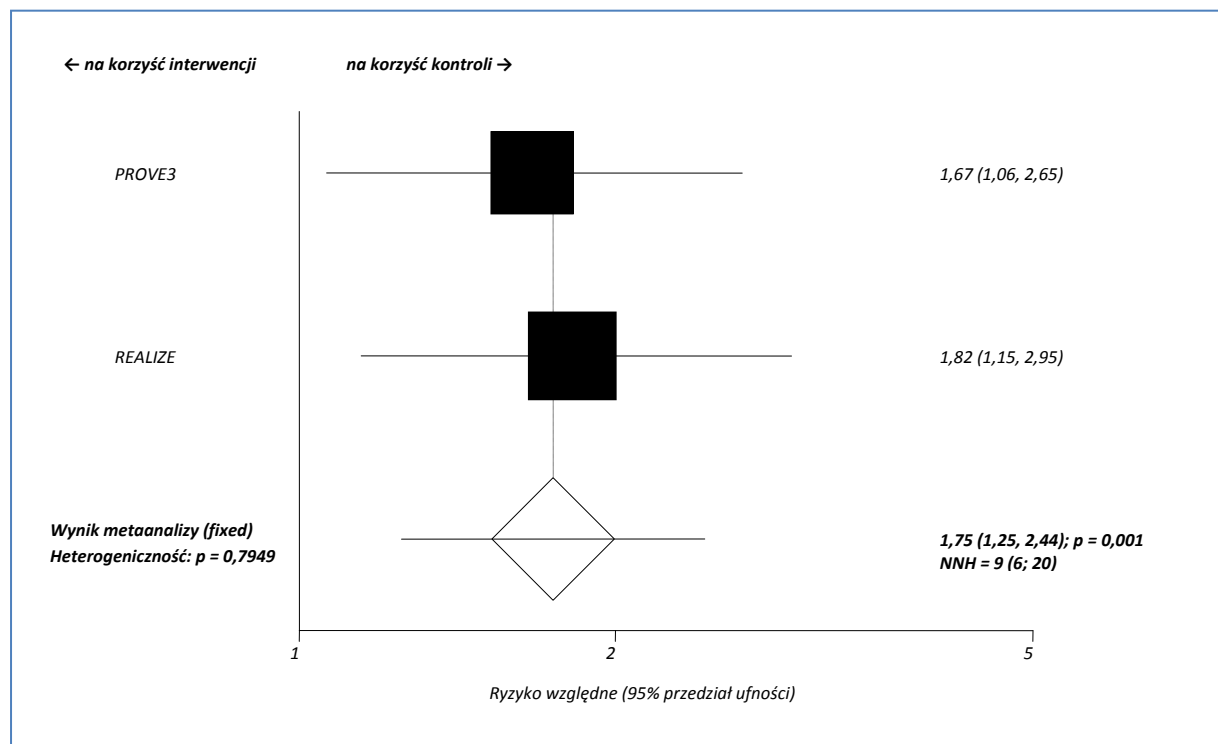
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	T24P24	111	29	26%					1,35 (0,84; 2,20); NS
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	66	25%	Pbo16PR48	132	18	14%	1,82 (1,15; 2,95); NNH = 9 (6; 36)
	LiPbo4T12PR48	264	69	26%					1,92 (1,21; 3,10); NNH = 8 (5; 25)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W obydwu badaniach wystąpienie biegunki było znacząco bardziej prawdopodobne w grupach otrzymujących telaprewir niż w grupach kontrolnych. Dla większości porównań, z wyjątkiem T24P24 vs Pbo24PR48 w badaniu *PROVE3*, wyniki były istotne statystycznie. Lecząc od 5 do 9 chorych z HCV-1 telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią (w zależności od schematu), ryzykujemy wystąpienie jednego więcej przypadku biegunki, niż gdyby podawać standardową terapię.

Dane z badań umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia biegunki, której wynik prezentuje poniższy wykres.

Wykres 25. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* oraz *REALIZE*.



U chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią ryzyko wystąpienia biegunki, oszacowane w wyniku metaanalizy, było o 75% większe w porównaniu do grup kontrolnych,

RR = 1,75 (95% CI: 1,25; 2,44). Wynik był statystycznie znamieny ($p = 0,001$). Lecząc 9 chorych telaprewirem w schemacie trójlekowym, zamiast podawać im standardową terapię, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku biegunki, NNH = 9 (95% CI: 6; 20). Do przeprowadzenia metaanalizy, z powodu nieistotnej heterogeniczności danych ($p = 0,7949$), wykorzystano model efektów stałych.

2.6.5.6.3 Wymioty

Dane dotyczące chorych, u których wystąpiły wymioty zamieszczono w próbie klinicznej *REALIZE*. Tabela poniżej zawiera liczby oraz odsetek pacjentów z tym działaniem niepożądanym.

Tabela 69. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	37	14%	Pbo16PR48	132	11	8%	1,67 (0,90; 3,16); NS
	LiPbo4T12PR48	264	31	12%					1,41 (0,75; 2,70); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Wymioty odnotowano u 14%, 12% i 8% chorych, odpowiednio w grupach T12Pbo4PR48, LiPbo4T12PR48 i Pbo16PR48. Obie grupy otrzymujące telaprewir porównane z placebo nie wykazały istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia wymiotów.

2.6.5.6.4 Żylaki odbytu

Dane dotyczące chorych, u których pojawiły się żylaki odbytu zamieszczono w obydwu badaniach (*PROVE3* i *REALIZE*). Poniższa tabela zawiera liczby i odsetki chorych, u których odnotowano powyższe działanie niepożądane. W przypadku istotnych wyników, przedstawiono je pogrubionym drukiem.

Tabela 70. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły żylaki odbytu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	15	13%	Pbo24PR48	114	3	3%	4,96 (1,59; 15,72); NNH = 10 (6; 27)
	T24PR48	113	19	17%					6,39 (2,10; 19,89); NNH = 8 (5; 15)
	T24P24	111	14	13%					4,79 (1,53; 15,29);

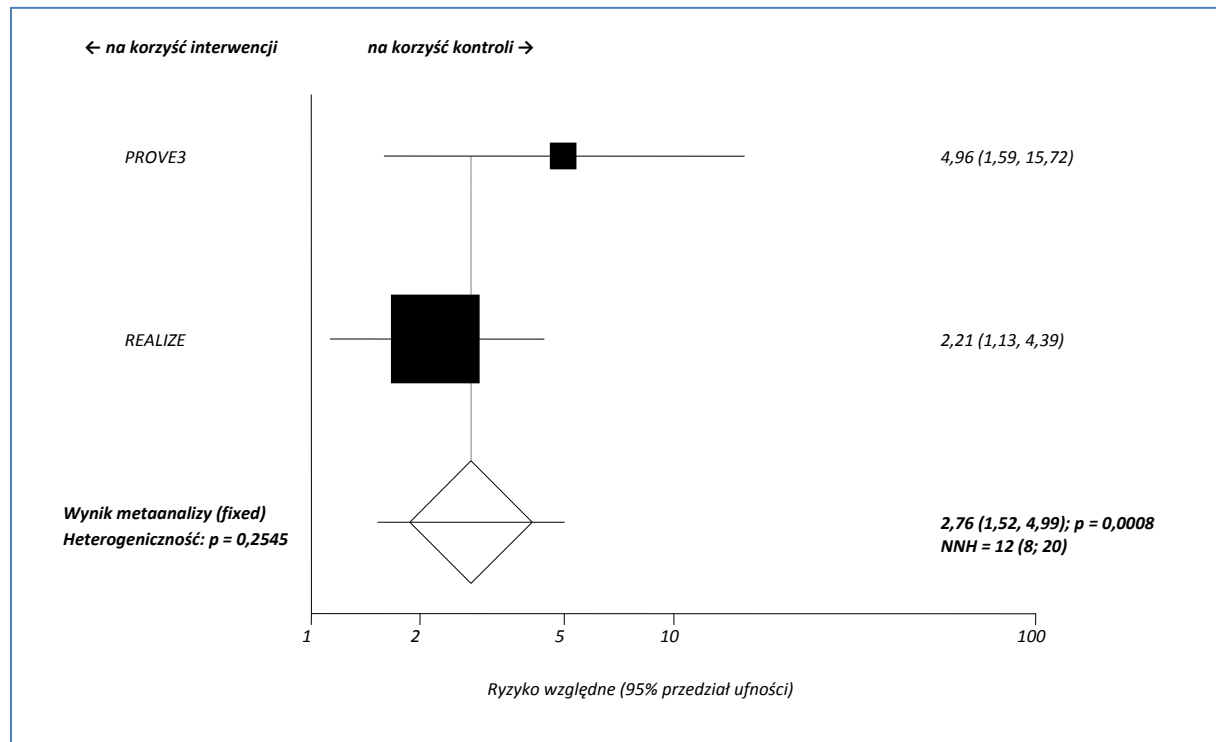
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
									NNH = 11 (6; 30)
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	40	15%	Pbo16PR48	132	9	7%	2,21 (1,13; 4,39); NNH = 13 (8; 66)
	LiPbo4T12PR48	264	32	12%					1,78 (0,90; 3,59); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia żylaków odbytu u chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią było większe niż w przypadku chorych z grup kontrolnych. W badaniu *PROVE3* obliczone ryzyko względne okazało się istotne statystycznie dla wszystkich porównań, natomiast w przypadku próby *REALIZE* znamienny był tylko wynik porównania grupy otrzymującej telaprewir od samego początku (bez okresu wprowadzającego) wobec kontroli. Ogółem w obydwu badaniach w grupach z telaprewirem żylaki odbytu odnotowano u kilkunastu procent pacjentów (12-17%), a w grupach kontrolnych u kilku procent (3% i 7%).

Dane z obydwu badań umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia żylaków odbytu, której wynik zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 26. Metaanaliza ryzyka wystąpienia żylaków odbytu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* oraz *REALIZE*.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia żylaków odbytu było ponad dwukrotnie większe w grupach leczonych telaprewirem, peg-IFN i rybawiryną, w porównaniu do kontroli, RR = 2,76 (95% CI: 1,52; 4,99). Wynik był istotny statystycznie, p = 0,0008. Lecząc 12 chorych z HCV-1 telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną, zamiast podawać standardową terapię, należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku żylaków odbytu. W metaanalizie wykorzystano model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna statystycznie (p = 0,2545).

2.6.5.6.5 Ból brzucha

Informacje na temat częstości bólów brzucha u chorych przedstawiono w badaniu *REALIZE*. W tabeli poniżej zaprezentowano dane liczbowe odnośnie zanotowanych przypadków bólów w obrębie jamy brzusznej.

Tabela 71. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból brzucha; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	43	16%	Pbo16PR48	132	22	17%	0,97 (0,61; 1,55); NS
	LiPbo4T12PR48	264	37	14%					0,84 (0,52; 1,37); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ból brzucha odnotowano u kilkunastu procent chorych w badaniu *REALIZE* (14-17%). Obliczona różnica pomiędzy grupami przyjmującymi telaprewir ,a kontrolą, nie uzyskała poziomu znamienności statystycznej.

2.6.5.7 Zaburzenia układu nerwowego

Do odnotowanych w obydwu badaniach (*PROVE3* i *REALIZE*) zaburzeń układu nerwowego należały bóle i zawroty głowy, ponadto w drugiej próbie klinicznej przedstawiono dane dla zaburzeń smaku. Ta kategoria działań niepożądanych została opisana w rozdziałach poniżej.

2.6.5.7.1 Ból głowy

Ból głowy to jedno z działań niepożądanych, które wystąpiły w badaniach *PROVE3* i *REALIZE*. Tabela poniżej prezentuje dane dotyczące liczby i odsetka chorych, którzy odczuwali ból głowy.

Tabela 72. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

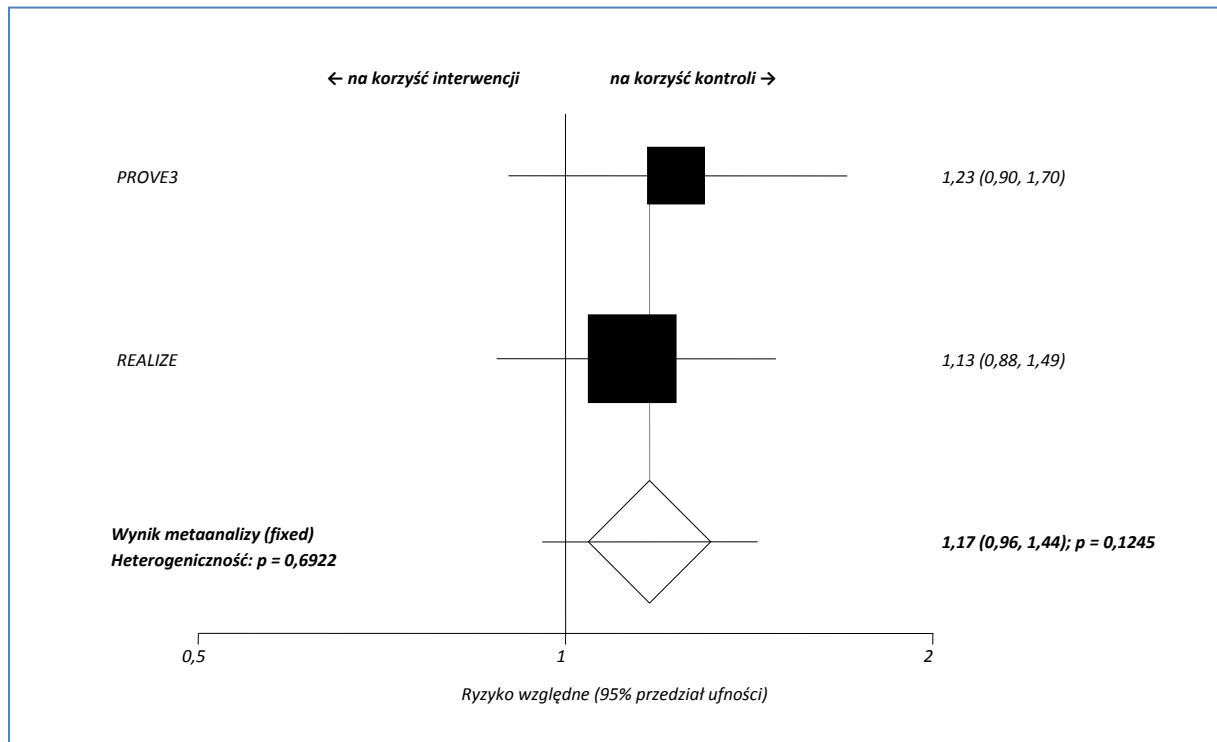
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	51	44%					1,23 (0,90; 1,70); NS
	T24PR48	113	39	35%	Pbo24PR48	114	41	36%	0,96 (0,67; 1,36); NS
	T24P24	111	40	36%					1,00 (0,71; 1,42); NS
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	112	42%	Pbo16PR48	132	49	37%	<u>1,13</u> (0,88; 1,49); NS
	LiPbo4T12PR48	264	109	41%					1,11 (0,86; 1,46); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ból głowy odczuwało około 35% do 44% chorych w obydwu badaniach. Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupach otrzymujących telaprewir, peg-IFN i rybawiryne lub kontrolę bez telaprewiru były zbliżone, żaden z wyników nie był istotny statystycznie.

Na wykresie poniżej przedstawiono wynik metaanalizy wyjściowych danych z badań PROVE3 i REALIZE dotyczących pacjentów odczuwających ból głowy.

Wykres 27. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.



Ryzyko względne, obliczone w wyniku metaanalizy, pomiędzy chorymi otrzymującymi telaprewir, peg-IFN i rybawirynę, w porównaniu do kontroli wyniosło 1,17 (95% CI: 0,96; 1,44), ale wynik nie był istotny statystycznie ($p = 0,1245$). Metaanalizę wykonano z zastosowaniem modelu efektów stałych, ze względu na nieznamienne heterogeniczność danych ($p = 0,6922$).

2.6.5.7.2 Zawroty głowy

Informacje na temat zawrotów głowy przedstawiają dwa analizowane badania (*PROVE3* i *REALIZE*). W tabeli poniżej zaprezentowano dane liczbowe odnośnie zaobserwowanych przypadków tego działania niepożądanego.

Tabela 73. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

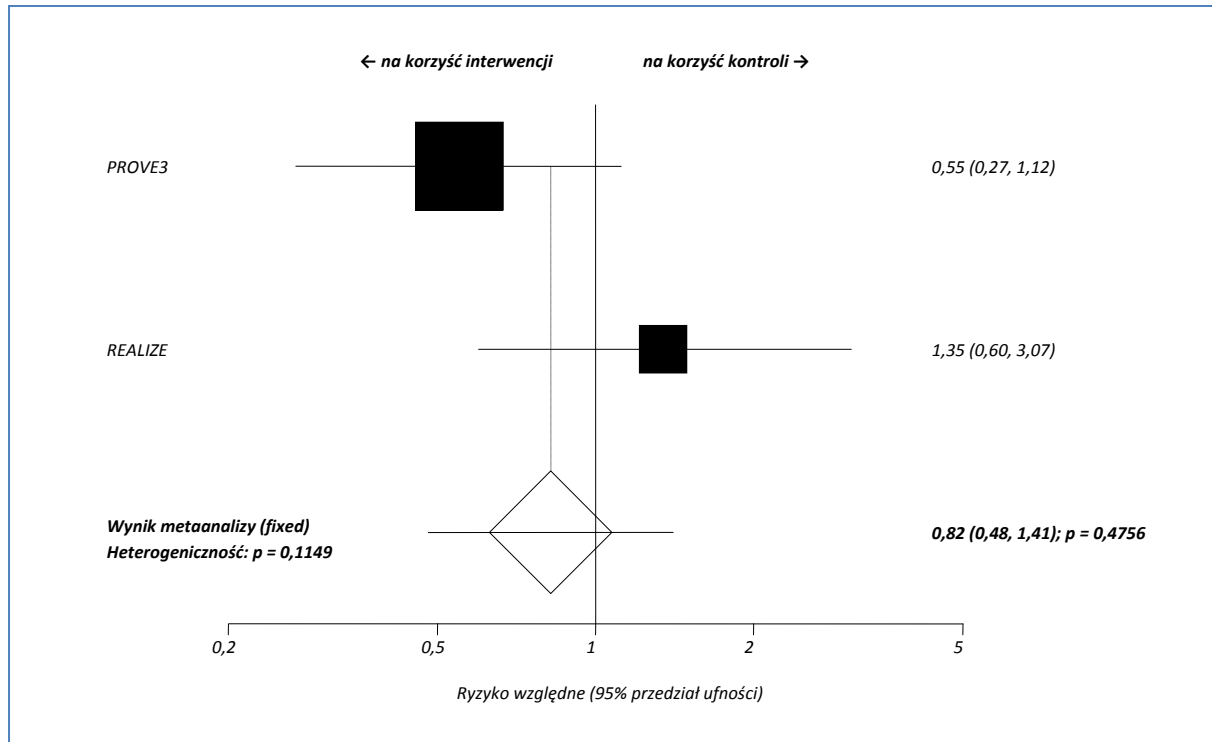
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	10	9%					0,55 (0,27; 1,12); NS
	T24PR48	113	20	18%	Pbo24PR48	114	18	16%	1,12 (0,63; 1,99); NS
	T24P24	111	17	15%					0,97 (0,53; 1,77); NS
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	19	7%	Pbo16PR48	132	7	5%	1,35 (0,60; 3,07); NS
	LiPbo4T12PR48	264	27	10%					1,93 (0,89; 4,26); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Oszacowane ryzyka względne pomiędzy grupami z telaprewirem a grupami kontrolnymi nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, co sugeruje podobne prawdopodobieństwo wystąpienia zawrotów głowy u chorych z analizowanych grup.

Dostępne dane umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia zawrotów głowy u chorych leczonych telaprewirem i standardową terapią w porównaniu do kontroli bez telaprewiru. Otrzymany wynik zamieszczono na poniższym wykresie.

Wykres 28. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.



Oszacowane ryzyko wystąpienia zawrotów głowy było o 18% mniejsze u chorych otrzymujących telaprewir w skojarzeniu ze standardową terapią w porównaniu do chorych leczonych w grupach kontrolnych, RR = 0,82 (95% CI: 0,48; 1,41), jednak wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,4756). Do przeprowadzenia metaanalizy wykorzystano model efektów stałych, z powodu nieistotnej heterogeniczności danych (p = 0,1149).

2.6.5.7.3 Zaburzenia smaku

Dane na temat zaburzenia smaku u chorych podano w badaniu REALIZE. Liczby i odsetki chorych z powyższym działaniem niepożądanym zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 74. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia smaku; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	33	12%	Pbo16PR48	132	8	6%	2,05 (1,00; 4,27); NS
	LiPbo4T12PR48	264	32	12%					2,00 (0,97; 4,18); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zaburzenia smaku wystąpiły u 12% pacjentów w grupach z telaprewirem i 6% chorych z grupy kontrolnej. Obliczone ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było 2-krotnie większe w grupach z telaprewirem, w porównaniu do kontroli, ale wyniki nie były istotne statystycznie.

2.6.5.8 Zaburzenia układów krwiotwórczego i limfotwórczego

Zaburzenia układów krwiotwórczego i limfotwórczego w postaci niedokrwistości odnotowano w obydwu badaniach, natomiast dane dotyczące chorych z neutropenią i leukopenią zamieszczono jedynie w próbie klinicznej *REALIZE*. W kolejnych rozdziałach opisano te działania niepożądane.

2.6.5.8.1 Niedokrwistość

Dane dotyczące powyższego działania niepożądanego przedstawiono w obydwu badaniach (*PROVE3* i *REALIZE*). W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiła niedokrwistość. Pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie wyniki.

Tabela 75. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła niedokrwistość; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	30	26%					3,30 (1,68; 6,61); NNH = 6 (4; 12)
	T24PR48	113	30	27%	Pbo24PR48	114	9	8%	3,36 (1,71; 6,72); NNH = 6 (4; 11)
	T24P24	111	9	8%					1,03 (0,43; 2,43); NS
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	79	30%	Pbo16PR48	132	20	15%	1,96 (1,28; 3,07); NNH = 7 (5; 18)
	LiPbo4T12PR48	264	94	36%					2,35 (1,55; 3,65); NNH = 5 (4; 9)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych z niedokrwistością był co najmniej dwa razy większy w grupach otrzymujących telaprewir w porównaniu do kontroli. W badaniu *PROVE3* wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania niedokrwistości pomiędzy grupami T12Pbo12PR24 i T24PR48 a kontrolą, odpowiednio RR = 3,30 (95% CI: 1,68; 6,61), NNH = 6 (95% CI: 4; 12) i RR = 3,36 (95% CI: 1,71; 6,72), NNH = 6 (95% CI: 4; 11). Natomiast w przypadku porównania grupy bez rybawiryny (T24P24) z kontrolą różnice nie były statystycznie znamienne. W próbie *REALIZE* obydwa porównania, T12Pbo4PR48 i LiPbo4T12PR48 vs Pbo16PR48, wskazywały na istotnie większe ryzyko wystąpienia niedokrwistości u

chorych otrzymujących telaprewir oprócz standardowej terapii, odpowiednio RR = 1,96 (95% CI: 1,28; 3,07), NNH = 7 (95% CI: 5; 18) i RR = 2,35 (95% CI: 1,55; 3,65), NNH = 5 (95% CI: 4; 9).

W odnalezionym doniesieniu konferencyjnym *McHutchison 2009a* (badanie *PROVE3*) przedstawiono informacje na temat częstości występowania ciężkiej niedokrwistości (stopnia 3.) – dane te zestawiono w tabeli poniżej, istotne statystycznie wyniki oceny różnic pomiędzy grupami wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 76. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła niedokrwistość o 3. stopniu nasilenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3 (dane z doniesienia McHutchison 2009a)

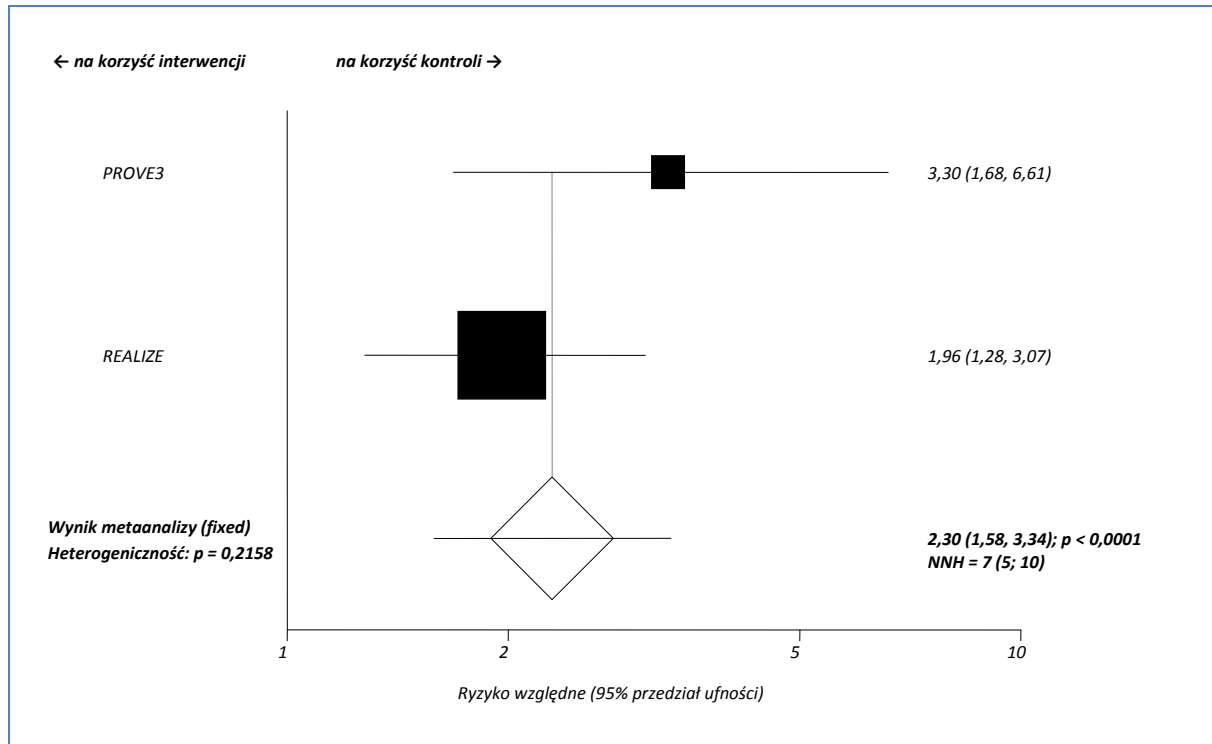
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i> (<i>McHutchison 2009a</i>)	T12Pbo12PR24	115	0	0%					0,33 (0,03; 3,98); NS
	T24PR48	113	7*	6%	Pbo24PR48	114	1*	1%	7,06 (1,16; 43,68); NNH = 19 (9; 152)
	T24P24	111	1*	1%					1,03 (0,11; 9,77); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W doniesieniu konferencyjnym *McHutchison 2009a* zaznaczono, że niedokrwistość ciężkiego stopnia (stopień 3.) zaobserwowano u 0%, 6%, 1% oraz 1% odpowiednio u chorych z grup T12Pbo12PR24, T24PR48, T24P24 oraz Pbo24PR48. W przypadku porównania grupy T24PR48 z kontrolą wyniki okazały się znamienne statystycznie, wskazując na większe ryzyko wystąpienia niedokrwistości w stopniu ciężkim w grupie otrzymującej schemat leczenia z telaprewirem: RR = 7,06 (95% CI: 1,16; 43,68); NNH = 19 (95% CI: 9; 152).

Poniżej, na wykresie, przedstawiono wynik metaanalizy wyjściowych danych dotyczących chorych z niedokrwistością.

Wykres 29. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niedokrwistości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.



Ryzyko wystąpienia niedokrwistości okazało się znacząco większe ($p < 0,0001$) w grupach otrzymujących telaprewir, peg-IFN i rybawirynę, w porównaniu do kontroli bez telaprewiru, RR = 2,30 (95% CI: 1,58, 3,34). Lecząc siedmiu chorych z HCV-1 telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią zamiast zastosowania jedynie standardowej terapii, należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku niedokrwistości, NNH = 7 (95% CI: 5; 10). Ze względu na nieznamienne heterogenicznosc danych, do przeprowadzenia metaanalizy wykorzystano model efektów stałych ($p = 0,2158$).

2.6.5.8.2 Neutropenia

Dane dotyczące chorych z neutropenią, którą odnotowano w badaniu REALIZE, zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 77. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła neutropenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	38	14%	Pbo16PR48	132	14	11%	1,35 (0,77; 2,40); NS
	LiPbo4T12PR48	264	35	13%					1,25 (0,71; 2,24); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Neutropenia wystąpiła u 11% do 14% chorych w zależności od grupy. Obliczone ryzyka względne wystąpienia neutropenii w grupach z telaprewirem w porównaniu do kontroli nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

2.6.5.8.3 Leukopenia

Informacje dotyczące częstości występowania leukopenii u chorych zamieszczono w badaniu *REALIZE*. Dane na temat leukopenii, w postaci liczby oraz odsetka pacjentów, u których ją odnotowano, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła leukopenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	27	10%	Pbo16PR48	132	11	8%	<u>1,22</u> (0,64; 2,37); NS
	LiPbo4T12PR48	264	20	8%					0,91 (0,46; 1,83); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Leukopenię stwierdzono u 8-10% chorych. Powyższe dane umożliwiły obliczenie ryzyka względnego wystąpienia leukopenii u chorych z grup otrzymujących telaprewir w porównaniu z kontrolą, uzyskane wyniki nie były statystycznie znamienne.

2.6.5.9 Zaburzenia psychiatryczne

W obydwu badaniach, *PROVE3* i *REALIZE*, spośród zaburzeń psychiatrycznych u pacjentów stwierdzano bezsenność oraz depresję. Rozdziały poniżej zawierają opisy tych działań niepożądanych.

2.6.5.9.1 Bezsenność

W badaniach *PROVE3* i *REALIZE* przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych, u których odnotowano bezsenność – informacje na ten temat umieszczono w poniższej tabeli. Wyniki znamienne statystycznie wyróżniono pogrubionym drukiem.

Tabela 79. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

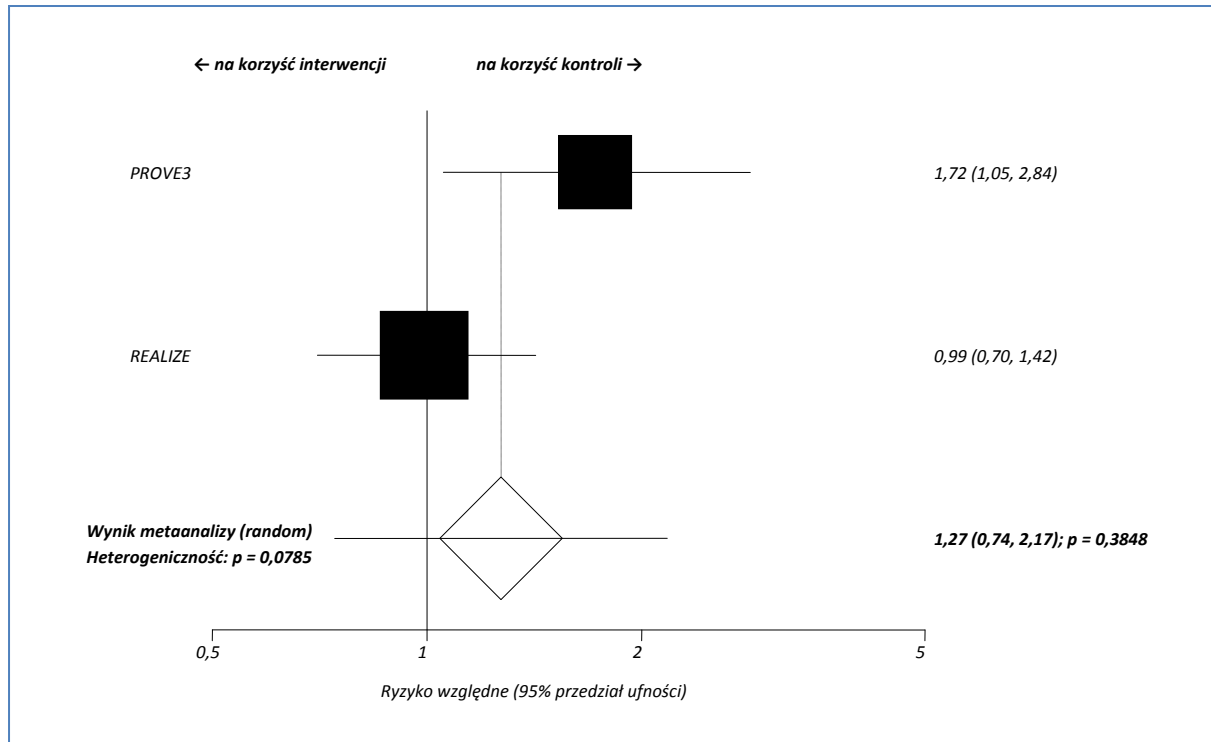
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	33	29%					1,72 (1,05; 2,84); NNH = 9 (5; 86)
	T24PR48	113	30	27%	Pbo24PR48	114	19	17%	1,59 (0,96; 2,66); NS
	T24P24	111	20	18%					1,08 (0,62; 1,90); NS
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	68	26%					<u>0,99</u> <u>(0,70; 1,42); NS</u>
	LiPbo4T12PR48	264	84	32%	Pbo16PR48	132	34	26%	1,24 (0,89; 1,75); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Jedynie istotne statystycznie ryzyko względne wystąpienia bezsenności wykazano dla porównania grupy T12Pbo12PR24 z kontrolą (badanie PROVE3), które wyniosło 1,72 (95% CI: 1,05; 2,84). Lecząc dziewięciu chorych telaprewirem wg schematu przyjętego w tej grupie, zamiast podawać im standardową terapię, należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku bezsenności, NNH = 9 (95% CI: 5; 86). Pozostałe porównania nie uzyskały znamienych wyników.

Poniżej na wykresie zaprezentowano wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia bezsenności, przeprowadzonej na podstawie wyjściowych danych z badań PROVE3 i REALIZE.

Wykres 30. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.



Ryzyko względne wystąpienia bezsenności było o 27% większe w grupach leczonych telaprewirem i standardową terapią, niż w grupach kontrolnych, RR = 1,27 (95% CI: 0,74; 2,17), jednak wynik ten nie był statystycznie znamieny (p = 0,3848). Z uwagi na istotną heterogeniczność danych (p = 0,0785), do przeprowadzenia metaanalizy posłużono się modelem efektów losowych.

2.6.5.9.2 Depresja

W opisywanych próbach klinicznych (PROVE3 i REALIZE) przedstawiono dane pochodzące od pacjentów, u których wystąpiła depresja. Liczby i odsetki chorych z tym działaniem niepożądanym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 80. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła depresja; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	13	11%	Pbo24PR48	114	19	17%	0,68 (0,35; 1,29); NS
	T24PR48	113	17	15%					0,90 (0,50; 1,63); NS
	T24P24	111	13	12%					0,70 (0,37; 1,33); NS

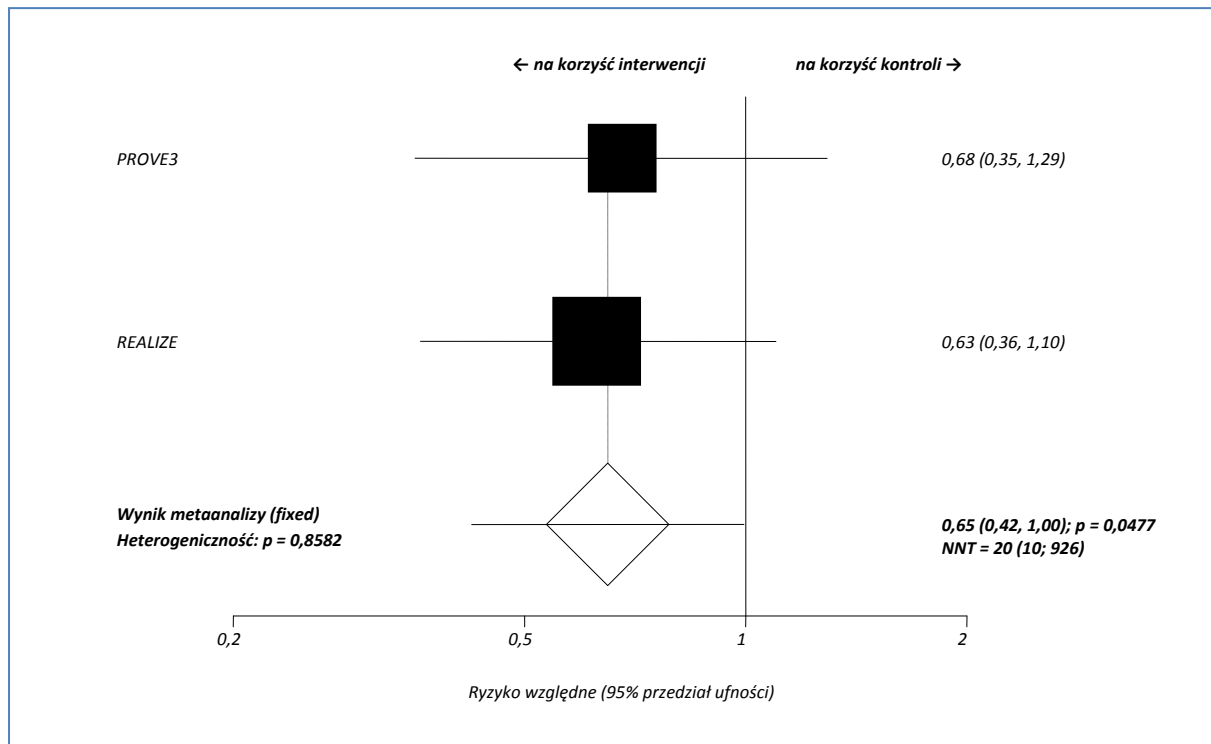
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	24	9%	Pbo16PR48	132	19	14%	0,63 (0,36; 1,10); NS
	LiPbo4T12PR48	264	35	13%					0,92 (0,56; 1,55); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Depresję odnotowano u 9-17% chorych w poszczególnych grupach obydwu badań. W tych próbach klinicznych ryzyko wystąpienia depresji było mniejsze w grupach z telaprewirem, w porównaniu do kontroli bez tego leku, jednak żaden z wyników nie był istotny statystycznie.

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy danych pochodzących od pacjentów, u których odnotowano depresję.

Wykres 31. Metaanaliza ryzyka wystąpienia depresji; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.



Przeprowadzona metaanaliza danych wykazała, że ryzyko wystąpienia depresji jest o 35% mniejsze u chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią, w porównaniu do kontroli, RR = 0,65 (95% CI: 0,42; 1,00). Uzyskany wynik był bliski granicy istotności statystycznej, p = 0,0477. Współczynnik NNT wyniósł 20 (95% CI: 10; 926), co oznacza, że lecząc 20 chorych z HCV-1 telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią zamiast standardowej terapii unikniemy jednego dodat-

kowego przypadku wystąpienia depresji. W metaanalizie posłużono się modelem efektów stałych, ze względu na nieznamiennej heterogeniczność danych ($p = 0,8582$).

2.6.5.10 Zaburzenia układu oddechowego

W obydwu badaniach przedstawiono dane dotyczące chorych, u których wystąpiły zaburzenia układu oddechowego, do których zaliczano obecność kaszlu. W badaniu *REALIZE* przedstawiono także dane pochodzące od chorych, którzy odczuwali duszności. W kolejnych rozdziałach przedstawiono opisy takich działań niepożądanych.

2.6.5.10.1 Kaszel

Dane dotyczące chorych, u których odnotowano kaszel przedstawiono w badaniach *PROVE3* i *REALIZE*. Informację o liczbie i odsetku chorych, u których w trakcie leczenia wystąpiło to działanie niepożądane zamieszczono w tabeli poniżej. Znamienne wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 81. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił kaszel; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

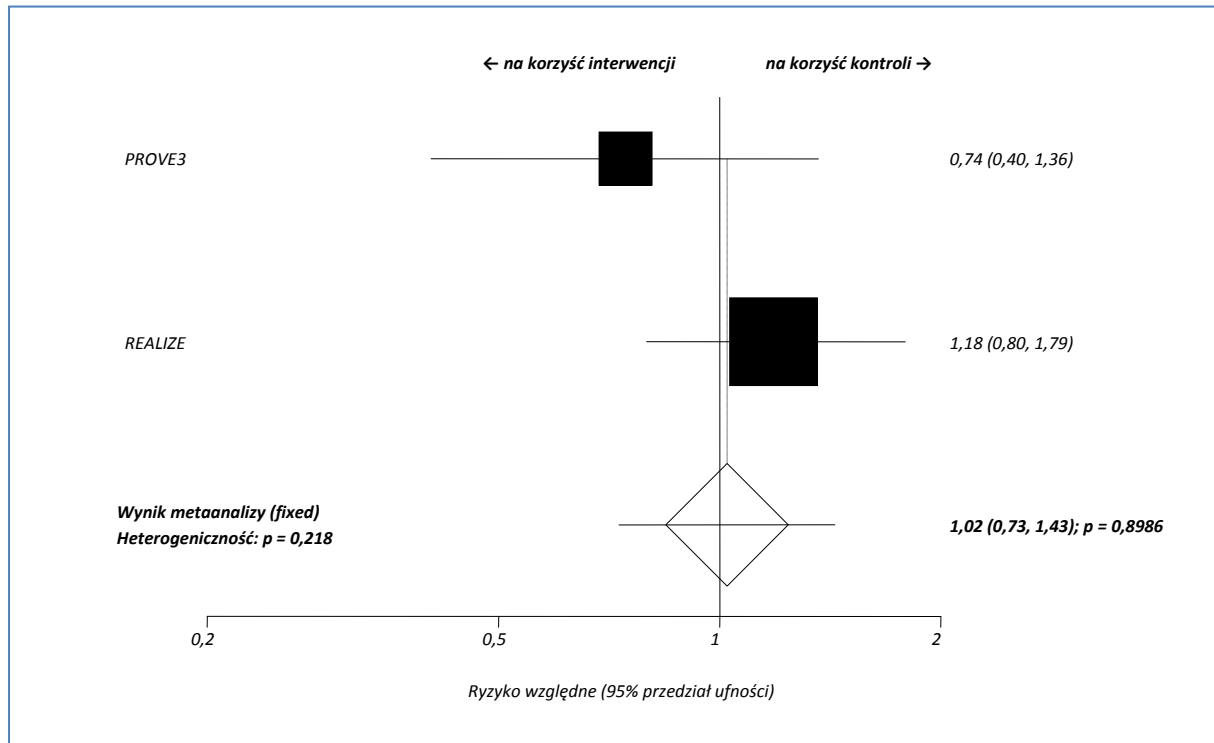
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	15	13%	Pbo24PR48	114	20	18%	0,74 (0,40; 1,36); NS
	T24PR48	113	22	19%					1,11 (0,65; 1,91); NS
	T24P24	111	9	8%					0,46 (0,22; 0,95); NNT = 11 (6; 145)
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	62	23%	Pbo16PR48	132	26	20%	<u>1,18</u> <u>(0,80; 1,79); NS</u>
	LiPbo4T12PR48	264	66	25%					1,27 (0,86; 1,91); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W próbie klinicznej *PROVE3* kaszel obserwowano u 13%, 19%, 8% i 18% chorych odpowiednio w grupach T12Pbo12PR24, T24PR48, T24P24 i Pbo24PR48, a w badaniu *REALIZE* to działanie niepożądane wystąpiło u 20-25% pacjentów w poszczególnych grupach. Jedyne istotne statystycznie różnice w częstości występowania kaszlu uzyskano dla porównania grupy T24P24 z grupą kontrolną w badaniu *PROVE3*, obliczone ryzyko było mniejsze o 56% w grupie z telaprewirem i RR wyniosło 0,46 (95% CI: 0,22; 0,95). Lecząc 11 chorych telaprewirem i peg-IFN (bez rybawiryiny) zamiast terapii standardowej, unikniemy jednego dodatkowego przypadku kaszlu, NNT = 11 (95% CI: 6; 145).

Dane z obydwu badań umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia kaszlu w grupach otrzymujących telaprewir, peg-IFN i rybawirynę w porównaniu do kontroli bez telaprewiru.

Wykres 32. Metaanaliza ryzyka wystąpienia kaszlu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia kaszlu u chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią wobec kontroli bez telaprewiru wyniosło 1,02 (95% CI: 0,73; 1,43), ale nie było statystycznie istotne ($p = 0,8986$). W metaanalizie wykorzystano model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna statystycznie ($p = 0,218$).

2.6.5.10.2 Duszność

Wyniki oceny powyższego działania niepożądanego przedstawiono w badaniu REALIZE. Tabela poniżej zawiera dane na temat duszności, w postaci liczby oraz odsetka pacjentów, u których ją odnotowano.

Tabela 82. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła duszność; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	32	12%	Pbo16PR48	132	17	13%	0,93 (0,55; 1,62); NS
	LiPbo4T12PR48	264	50	19%					1,47 (0,90; 2,45); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

Duszność wystąpiła u podobnego odsetka chorych (12-19%) we wszystkich grupach badania REALIZE. Obliczone ryzyka względne wystąpienia duszności pomiędzy grupami z telaprewirem a kontrolą nie osiągnęły poziomu znamienności statystycznej, co świadczy o zbliżonym prawdopodobieństwie wystąpienia powyższych zaburzeń w analizowanych grupach.

2.6.5.11 Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej

Bóle mięśni oraz stawów były działaniami niepożądanymi należącymi do kategorii zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego, które opisano w badaniach PROVE3 i REALIZE. W poniższych rozdziałach przedstawiono analizy dotyczące tych działań niepożądanych.

2.6.5.11.1 Ból mięśni

Powyższy punkt końcowy uwzględniono w ocenie bezpieczeństwa prób PROVE3 i REALIZE. Dane uzyskane z badań zestawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 83. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły bóle mięśni; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

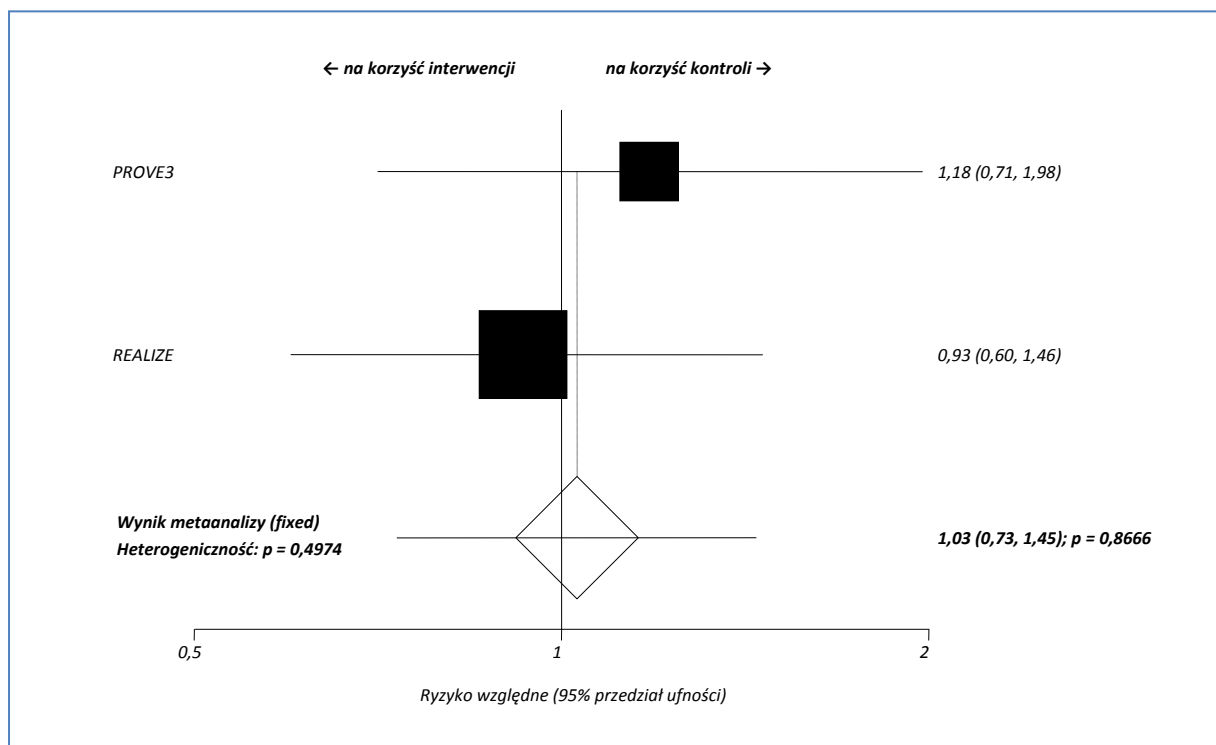
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	25	22%	Pbo24PR48	114	21	18%	1,18 (0,71; 1,98); NS
	T24PR48	113	16	14%					0,77 (0,43; 1,38); NS
	T24P24	111	19	17%					0,93 (0,53; 1,62); NS
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	45	17%	Pbo16PR48	132	24	18%	0,93 (0,60; 1,46); NS
	LiPbo4T12PR48	264	42	16%					0,88 (0,56; 1,38); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

Ból mięśni odczuwało 14-22% pacjentów w poszczególnych grupach obydwu badań. Dla żadnego porównania (grupa z telaprewirem vs kontrola bez tego leku) obliczone ryzyko względne nie było istotne statystycznie.

Poniżej na wykresie przedstawiono wynik metaanalizy wyjściowych danych dotyczących porównania częstości bólów mięśni u chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią z kontrolą otrzymującą wyłącznie standardową terapię.

Wykres 33. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólów mięśni; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.



Ryzyko względne wystąpienia bólu mięśni wyniosło 1,03 (95% CI: 0,73; 1,45) dla porównania grup otrzymujących telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia. Uzyskany wynik metaanalizy nie był istotny statystycznie ($p = 0,8666$). Z uwagi na nieznamienne heterogeniczność danych ($p = 0,4974$), metaanaliza była przeprowadzona na podstawie modelu efektów stałych.

2.6.5.11.2 Ból stawów

Ból stawów był działaniem niepożądanym, dla którego dane przedstawiono w badaniach PROVE3 i REALIZE. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, którzy doświadczyli bólu stawów umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 84. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły bóle stawów; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

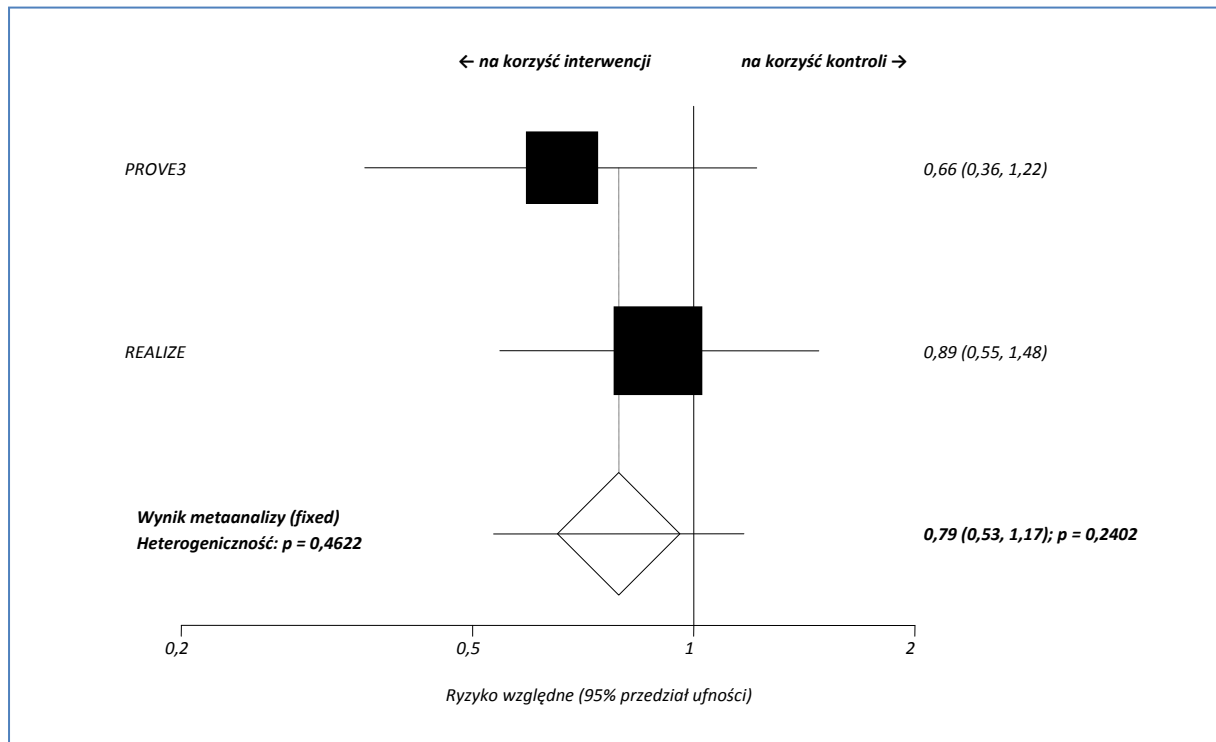
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	14	12%					0,66 (0,36; 1,22); NS
	T24PR48	113	22	19%	Pbo24PR48	114	21	18%	1,06 (0,62; 1,80); NS
	T24P24	111	15	14%					0,73 (0,40; 1,33); NS
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	36	14%	Pbo16PR48	132	20	15%	0,89 (0,55; 1,48); NS
	LiPbo4T12PR48	264	31	12%					0,78 (0,46; 1,31); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ból stawów odczuwało około 12-19% chorych w obydwu badaniach. Oszacowane ryzyko jego wystąpienia było zbliżone w grupach otrzymujących telaprewir w porównaniu do grup kontrolnych, wyniki nie były istotne statystycznie.

Dane z badań PROVE3 i REALIZE umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia bólu stawów, której wynik zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 34. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 oraz REALIZE.



Ryzyko wystąpienia bólu stawów było o 21% mniejsze u chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią, w porównaniu do standardowej terapii, RR = 0,79 (95% CI: 0,53; 1,17), ale wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,2402). W metaanalizie wykorzystano model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była statystycznie znamienne (p = 0,4622).

2.6.5.12 Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe

Dane dotyczące zaburzeń metabolicznych i żywieniowych (takich jak jadłowstręt) przedstawiono jedynie w próbie klinicznej *REALIZE*.

2.6.5.12.1 Jadłowstręt

Dane z badania *REALIZE* dotyczące liczby i odsetka chorych z jadłowstrętem zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 85. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił jadłowstręt; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	34	13%	Pbo16PR48	132	19	14%	0,89 (0,53; 1,50); NS
	LiPbo4T12PR48	264	36	14%					0,95 (0,57; 1,59); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Jadłowstręt stwierdzono u 13-14% chorych w poszczególnych grupach w badaniu *REALIZE*. Obliczone ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego było mniejsze dla grup otrzymujących telaprewir w porównaniu z grupą kontrolną, jednak wyniki te nie były statystycznie znamienne.

2.6.5.13 Zakażenia

Informacje na temat pacjentów, u których w trakcie leczenia doszło do zakażenia, przedstawiono w próbie *REALIZE*. Dane dotyczące liczby i odsetka chorych, u których odnotowano takie działania niepożądane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 86. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	99	37%	Pbo16PR48	132	47	36%	<u>1,05</u> (0,80; 1,39); NS
	LiPbo4T12PR48	264	100	38%					1,06 (0,81; 1,41); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W trakcie badania REALIZE u 36-38% chorych doszło do zakażenia. Ryzyko względne wystąpienia zakażenia u chorych z grup z telaprewirem w porównaniu do kontroli było zbliżone, wyniki nie były istotne statystycznie.

2.6.5.14 Choroby oczu

Dane dotyczące pacjentów z chorobami oczu przedstawiono w badaniu REALIZE. W poniższej tabeli zamieszczono liczby i odsetki chorych, u których stwierdzono takie działania niepożądane.

Tabela 87. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły choroby oczu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	49	18%	Pbo16PR48	132	21	16%	<u>1,16</u> (0,73; 1,85); NS
	LiPbo4T12PR48	264	49	19%					1,17 (0,74; 1,87); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W grupach badania REALIZE choroby oczu stwierdzono u 16-19% pacjentów. Ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych było nieznacznie większe w grupach z telaprewirem i standardową terapią, w porównaniu do kontroli, jednak wyniki nie były statystycznie znamienne.

2.6.6 Opis metodyki włączonych badań – badania bez randomizacji

Zarówno badanie *Hayashi 2011*, jak i *Muir 2011*, były prospektywnymi próbami obserwacyjnymi bez grupy kontrolnej, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo telaprewiru skojarzonego z peg-IFN α i rybawiryną w populacji chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia.

W pierwszym badaniu wyróżniono podgrupy chorych z przewlekłym WZW C z nawrotem wirerii lub bez odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie, u których nie wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna. Pacjenci ci pochodzili z dwóch badań III fazy NCT00780910 oraz NCT00781274, których wyników jeszcze nie opublikowano. Z kolei w drugiej próbie wydzielono podgrupy chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie, przełomem wirusologicznym oraz nawrotem wirerii. W badaniu tym włączeni byli chorzy uczestniczący w badaniach *PROVE1*, *PROVE2* i *PROVE3*, którzy należeli do grup kontrolnych (placebo w połączeniu z peg-IFN i rybawiryną). W badaniu zaznaczono, że celem próby nie było porównanie grup zdefiniowanych wcześniejszym rodzajem odpowiedzi na leczenie, ani różną długością zastosowanej w badaniu terapii, lecz udostępnienie możliwości leczenia telaprewirem pacjentom, którzy nie osiągnęli trwałej odpowiedzi wirusologicznej po terapii stosowanej w grupach kontrolnych wcześniejszych badań RCT.

W obu analizowanych badaniach próbach punktem końcowym była ocena skuteczności terapii na podstawie odsetka pacjentów, u których wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *sustained virologic response*). Została ona zdefiniowana jako niewykrywalne stężenie RNA HCV w osoczu po upływie 24 tygodni od momentu przyjęcia ostatniej dawki leków.

Okres badania *Hayashi 2011* obejmował 24 tygodnie leczenia i następnie 24 tygodnie obserwacji. Badanie zostało przeprowadzone w 17 ośrodkach w Japonii. Z kolei badanie *Muir 2011* zakładało 24 lub 48 tygodni leczenia, a następnie 48 tygodni obserwacji. Uczestniczyło w nim 28 ośrodków badawczych znajdujących się w Stanach Zjednoczonych, Puerto Rico, Kanadzie, Francji, Niemczech, Austrii lub Wielkiej Brytanii.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowy opis metodyki badań *Hayashi 2011* i *Muir 2011*.

Tabela 88. Charakterystyka metodyki badań obserwacyjnych włączonych do oceny efektywności klinicznej telaprewiru, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania Hayashi 2011 i Muir 2011.

Badanie	RCT	Zaśle- pienie	Okres obserwacji	Grupa kon- trolna	Ocena wiary- godności	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
Hayashi 2011	Nie	Brak	24 tygodnie le- czenia + 24 tygodnie ob- serwacji	brak*	nd.	IVC	17	bd.
Muir 2011	Nie	Brak	24 lub 48 tygodni leczenia + 48 tygodni ob- serwacji	brak**	nd.	IVC	28	Vertex Phar- maceuticals Inc. i Tibotec

* w badaniu wyróżniono 2 podgrupy chorych: z nawrotem wiremii oraz bez odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie, u których nie wystąpiła trwała odpowiedź wirusowa;

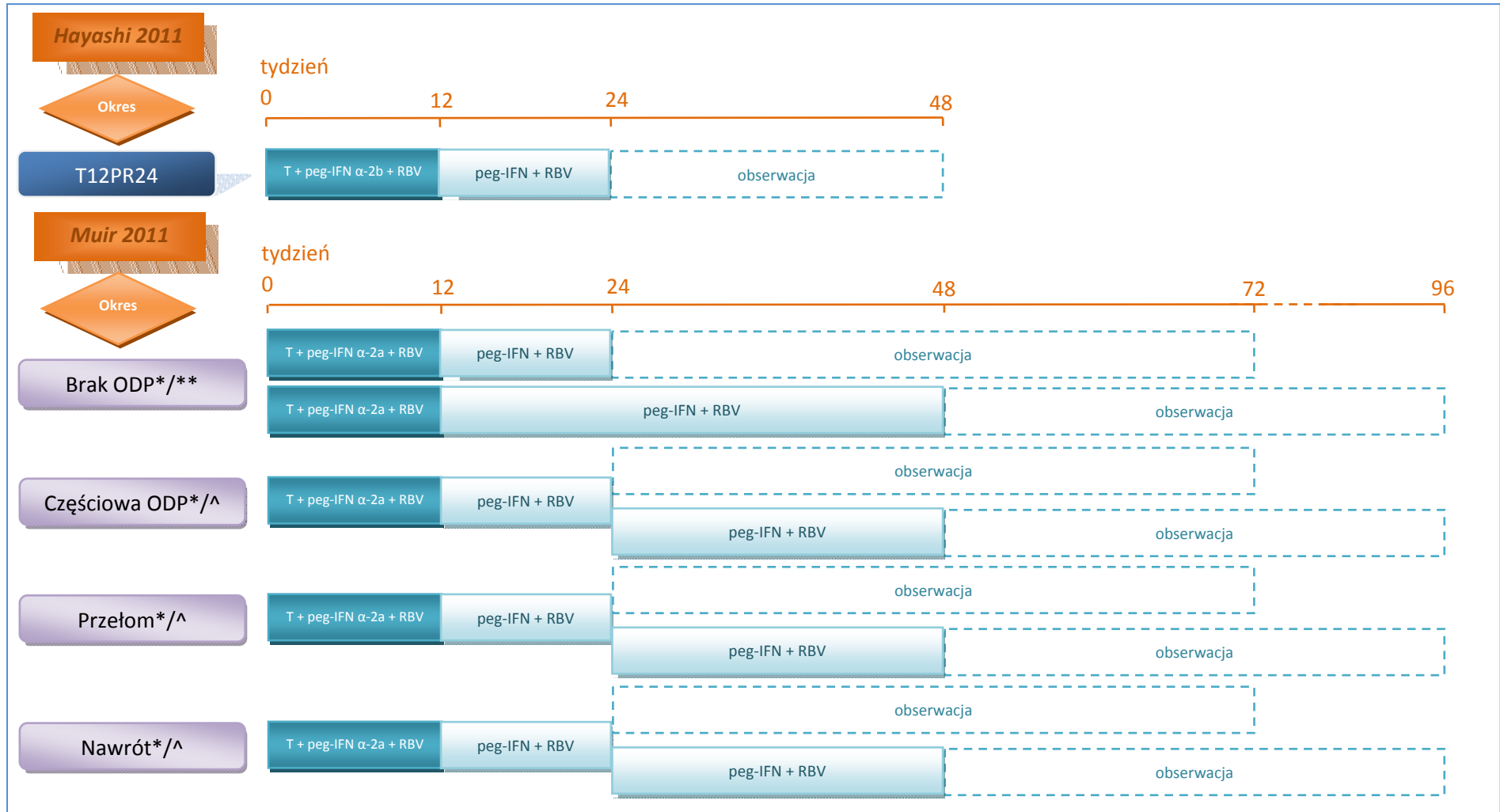
** w badaniu wydzielono podgrupy chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie, przełomem wirusologicznym oraz nawrotem wiremii.

Obydwa badania były próbami klinicznymi bez grupy kontrolnej. W badaniu *Hayashi 2011* wyróżniono natomiast dwie podgrupy chorych – pacjentów z nawrotem wiremii, tzn. takich, którzy byli wcześniej leczeni i mieli niewykrywalne stężenie RNA HCV podczas terapii interferonem lub peg-interferonem (włączając schemat skojarzenia z rybawiryną), ale nie uzyskali SVR oraz chorych bez odpowiedzi na leczenie, czyli takich, którzy byli wcześniej leczeni z powodu WZW C i nie uzyskali niewykrywalnego stężenia RNA HCV w czasie więcej niż 24 tygodni leczenia interferonem lub peg-interferonem (włączając schemat skojarzenia z rybawiryną). Również w badaniu *Muir 2011* podgrupy zostały wyróżnione na podstawie rodzaju odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (prowadzone w ramach badań RCT). Wyróżniono następujące podgrupy pacjentów: brak odpowiedzi na leczenie (definiowana jako redukcja RNA HCV w 4. tygodniu mniejsza niż $1 \log_{10}$ lub w 12. tygodniu mniejsza niż $2 \log_{10}$, podczas badania RCT – jest to definicja zgodna z definicją podaną w rekomendacjach polskiej grupy ekspertów HCV [*Halota 2011*], poszerzona o ocenę redukcji RNA HCV w 4. tygodniu leczenia), częściowa odpowiedź na leczenie (redukcja stężenia RNA HCV w 12. tygodniu większa niż $2 \log_{10}$, ale wykrywalne stężenie RNA HCV w 24. tygodniu badania RCT), przełom wirusologiczny (wykrywalne stężenie RNA HCV, poprzedzone okresem leczenia z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w badaniu RCT) oraz nawrót wiremii (niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu okresu leczenia, ale wykrywalne podczas 24 tygodni od momentu jego zakończenia w badaniu RCT).

Okres leczenia w próbie *Hayashi 2011* składał się z 12 tygodni terapii trójlekowej (telaprewir, peg-IFN α -2b i rybawiryna) i 12 tygodni leczenia peg-IFN α -2b i rybawiryną (P12PR24). Później następował 24-tygodniowy okres obserwacji. W badaniu *Muir 2011* w pierwotnym protokole badania określono, że włączeni chorzy będą otrzymywali 12-tygodniową terapię trójlekową (telaprewir, peg-IFN α -2a i rybawiryną), po której następowała 12-tygodniowa terapia peg-IFN α -2a i rybawiryną. Jednak dane

z badania *PROVE3* oraz wstępne dane z analizowanej próby spowodowały zmianę protokołu – pacjenci otrzymywali leczenie zgodne z ich odpowiedzią na leczenie w badaniu głównym. Chorzy z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, otrzymywali telaprewir, peg-IFN α -2a i rybawirynę przez okres 12 tygodni, a następnie sam peg-IFN α -2a i rybawirynę przez kolejne 36 tygodni. Pacjentom wykazującym częściową odpowiedź na leczenie, przełom wirusologiczny lub nawrót wirerii w badaniach głównych podawano przez okres 12 tygodni telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną, a następnie, w zależności od tego czy osiągnęli oni poszerzoną szybką odpowiedź wirusologiczną (eRVR, z ang. *extended rapid virologic response*; definiowaną jako niewykrywalne RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu leczenia), czy takiej odpowiedzi nie wykazywali, stosowano u nich odpowiednio 12 lub 36 tygodni leczenia peg-IFN α -2a i rybawiryną. Zanim nastąpiła zmiana protokołu, 18 chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie ukończyło 24-tygodniowy pierwotny schemat leczenia. Ponadto 6 pacjentów odmówiło przyjęcia terapii wydłużonej. Spowodowało to powstanie 2 podgrup wśród chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie: 24 pacjentów otrzymało pierwotny schemat leczenia, a u 27 zastosowano zmieniony protokół interwencji. Na poniższym wykresie przedstawiono schemat interwencji zastosowanych we włączonych badaniach.

Wykres 35. Schemat podawania interwencji; badania Hayashi 2011 i Muir 2011.



* w badaniu wydzielono podgrupy chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie, przełomem wirusologicznym oraz nawrotem wiremii;
 ** część chorych (27) otrzymała 24-tygodniowy pierwotny schemat terapii, a pozostali (27) zmieniony protokół interwencji w postaci 48-tygodniowego schematu leczenia;
 ^ chorzy z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu leczenia otrzymywali peg-IFN α-2a i rybawirynę do 24. tygodnia badania, pozostali do 48. tygodnia badania;
 T telaprewir; RBV rybawiryna.

W obu badaniach podano informacje na temat przepływu chorych. Spośród 168 chorych poddanych skryningowi w próbie *Hayashi 2011* do badania włączono 141 pacjentów (84%; w tym 109 chorych z nawrotem, a 32 pacjentów z grupy bez odpowiedzi na wcześniejszą terapię), którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę telaprewiru. W badaniu *Muir 2011*, spośród 117 chorych włączonych do próby, 89 pacjentów (76%) wyraziło zgodę na zmienioną formę schematu leczenia. Krótszy schemat terapii zastosowano w przypadku 81 pacjentów (69%), dłuższy u 34 chorych (29%), a 2 pacjentów (2%) zakończyło terapię przed 12. tygodniem badania z powodu działań niepożądanych. Pełny okres leczenia ukończyło 79 pacjentów (68%). Głównymi przyczynami przedwczesnego zakończenia terapii były: spełnienie kryteriów *stopping rules* (22%) i działania niepożądane (9%).

W obu badaniach zdefiniowano także kryteria przedwczesnego zakończenia leczenia tzw. *stopping rules*. Szczegółowe informacje podano w poniższej tabeli.

Tabela 89. Kryteria wcześniejszego przerwania leczenia (z ang. *stopping rules*); badania *Hayashi 2011* i *Muir 2011*.

Kryterium	<i>Hayashi 2011</i>	<i>Muir 2011</i>
1	stwierdzenie stężenia hemoglobiny < 8,5 g/dl, liczbę leukocytów < 1000/mm ³ , neutrofilów < 500/mm ³ lub płytek krwi < 5 × 10 ⁴ /mm ³	stwierdzenie przełomu wirusologicznego definiowanego jako wzrost powyżej 1 log ₁₀ w porównaniu z wartością nadir lub RNA HCV > 100 IU/ml u chorego z niewykrywalnym stężeniem w poprzednich pomiarach
2	2 razy z rzędu stwierdzenie: (i) wzrostu stężenia RNA HCV w odniesieniu do najniższej obserwowanej wartości (nadir) większego niż 2 log ₁₀ IU/ml i (ii) kiedy stężenie RNA HCV przekroczyło wartość 2 log ₁₀ IU/ml po tym, jak potwierdzono jego spadek poniżej 1,2 log ₁₀ IU/ml	<p>sytuacje, gdy kontynuacja leczenia nie prowadziła do uzyskania odpowiedzi (<u>według początkowego protokołu</u>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie RNA HCV w osoczu krwi > 25 IU/ml w 4. tygodniu lub zmniejszenie stężenia w 12. tygodniu terapii poniżej niż 2 log₁₀ w porównaniu do wartości wyjściowej
3	stwierdzenie, że stężenie RNA HCV w 13. tygodniu leczenia leku nie obniżyło się o > 2 log ₁₀ IU/ml w odniesieniu do wartości wyjściowej	<p>sytuacje, gdy kontynuacja leczenia nie prowadziła do uzyskania odpowiedzi (<u>po zmianie protokołu</u>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w 4. tygodniu leczenia stężenie RNA HCV większe niż 100 IU/ml • w 4. tygodniu stężenie RNA HCV w zakresie 25-100 IU/ml, a powtórny pomiar w ciągu 4 tygodni wykazał wartość większą niż 100 IU/ml • w 12. tygodniu terapii stężenie RNA HCV było większe niż 25 IU/ml lub mniejsze niż 25 IU/ml, ale na poziomie powyżej progu wykrywalności

W badaniu *Hayashi 2011* nie przedstawiono informacji na temat źródła finansowania, natomiast próba *Muir 2011* była finansowana przez Vertex Pharmaceuticals Inc. i Tibotec.

2.6.7 Charakterystyka włączonej populacji – badania bez randomizacji

Populację włączoną do badania *Hayashi 2011* stanowili chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C o genotypie HCV-1, potwierdzonym za pomocą sekwencjonowania w regionie NS5B. Ponadto chorzy musieli wykazywać stężenie RNA HCV $\geq 5 \log_{10}$ IU/ml określone przy pomocy testu HCV COBAS TaqMan oraz być wcześniej leczeni z powodu WZW C interferonem lub peg-interferonem (włączając schemat skojarzony z rybawiryną). Włączano chorych w wieku od 20 do 65 lat, o masie ciała od 40 do 120 kg. Wszyscy pacjenci musieli wyrazić zgodę na 2-tygodniową hospitalizację przed pierwszym podaniem leku, a kobiety zgodę na stosowanie antykoncepcji od rozpoczęcia skryningu do 24 tygodni po ostatniej dawce leku.

Kryteria wykluczenia z omawianej próby stanowiły następujące jednostki chorobowe: przewlekła niewydolność nerek, depresja, schizofrenia, niewyrównana marskość wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, choroba alkoholowa wątroby, hemochromatoza, rak wątrobowokomórkowy lub inne nowotwory (lub ich obecność w wywiadzie). Kolejnymi kryteriami wykluczenia były wartości parametrów hematologicznych: stężenie hemoglobiny < 12 g/dl, liczba neutrofilów $< 1500/\text{mm}^3$ i liczba płytek krwi $< 10 \times 10^4/\text{mm}^3$ oraz klirens kreatyniny < 50 ml/min. Ponadto do badania nie włączano pacjentów po próbach samobójczych, chorych zakażonych wirusem HIV i HBV oraz kobiet w ciąży.

W badaniu *Muir 2011* uwzględniono chorych z badań *PROVE1*, *PROVE2* i *PROVE3*, do których włączono pacjentów przewlekle zakażonych genotypem 1 wirusowego zapalenia wątroby typu C po niepowodzeniu leczenia. Chorzy ci musieli charakteryzować się brakiem przeciwciał przeciwko antygenom wirusa HIV oraz HBV oraz niewyrównanej marskości wątroby. Dodatkowym kryterium wykluczenia były nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych: liczba neutrofilów < 1500 na mm^3 , liczba płytek krwi $< 9 \times 10^4/\text{mm}^3$ oraz nieprawidłowe stężenie hemoglobiny.

W poniższej tabeli zamieszczono charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do badań *Hayashi 2011* i *Muir 2011*.

Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań obserwacyjnych oceniającej efektywność kliniczną telaprewiru; pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania Hayashi 2011 i Muir 2011.

Badanie	Grupa	Liczba chorych (N)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	Liczba mężczyzn, n (%)	Mediana log ₁₀ stężenia RNA HCV (zakres) [IU/ml]	Liczba chorych ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml, n (%)	Wcześniejsza terapia	Podtyp HCV genotyp 1, n (%)	Stadium włóknienia i marskość wątroby, n (%)
Hayashi 2011	Podgrupa z nawrotem wirerii	109	57 (20-65)	23,10 (18,0-32,4)	66 (60,6%)	6,75 (5,2-7,6)	bd.	IFN: 13 (11,9%) IFN + RBV: 14 (12,8%) peg-IFN: 3 (2,8%) peg-IFN + RBV: 79 (72,5%)	1a: 0 (0%) 1b: 109 (100%)	bd.
	Podgrupa bez odpowiedzi	32	57,5 (40-65)	22,60 (17,1-31,2)	17 (53,1%)	6,78 (6,0-7,7)	bd.	IFN: 1 (3,1%) IFN + RBV: 2 (6,3%) peg-IFN: 0 (0,0%) peg-IFN + RBV: 29 (90,6%)	1a: 1 (3,1%) 1b: 31 (96,9%)	bd.
Muir 2011	łącznie*	117	50 (19-63)	28 (18-57)	81 (69%)	bd.	97 (83%)	peg-IFN + RBV: 100%	1a: 69 (59%) 1b: 38 (32%) Nz: 10 (9%)	ZBM: 29 (25%) ZW: 44 (38%) ZP: 34 (29%) M: 10 (9%)

* liczebności chorych w poszczególnych podgrupach wynosily: brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie – 51 chorych, częściowa odpowiedź na wcześniejsze leczenie – 29, przełom – 8 i nawrót – 29;

Nz nieznan;

ZBM brak lub minimalne zwłóknienie;

ZW włóknienie wrotne;

ZP włóknienie przęsłowe;

M marskość wątroby;

RBV rybawiryna.

W obu badaniach uczestniczyła podobna liczba pacjentów – 141 pacjentów w próbie *Hayashi 2011* i 117 chorych w badaniu *Muir 2011*.

Mediana wieku chorych w badaniu *Hayashi 2011* wynosiła 57-57,5 lat i była nieco wyższa niż w badaniu *Muir 2011*, w którym była równa 50 lat.

W obu badaniach większy odsetek stanowili mężczyźni – w badaniu *Hayashi 2011* wynosił on 59%, zaś 69% w próbie *Muir 2011*.

Chorzy z badania *Hayashi 2011* charakteryzowali się wskaźnikiem BMI o medianie około 23 kg/m², która była niższa niż wartość mediany BMI w próbie *Muir 2011* (28 kg/m²).

Informacje na temat mediany logarytmu dziesiętnego stężenia RNA HCV przedstawiono jedynie w badaniu *Hayashi 2011* i wynosiła ona około 6,8 IU/ml. Z kolei w badaniu *Muir 2011* podano, że stężenie RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml stwierdzono u 83% chorych.

U większości pacjentów z badania *Hayashi 2011* stwierdzono genotyp 1b wirusa HCV (99%), genotyp 1a występował u 1 chorego (1%). Z kolei w badaniu *Muir 2011* najwięcej chorych miało stwierdzony podtyp 1a wirusa HCV (59%), nieco mniej podtyp 1b (32%), a u pozostałych osób nie określono podtypu genotypu HCV-1 (9%).

Dane na temat stanu włóknienia wątroby u włączonych pacjentów podano tylko w badaniu *Muir 2011* – największą liczbę chorych charakteryzowało włóknienie wrotne (38%), zbliżony odsetek chorych wykazywał brak lub włóknienie minimalne oraz włóknienie przęsłowe (odpowiednio 25% i 29% pacjentów), a marskość wątroby występowała u 9% chorych.

Wcześniejszą terapię peg-IFN i rybawiryną przyjmowali wszyscy chorzy z badania *Muir 2011* oraz większość analizowanych pacjentów z próby *Hayashi 2011* (72,5% w podgrupie z nawrotem wiremii i 90,6% w podgrupie chorych bez odpowiedzi).

2.6.8 Opis ocenianej interwencji – badania bez randomizacji

W obu analizowanych badaniach obserwacyjnych interwencją był telaprewir podawany w dawce 750 mg co 8 godzin (w próbie *Hayashi 2011* podano, że lek przyjmowany był po posiłku).

W badaniu *Hayashi 2011* telaprewir stosowano w skojarzeniu z peg-IFN α -2b w dawce 1,5 μ g/kg podawanym podskórnym raz w tygodniu oraz rybawiryną w dawce dziennej 600-1000 mg (w zależności od masy ciała odpowiednio w dawce dziennej 600 mg dla chorych o masie ciała ≤ 60 kg, 800 mg dla pacjentów o masie ciała w zakresie 60-80 kg i 1000 mg dla chorych o masie ciała > 80 kg). Terapię

trójlekową stosowano przez 12 tygodni, następnie pacjentom przez 12 tygodni podawano jedynie peg-IFN i rybawirynę.

Z kolei w próbie *Muir 2011* telaprewir administrowano w połączeniu z peg-IFN α -2a, w dawce tygodniowej 180 μ g, w postaci iniekcji podskórnej i rybawiryną podawaną dwa razy na dobę w całkowitej dawce dziennej wynoszącej 1000 mg dla chorych z masą ciała < 75 kg lub 1200 mg dla chorych z masą ciała \geq 75 kg przez okres 12 tygodni. Następnie, w grupie chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie stosowano 36-tygodniową terapię peg-IFN i rybawiryną, a w grupach pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie, przełomem wirusologicznym lub nawrotem wirerii 12- lub 36-tygodniowe leczenie peg-IFN i rybawiryną, odpowiednio u chorych uzyskujących lub nieuzyskujących poszerzonej szybkiej odpowiedzi wirusologicznej, definiowanej jako niewykrywalne RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu leczenia.

Szczegóły dotyczące schematu leczenia w analizowanych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 91. Szczegółowy opis interwencji w badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy efektywności klinicznej telaprewiru; pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania Hayashi 2011 i Muir 2011.

Badanie	Interwencja	
Hayashi 2011	<p><u>T12PR24:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (MP-424; Mitsubishi Tanabe Pharma) + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg 1 \times w tygodniu (PegIntron, MSD) + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 \times dziennie* (Rebetol, MSD) [12 tygodni]</p>	
	<p>↓ peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg 1 \times w tygodniu (PegIntron, MSD) + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 \times dziennie* (Rebetol, MSD) [12 tygodni]</p>	
Muir 2011	<p>PODGRUPY</p>	
	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p><u>Zerowa odpowiedź:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [36 tygodni]</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p><u>Częściowa odpowiedź; przełom lub nawrót:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 lub 36 tygodni**]</p> </td> </tr> </table>	<p><u>Zerowa odpowiedź:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [36 tygodni]</p>
<p><u>Zerowa odpowiedź:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [36 tygodni]</p>	<p><u>Częściowa odpowiedź; przełom lub nawrót:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 lub 36 tygodni**]</p>	

* w zależności od masy ciała chorego;

** chorzy z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu leczenia otrzymywali peg-IFN α -2a i rybawirynę do 24. tygodnia badania, pozostali do 48. tygodnia badania.

W obu badaniach przedstawiono dodatkowe informacje określające modyfikacje prowadzonego leczenia. W badaniu *Hayashi 2011* w przypadku telaprewiru modyfikacje lub czasowe przerwanie leczenia nie było dozwolone – stosowanie telaprewiru kończono u chorych, u których stwierdzono stężenie hemoglobiny < 8,5 g/dl bądź poważne działania niepożądane. Z kolei podawanie peg-IFN α -2b i rybawiryny kończono lub przerywano u pacjentów ze stężeniem hemoglobiny < 8,5 g/dl. Określono także, że w przypadku stwierdzenia spadku stężenia hemoglobiny poniżej 12 g/dl dawkę rybawiryny zmniejszano o 200 mg u chorych przyjmujących dawkę 600 lub 800 mg dziennie i o 400 mg u pacjentów leczonych dawką 1000 mg dziennie. Ponadto redukowano ją o dodatkowe 200 mg dla stężenia hemoglobiny < 10 g/dl. Dawka rybawiryny była również zmniejszana o 200 mg u chorych ze stężeniem hemoglobiny na początku badania poniżej 13 g/dl lub u tych, u których nastąpił spadek tej wartości o 1 g/dl w ciągu tygodnia i wynosił mniej niż 13 g/dl. W przypadku peg-IFN α -2b modyfikacje dawki następowały zgodnie z zapisami rejestracyjnymi leku. W badaniu *Hayashi 2011* niedozwolone było także podawanie chorym erytropoetyny w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny, a w próbie *Muir 2011* czynników wzrostowych, w tym stymulujących erytropoezę.

W żadnym z badań nie przedstawiono danych na temat stosowania się pacjentów się do zaleceń lekarskich (z ang. *compliance*).

2.6.9 Skuteczność kliniczna – badania bez randomizacji

Analizę skuteczności klinicznej telaprewiru u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przedstawiono w dwóch badaniach obserwacyjnych *Hayashi 2011* i *Muir 2011*. Obydwa badania były próbami klinicznymi bez grupy kontrolnej. W badaniach tych wyróżniono natomiast podgrupy chorych na podstawie rodzaju odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. W próbie *Hayashi 2011* wyodrębniono podgrupę pacjentów z nawrotem wirerii (podczas wcześniejszego leczenia interferonem lub peg-interferonem, także w połączeniu z rybawiryną, chorzy mieli niewykrywalne stężenie RNA HCV) oraz chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (nie uzyskali niewykrywalnego stężenia RNA HCV w trakcie ponad 24-tygodniowej terapii interferonem lub peg-interferonem, włączając schemat leczenia z rybawiryną). Poszczególne podgrupy pacjentów pochodziły z dwóch różnych badań III fazy (NCT00780910 oraz NCT00781274) i w publikacji *Hayashi 2011* zostały opisane oddzielnie. W badaniu *Muir 2011* włączano pacjentów z grup kontrolnych z badań RCT (*PROVE1*, *PROVE2* i *PROVE3*) i na podstawie uzyskanej odpowiedzi wyróżniono następujące podgrupy: brak odpowiedzi na leczenie (definiowana jako redukcja RNA HCV w 4. tygodniu < 1 log₁₀ lub w 12. tygodniu < 2 log₁₀, podczas badania RCT), częściowa odpowiedź na leczenie (redukcja stężenia RNA HCV w 12. tygodniu większa niż 2 log₁₀, ale wykrywalne stężenie RNA HCV w 24. tygodniu terapii w badaniu RCT), przełom wirusologiczny (wykrywalne stężenie RNA HCV, poprzedzone okresem leczenia z niewykrywalnym stęże-

niem wirusa w trakcie badania RCT) oraz nawrót wiremii (niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu okresu leczenia, ale wykrywalne podczas 24 tygodni od momentu jego zakończenia w badaniu RCT). W publikacji przedstawiono wyniki łącznie lub w podziale na poszczególne podgrupy.

W obu analizowanych badaniach skuteczność leczenia telaprewirem w skojarzeniu z peg-interferonem i rybawiryną oceniano poprzez oszacowanie odsetka chorych, u których wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *sustained virologic response*), zdefiniowana jako brak wykrywalnego stężenia RNA HCV po 24 tygodniach od zakończenia leczenia. W obu próbach analizowano także odsetki chorych z szybką odpowiedzią na leczenie (RVR, z ang. *rapid viral response*), odpowiedzią na końcu leczenia (ETR, z ang. *end of treatment response*), z nawrotem lub przełomem oraz odsetki chorych, u których nie stwierdzono RNA HCV w określonych punktach czasowych. W badaniu *Hayashi 2011* oceniano także odsetki pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie. Z kolei w badaniu *Muir 2011* przedstawiono dane na temat częstości przerywania terapii z powodu spełnienia kryteriów przedwczesnego zakończenia leczenia (z ang. *stopping rules*), tzw. niepowodzenie wirusologiczne (z ang. *virologic failure*). W obu badaniach dla niektórych punktów końcowych wykonano również analizę w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk chorych.

W obu badaniach wyróżniono podgrupę chorych z nawrotem wiremii. W grupach tych w poszczególnych badaniach stosowano jednak odmienne schematy terapii (różniące się długością okresu obserwacji lub długością leczenia peg-interferonem i rybawiryną), bądź też nie podano odrębnych wyników dla chorych z badania *Muir 2011*, którzy leczeni byli tym samym schematem leczenia, co pacjenci z badania *Hayashi 2011*. Z uwagi na to w poniższej analizie nie przeprowadzono obliczeń mających na celu oszacowanie średniego ważonego odsetka chorych dla poszczególnych punktów końcowych, a przedstawiono jedynie statystyki opisowe.

2.6.9.1 Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) była głównym punktem końcowym obu analizowanych badań (*Hayashi 2011* i *Muir 2011*) – została zdefiniowana jako brak wykrywalnego stężenia RNA HCV po 24 tygodniach od podania ostatniej dawki leków stosowanych w poszczególnych schematach leczenia. Dane dotyczące liczby oraz odsetka chorych uzyskujących SVR zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 92. Odsetek chorych z SVR; badania Hayashi 2011 oraz Muir 2011.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
Hayashi 2011	Bez odpowiedzi	11/32 (34,4%)
	Nawrót wirerii	96/109 (88,1%)
Muir 2011	Brak odpowiedzi T12PR24	19/51 (37%)
	Brak odpowiedzi T12PR48	
	Częściowa odpowiedź	15/27 (56%)
	Częściowa odpowiedź	16/29 (55%)
	Przełom wirusologiczny	6/8 (75%)
	Nawrót wirerii	28/29 (97%)
	łącznie	69/117 (59%)

W badaniu *Hayashi 2011* większy odsetek chorych z trwałą odpowiedzią wirusową obserwowano w podgrupie pacjentów z nawrotem wirerii w porównaniu do chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (88,1% vs 34,4%).

Podobne rezultaty odnotowano także w badaniu *Muir 2011*, gdzie w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię SVR uzyskało 37% chorych, podczas gdy w podgrupie pacjentów z nawrotem wirerii SVR występowała z częstością 97%. Mniejsze prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR w odniesieniu do chorych z nawrotem wirerii obserwowano również w podgrupie chorych z przełomem wirusologicznym (75%) oraz z częściową odpowiedzią na leczenie (55%). Ogólnie odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną po leczeniu w badaniu *Muir 2011* wyniósł 59% – jest to wartość podobna do częstości uzyskiwania SVR w grupie T12Pbo12PR24 z badania z randomizacją *PROVE3* (najbardziej zgodnej ze schematem reterapii, przyjętym ostatecznie w charakterystyce produktu leczniczego), gdzie SVR osiągnęło 51% chorych.

2.6.9.1.1 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od podgrupy wyróżnionej na podstawie charakterystyk pacjentów

W obu badaniach (*Hayashi 2011* i *Muir 2011*) w ramach oceny SVR wykonano dodatkowe analizy, przedstawiając odsetki chorych z trwałą odpowiedzią wirusową w podgrupach wydzielonych na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów. Dodatkowo w badaniu *Hayashi 2011* ocenę SVR przedstawiono w podgrupach chorych w zależności od stwierdzenia niewykrywalnego stężenia RNA HCV w danym okresie leczenia, wystąpienia konieczności przerwania terapii oraz zgodności z planowaną dawką rybawiryny. Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach zamieszco-

nych poniżej – z uwagi na to, że w każdym z badań przedstawiono inne charakterystyki wyjściowe chorych, dane zebrano w oddzielnych podrozdziałach.

2.6.9.1.1.1 SVR w zależności od podgrup wyróżnionych w badaniu Hayashi 2011

W badaniu *Hayashi 2011* analizę odsetka chorych uzyskujących SVR przedstawiono w następujących podgrupach pacjentów, wyróżnionych z uwagi na wyjściowe charakterystyki pacjentów: płeć, wiek (≤ 49 lat, ≥ 50 lat), stężenie RNA HCV ($\geq 7,0 \log_{10}$ IU/ml, $< 7,0 \log_{10}$ IU/ml) i rodzaj wcześniejszego leczenia z powodu WZW C (interferon, interferon w skojarzeniu z rybawiryną, peg-interferon, peg-interferon w połączeniu z rybawiryną) oraz z uwagi na niewykrywalne stężenie RNA HCV w okresie do 4. tygodnia terapii (włącznie) lub między 5. tygodniem a końcem okresu leczenia (włącznie), przerwanie leczenia (brak przerwania leczenia, przerwanie terapii telaprewirem, przerwanie leczenia wszystkimi lekami), a także zgodność z planowanym dawkowaniem rybawiryny ($< 20\%$, $\geq 20\%$ i $< 40\%$, $\geq 40\%$ i $< 60\%$, $\geq 60\%$ i $< 80\%$ i $\geq 80\%$). Liczbę oraz odsetki chorych z SVR w określonych podgrupach zebrano w tabeli poniżej. Znamienne statystycznie wyniki przedstawiono za pomocą pogrubionej czcionki.

Tabela 93. Odsetek chorych z SVR w zależności od wybranych przez autorów badania charakterystyk pacjentów; badanie Hayashi 2011.

Podgrupa	Odpowiedź na wcześniejsze leczenie	
	Bez odpowiedzi	Nawrót wiremii
Płeć		
Mężczyźni	8/17 (47,1%)	62/66 (93,9%)
Kobiety	3/15 (20,0%)	34/43 (79,1%)
<i>Istotność statystyczna</i>	<i>0,1475</i>	0,0316
Wiek		
≤ 49 lat	2/6 (33,3%)	18/20 (90,0%)
≥ 50 lat	9/26 (34,6%)	78/89 (87,6%)
<i>Istotność statystyczna</i>	<i>1,0000</i>	<i>1,0000</i>
Wyjściowe stężenie RNA HCV		
$\geq 7,0$ [\log_{10} IU/ml]	5/10 (50,0%)	26/30 (86,7%)
$< 7,0$ [\log_{10} IU/ml]	6/22 (27,3%)	70/79 (88,6%)
<i>Istotność statystyczna</i>	<i>0,2515</i>	<i>0,7498</i>

Podgrupa	Odpowiedź na wcześniejsze leczenie	
	Bez odpowiedzi	Nawrót wiremii
Rodzaj wcześniejszego leczenia z powodu WZW C		
interferon	1/1 (100,0%)	12/13 (92,3%)
interferon + rybawiryna	2/2 (100,0%)	13/14 (92,29%)
peg-interferon	- (-)	3/3 (100,0%)
peg-interferon + rybawiryna	8/29 (27,6%)	68/79 (86,1%)
<i>Istotność statystyczna</i>	0,0333*	0,9271
Niewykrywalne stężenie RNA HCV		
do 4. tygodnia leczenia (włącznie)	9/23 (39,1%)	90/98 (91,8%)
między 5. tygodniem a końcem okresu leczenia (włącznie)	2/7 (28,6%)	6/9 (66,7%)
<i>Istotność statystyczna</i>	1,0000	0,0487
Przerwanie leczenia		
brak przerwania	9/20 (45,0%)	65/69 (94,2%)
telaprewir	2/7 (28,6%)	19/20 (95,0%)
wszystkie leki stosowane w badaniu	0/5 (0,0%)	12/20 (60,0%)
<i>Istotność statystyczna</i>	0,1711	0,0007
Zgodność z planowanym dawkowaniem rybawiryny		
< 20%	0/3 (0,0%)	6/12 (50,0%)
≥ 20% i < 40%	1/7 (14,3%)	24/27 (88,9%)
≥ 40% i < 60%	5/13 (38,5%)	35/36 (97,2%)
≥ 60% i < 80%	2/6 (33,3%)	21/24 (87,5%)
≥ 80%	3/3 (100%)	10/10 (100%)
<i>Istotność statystyczna</i>	bd.	bd.

* w tabeli zamieszczonej w publikacji do badania podano istotną statystycznie wartość p, natomiast w tekście publikacji podano, że nie ma znamienych różnic w częstości uzyskiwania SVR w zależności od wcześniej stosowanego leczenia.

W podgrupie pacjentów bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie jedyną istotną różnicę w częstości uzyskiwania SVR zaobserwowano między podgrupami chorych wyróżnionych z uwagi na rodzaj poprzedniego leczenia z powodu WZW C ($p = 0,0333$), warto jednak zaznaczyć, że liczba pacjentów w podgrupie leczonej wcześniej interferonem lub interferonem w połączeniu z rybawiryną była bardzo mała (odpowiednio 1 i 2 chorych) w porównaniu do chorych przyjmujących uprzednio terapię

peg-interferonu w skojarzeniu z rybawiryną (29 chorych), a w tekście publikacji zamieszczono informację, że w żadnej z podgrup wyróżnionych z uwagi na charakterystyki wyjściowe różnice nie były znamienne.

Z kolei wśród pacjentów z nawrotem wiremii istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej odnotowano w podgrupie mężczyzn w porównaniu do kobiet (odpowiednio 93,9% vs 79,1%; $p = 0,0316$) i w podgrupie pacjentów, którzy osiągnęli niewykrywalne stężenie SVR do 4. tygodnia leczenia (włącznie) w odniesieniu do chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV między 5. tygodniem a końcem okresu terapii (włącznie) – odpowiednio 91,8% vs 66,7%; $p = 0,0487$. Również chorzy, u których nie nastąpiło przedwczesne przerwanie leczenia lub przerwanie dotyczyło jedynie telaprewiru charakteryzowali się większą szansą osiągnięcia SVR w porównaniu do chorych kończących przedwcześnie całą terapię (odpowiednio 94,2% i 95,0% vs 60,0%; $p = 0,0007$). W badaniu podano także, że częstość występowania SVR w podgrupie pacjentów z nawrotem wiremii nie była zależna od redukcji dawki rybawiryny w zakresie od 20% do 100%.

2.6.9.1.1.2 SVR w zależności od podgrup wyróżnionych w badaniu Muir 2011

W badaniu *Hayashi 2011* analizę odsetka chorych uzyskujących SVR przedstawiono w podgrupach pacjentów wyróżnionych z uwagi na następujące wyjściowe charakterystyki chorych: rasę (biała, czarna), pochodzenie etniczne (Latynosi, inne pochodzenie), podtyp HCV (1a, 1b), stężenie RNA HCV ($\geq 8 \times 10^5$ IU/ml, $< 8 \times 10^5$ IU/ml) oraz stadium włóknienia wątroby. Liczbę oraz odsetki chorych z SVR w określonej podgrupie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 94. Odsetek chorych z SVR w zależności od wybranych przez autorów badania wyjściowych charakterystyk pacjentów; badanie Muir 2011.

Podgrupa	Odpowiedź na wcześniejsze leczenie					Łącznie
	Brak odpowiedzi (T12PR24)	Brak odpowiedzi (T12PR48)	Częściowa odpowiedź	Przełom wirusologiczny	Nawrót wiremii	
Rasa						
Biała	4/22 (18%)	13/24 (54%)	15/27 (56%)	5/7 (71%)	25/26 (96%)	62/106 (58%)
Czarna	0/2 (0%)	2/3 (67%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	5/9 (56%)
Pochodzenie etniczne						
Latynosi	0/2 (0%)	1/2 (50%)	2/3 (67%)	-	2/2 (100%)	5/9 (56%)
Inne pochodzenie	4/22 (18%)	14/25 (56%)	14/26 (54%)	6/8 (75%)	26/27 (96%*)	64/108 (59%)
Podtyp HCV						
1a	2/14 (14%)	9/16 (56%)	8/17 (41%)	5/5 (100%)	17/17 (100%)	41/69 (59%)
1b	1/8 (12%)	6/10 (60%)	5/7 (71%)	1/3 (33%)	9/10 (90%)	22/38 (58%)
Stężenie RNA HCV						
$\geq 8 \times 10^5$ [IU/ml]	4/23 (17%)	15/27 (56%)	13/25 (52%)	1/3 (33%)	18/19 (95%)	51/97 (53%)
$< 8 \times 10^5$ [IU/ml]	0/1 (0%)	-	3/4 (75%)	5/5 (100%)	10/10 (100%)	18/20 (90%)
Stadium włóknienia wątroby						
brak lub minimalne	1/5 (20%)	0/6 (0%)	7/8 (88%)	2/2 (100%)	8/8 (100%)	18/29 (62%)
wrotne	3/8 (38%)	8/10 (80%)	4/9 (44%)	1/2 (50%)	14/15 (93%)	30/44 (68%)
prześłowe	0/9 (0%)	6/9 (67%)	3/7 (43%)	3/4 (75%)	5/5 (100%)	17/34 (50%)

Podgrupa	Odpowiedź na wcześniejsze leczenie					Łącznie
	Brak odpowiedzi (T12PR24)	Brak odpowiedzi (T12PR48)	Częściowa odpowiedź	Przełom wirusologiczny	Nawrót wiremii	
marskość	0/2 (0%)	1/2 (50%)	2/5 (40%)	-	1/1 (100%)	4/10 (40%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Biorąc pod uwagę wszystkich chorych analizowanych w badaniu, bez względu na rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie, znaczną różnicę w częstości występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej obserwowano między podgrupami chorych wyróżnionych z uwagi na wyjściowe stężenie RNA HCV (w podgrupie chorych ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml SVR obserwowano u 53% pacjentów, a w podgrupie chorych ze stężeniem RNA HCV $< 8 \times 10^5$ IU/ml u 90% chorych) oraz stadium włóknienia wątroby (wśród chorych z brakiem lub minimalnym włóknieniem SVR wynosił 62%, podobny odsetek chorych z SVR odnotowano wśród chorych ze włóknieniem wrotnym [68%], nieco mniejszy wśród pacjentów z włóknieniem przęsłowym [50%], a najmniejszy u chorych z marskością wątroby – 40%) – różnice te mogą jednak wynikać z innej liczebności analizowanych podgrup (dla podgrup stężenia RNA HCV odpowiednio 89 vs 20, a dla podgrup z poszczególnymi stadiami włóknienia wątroby odpowiednio 29, 44, 34 i 20). W przypadku pozostałych podgrup, pomimo różnic w liczbie chorych, odsetki chorych z SVR były podobne i wahały się w zakresie od 56-58%, 56-59% i 58-59%, odpowiednio dla podgrup wyodrębnionych na podstawie rasy, pochodzenia etnicznego i podtypu HCV.

W podgrupie pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię, leczonych w badaniu schematem T12PR24, SVR uzyskało 18% chorych rasy białej, 18% pacjentów nie będących Latynosami, 14% i 12% chorych odpowiednio z podtypem 1a i 1b HCV, 17% pacjentów z wyjściowym stężeniem RNA HCV ≥ 800000 IU/ml oraz 20% i 38% chorych odpowiednio z brakiem lub minimalnym oraz wrotnym włóknieniem wątroby. Żaden chory nie uzyskał trwałej odpowiedzi na leczenie w podgrupie chorych rasy czarnej, latynoskiej grupie etnicznej, ze stężeniem RNA HCV $< 8 \times 10^5$ IU/ml oraz włóknieniem przęsłowym i marskością wątroby, ale liczebności tych grup były niskie.

Wśród chorych wykazujących brak odpowiedzi podczas wcześniejszego leczenia, którzy w badaniu otrzymywali schemat T12PR48, w podgrupach wyróżnionych pod względem rasy, pochodzenia etnicznego, podtypu HCV i stężenia RNA HCV odsetki chorych uzyskujących SVR były podobne i mieściły się w przedziale od 50% do 67% – w tej podgrupie pacjentów nie wyróżniono podgrupy chorych z wyjściowym stężeniem RNA HCV $< 8 \times 10^5$ IU/ml. Jedynie w przypadku podgrup wyodrębnionych z uwagi na stadium włóknienia wątroby odsetki chorych z SVR były znacząco różne – u chorych z brakiem włóknienia lub włóknieniem minimalnym nie stwierdzono przypadku trwałej odpowiedzi wirusologicznej, w podgrupie z marskością wątroby SVR osiągnęło 50% pacjentów, wśród chorych z włóknieniem przęsłowym 67% chorych, a w podgrupie z włóknieniem wrotnym 80% pacjentów.

Kolejna podgrupa chorych obejmowała pacjentów z częściową odpowiedzią na poprzednie leczenie. Najwyższy odsetek chorych z trwałą odpowiedzią na leczenie (67-88%) odnotowano wśród chorych

będących Latynosami, pacjentów z genotypem 1b HCV, chorych z wyjściowym stężeniem RNA HCV $< 8 \times 10^5$ IU/ml oraz pacjentów z brakiem lub włóknieniem minimalnym. Nieco mniejszy odsetek pacjentów (52-56%) z SVR obserwowano w obrębie następujących podgrup: rasy białej, pacjentów niebędących Latynosami oraz chorych z wyjściowym stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml. W podgrupach chorych z genotypem 1a HCV oraz pozostałymi stadiami włóknienia wątroby odnotowano podobne prawdopodobieństwa osiągnięcia SVR, które sięgało 40-44%. Wśród chorych rasy czarnej nie stwierdzono natomiast żadnego przypadku trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Wśród chorych, u których w czasie poprzedniego leczenia wystąpił przełom, największy odsetek pacjentów z SVR (71-100%) stwierdzono w następujących podgrupach: chorych rasy białej i czarnej, chorych o pochodzeniu innym niż latynoskie, pacjentów z genotypem 1a HCV, chorych z wyjściowym stężeniem RNA HCV < 800000 IU/ml oraz pacjentów z brakiem lub włóknieniem minimalnym oraz włóknieniem przeszłowym. W pozostałych podgrupach chorych odsetki pacjentów osiągających SVR mieściły się w przedziale 33-50%. Warto jednak zaznaczyć, że w żadnej z wyróżnionych podgrup liczba chorych nie była większa niż 10. Ponadto w tej podgrupie pacjentów nie wyodrębniono podgrupy chorych o pochodzeniu latyoskim oraz pacjentów z marskością wątroby.

W przypadku pacjentów z nawrotem wiremii podczas wcześniejszej terapii, odsetek chorych uzyskujących trwałą odpowiedź na leczenie był wysoki i w zależności od wyróżnionej podgrupy wahał się w przedziale od 90% do 100%.

2.6.9.2 Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)

Ocenę szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR) przedstawiono w obu badaniach *Hayashi 2011* i *Muir 2011*. W żadnym z badań nie podano definicji powyższego punktu końcowego, jednakże na podstawie wcześniejszych danych z badań z randomizacją, w obu publikacjach odnaleziono informacje na temat odsetka pacjentów z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. tygodniu leczenia telaprewirem. Wyniki (liczbę i odsetek chorych osiągających RVR) dla obu badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 95. Odsetek chorych z RVR; badania *Hayashi 2011* i *Muir 2011*.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
<i>Hayashi 2011</i>	Bez odpowiedzi	23/32 (71,9%)
	Nawrót wiremii	95/109 (87,2%)
<i>Muir 2011</i>	Brak odpowiedzi T12PR24	21/51 (41%*) 5/24 (21%)

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
	Brak odpowiedzi T12PR48	16/27 (59%)
	Częściowa odpowiedź	25/29 (86%)
	Przełom wirusologiczny	7/8 (88%)
	Nawrót wiremii	27/29 (93%)
	łącznie	80/117 (68%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Hayashi 2011* w podgrupie chorych bez odpowiedzi odsetek chorych uzyskujących szybką odpowiedź wirusologiczną był nieznacznie niższy niż w podgrupie pacjentów z nawrotem wiremii podczas wcześniejszej terapii (71,9% vs 87,2%).

Podobnie w badaniu *Muir 2011* w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi na poprzednią terapię RVR uzyskało 41% chorych, podczas gdy w podgrupie pacjentów z nawrotem wiremii częstość występowania szybkiej odpowiedzi na leczenie wynosiła 93%. Wysokie prawdopodobieństwo osiągnięcia RVR w odniesieniu do chorych z nawrotem wiremii obserwowano również w podgrupie pacjentów z przełomem wirusologicznym (88%) oraz z częściową odpowiedzią na leczenie (86%). Ogólnie odsetek pacjentów uzyskujących szybką odpowiedź wirusologiczną na leczenie w badaniu *Muir 2011* ukształtował się na poziomie 68%.

2.6.9.3 Odpowiedź na końcu leczenia (ETR)

Powyższy punkt końcowy oceniono w obu analizowanych badaniach (*Hayashi 2011* i *Muir 2011*). W żadnym z badań nie podano definicji powyższego punktu końcowego, jednakże w obu publikacjach odnaleziono dane na temat odsetka pacjentów z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV na końcu terapii. W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono liczby i odsetki chorych uzyskujących ETR w analizowanych podgrupach pacjentów.

Tabela 96. Odsetek chorych z ETR; badania *Hayashi 2011* i *Muir 2011*.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
<i>Hayashi 2011</i>	Bez odpowiedzi	19/32 (59,4%)
	Nawrót wiremii	103/109 (94,5%)
<i>Muir 2011</i>	Brak odpowiedzi T12PR24	6/24 (25%)
	Brak odpowiedzi T12PR48	25/51 (49%*)
		19/27 (70%)

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
	Częściowa odpowiedź	23/29 (79%)
	Przełom wirusologiczny	6/8 (75%)
	Nawrót wiremii	29/29 (100%)
	łącznie	83/117 (71%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie *Hayashi 2011* w podgrupie chorych z nawrotem wiremii podczas wcześniejszego leczenia odsetek chorych, u których stwierdzono ETR, był wyższy niż w podgrupie pacjentów bez odpowiedzi na wcześniejszą terapię (94,5% vs 59,4%).

Podobne wyniki obserwowano także w badaniu *Muir 2011*, gdzie odsetek chorych z odpowiedzią na końcu leczenia w podgrupie chorych z nawrotem wiremii podczas poprzedniej terapii wynosił 100%, a w podgrupie pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie 49%. W pozostałych podgrupach chorych (częściowa odpowiedź i przełom wirusologiczny) ETR uzyskało odpowiednio 79% i 75% pacjentów – były to wartości zbliżone do częstości uzyskiwania końcowej odpowiedzi na leczenie w całej populacji chorych analizowanych w badaniu *Muir 2011* (71%).

2.6.9.4 Przełom wirusologiczny

Powyższy punkt końcowy oceniono w obu badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy (*Hayashi 2011* i *Muir 2011*). W badaniu *Hayashi 2011* przełom w badaniu definiowano jako niewykrywalne stężenie RNA HCV, a następnie pojawienie się wykrywalnego stężenia RNA HCV w czasie okresu terapii; w próbie *Muir 2011* przełom zdefiniowano jako wzrost stężenia RNA HCV o więcej niż 1 log₁₀ w porównaniu do najmniejszej obserwowanej wartości lub stwierdzenie RNA HCV > 100 IU/ml u chorych z wcześniej niewykrywalnym stężeniem RNA HCV – w publikacji przedstawiono informacje o odsetkach chorych z przełomem w poszczególnych punktach czasowych badania (w 4., 8., 12. i 24. tygodniu). Liczby i odsetki chorych, u których wystąpił przełom zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 97. Odsetek chorych, u których wystąpił przełom; badania Hayashi 2011 i Muir 2011.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
Hayashi 2011	Bez odpowiedzi	6/32 (18,8%)
	Nawrót wiremii	1/109 (0,9%)
Muir 2011	4. tydzień leczenia	
	Brak odpowiedzi T12PR24	2/24 (8%)
	Brak odpowiedzi T12PR48	1/27 (4%)
	Częściowa odpowiedź	3/51 (6%*)
	Przełom wirusologiczny	0/29 (0%)
	Nawrót wiremii	0/8 (0%)
	łącznie	0/29** (0%)
	8. tydzień leczenia	
	Brak odpowiedzi T12PR24	4/24 (17%)
	Brak odpowiedzi T12PR48	1/27 (4%)
	Częściowa odpowiedź	5/51 (10%*)
	Przełom wirusologiczny	0/29 (0%)
	Nawrót wiremii	0/8 (0%)
	łącznie	0/29** (0%)
	12. tydzień leczenia	
	Brak odpowiedzi T12PR24	4/24 (17%)
	Brak odpowiedzi T12PR48	2/27 (7%)
	Częściowa odpowiedź	6/51 (12%*)
	Przełom wirusologiczny	0/29 (0%)
	Nawrót wiremii	1/8 (12%)
łącznie	0/29** (0%)	
24. tydzień leczenia		
Brak odpowiedzi T12PR24	5/24 (21%)	
Brak odpowiedzi T12PR48	4/27 (15%)	
Częściowa odpowiedź	6/51 (18%*)	
Przełom wirusologiczny	2/29 (7%)	
	1/8 (12%)	

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
	Nawrót wiremii	0/29** (0%)
	Łącznie	12/117 (10%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** na wykresie w publikacji *Muir 2011* podano błędną liczbę chorych, biorąc pod uwagę całkowitą liczbę pacjentów przyjęto, że w tej podgrupie chorych całkowita liczba chorych wynosi 29.

W próbie *Hayashi 2011* w podgrupie chorych z nawrotem wiremii obserwowanym podczas wcześniejszego leczenia odsetek chorych z przełomem podczas leczenia telaprewirem był niewielki (około 1%), podczas gdy w podgrupie chorych bez odpowiedzi na poprzednie leczenie przełom wirusologiczny w czasie terapii telaprewirem stwierdzono u prawie 20% pacjentów.

W badaniu *Muir 2011* wśród chorych z nawrotem wiremii podczas wcześniejszego leczenia nie stwierdzono żadnego przypadku przełomu podczas terapii telaprewirem. Z kolei w podgrupie pacjentów z brakiem odpowiedzi na poprzednie leczenie przełom podczas stosowania telaprewiru obserwowano u 6%, 10%, 12% i 18% chorych odpowiednio w 4., 8., 12. i 24. tygodniu terapii. Ponadto w 12. tygodniu terapii telaprewirem przełom odnotowano u jednego (12%) pacjenta, u którego podczas wcześniejszego leczenia również wystąpił przełom wirusologiczny, a w 24. tygodniu u jednego chorego (12%) z wcześniejszym przełomem oraz u dwóch (7%) z częściową odpowiedzią na poprzednie leczenie. Ogółem w poszczególnych tygodniach leczenia (4., 8., 12. i 24.) przełom wirusologiczny obserwowano u odpowiednio 3%, 4%, 6% i 10% chorych z badania *Muir 2011*.

2.6.9.5 Nawrót wiremii

Odsetki chorych z nawrotem przedstawiono zarówno w badaniu *Hayashi 2011*, jak i *Muir 2011*. Powyższy punkt końcowy w próbie *Hayashi 2011* definiowano jako ciągle wykrywalne stężenie RNA HCV podczas trwania leczenia; w badaniu *Muir 2011* podano jedynie definicję nawrotu wiremii jako kategorii odpowiedzi na wcześniejszą terapię (niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu okresu leczenia, ale wykrywalne podczas 24 tygodni od momentu jego zakończenia w badaniu RCT) oraz przedstawiono natomiast odsetki chorych, u których stwierdzono ten punkt końcowy ogólnie dla całej populacji oraz w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wystąpienie lub nie przedwczesnego przerwania leczenia. W tabeli zamieszczonej poniżej zaprezentowano liczby i odsetki chorych z nawrotem wiremii podczas leczenia telaprewirem.

Tabela 98. Odsetek chorych nawrotem wiremii; badania Hayashi 2011 i Muir 2011.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
Hayashi 2011	Bez odpowiedzi	13/32 (40,6%)
	Nawrót wiremii	8/109 (7,3%)
Muir 2011	Łącznie	
	Brak odpowiedzi T12PR24	2/6 (33%)
	Brak odpowiedzi T12PR48	4/19 (21%)
	Częściowa odpowiedź	6/23 (26%)
	Przełom wirusologiczny	0/6 (0%)
	Nawrót wiremii	1/29 (3%)
	łącznie	13/83 (16%)
	Chorzy kończący pełny schemat leczenia	
	Brak odpowiedzi T12PR24	1/5 (20%)
	Brak odpowiedzi T12PR48	3/16 (19%)
	Częściowa odpowiedź	5/21 (24%)
	Przełom wirusologiczny	0/6 (0%)
	Nawrót wiremii	0/26 (0%)
	łącznie	9/74 (12%)
	Chorzy przedwcześnie kończący leczenie	
	Brak odpowiedzi T12PR24	1/1 (100%)
	Brak odpowiedzi T12PR48	1/3 (33%)
	Częściowa odpowiedź	1/2 (50%)
	Przełom wirusologiczny	-
	Nawrót wiremii	1/3 (33%)
łącznie	4/9 (44%)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie Hayashi 2011 w podgrupie chorych z nawrotem wiremii podczas wcześniejszego leczenia odsetek chorych, u których ponownie wystąpił nawrót, był niższy niż w podgrupie pacjentów bez odpowiedzi na poprzednią terapię (7,3% vs 40,6%).

W badaniu *Muir 2011* nawrót wiremii podczas leczenia telaprewirem obserwowano najczęściej w podgrupie pacjentów z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na poprzednią terapię (odpowiednio 26% i 24%). Z kolei w podgrupie chorych z przełomem wirusologicznym podczas wcześniejszego leczenia nie zaobserwowano żadnego przypadku nawrotu wiremii. Ogólnie odsetek chorych z nawrotem wiremii podczas przyjmowania telaprewiru w badaniu *Muir 2011* wyniósł 16%. Większy odsetek chorych z nawrotem podczas terapii telaprewirem odnotowano w podgrupie pacjentów, którzy zakończyli leczenie przedwcześnie w porównaniu do chorych, którzy ukończyli pełny cykl terapii (odpowiednio 44% vs 12%).

2.6.9.6 Odsetek chorych bez odpowiedzi na leczenie

Odsetki chorych bez odpowiedzi na leczenie przedstawiono tylko w badaniu *Hayashi 2011*. Powyższy punkt końcowy definiowano w próbie jako ciągle wykrywalne stężenie RNA HCV w trakcie leczenia. W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie.

Tabela 99. Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie; badanie *Hayashi 2011*.

Badanie	Telaprewir	
	podgrupa	n/N (%)
<i>Hayashi 2011</i>	Bez odpowiedzi	2/32 (6,3%)
	Nawrót wiremii	1/109 (0,9%)

W próbie *Hayashi 2011* w podgrupie chorych z nawrotem wiremii podczas poprzedniego leczenia odsetek chorych bez odpowiedzi na leczenie telaprewirem był niższy niż w podgrupie pacjentów bez odpowiedzi na wcześniejszą terapię (0,9% vs 6,3%).

2.6.9.7 Niewykrywalne RNA HCV w określonych punktach czasowych badania

W obu analizowanych badaniach przeprowadzono ocenę odsetka pacjentów bez wykrywalnego stężenia RNA HCV w poszczególnych tygodniach leczenia. Ponieważ w badaniu *Hayashi 2011* nie podano danych liczbowych, a wyniki przedstawiono jedynie na wykresie, dane odczytano z wykresu dla punktów czasowych podanych w badaniu *Muir 2011*. W niniejszym rozdziale pomięto dane z 4. tygodnia oraz końca leczenia, gdyż dane te przedstawiono osobno w rozdziałach powyżej dotyczących RVR i ETR. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę oraz odsetek, u których nie stwierdzono stężenia RNA HCV w 2. i 12. tygodniu terapii.

Tabela 100. Odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 2. i 12. tygodniu leczenia; badania Hayashi 2011 i Muir 2011.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
Hayashi 2011	2. tydzień leczenia	
	Bez odpowiedzi	6*/32 (18,2%**)
	Nawrót wirerii	31*/109 (28,5%**)
	12. tydzień leczenia	
	Bez odpowiedzi	24*/32 (76,2%**)
	Nawrót wirerii	108*/109 (98,8%**)
Muir 2011	2. tydzień leczenia	
	Brak odpowiedzi T12PR24	0/24 (0%)
	Brak odpowiedzi T12PR48	2/27 (7%)
	2/51 (4%*)	
	Częściowa odpowiedź	8/29 (28%)
	Przełom wirusologiczny	4/8 [^] (50%)
	Nawrót wirerii	14/29 (48%)
	łącznie	28/117 (24%)
	12. tydzień leczenia	
	Brak odpowiedzi T12PR24	7/24 (29%)
	Brak odpowiedzi T12PR48	23/27 (85%)
30/51 (59%*)		
Częściowa odpowiedź	24/29 (83%)	
Przełom wirusologiczny	6/8 (75%)	
Nawrót wirerii	29/29 (100%)	
łącznie	83/117 (71%)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane odczytano z wykresu;

[^] w badaniu podano błędną liczbę; na podstawie odsetków i poprzednich wyników przyjęto, że całkowita liczba pacjentów w tej podgrupie wynosi 8.

W 2. tygodniu leczenia w badaniu *Hayashi 2011* odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV wśród pacjentów bez odpowiedzi na wcześniejszą terapię był niższy niż u pacjentów z nawrotem wirerii podczas poprzedniego leczenia (odpowiednio 18,2% vs 28,5%). Podobną zależność obserwowano także w 12. tygodniu terapii, jednak odsetki chorych w obu podgrupach były znacznie większe (odpowiednio 76,2% vs 98,8%).

Również w badaniu *Muir 2011* w 12. tygodniu terapii telaprewirem niewykrywalne stężenie RNA HCV stwierdzono u większego odsetka chorych w porównaniu do pomiarów z 2. tygodnia leczenia (odpowiednio 71% vs 24%). W 2. tygodniu badania największy odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV odnotowano w podgrupach pacjentów z przełomem lub nawrotem wiremii (odpowiednio 50% i 48%), a najmniejszy wśród chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię (4%). Najmniejszy odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 12. tygodniu leczenia odnotowano w grupie pacjentów z brakiem odpowiedzi na poprzednią terapię (59%), natomiast w podgrupie z nawrotem wiremii niewykrywalne stężenie RNA HCV stwierdzono u wszystkich chorych (100%).

2.6.9.8 *Przedwczesnego zakończenia leczenia (z ang. stopping rules)*

Powyższy punkt końcowy przedstawiono jedynie w próbie *Muir 2011*. W badaniu kryteria przedwczesnego zakończenia obejmowały przełom wirusologiczny – wzrost powyżej $1 \log_{10}$ w porównaniu z wartością nadir lub RNA HCV > 100 IU/ml u chorego z niewykrywalnym stężeniem w poprzednich pomiarach oraz sytuacje, gdy kontynuacja leczenia nie prowadziła do uzyskania odpowiedzi. Kryteria te w początkowym protokole badania obejmowały chorych ze stężeniem RNA HCV w osoczu krwi > 25 IU/ml w 4. tygodniu lub ze zmniejszeniem stężenia w 12. tygodniu terapii poniżej niż $2 \log_{10}$ w porównaniu do wartości wyjściowej – po zmianie protokołu badania, chorzy kończyli terapię przedwcześnie, gdy w 4. tygodniu leczenia występowało u nich stężenie RNA HCV większe niż 100 IU/ml, gdy w 4. tygodniu stwierdzono u nich stężenie RNA HCV w zakresie 25-100 IU/ml, a powtórny pomiar w ciągu 4 tygodni wykazał wartość większą niż 100 IU/ml oraz gdy w 12. tygodniu terapii stężenie RNA HCV było większe niż 25 IU/ml lub mniejsze niż 25 IU/ml, ale na poziomie powyżej progu wykrywalności. Odsetki chorych, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie z powodu *stopping rules* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 101. Odsetek chorych, którzy spełnili kryteria przedwczesnego przerwania leczenia; badanie Muir 2011.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
Muir 2011	Kryteria 4. tygodnia leczenia	
	Brak odpowiedzi T12PR24	7/24 (29%)
		8/51 (16%*)
	Brak odpowiedzi T12PR48	1/27 (4%)
	Częściowa odpowiedź	1/29 (3%)
	Przełom wirusologiczny	0/6 (0%)
	Nawrót wirerii	0/29 (0%)
	łącznie	9/117 (8%)
	Kryteria 12. tygodnia leczenia	
	Brak odpowiedzi T12PR24	4/24 (17%)
		6/51 (12%*)
	Brak odpowiedzi T12PR48	2/27 (7%)
	Częściowa odpowiedź	1/29 (3%)
Przełom wirusologiczny	1/8 (12%)	
Nawrót wirerii	0/29 (0%)	
łącznie	8 ^{*^} /117 (7% ^{*^})	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ na wykresie w publikacji podano, że łączna liczba przypadków przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu *stopping rules* w 12. tygodniu badania wynosi 10; przyjęto, że jest to błąd publikacji, gdyż łączna liczba przypadków z poszczególnych podgrup wynosi 8 i taką podano jako łączną przypadków przedwczesnego zakończenia leczenia w 12. tygodniu badania.

Podobny odsetek chorych zakończył przedwcześnie leczenie z powodu spełnienia tzw. *stopping rules* zarówno w 4., jak i 12. tygodniu badania (odpowiednio 8% i 7%). W 4. tygodniu leczenia najczęściej chorych spełniło kryteria przedwczesnego zakończenia leczenia w podgrupach chorych z brakiem odpowiedzi na poprzednią terapię (16% łącznie), a najmniej w podgrupie pacjentów z wcześniejszą częściową odpowiedzią (3%). Z kolei w czasie 12. tygodnia badania największy odsetek chorych zakończył przedwcześnie leczenie w podgrupach chorych z wcześniejszym brakiem odpowiedzi na leczenie lub przełomem wirusologicznym (po 12%), a najmniejszy, podobnie jak w 4. tygodniu terapii wśród pacjentów z częściową odpowiedzią na poprzednią terapię (3%).

Ponadto w badaniu podano, że przedwczesne zakończenie leczenia z powodu spełnienia tzw. *stopping rules* było częstsze wśród pacjentów leczonych schematem 24-tygodniowej terapii w porównaniu do leczenia 48-tygodniowego (odpowiednio 10% vs 3%) oraz, że różnice te nie wynikają ze zmiany

pierwotnych kryteriów przedwczesnego zakończenia leczenia (szczegóły zamieszczono w akapicie powyżej tabeli).

2.6.10 Bezpieczeństwo – badania bez randomizacji

Ocenę bezpieczeństwa telaprewiru w skojarzeniu z peg-interferonem i rybawiryną w grupie pacjentów z HCV-1 poddanych wcześniejszemu leczeniu w kierunku WZW C przedstawiono także w dwóch badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej *Hayashi 2011* i *Muir 2011*.

W publikacji *Hayashi 2011* dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów lub w podziale na podgrupy wyróżnione z uwagi na wcześniejszą odpowiedź na leczenie. W publikacji *Muir 2011* informacje o obserwowanych działaniach niepożądanych również przedstawiono dla wszystkich pacjentów – ponadto zestawiono działania niepożądane obserwowane w podgrupach wyodrębnionych w zależności od długości terapii stosowanej w badaniu: T12PR24, T12PR48 oraz w podgrupie chorych niesklasyfikowanych, którzy zakończyli leczenie przed 12. tygodniem badania (w tym punkcie czasowym oceniano występowanie poszerzonej szybkiej odpowiedzi wirusologicznej, od której zależało przypisanie pacjentów do konkretnej długości terapii).

W próbie *Hayashi 2011* przedstawiono dane na temat działań niepożądanych, które wystąpiły u więcej niż 10%, a w badaniu *Muir 2011* u więcej niż 15% chorych w przynajmniej jednej z analizowanych podgrup.

Z uwagi na to, że celem obu badań nie było porównanie wydzielonych podgrup (czy to w odniesieniu do odpowiedzi na wcześniejszą terapię czy do długości leczenia w badaniu), w poniższej analizie nie wykonywano porównań statystycznych pomiędzy wyróżnionymi podgrupami, przedstawiono jedynie statystyki opisowe (nie uwzględniono w nich podgrupy chorych niesklasyfikowanych z badania *Muir 2011* z uwagi na małą liczebność tej grupy – 2 pacjentów).

Poszczególne działania niepożądane, które były wspólne dla obu prób oraz informacje na temat zgonów, poważnych i ciężkich działań niepożądanych oraz reakcji skórnych przedstawiono w osobnych podrozdziałach, a pozostałe działania niepożądane występujące tylko w jednym badaniu zebrano łącznie w odrębnych tabelach w dwóch rozdziałach, osobnych dla każdego badania.

W badaniu *Hayashi 2011* podano, że większość obserwowanych działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany oraz, że działania niepożądane odnotowywane w podgrupach chorych z nawrotem wirerii i bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie były podobne. Z kolei w badaniu *Muir 2011* stwierdzono, że profil bezpieczeństwa był podobny do tego, obserwowanego podczas wcześniejszych badań II fazy z wykorzystaniem telaprewiru. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi

obserwowanymi w populacji łącznej w próbie *Hayashi 2011* były niedokrwistość (90,8%), gorączka (85,1%) i leukopenia (74,5%), a w badaniu *Muir 2011* zmęczenie (44%), świąd (38%) oraz wysypka i ból głowy (dla obu 32%).

2.6.10.1 Zgony

Tylko w badaniu *Hayashi 2011* odnotowano jeden przypadek zgonu, spowodowanego zatorowością płucną. Zgon ten wystąpił w podgrupie chorych z nawrotem wiremii i z dużym lub umiarkowanym prawdopodobieństwem został uznany za związany odpowiednio z terapią peg-IFN i RBV lub telaprewirem.

2.6.10.2 Poważne działania niepożądane

Informacje na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono jedynie w badaniu *Hayashi 2011*. W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki chorych, u których odnotowano poważne działania niepożądane.

Tabela 102. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; badanie Hayashi 2011.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
<i>Hayashi 2011</i>	Bez odpowiedzi	3/32 (9,4%)
	Nawrót wiremii	13/109 (11,9%)
	łącznie	16/141 (11,3%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu analizowanych w badaniu *Hayashi 2011* podgrupach odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi zbliżony był do 10%.

2.6.10.3 Ciężkie działania niepożądane

Ocenę tego punktu końcowego przedstawiono jedynie w publikacji *Muir 2011*. Poniższa tabela zawiera dane uzyskane z tego badania.

Tabela 103. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; badanie Muir 2011.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
Muir 2011	T12PR24	12/81 (15%)
	T12PR48	7/34 (21%)
	Chorzy niesklasyfikowani	1/2 (50%)
	łącznie	20/117 (17%)

W badaniu *Muir 2011* odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane był wyższy w podgrupie pacjentów leczonych skojarzeniem telaprewiru i peg-interferonu oraz rybawiryny w schemacie 48-tygodniowym niż w schemacie 24-tygodniowym (21% vs 15%). Ogólnie w całej populacji badania *Muir 2011* częstość występowania powyższego punktu końcowego wynosiła 17%.

2.6.10.4 Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Częstość zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych była punktem końcowym obu analizowanych badań: *Hayashi 2011* i *Muir 2011*. Poniższa tabela przedstawia liczby i odsetki chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych.

Tabela 104. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; badania *Hayashi 2011* i *Muir 2011*.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
<i>Hayashi 2011</i>	Bez odpowiedzi	4/32 (12,5%)
	Nawrót wiremii	19/109 (17,4%)
	łącznie	23/141 (16,3%)*
<i>Muir 2011</i>	T12PR24	5/81 (6%)
	T12PR48	3/34 (9%)
	Chorzy niesklasyfikowani	2/2 (100%)
	łącznie	10/117 (9%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Większy odsetek chorych zakończył leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniu *Hayashi 2011* w podgrupie chorych z nawrotem wiremii (17,4%) niż w podgrupie pacjentów bez odpowiedzi na wcześniejszą terapię (12,5%). Najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia była niedokrwistość, która wystąpiła odpowiednio u 10,1% i 9,4% pacjentów.

W obu analizowanych w badaniu *Muir 2011* podgrupach pacjentów odsetki chorych kończących przedwcześnie leczenie z powodu działań niepożądanych były niższe niż 10% (dla podgrupy T12PR24 6%, a dla podgrupy T12PR48 9%). Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u ≥ 2 chorych były: objawy podobne do wysypki (6 pacjentów), świąd (2), gorączka (2) i niedokrwistość (2). U 8 (7%) pacjentów przerwanie to nastąpiło w trakcie trójlekowej terapii z udziałem telaprewiru. U jednego z chorych przedwczesne zakończenie leczenia nastąpiło z powodu następujących działań niepożądanych: pokrzywki, pancytopenii, powiększenia węzłów chłonnych, astenii, obrzęku twarzy lub obrzęku obwodowego, wysypki w miejscu iniekcji leku, bólu, infekcyjnego zapalenia kaletki, odwodnienia, hipokaliemii, zapalenia połączenia i chrząstki żebrowej (z ang. *costochondritis*), bólu głowy oraz zapalenia opłucnej i niedociśnienia. Inny chory zgłosił wystąpienie wysypki polekowej z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS, z ang. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), prowadzącej do hospitalizacji i zakończenia leczenia. U 2 kolejnych chorych przyczyną przedwczesnego zakończenia dwulekowej terapii (po wycofaniu telaprewiru) było zmęczenie, depresja i rabdomioliza.

W badaniu *Hayashi 2011* częstość przerwań leczenia z powodu działań niepożądanych była większa niż w badaniu *Muir 2011* – odpowiednio 16,3% vs 9%.

2.6.10.5 Niedokrwistość

Ocenę tego punktu końcowego przedstawiono w obu analizowanych publikacjach. Informacje uzyskane z badań zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 105. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła niedokrwistość; badania *Hayashi 2011* i *Muir 2011*.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
<i>Hayashi 2011</i>	Bez odpowiedzi	32/32 (100%)
	Nawrót wiremii	96/109 (88,1%)
	łącznie	128/141 (90,8%)
<i>Muir 2011</i>	T12PR24	22/81 (27%)
	T12PR48	7/34 (21%)
	Chorzy niesklasyfikowani	0/2 (0%)
	łącznie	29/117 (25%)

W obu podgrupach analizowanych w badaniu *Hayashi 2011* odsetek chorych z niedokrwistością był wysoki i wahał się w przedziale 88-100%.

W przypadku badania *Muir 2011* w podgrupie pacjentów z dłuższym schematem leczenia T12PR48 częstość występowania niedokrwistości była mniejsza niż w podgrupie chorych leczonych krócej (T12PR24) – odpowiednio 21% vs 27%.

łącznie w badaniu *Hayashi 2011* niedokrwistość wystąpiła u około 90% chorych, podczas gdy w badaniu *Muir 2011* to działanie niepożądane wystąpiło u 25% pacjentów z całkowitej populacji badania.

2.6.10.6 Dermatologiczne działania niepożądane

W badaniu *Hayashi 2011* podano, że działania niepożądane związane z powikłaniami skórnymi wystąpiły u 82,3% chorych. Do najczęstszych (> 10%) należały: wysypka (39%), wysypka polekowa (24,1%), reakcje w miejscu iniekcji (12,8%) oraz rumień w miejscu iniekcji (12,8%). Większość obserwowanych zaburzeń skórnych była kontrolowana za pomocą leków przeciwhistaminowych i/lub maści steroidowych. W obu analizowanych podgrupach choroby skórne 3. stopnia ciężkości występowały z podobną częstością – wśród chorych z nawrotem wiremii u 6,4%, a pacjentów bez odpowiedzi u 6,3% pacjentów. Jedynie w grupie chorych z nawrotem wiremii odnotowano przypadki zakończenia leczenia z powodu zaburzeń skórnych (3,7% chorych). Ponadto w próbie podano dokładne odsetki chorych, u których wystąpiła wysypka polekowa w poszczególnych podgrupach – w podgrupie chorych bez odpowiedzi obserwowano ją u 31,3%, a w podgrupie z nawrotem wiremii u 22% pacjentów. Z kolei w badaniu *Muir 2011* przedstawiono szczegółowe dane na temat częstości występowania suchości skóry – ogólnie odnotowano ją u 13% chorych, w tym u 12% pacjentów z grupy T12PR24 i u 15% pacjentów z grupy T12PR48.

2.6.10.6.1 Wysypka

Informacje na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono w obu włączonych do analizy badaniach obserwacyjnych. W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki chorych, u których odnotowano wysypkę.

Tabela 106. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka; badania *Hayashi 2011* i *Muir 2011*.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
<i>Hayashi 2011</i>	Bez odpowiedzi	16/32 (50,0%)
	Nawrót wiremii	39/109 (35,8%)
	łącznie	55/141 (39,0%)
<i>Muir 2011</i>	T12PR24	23/81 (28%)

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
	T12PR48	13/34 (38%)
	Chorzy niesklasyfikowani	1/2 (50%)
	łącznie	37/117 (32%)

W badaniu *Hayashi 2011* odnotowano, że częstość występowania wysypki w podgrupie chorych z nawrotem wirerii była niższa niż w podgrupie chorych bez odpowiedzi podczas poprzedniej terapii (odpowiednio 35,8% vs 50,0%).

Krótszy schemat leczenia skojarzeniem telaprewiru i peg-interferonu oraz rybawiryny był związany z niższą częstością pojawiania się wysypki w porównaniu do leczenia 48-tygodniowego (odpowiednio 28% vs 38%). Ponadto w badaniu *Muir 2011* podano, że wysypka wystąpiła u 32 (27%) chorych w czasie fazy trójlekowej terapii, natomiast u 5 (4%) dodatkowych chorych to działanie niepożądane zaobserwowano podczas leczenia peg-interferonem i rybawiryną. Biorąc z kolei pod uwagę różne terminy wykorzystywane do opisywania zaburzeń skórnych, działania niepożądane podobne do wysypki stwierdzono u 50 (43%) chorych podczas leczenia telaprewirem w skojarzeniu z peg-interferonem i rybawiryną oraz u 6 (5%) dodatkowych pacjentów podczas terapii dwulekowej. Ciężkie przypadki wysypki odnotowano u 5% chorych – wszystkie z nich wystąpiły podczas pierwszych 12 tygodni leczenia i ustąpiły po przerwaniu leczenia.

W obu badaniach wysypka wystąpiła u podobnego odsetka chorych populacji całkowitej (około 35%).

2.6.10.6.2 Świąd

Ocenę tego punktu końcowego przedstawiono w obu analizowanych publikacjach: *Hayashi 2011* i *Muir 2011*. Dane na temat liczby oraz odsetka chorych, u których wystąpił świąd przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 107. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd; badania *Hayashi 2011* i *Muir 2011*.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
<i>Hayashi 2011</i>	Bez odpowiedzi	2/32 (6,3%)
	Nawrót wirerii	20/109 (18,3%)
	łącznie	22/141 (15,6%)
<i>Muir 2011</i>	T12PR24	34/81 (42%)

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
	T12PR48	9/34 (26%)
	Chorzy niesklasyfikowani	2/2 (100%)
	łącznie	45/117 (38%)

Świąd był prawie 3-krotnie częstszym działaniem niepożądanym w podgrupie pacjentów z nawrotem wiremii niż bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (odpowiednio 18,3% vs 6,3%).

Omawiane działanie niepożądane występowało również częściej w podgrupie pacjentów leczonych 24-tygodniowym schematem terapii trójlekowej w porównaniu do 48-tygodniowego okresu leczenia (odpowiednio 42% vs 32%). W badaniu *Muir 2011* podano także, że w czasie fazy leczenia telaprewirem świąd odnotowano u 41 (35%) pacjentów, a u 4 (3%) dodatkowych pacjentów omawiane działanie niepożądane stwierdzono podczas fazy leczenia peg-interferonem i rybawiryną.

W badaniu *Muir 2011* częstość występowania świądu była przeszło dwukrotnie większa niż w próbie *Hayashi 2011* (odpowiednio 38% vs 15,6%).

2.6.10.7 Gorączka

Dane liczbowe dotyczące częstości występowania gorączki odnaleziono w badaniach *Hayashi 2011* i *Muir 2011*. Informacje na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 108. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka; badania *Hayashi 2011* i *Muir 2011*.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
<i>Hayashi 2011</i>	Bez odpowiedzi	30/32 (93,8%)
	Nawrót wiremii	90/109 (82,6%)
	łącznie	120/141 (85,1%)
<i>Muir 2011</i>	T12PR24	16/81 (20%)
	T12PR48	6/34 (18%)
	Chorzy niesklasyfikowani	0/2 (0%)
	łącznie	22/117 (19%)

Odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka w badaniu *Hayashi 2011* w obu analizowanych podgrupach przekraczał 80% – wśród chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie wynosił 93,8%, a u pacjentów z nawrotem wiremii podczas poprzedniej terapii 82,6%.

W próbie *Muir 2011* gorączka wystąpiła u podobnego odsetka chorych w obu schematach leczenia telaprewirem w skojarzeniu z peg-interferonem i rybawiryną – około 20%.

W populacji całkowitej badań gorączka występowała u znacznie większego odsetka chorych w badaniu *Hayashi 2011* w odniesieniu do badania *Muir 2011* (odpowiednio 85,1% vs 19%).

2.6.10.8 Ból głowy

Ocenę tego punktu końcowego przedstawiono w obu analizowanych publikacjach (*Hayashi 2011* i *Muir 2011*). Dane na temat liczby oraz odsetka chorych, u których odnotowano ból głowy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 109. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; badania *Hayashi 2011* i *Muir 2011*.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
<i>Hayashi 2011</i>	Bez odpowiedzi	10/32 (31,3%)
	Nawrót wiremii	42/109 (38,5%)
	łącznie	52/141 (36,9%)
<i>Muir 2011</i>	T12PR24	23/81 (28%)
	T12PR48	14/34 (41%)
	Chorzy niesklasyfikowani	0/2 (0%)
	łącznie	37/117 (32%)

W próbie *Hayashi 2011* odnotowano, że odsetek chorych, u których stwierdzono ból głowy był większy w podgrupie chorych z nawrotem wiremii (38,5%) niż dla pacjentów bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (31,3%).

Z kolei w badaniu *Muir 2011* zaobserwowano, że ból głowy występował częściej podczas dłuższego schematu leczenia terapią trójlekową w porównaniu do schematu krótszego – odpowiednio 41% vs 28%.

Ogólnie, zarówno w badaniu *Hayashi 2011*, jak i w próbie *Muir 2011*, ból głowy występował u około 35% chorych analizowanych w badaniach.

2.6.10.9 Bezsenność

W badaniach *Hayashi 2011* i *Muir 2011* podano dane dotyczące bezsenności. Informacje o liczbie i odsetku chorych, u których wystąpiła bezsenność zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 110. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność; badania *Hayashi 2011* i *Muir 2011*.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
<i>Hayashi 2011</i>	Bez odpowiedzi	11/32 (34,4%)
	Nawrót wiremii	34/109 (31,2%)
	łącznie	45/141 (31,9%)
<i>Muir 2011</i>	T12PR24	14/81 (17%)
	T12PR48	7/34 (21%)
	Chorzy niesklasyfikowani	1/2 (50%)
	łącznie	22/117 (19%)

Zarówno w podgrupie pacjentów bez odpowiedzi, jak i z nawrotem wiremii podczas wcześniejszego leczenia odsetek chorych, u których w próbie *Hayashi 2011* stwierdzono bezsenność wynosił około 30-35%.

Również w badaniu *Muir 2011* odsetek chorych z bezsennością między wyodrębnionymi podgrupami był podobny i mieścił się w zakresie 17-21%.

Ogółem w badaniu *Hayashi 2011* bezsenność była częstsza, gdyż stwierdzano ją u około jednej trzeciej chorych, a w badaniu *Muir 2011* to działanie niepożądane występowało u około jednej piątej analizowanych pacjentów.

2.6.10.10 Biegunka

Dane liczbowe dotyczące częstości występowania biegunki odnaleziono w badaniach *Hayashi 2011* i *Muir 2011*. Informacje na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 111. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka; badania Hayashi 2011 i Muir 2011.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
Hayashi 2011	Bez odpowiedzi	7/32 (21,9%)
	Nawrót wirerii	31/109 (28,4%)
	łącznie	38/141 (27,0%)
Muir 2011	T12PR24	19/81 (24%)
	T12PR48	6/34 (18%)
	Chorzy niesklasyfikowani	0/2 (0%)
	łącznie	25/117 (21%)

Na podstawie badania *Hayashi 2011* można stwierdzić, że częstość występowania biegunki była większa w podgrupie pacjentów z nawrotem wirerii podczas poprzedniej terapii w porównaniu do chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (odpowiednio 28,4% vs 21,9%).

Również w podgrupie stosującej krótszy schemat leczenia telaprewirem w skojarzeniu z peg-interferonem i rybawiryną z badania *Muir 2011* zaobserwowano nieznacznie większe ryzyko wystąpienia biegunki w porównaniu do chorych przyjmujących dłuższy schemat terapii tymi lekami (odpowiednio 24% vs 18%).

Biegunka była częstszym działaniem niepożądanym w badaniu *Hayashi 2011* w porównaniu do badania *Muir 2011* – odpowiednio stwierdzano ją u około jednej trzeciej i jednej piątej analizowanych pacjentów.

2.6.10.11 Nudności

Informacje o liczbie i odsetku chorych, którzy zgłaszali działania niepożądane w postaci nudności odnaleziono w badaniach *Hayashi 2011* i *Muir 2011*, a następnie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 112. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności; badania Hayashi 2011 i Muir 2011.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
Hayashi 2011	Bez odpowiedzi	4/32 (12,5%)
	Nawrót wiremii	24/109 (22,0%)
	łącznie	28/141 (19,9%)
Muir 2011	T12PR24	20/81 (25%)
	T12PR48	11/34 (32%)
	Chorzy niesklasyfikowani	1/2 (50%)
	łącznie	32/117 (27%)

W badaniu *Hayashi 2011* w podgrupie chorych z nawrotem wiremii podczas wcześniejszego leczenia częstość występowania nudności była niemal dwukrotnie większa niż wśród chorych bez odpowiedzi podczas poprzedniej terapii (odpowiednio 22,0% vs 12,5%).

Mniejsze różnice w częstości występowania nudności obserwowano w badaniu *Muir 2011*, gdzie omawiane działanie niepożądane obserwowano u 25% chorych z podgrupy T12PR24 i 32% pacjentów z podgrupy T12PR48.

łącznie w badaniu *Hayashi 2011* nudności stwierdzono u około 20% chorych, podczas gdy w badaniu *Muir 2011* to działanie niepożądane wystąpiło u około 30% pacjentów z całkowitej populacji badania.

2.6.10.12 Bóle stawów

W badaniach *Hayashi 2011* i *Muir 2011* zamieszczono dane dotyczące chorych, u których wystąpiły bóle stawów. Poniższa tabela zawiera liczby i odsetki chorych z takimi działaniami niepożądanymi.

Tabela 113. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły bóle stawów; badania Hayashi 2011 i Muir 2011.

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
Hayashi 2011	Bez odpowiedzi	4/32 (12,5%)
	Nawrót wiremii	18/109 (16,5%)
	łącznie	22/141 (15,6%)
Muir 2011	T12PR24	11/81 (14%)
	T12PR48	2/34 (6%)

Badanie	Telaprewir	
	Podgrupa	n/N (%)
	Chorzy niesklasyfikowani	0/2 (0%)
	Łącznie	13/117 (11%)

W obu analizowanych podgrupach z badania *Hayashi 2011* bóle stawów występowały u około 15% chorych.

Z kolei w badaniu *Muir 2011* odsetek chorych z bólem stawów był większy w podgrupie chorych leczonych schematem T12PR24 w odniesieniu do pacjentów leczonych schematem T12PR48 (odpowiednio 14% vs 6%).

W obu analizowanych badaniach odsetek chorych z powyższym działaniem niepożądanym był zbliżony i wahał się w przedziale od 11% do 15,6%.

2.6.10.13 Poszczególne działania niepożądane obserwowane w badaniu *Hayashi 2011*

W poniższej tabeli przedstawiono pozostałe poszczególne działania niepożądane nieuwzględnione w rozdziałach powyżej, które obserwowano u więcej niż 10% chorych w którejś z podgrup wyróżnionych w badaniu *Hayashi 2011*.

Tabela 114. Poszczególne działania niepożądane; badanie *Hayashi 2011*.

Badanie	Działanie niepożądane	Podgrupa n/N (%)		
		Bez odpowiedzi	Nawrót wiremii	Łącznie
<i>Hayashi 2011</i>	Zmniejszenie liczby białych krwinek	22/32 (68,8%)	83/109 (76,1%)	105/141 (74,5%)
	Wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi	25/32 (78,1%)	72/109 (66,1%)	97/141 (68,8%)
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	22/32 (68,8%)	73/109 (67,0%)	95/141 (67,46%)
	Złe samopoczucie	23/32 (71,9%)	60/109 (55,0%)	83/141 (58,9%)
	Spadek apetytu	15/32 (46,9%)	56/109 (51,4%)	71/141 (50,4%)
	Wzrost stężenia kwasu hialuronowego	15/32 (46,9%)	56/109 (51,4%)	71/141 (50,4%)
	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	12/32 (37,5%)	36/109 (33,0%)	48/141 (34,0%)
	Wzrost stężenia bilirubiny we krwi	10/32 (31,3%)	34/109 (31,2%)	44/141 (31,2%)
	Łysienie	7/32 (21,9%)	31/109 (28,4%)	38/141 (27,0%)
Zaburzenia smaku	6/32 (18,8%)	29/109 (26,6%)	35/141 (24,8%)	

Badanie	Działanie niepożądane	Podgrupa n/N (%)		
		Bez odpowiedzi	Nawrót wiremii	Łącznie
	Wymioty	8/32 (25,0%)	26/109 (23,9%)	34/141 (24,1%)
	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej	6/32 (18,8%)	22/109 (20,2%)	28/141 (19,9%)
	Wzrost stężenia trójglicerydów we krwi	8/32 (25,0%)	19/109 (17,4%)	27/141 (19,1%)
	Zapalenie nosogardzieli	2/32 (6,3%)	19/109 (17,4%)	21/141 (14,9%)
	Zapalenie jamy ustnej	6/32 (18,8%)	13/109 (11,9%)	19/141 (13,5%)
	Bóle pleców	5/32 (15,6%)	12/109 (11,0%)	17/141 (12,1%)
	Obniżenie stężenia fosforu we krwi	6/32 (18,8%)	10/109 (9,2%)	16/141 (11,3%)

Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych zarówno w grupie pacjentów bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, jak i chorych z nawrotem wiremii należały: zmniejszenie liczby białych krwinek (odpowiednio 68,8% i 76,1%), wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi (78,1% i 66,1%), redukcja liczby płytek krwi (68,8% i 67,0%) i złe samopoczucie (71,9% i 55,0%).

W badaniu podano także, że zmiany parametrów hematologicznych były podobne między wyodrębnionymi podgrupami. Spadek liczby płytek krwi oraz neutrofilów był gwałtowny w ciągu pierwszych 4 tygodni – w następnych tygodniach leczenia redukcja ta była stopniowa. Żaden chory nie przerwał leczenia z powodu redukcji liczby neutrofilów. Zaobserwowano, że pomimo modyfikacji dawki rybawiryny mediana stężenia hemoglobiny w 12. tygodniu obniżyła się do 10,6 g/dl w podgrupie chorych z nawrotem wiremii oraz 10,4 g/dl w podgrupie bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. Na końcu okresu obserwacji parametry hematologiczne powróciły do wartości odnotowanych na początku badania.

2.6.10.14 Poszczególne działania niepożądane obserwowane w badaniu Muir 2011

Poniższa tabela przedstawia dane na temat odsetków chorych z pozostałymi poszczególnymi działaniami niepożądanymi nieuwzględnionymi w rozdziałach powyżej, które obserwowano u więcej niż 15% chorych w którejś z podgrup wyróżnionych w badaniu Muir 2011.

Tabela 115. Poszczególne działania niepożądane; badanie Muir 2011.

Badanie	Działanie niepożądane	Podgrupa n/N (%)			
		T12PR24	T12PR48	Chorzy niesklasyfikowani	Łącznie
Muir 2011	Zmęczenie	30/81 (37%)	21/34 (62%)	1/2 (50%)	52/117 (44%)
	Objawy	17/81 (21%)	10/34 (29%)	1/2 (50%)	28/117 (24%)

Badanie	Działanie niepożądane	Podgrupa n/N (%)			Łącznie
		T12PR24	T12PR48	Chorzy niesklasyfikowani	
	grypopodobne				
	Dreszcze	11/81 (14%)	4/34 (12%)	0/2 (0%)	15/117 (13%)
	Astenia	9/81 (11%)	3/34 (9%)	0/2 (0%)	12/117 (10%)
	Hemoroidy	9/81 (11%)	4/34 (12%)	0/2 (0%)	13/117 (11%)
	Depresja	9/81 (11%)	4/34 (12%)	0/2 (0%)	13/117 (11%)
	Ból mięśni	10/81 (12%)	5/34 (15%)	0/2 (0%)	15/117 (13%)
	Kaszel	9/81 (14%)	4/34 (12%)	2/2 (100%)	15/117 (13%)

Najczęstsze działania niepożądane obserwowane zarówno w grupie pacjentów leczonych 24-tygodniowym, jak i 48-tygodniowym schematem skojarzenia telaprewiru z peg-interferonem i rybawiryną obejmowały: zmęczenie (odpowiednio 37% i 62%), objawy grypopodobne (21% i 29%) oraz dreszcze (14% i 12%).

W badaniu podano także, że obserwowane zmiany parametrów hematologicznych były typowe dla terapii peg-IFN α -2a i rybawiryną, a w trakcie trójlekowej terapii stwierdzono: redukcję stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia kwasu moczowego oraz bilirubiny we krwi.

2.6.11 Opis metodyki włączonych badań – populacja mieszana

Obie próby bez randomizacji *Chayama 2011* i *Suzuki 2011*, oceniające skuteczności i bezpieczeństwo telaprewiru w populacji chorych przewlekle zarażonych wirusem HCV, zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych (populacja mieszana), były obserwacyjnymi próbami otwartymi, typu *pre-test/posttest*, bez grupy kontrolnej – próba *Chayama 2011* miała charakter prospektywny, z kolei badanie *Suzuki 2011* retrospektywny. Celem badania *Chayama 2011* była identyfikacja czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie telaprewirem w połączeniu z peg-IFN α i rybawiryną oraz ocena wpływu tej terapii na stężenie hemoglobiny (*Chayama 2011*), natomiast w próbie *Suzuki 2011* badano zależność między polimorfizmem genu trifosfatazy inozynowej (*ITPA*, z ang. *inosine triphosphatase*), a spadkiem stężenia hemoglobiny w czasie terapii trójlekowej telaprewirem, peg-IFN α i rybawiryną.

W obu badaniach punktem końcowym odzwierciedlającym skuteczność analizowanej terapii była ocena stężenia RNA HCV polegająca na ustaleniu odsetka pacjentów, u których wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *sustained virologic response*) po 24 tygodniach od zakończenia terapii.

W próbie *Chayama 2011* uwzględniono chorych z 3 ośrodków badawczych, w których przeprowadzono badanie III fazy dotyczące stosowania telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną. W próbie *Suzuki 2011* nie podano informacji na temat liczby ośrodków uczestniczących.

W obu badaniach okres leczenia wynosił 24 tygodnie, po tym czasie chorzy byli obserwowani przez kolejne 24 tygodnie.

Charakterystykę analizowanych badań klinicznych przedstawiono w tabeli umieszczonej poniżej.

Tabela 116. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności klinicznej telaprewiru; populacja mieszana; badania *Chayama 2011* i *Suzuki 2011*.

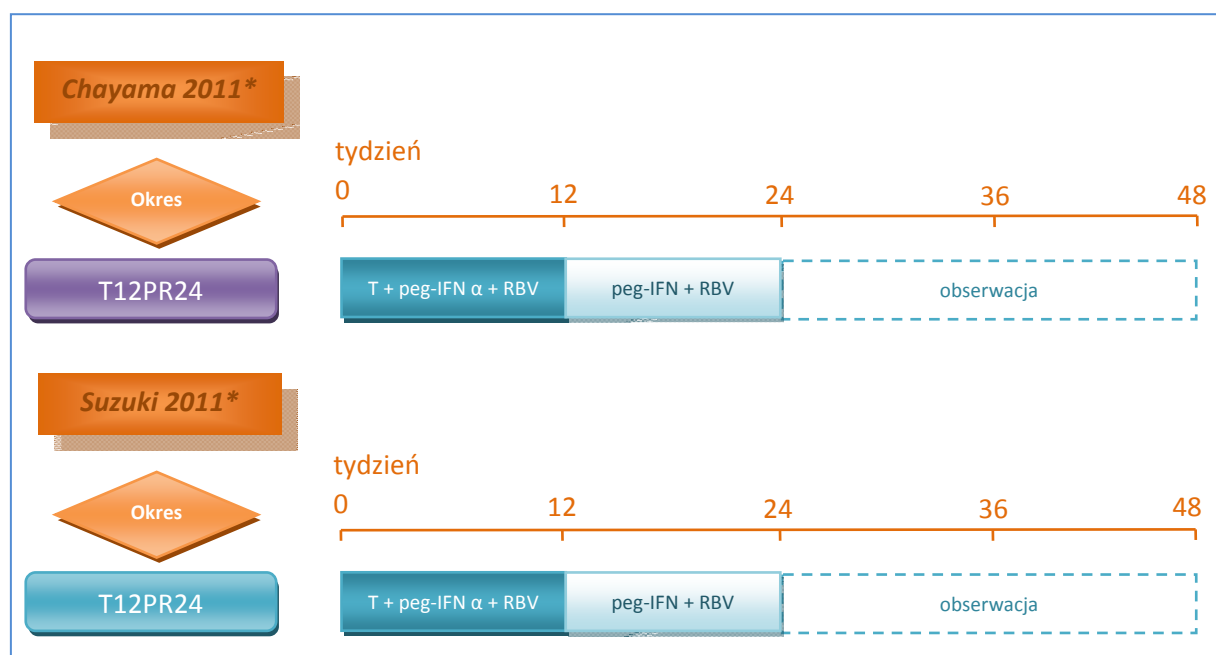
Badanie	Rodzaj badania (faza)	RCT	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punktacja Jadad	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Chayama 2011</i>	III fazy	Nie	Brak	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie obserwacji	Brak	nd.	IVA	3 (Japonia)	Grant Ministerstwa Zdrowia Japonii
<i>Suzuki 2011</i>	bd.	Nie	Brak	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie obserwacji	Brak	nd.	VIA	bd.	Grant Ministerstwa Zdrowia Japonii

W żadnym z analizowanych badań nie wyróżniono grupy kontrolnej.

Zastosowany schemat terapii w obu badaniach polegał na podawaniu chorym 12-tygodniowej terapii trójlekowej (telaprewir w dawce 750 mg, peg-IFN α -2b i rybawiryna), po której następował 12-tygodniowy okres leczenia peg-IFN α -2b i rybawiryną (T12PR24).

Na poniższym wykresie zaprezentowano schematy podawania interwencji w poszczególnych grupach analizowanych badań.

Wykres 36. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych prób klinicznych; badania Chayama 2011 i Suzuki 2011.



* we wszystkich badaniach stosowano peg-IFN α -2b;
T telaprewir.

W żadnym z badań nie przedstawiono informacji na temat przepływu chorych.

Oba analizowane badania sponsorowane były przez Grant Ministerstwa Zdrowia Japonii.

2.6.12 Charakterystyka włączonej populacji – populacja mieszana

W obu badaniach, *Suzuki 2011* i *Chayama 2011*, kryterium włączenia stanowiło przewlekłe zapalenie wątroby typu C, wywołane przez genotyp 1 (w pierwszej próbie podano, że genotyp wirusa musiał być potwierdzony za pomocą sekwencjonowania regionu NS5B, z kolei w drugiej, że stężenie wirusa musiało być wykrywalne w czasie dłuższym niż 6 miesięcy). Do badania *Suzuki 2011* kwalifikowano chorych rasy mongoloidalnej. W obu badaniach włączano chorych w wieku od 20 do 65 lat, o masie ciała od 40 kg do 120 kg. Ponadto chorzy musieli wykazywać stężenie RNA HCV $\geq 5 \log_{10}$ IU/ml określone za pomocą testu HCV COBAS TaqMan.

Kryteria wykluczenia obejmowały: marskość wątroby (w tym niewyrównana), choroba Wilsona (*Chayama 2011*), przewlekła choroba wątroby inna niż WZW C (*Suzuki 2011*), inne schorzenia wątroby (autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, hemochromatoza), rak wątrobowokomórkowy (również w wywiadzie) oraz niewydolność nerek (w badaniu *Suzuki 2011* określono ją jako przewlekłą). Innymi czynnikami uniemożliwiającymi chorym udział w badaniach były nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych: liczba neutrofilów ≤ 1500 na mm^3 , liczba płytek krwi $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$ oraz stężenie hemoglobiny ≤ 12 g/dl. Powodem wykluczenia był również stwierdzenie klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min, a także obecność markera zapalenia wątroby typu B (HBsAg) w surowicy krwi, a w badaniu *Chayama 2011* dodatkowo przeciwciał przeciwko antygenom wirusa HIV.

W tabeli poniżej zestawiono charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do badań *Chayama 2011* i *Suzuki 2011*.

Tabela 117. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań oceniających efektywność kliniczną telaprewiru; populacja mieszana; badania *Chayama 2011* i *Suzuki 2011*.

Badanie	Liczba chorych (ITT)	Mediana wieku (zakres) w latach	Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	Liczba mężczyzn, n (%)	Mediana log ₁₀ stężenia RNA HCV (zakres) [IU/ml]	Odpowiedź wirusologiczna na wcześniejszą terapię	Podtyp HCV-1, n (%)
<i>Chayama 2011</i>	94	57 (23-65)	bd.	52 (55%*)	bd.	Wcześniej nieleczeni: 25 (27%*) Nawrót wiremii ^{**} : 44 (47%*) Bez odpowiedzi ^{***} : 25 (27%*)	1b: 93 (99%*) Inny: 1 (1%*)
<i>Suzuki 2011</i>	61	56 (23-65)	22,6 (17,6-32,4)	34 (56%*)	6,7 (5,1-7,6)	Wcześniej nieleczeni: 17 (28%*) Nawrót wiremii [^] : 29 (47%) Brak odpowiedzi [^] : 15 (25%)	1a: 1 (2%*) 1b: 60 (98%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** chorych z nawrotem wiremii definiowano jako pacjentów z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV podczas wcześniejszego leczenia, ale wykrywalnym po jego zakończeniu;

*** chorych bez odpowiedzi definiowano jako pacjentów z zawsze wykrywalną wiremią w czasie wcześniejszego leczenia;

[^] na podstawie angielskich nazw podgrup przyjęto, że w badaniu wyróżniono chorych z brakiem odpowiedzi (z ang. *null responders*) i nawrotem wiremii (z ang. *relapse*) po wcześniejszej terapii.

Do badania *Chayama 2011* włączono 94 pacjentów, a w próbie *Suzuki 2011* liczebność wynosiła 61. Łącznie próby oceniały 155 pacjentów leczonych telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną.

Pacjentów uczestniczących w analizowanych badaniach charakteryzował podobny wiek – mediana wieku w poszczególnych badaniach (*Chayama 2011*, *Suzuki 2011*) wynosiła odpowiednio 56 i 57 lat. W obu próbach odsetek mężczyzn był nieco wyższy niż odsetek kobiet i wynosił około 55%.

Mediana \log_{10} stężenia RNA HCV dla populacji analizowanej w badaniu *Suzuki 2011* wynosiła 6,7 IU/ml. W próbie *Chayama 2011* nie przedstawiono takich danych.

W oparciu o analizowane badania można stwierdzić, że około 27-28% analizowanych chorych nie otrzymywało wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego, około 47% pacjentów miało nawrót wiremii podczas wcześniejszej terapii, 27% chorych stanowiło grupę bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, a 25% pacjentów wykazywało brak odpowiedzi.

W obu badaniach dominującym genotypem wirusa HCV był podtyp 1b, stwierdzany u 98-99% badanych chorych. Pozostałe podtypy wirusa stanowiły niewielki odsetek chorych – 1-2%.

2.6.13 Opis ocenianej interwencji – populacja mieszana

W ocenianych badaniach (*Chayama 2011* i *Suzuki 2011*) interwencję stanowił telaprewir podawany chorym w dawce 750 mg (3 razy na dobę co 8 godzin przez 12 tygodni) po posiłku. Lek stosowany był w skojarzeniu z peg-IFN α -2b w dawce 1,5 μ g/kg podawanym podskórnym raz w tygodniu oraz rybawiryną 200-600 mg podawaną po śniadaniu i obiedzie, w dawce dziennej 600-1000 mg (w zależności od masy ciała odpowiednio w dawce dziennej 600 mg dla chorych o masie ciała \leq 60 kg, 800 mg dla pacjentów o masie ciała w zakresie 60-80 kg i 1000 mg dla chorych o masie ciała $>$ 80 kg). Po ukończeniu 12-tygodniowego okresu terapii trójlekowej, chorym przez kolejne 12 tygodni podawano peg-IFN α -2b i rybawirynę.

Szczegółowe schematy leczenia w poszczególnych grupach analizowanych badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 118. Szczegółowy opis interwencji w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej telaprewiru; populacja mieszana; badania Chayama 2011 i Suzuki 2011.

Badanie	Interwencja
Chayama 2011	T12PR24: telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 \times dziennie* [12 tygodni]
	↓ peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 \times dziennie* [12 tygodni]
Suzuki 2011	T12PR24: telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 \times dziennie* [12 tygodni]
	↓ peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 \times dziennie* [12 tygodni]

* dawka zależna od masy ciała chorego;

↓ kolejny okres leczenia.

W żadnych z analizowanych badań redukcja dawki telaprewiru nie była dozwolona, a zakończenie leczenia następowało w momencie stwierdzenia ciężkich działań niepożądanych – chorzy, którzy przerywali leczenie telaprewirem mogli kontynuować stosowanie peg-IFN α -2b i rybawiryny. W obu próbach zastosowano podobny schemat modyfikacji podawania peg-IFN α -2b. Dawkowanie tego leku było zmniejszane o połowę, gdy liczba leukocytów obniżyła się $< 1500/\text{mm}^3$, neutrofilów $< 750/\text{mm}^3$ lub płytek krwi $< 8 \times 10^4/\text{mm}^3$. Całkowite zakończenie leczenia peg-IFN α -2b następowało w momencie obniżenia tych wartości odpowiednio poniżej $1000/\text{mm}^3$, $500/\text{mm}^3$ i $5 \times 10^4/\text{mm}^3$. W przypadku rybawiryny określono, że jej dawkowanie zmniejszono o 200 mg u chorych przyjmujących dawkę 600 lub 800 mg dziennie i o 400 mg u pacjentów leczonych dawką 1000 mg dziennie w przypadku stwierdzenia spadku stężenia hemoglobiny poniżej 12 g/dl. Ponadto zredukowano ją o dodatkowe 200 mg dla stężenia hemoglobiny < 10 g/dl. Dawka rybawiryny była również zmniejszana o 200 mg u chorych ze stężeniem hemoglobiny na początku badania poniżej 13 g/dl lub u tych, u których nastąpił spadek tej wartości o 1 g/dl w ciągu 1 tygodnia i wynosił mniej niż 13 g/dl. Dodatkowo w obu badaniach podano, że zmniejszenie stężenia hemoglobiny poniżej 8,5 g/dl powodowało zakończenie lub tymczasowe przerwanie stosowania całej terapii trójlekowej – u chorych, u których w ciągu 2 tygodni po przerwaniu terapii telaprewirem nastąpił wzrost stężenia hemoglobiny do lub ponad tę wartość leczenie wznawiano w postaci peg-IFN α -2b i rybawiryny.

W badaniach zabronione było stosowanie czynników wzrostu (w próbie Chayama 2011 sprecyzowano, że chodzi o erytropoetynę) w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny.

W żadnym z badań nie podano danych na temat stosowania się chorych do zaleceń lekarskich (z ang. *compliance*).

2.6.14 Skuteczność kliniczna – populacja mieszana

Skuteczność telaprewiru w populacji mieszanej, obejmującej zarówno chorych bez wcześniejszej terapii, bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, jak również po nawrocie choroby analizowano w dwóch próbach klinicznych bez randomizacji: *Chayama 2011* oraz *Suzuki 2011*.

2.6.14.1 Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

Dane dotyczące odsetków pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR), niezależnie od wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego, przedstawione zostały przez autorów dwóch badań obserwacyjnych: *Suzuki 2011* oraz *Chayama 2011*. Autorzy badania *Suzuki 2011* wyróżnili w analizach dwie grupy pacjentów, w zależności od stwierdzonego polimorfizmu genu kodującego trójfosfatazy inozynowej, natomiast w publikacji *Chayama 2011* autorzy przedstawili wyniki dla podgrup różniących się ze względu na wcześniejsze leczenie i jego rezultat. Szczegółowe dane dotyczące odsetków chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną, pochodzące z cytowanych badań zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 119. Odsetek chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną; badania *Suzuki 2011* oraz *Chayama 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa chorych	Odsetek chorych uzyskujących SVR		
			N	n	%
<i>Suzuki 2011</i>	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie dodatkowej obserwacji	genotyp CC	49	35	71%
		genotyp CA/AA	12	8	67%
		łącznie:	61 [#]	43	71%
<i>Chayama 2011</i>	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie dodatkowej obserwacji	wcześnie nieleczeni:	25	20	80%
		nawrót wirerii:	44	41	93%
		bez odpowiedzi:	25	8	32%
		łącznie:	94	69	73%

[#] w tym n = 17 pacjentów bez wcześniejszego leczenia, n = 29 chorych z nawrotem wirerii oraz n = 15 chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię.

W obydwu cytowanych badaniach łączny odsetek pacjentów uzyskujących SVR był podobny i wyniósł 71% w przypadku próby *Suzuki 2011* oraz 73% w badaniu *Chayama 2011*.

Przeprowadzając analizę w podgrupach, autorzy próby klinicznej *Chayama 2011* zaobserwowali wystąpienie trwałej odpowiedzi wirusologicznej u 80% pacjentów bez wcześniejszej terapii (podgrupa

treatment naïve), u 93% chorych z nawrotem przewlekłego WZW typu C oraz jedynie u 32% chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie.

2.6.14.2 Przełom wirusologiczny

Częstość występowania przełomu wirusologicznego (a więc niewykrywalnego stężenia RNA HCV podczas okresu leczenia, lecz wykrywalnego przed jego zakończeniem; z ang. *breakthrough*) przedstawiona była jedynie przez autorów badania *Chayama 2011*. Szczegółowe wyniki dla poszczególnych podgrup chorych (bez wcześniejszego leczenia, po nawrocie wirerii oraz bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 120. Odsetek chorych, u których stwierdzono przełom choroby; badanie *Chayama 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa chorych	Odsetek chorych z przełomem choroby		
			N	n	%
<i>Chayama 2011</i>	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie dodatkowej obserwacji	wcześnie nieleczeni:	25	0	0,0%*
		nawrót wirerii:	44	1	2,3%*
		bez odpowiedzi:	25	3	12,0%*
		łącznie:	94	4	4,3%*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

łącznie w całej analizowanej grupie 94 pacjentów, przełom choroby zaobserwowano u 4,3% chorych. Większość z nich odnotowano wśród chorych bez odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię. Z kolei w podgrupie pacjentów z nawrotem wirerii przełom stwierdzono tylko u jednego chorego (*Chayama 2011*). W podgrupie chorych wcześniej nieleczonych nie stwierdzono żadnego przypadku przełomu choroby.

2.6.14.3 Nawrót wirerii

Podobnie jak w przypadku przełomu wirusologicznego, odsetki chorych z nawrotem wirerii (nazywanym w próbie również przejściową odpowiedzią; z ang. *transient response*) po zastosowanej potrójnej terapii przeciwko WZW typu C przedstawiono wyłącznie w badaniu *Chayama 2011*. Szczegółowe dane dotyczące tego punktu końcowego prezentuje poniższa tabela.

Tabela 121. Odsetek chorych, u których stwierdzono nawrót wirerii; badanie *Chayama 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa chorych	Odsetek chorych z nawrotem wirerii		
			N	n	%
<i>Chayama 2011</i>	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie dodatkowej obserwacji	wcześnie nieleczeni:	25	5	20,0%*
		nawrót wirerii:	44	2	4,5%*

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa chorych	Odsetek chorych z nawrotem wiremii		
			N	n	%
		bez odpowiedzi:	25	12	48,0%*
		łącznie:	94	19	20,2%*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Autorzy publikacji *Chayama 2011* analizując wszystkich chorych łącznie stwierdzili, że przejściowa odpowiedź wystąpiła u 20,2% pacjentów. W podgrupie chorych, u których terapia trójlekowa zastosowana została jako pierwsza linia leczenia, przejściowa odpowiedź wystąpiła u podobnego odsetka chorych (20,0%). Dużo mniejszą skuteczność odnotowano w podgrupie pacjentów z nawrotem choroby, przejściowa odpowiedź odnotowana została jedynie u 4,5% pacjentów z tej podgrupy. Odmienne wyniki dała analiza w podgrupie osób nie uzyskujących odpowiedzi na wcześniejszą terapię – zastosowanie telaprewiru z interferonem oraz rybawiryną w tej podgrupie umożliwiło uzyskanie przejściowej odpowiedzi u 48% chorych.

2.6.14.4 Odsetek chorych bez odpowiedzi na leczenie

Odsetek chorych bez odpowiedzi na leczenie (z ang. *non-response*) był punktem końcowym ocenianym jedynie w badaniu *Chayama 2011*. Szczegółowe dane na ten temat zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 122. Odsetek chorych bez odpowiedzi na leczenie; badanie *Chayama 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa chorych	Odsetek chorych bez odpowiedzi		
			N	n	%
		wcześniej nieleczeni:	25	0	0,0%*
<i>Chayama 2011</i>	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie dodatkowej obserwacji	nawrót wiremii:	44	0	0,0%*
		bez odpowiedzi:	25	2	8,0%*
		łącznie:	94	2	2,1%*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jedynymi chorymi bez odpowiedzi na terapię trójlekową w badaniu *Chayama 2011* byli pacjenci z podgrupy bez odpowiedzi również na wcześniejsze leczenie (8% chorych).

2.6.15 Bezpieczeństwo – populacja mieszana

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa stosowania telaprewiru w mieszanej populacji chorych (zarówno leczonych wcześniej, jak i nieleczonych z powodu zakażenia HCV-1) przeprowadzono na podstawie dwóch badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej: *Suzuki 2011* oraz *Chayama 2011*.

Autorzy publikacji *Suzuki 2011* dokonali analizy częstości występowania niedokrwistości podczas leczenia skojarzonego standardową terapią i telaprewirem (inhibitor proteazy) w obrębie podgrup wyróżnionych na podstawie polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w lokalizacji rs1127354 (SNP, z ang. *single nucleotide polymorphism*) genu kodującego trifosfatazę inozyiny (ITPA, z ang. *inosine triphosphatase*) zlokalizowanego na chromosomie 20. Wśród pacjentów z genotypem CC zaobserwowano większą skłonność do rozwoju niedokrwistości w trakcie terapii standardowej (peg-IFN i rybawiryna) niż wśród osób z genotypem CA/AA. Z kolei obserwowana redukcja stężenia hemoglobiny była większa u pacjentów z genotypem AA niż AC/CC (w miejscu rs7270101).

2.6.15.1 Parametry laboratoryjne

W badaniu *Suzuki 2011* spadek stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi, leukocytów i neutrofilów kontrolowano odpowiednio za pomocą redukcji dawki rybawiryny oraz peg-IFN α -2b.

2.6.15.1.1 Stężenie hemoglobiny

W 4. tygodniu stosowania terapii trójlekowej w badaniu *Suzuki 2011* stężenie hemoglobiny zmniejszyło się do poziomu < 11 g/dl u 27 z 61 chorych (44%). Z kolei u 13 pacjentów (21%) poziom hemoglobiny obniżył się $< 8,5$ g/dl.

Spadek stężenia hemoglobiny w 2. i 4. tygodniu leczenia w badaniu *Suzuki 2011* był istotnie większy w podgrupie chorych o genotypie CC niż CA/AA. Stężenie hemoglobiny w 2. tygodniu obniżyło się odpowiednio o $-1,63$ (SD: 0,92) i $-0,48$ (SD: 0,75) g/dl, natomiast po 4. tygodniu leczenia redukcja wyniosła odpowiednio $-3,5$ (SD: 1,1) i $-2,2$ (SD: 0,96) g/dl ($p = 0,001$ dla porównań w obu punktach czasowych). Największą redukcję stężenia hemoglobiny odnotowano między 8. a 12. tygodniem. Obniżone stężenie hemoglobiny utrzymywało się przez cały okres leczenia – w 20. i 24. tygodniu zmiana była istotnie większa w podgrupie CC w porównaniu do podgrupy CA/AA, odpowiednio $-3,0$ (SD: 1,2) vs $-2,4$ (SD: 0,88) g/dl, $p = 0,048$ po 20 tygodniach i $-2,9$ (SD: 1,1) vs $-2,0$ (SD: 0,85) g/dl, $p = 0,013$ po 24 tygodniach.

Autorzy badania *Chayama 2011* przedstawili jedynie informację, że u wszystkich pacjentów stosujących leczenie przeciwwirusowe stwierdzono obniżenie stężenia hemoglobiny.

2.6.15.2 Modyfikacja dawek leków

W badaniu *Suzuki 2011* podano informację na temat modyfikacji dawek stosowanych leków w celu kontroli zmian poszczególnych parametrów hematologicznych. W przypadku spadku stężenia hemoglobiny < 12 g/dl, dawkę rybawiryny zmniejszano o 200 mg lub o 400 mg odpowiednio u pacjentów otrzymujących wyjściowo 600 lub 800 mg lub 1000 mg tego leku oraz o kolejne 200 mg, gdy stężenie

spadało < 10 g/dl. Dodatkowo dawkę rybawiryny redukowano o 200 mg u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny < 13 g/dl, jak również w przypadku redukcji jej stężenia o 1 g/dl (do < 13 g/dl) w 1. tygodniu leczenia. Natomiast dawkę peg-IFN α -2b zmniejszano o połowę, gdy liczba leukocytów spadała < 1500/mm³, neutrofilów < 750/mm³ lub płytek krwi < 80 × 10³/mm³. Przerwywano podawanie leku kiedy liczba wspomnianych parametrów hematologicznych spadała odpowiednio < 1000/mm³, < 500/mm³ lub < 50 × 10³/mm³. Terapię trójlekową wycofywano lub przerywano okresowo, gdy stężenie hemoglobiny spadało < 8,5 g/dl (leczenie peg-IFN α -2b i rybawiryną wznawiano po 2 tygodniach, gdy stężenie wzrastało \geq 8,5 g/dl). Redukcja dawki telaprewiru nie była dozwolona, w badaniu *Suzuki 2011* jedynie podano, że lek wycofywano w sytuacji wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (terapia peg-IFN i rybawiryną była kontynuowana).

Z powodu spadku stężenia hemoglobiny < 12 g/dl podczas stosowania trójlekowej terapii, u wszystkich pacjentów (n = 61) dawkę rybawiryny zredukowano o \geq 200 mg. Redukcja dawki leku konieczna była wcześniej w podgrupie chorych z genotypem CC w porównaniu do podgrupy z genotypem CA/AA, następowała odpowiednio po upływie 2,6 (SD: 1,3) i 4,8 (SD: 3,1) tygodnia po rozpoczęciu leczenia, p = 0,010. Z tego względu w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia telaprewirem, dawka rybawiryny była mniejsza w podgrupie CC niż w podgrupie CA/AA – podawane dawki stanowiły odpowiednio 52% (SD: 14) i 65% (SD: 21) zaplanowanej dawki, p = 0,039. Natomiast podczas kolejnych 12. tygodni leczenia (bez telaprewiru) dawka tego leku była niewiele większa w podgrupie CC w porównaniu z podgrupą CA/AA – wynosiła odpowiednio 47% (SD: 24) i 43% (SD: 20) dawki zaplanowanej, p = 0,649. Całkowita dawka rybawiryny stosowana podczas 24 tygodni była porównywalna w obu analizowanych podgrupach i wynosiła 49% (SD: 17%) i 54% (SD: 18%) zaplanowanej dawki odpowiednio w podgrupach chorych z HCV o genotypie CC i CA/AA, p = 0,531. Również całkowita dawka peg-IFN α -2b stosowana w poszczególnych podgrupach chorych była porównywalna. Wynosiła ona 87% (SD: 23%) i 86% (SD: 20%) zaplanowanej dawki odpowiednio w podgrupie chorych CC i CA/AA, p = 0,488. Wszyscy chorzy otrzymywali również podobną liczbę planowanych dawek telaprewiru, w podgrupach CC i CA/AA całkowite podane dawki tego leku wyniosły odpowiednio 87% (SD: 27%) i 71% (SD: 36%) wyjściowo zaplanowanej dawki, p = 0,098. Podawanie leku przerwano u 10 (20%) spośród 49 pacjentów w podgrupie o genotypie CC oraz u 5 (42%) spośród 12 pacjentów w podgrupie o genotypie AA/CA, p = 0,147.

2.7 Efektywność kliniczna boceprewiru

2.7.1 Opis metodyki włączonych badań – badania RCT

W wyniku przeglądu systematycznego do porównawczej analizy efektywności klinicznej boceprewiru w populacji chorych przewlekle zakażonych HCV-1, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, włączono jedną próbę kliniczną *RESPOND-2 (Retreatment with HCV Serine Protease Inhibitor Boceprevir and PegIntron/Rebetol 2)*, opisaną w publikacji *Bacon 2011*, dodatkowe dane uzyskano z suplementu do badania zamieszczonego na stronie wydawcy. Natomiast nie odnaleziono żadnych badań obserwacyjnych oceniających efektywność leczenia boceprewirem w populacji chorych analizowanej w niniejszym raporcie.

Włączona próba kliniczna była badaniem III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, której głównym celem była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania boceprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α -2b (peg-IFN) i rybawiryną u pacjentów przewlekle zakażonych wirusem HCV-1, którzy mieli udokumentowaną odpowiedź na wcześniejsze, co najmniej 12-tygodniowe leczenie interferonem, którą zdefiniowano jako odpowiedź częściowa lub nawrót wiremii. Częściową odpowiedź stwierdzano, gdy pomimo co najmniej 100-krotnego ($0 \geq 2 \log_{10}$) zmniejszenia stężenia RNA HCV w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej, wiremii utrzymywała się w trakcie całego okresu leczenia. Natomiast nawrót wiremii rozumiano jako uzyskanie niewykrywalnego stężenia RNA HCV w momencie zakończenia leczenia, ale ponownie wykrywalne w trakcie okresu obserwacji i niezyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

W omawianym badaniu porównywano dwa schematy leczenia boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną (grupa z długością terapii zależną od odpowiedzi, RGT, z ang. *response-guided therapy* oraz grupa z ustalonym czasem terapii) z grupą kontrolną, w której zamiast boceprewiru podawano placebo w skojarzeniu ze standardową terapią (peg-IFN i rybawiryna).

Głównym punktem końcowym próby *RESPOND-2* była ocena skuteczności terapii, przeprowadzana na podstawie odsetka pacjentów, u których wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *sustained virologic response*), zdefiniowana jako niewykrywalne stężenie RNA HCV w osoczu po upływie 24 tygodni od momentu zakończenia leczenia. Natomiast ocena dodatkowa obejmowała chorych uzyskujących wczesną odpowiedź wirusologiczną, nawrotów wiremii lub niecałkowitą odpowiedź i efekt odbicia (z ang. *rebound*), a także ocenę bezpieczeństwa stosowania boceprewiru. Poszukiwano również czynników predykcyjnych wystąpienia SVR.

Badanie przeprowadzono w 80 ośrodkach na terenie Ameryki Północnej i Europy. W suplemencie odnaleziono informację, że w skład zespołu przeprowadzającego próbę kliniczną *RESPOND-2* weszli badacze z Belgii, Kanady, Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii, Puerto Rico oraz Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej. W zależności od grupy chorzy leczeni byli 36 lub 48 tygodni, po czym następował 24-tygodniowy okres obserwacji.

Badanie miało na celu wykazanie wyższości (hipoteza *superiority*) leczenia schematami zawierającymi boceprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstości występowania SVR.

Charakterystykę metodyki badania *RESPOND-2* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 123. Charakterystyka metodyki badania włączonego do oceny efektywności klinicznej boceprewiru; pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Założenia metodyczne	RCT	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punktacja Jadad	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>RE-SPOND-2</i> (<i>Bacon 2011</i>)	ocena wyższości (<i>superiority</i>)	Tak	Tak, podwójne	36 lub 48 tygodni leczenia [^] + 24 tygodnie obserwacji	Placebo [^]	5 (R2; B2; W1)	IIA	80	Schering-Plough (obecnie wchodzi w skład Merck)

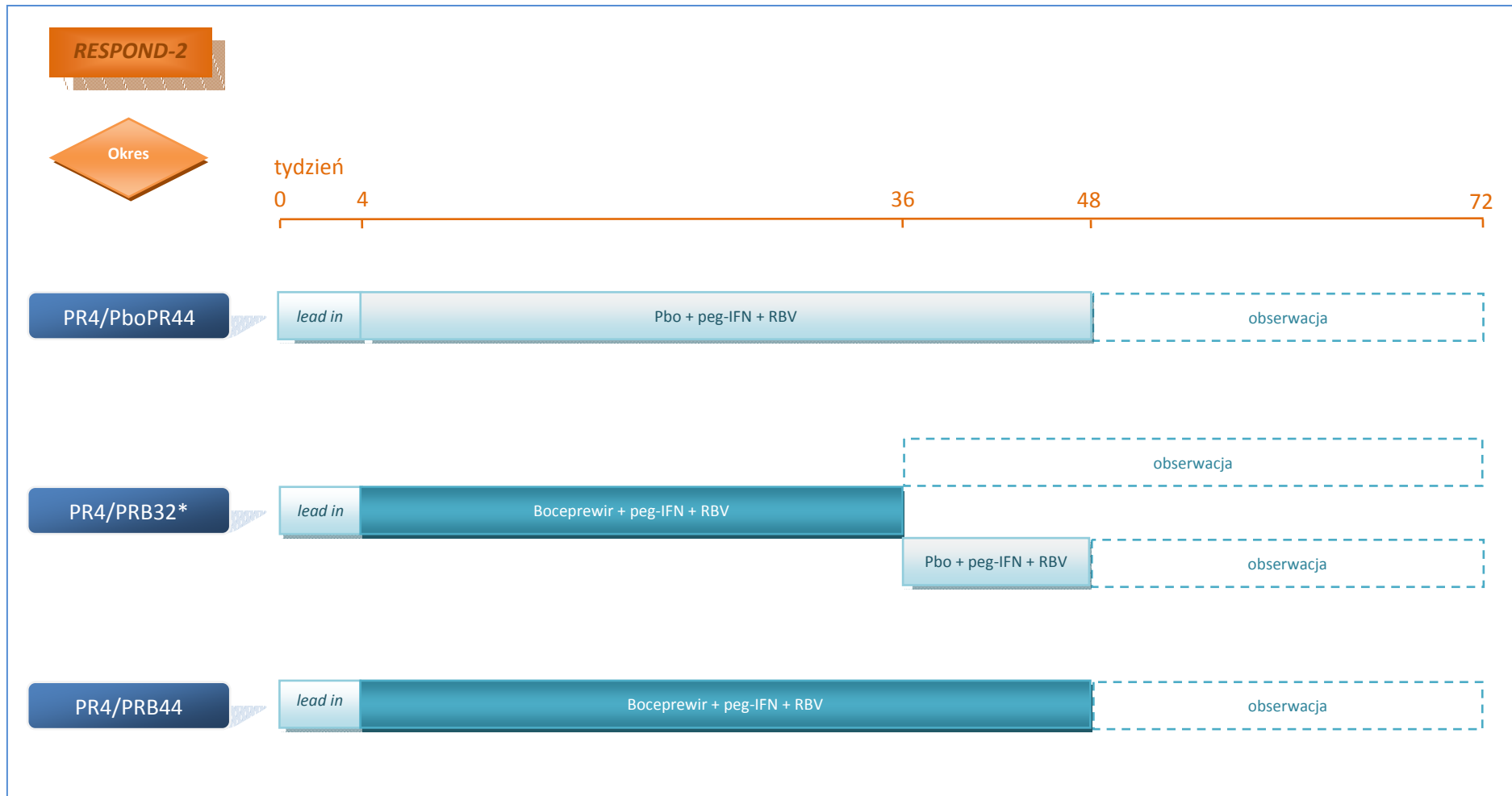
[^] jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12. tygodniu) → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia.

Badanie *RESPOND-2* przeprowadzono z zastosowaniem procesu randomizacji, w wyniku którego chorzy przypisywani byli do jednej z dwóch grup z boceprewirem: PR4/PRB32, PR4/PRB44 lub do grupy kontrolnej PR4/PboPR44, w stosunku 2:2:1. Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS, z ang. *interactive voice-response system*), ze stratyfikacją ze względu na rodzaj odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie (odpowiedź częściowa lub nawrót wirerii) oraz podtyp wirusa HCV-1 (1a lub 1b). W przypadku braku możliwości określenia podtypu wirusa, chorych losowo przypisywano do jednej z wyżej wymienionych grup.

W czasie całego badania utrzymywano podwójne zaślepienie – chorym z grupy kontrolnej podawano dopasowane do boceprewiru placebo, natomiast pozostałe leki (peg-IFN α -2b i rybawirynę) stosowano bez zaślepienia.

Na poniższym wykresie przedstawiono schematy podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w badaniu *RESPOND-2*.

Wykres 37. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w próbie klinicznej RESPOND-2.



* jeśli w 8. i 12. tygodniu leczenia niewykrywalne RNA HCV → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia; lead in peg-IFN + RBV.

Leczenie we wszystkich grupach rozpoczynała 4-tygodniowa faza wstępna (z ang. *lead-in period*), podczas której chorym podawano wyłącznie peg-IFN α -2b w skojarzeniu z rybawiryną (PR4). Po tym czasie włączano boceprewir (bądź placebo – w grupie kontrolnej). Terapię trójlekową stosowano przez kolejne 44. tygodnie w grupach PR4/PRB44 oraz PR4/PboPR44. Natomiast w grupie PR4/PRB32 długość terapii zależna była od odpowiedzi wirusologicznej w 8. i 12. tygodniu leczenia (4 i 8 tygodni po włączeniu boceprewiru) – jeśli w tych punktach czasowych stężenie RNA HCV było niewykrywalne, terapię kończono w 36. tygodniu (po 32 tygodniach otrzymywania boceprewiru), natomiast gdy w 8. tygodniu stężenie RNA HCV było wykrywalne (ale w 12. niewykrywalne), wówczas od 36. tygodnia aż do 48. chorym podawano placebo, peg-IFN i rybawirynę (boceprewir wycofywano po 32 tygodniach podawania).

Dodatkowo w próbie *RESPOND-2* określono kryterium przerywania leczenia (z ang. *stopping rule*), które stosowano u chorych we wszystkich grupach w przypadku odnotowania w 12. tygodniu badania (lub w 8. tygodniu terapii trójlekowej po włączeniu boceprewiru) obecności RNA wirusa HCV. Ponadto leczenie całkowicie przerywano również w momencie wystąpienia przełomu wirusologicznego lub niecałkowitej odpowiedzi i efektu odbicia (z ang. *rebound*). Wszyscy chorzy, którzy zakończyli leczenie z powyższych powodów byli włączani do 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Analizę głównego punktu końcowego przeprowadzono na podstawie porównania poszczególnych schematów stosowania boceprewiru w skojarzeniu z leczeniem standardowym (PR4/PRB32, PR4/PRB44), ze standardową terapią podawaną razem z placebo (grupa kontrolna: PR4/PboPR44) w populacji chorych, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę któregośkolwiek leku. Analiza dodatkowa obejmowała takie same porównania, ale była przeprowadzona na podstawie danych pochodzących od pacjentów, którzy ukończyli 4-tygodniową fazę wstępną i otrzymali przynajmniej jedną dawkę boceprewiru lub placebo.

Autorzy badania *RESPOND-2* podali szczegółowy opis przepływu chorych. W wyniku skryningu wyłoniono populację 640 chorych, spośród których 152 nie spełniało kryteriów włączenia, 83 chorych zrezygnowało z powodów niemedycznych a jeden chory wycofał się z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych występujących przed rozpoczęciem randomizacji. W rezultacie w procesie randomizacji do poszczególnych grup uczestniczyło 404 pacjentów, spośród których jeden nie rozpoczął przypisanego leczenia a pozostali otrzymali przynajmniej jedną dawkę któregośkolwiek ze stosowanych leków i zostali włączeni do populacji ITT (N = 403). Wstępnej fazy terapii (*lead-in period*) nie ukończyło 9 (2%) chorych (5 z powodu działań niepożądanych a pozostałych 4 z innych przyczyn). Natomiast pozostali (394 [98%]), którzy go ukończyli i rozpoczęli etap terapii trójlekowej, tzn. otrzymali przynajmniej jedną dawkę boceprewiru lub placebo stanowili zmodyfikowaną popula-

cję ITT (mITT). Na tym etapie leczenie dodatkowo przedwcześnie zakończyło 162 (40%) pacjentów, głównie z powodu kryterium zatrzymania leczenia (z ang. *stopping rule*), które stwierdzono łącznie u 114 (28%) chorych. Drugą co do częstości przyczyną przedwczesnego zakończenia trójlekowej terapii były działania niepożądane, obecne u 30 (7%) chorych, natomiast kolejnych 18 (4%) zrezygnowało z terapii z innych powodów. Ostatecznie zaplanowany okres leczenia we wszystkich grupach ukończyło 232 (58%) chorych włączonych do populacji ITT. W próbie *RESPOND-2* do okresu obserwacji zakwalifikowano łącznie 386 (96%) pacjentów, niezależnie od tego czy ukończyli oni przypisane leczenie lub przerwali je z jakiegokolwiek przyczyny na którymkolwiek etapie badania. Spośród chorych rozpoczynających okres obserwacji, 14 (4%) przedwcześnie go zakończyło, a pozostałych 372 (94%) obserwowano przez zaplanowane 24 tygodnie. Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowo (z podziałem na grupy) opis przeływu chorych.

Tabela 124. Opis utraty pacjentów w badaniu *RESPOND-2*.

Przeływ chorych w badaniu <i>RESPOND-2</i>	PR4/PboPR44	PR4/PRB32	PR4/PRB44
Skryning: 640 → Randomizacja: 404			
Chorzy poddani randomizacji	80	162	162
Chorzy, którzy otrzymali leczenie	80	162	161
Zakończenie udziału w badaniu w trakcie fazy <i>lead-in</i>	2 (2,5%*)	6 (3,7%*)	1 (0,6%*)
• z powodu AEs	1 (1,25%*)	3 (1,85%*)	1 (0,6%*)
• z innych przyczyn	1 (1,25%*)	3 (1,85%*)	0 (0%)
Chorzy, którzy ukończyli leczenie	23 (28,75%*)	104 (64,2%*)	105 (64,8%*)
Przedwczesne zakończenie leczenia	55 (68,75%*)	52 (32,1%*)	55 (33,95%*)
• z powodu AEs	1 (1,25%*)	10 (6,2%*)	19 (11,7%*)
• z powodu niepowodzenia leczenia	49 (61,25%*)	36 (22,2%*)	29 (17,9%*)
• z innych przyczyn	5 (6,25%*)	6 (3,7%*)	7 (4,3%*)
Chorzy włączeni do okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	77 (96,25%*)	151 (93,2%*)	158 (97,5%*)
Przedwczesne zakończenie okresu obserwacji	2 (2,5%*)	5 (3,1%*)	7 (4,3%*)
Ukończenie 24-tygodniowego okresu obserwacji	75 (93,75%*)	146 (90,1%*)	151 (93,2%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Opisywana próba kliniczna odznaczała się bardzo dobrą jakością – uzyskała 5 punktów w skali Jadad.

Badanie *RESPOND-2* było sponsorowane przez firmę Schering-Plough (obecnie część firmy Merck).

2.7.2 Charakterystyka ocenianej populacji – badania RCT

Do badania *RESPOND-2* kwalifikowano pacjentów obojga płci, przewlekle zakażonych HCV-1 po niepowodzeniu leczenia, którzy wykazywali udokumentowaną odpowiedź (określoną jako nawrót wirerii lub odpowiedź częściowa) na wcześniejsze leczenie interferonem podawanym przez co najmniej 12 tygodni. Dodatkowo wymagano również, aby całkowita liczba neutrofilów wynosiła $\geq 1200/\text{mm}^3$ w przypadku chorych rasy czarnej lub $\geq 1500/\text{mm}^3$ dla rasy innej niż czarna, liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$, a stężenie hemoglobiny nie mogło być niższe niż 12 g/dl u kobiet lub 13 g/dl u mężczyzn.

Stwierdzenie zakażenia wirusem HBV lub wirusem HIV, niewyrównanej choroby wątroby lub jakiegokolwiek innej, klinicznie istotnej choroby wątroby było czynnikiem wykluczającym z udziału w badaniu. Ponadto nie włączano także pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą, z ciężkimi zaburzeniami psychiatrycznymi oraz nadużywających leków.

Wyjściowe charakterystyki chorych włączonych do badania *RESPOND-2* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 125. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania z randomizacją w zależności od grupy terapeutycznej; populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Grupa	Liczba chorych (ITT)	Średnia wieku w latach	Średnia BMI (SD) [kg/m ²]	Liczba mężczyzn (%)	Liczba chorych ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml n (%) ^{^^}	Liczba chorych z marskością wątroby n (%)	Podtyp HCV genotyp 1 n (%) [^]	Wcześniejsza odpowiedź wirusologiczna n (%)	Stadium włóknienia wątroby n (%) [§]
RESPOND-2	PR4/PRB32	162	52,9	28,8 (4,6)	98 (60%)	147 (91%)	17 (10%)	1a: 94 (58%) 1b: 66 (41%) bd.: 2 (1%)	OC: 57 (35%) NW: 105 (65%)	0-2: 117 (72%) 3, 4: 32 (20%)
	PR4/PRB44	161	52,3	28,2 (4,6)	112 (70%)	141 (88%)	22 (14%)	1a: 96 (60%) 1b: 61 (38%) bd.: 4 (2%)	OC: 58 (36%) NW: 103 (64%)	0-2: 119 (74%) 3, 4: 31 (19%)
	PR4/PboPR44 (kontrola)	80	52,9	28,2 (4,3)	58 (72%)	65 (81%)	10 (12%)	1a: 46 (58%) 1b: 34 (42%) bd.: 0 (0%)	OC: 29 (36%) NW: 51 (64%)	0-2: 61 (76%) 3, 4: 15 (19%)
	łącznie	403	bd.	bd.	268 (67%)*	353 (88%)*	49 (12%)*	1a: 236 (59%)* 1b: 161 (40%)* bd.: 6 (1%)*	OC: 144 (36%)* NW: 259 (64%)*	0-2: 297 (74%)* 3, 4: 78 (19%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ stadium włóknienia oceniano za pomocą skali Metavir, ocena od 0 do 4 punktów, gdzie 0 punktów oznacza brak włóknienia; 1 – włóknienie wrotne bez przęsłowego; 2 – włóknienie wrotne oraz nieliczne przęsłowe; 3 – liczne włóknienie przęsłowe bez marskości; 4 punkty – marskość wątroby, dla 28 chorych były brakujące dane;

^ podtyp wirusa HCV genotyp 1 oznaczano za pomocą sekwencjonowania regionu NS5B (z ang. *nonstructural 5B region*);

^^ stężenie RNA HCV określano za pomocą testu TaqMan 2.0 (Roche Diagnostics) o dolnej granicy zakresu pomiaru ilościowego wynoszącej 25 IU/ml i progu wykrywalności wynoszącym 9,3 IU/ml;

NW nawrót wirerii – niewykrywalne stężenie RNA HCV w momencie zakończenia leczenia, ale brak uzyskania trwałej odpowiedzi wirusowej (tj. wykrywalne stężenie RNA HCV w trakcie okresu obserwacji);

OC częściowa odpowiedź – zmniejszenie stężenia RNA HCV w 12. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowej o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml (100-krotnie), ale wykrywalne stężenie w trakcie całego okresu obserwacji;

bd. brak danych.

Poszczególne grupy nie różniły się istotnie pod względem większości wyjściowych charakterystyk, z wyjątkiem odsetka chorych ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml, który był znamienne wyższy w grupie PR4/PRB32 w porównaniu z grupą kontrolną (PR4/PboPR44), $p = 0,04$.

W próbie *RESPOND-2* oceniano 403 chorych (populacja ITT). Leczenie boceprewirem w dwóch grupach według schematu PR4/PRB32 lub PR4/PRB44 otrzymywało łącznie 323 (80%) chorych. Natomiast co piąty (20%) pacjent zamiast tego leku otrzymywał dopasowane placebo w grupie kontrolnej PR4/PboPR44.

Większość (67%) chorych stanowili mężczyźni. Natomiast, średnia wieku pacjentów otrzymujących leczenie w poszczególnych grupach była zbliżona i wynosiła około 52-53 lata.

W obrębie analizowanej populacji, podtyp 1a wirusa HCV był obecny u 236 (59%) chorych, natomiast u 161 (40%) stwierdzono podtyp 1b. U pozostałych 6 chorych nie udało się określić podtypu wirusa HCV-1, jednak stanowili oni niewielki odsetek włączonej populacji (1%).

Najczęstszym rodzajem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie był nawrót wiremii, który wystąpił u około 64% pacjentów, natomiast u pozostałych chorych (36%) odnotowano częściową odpowiedź. Około połowa włączonej populacji chorych otrzymywała wcześniej terapię pegylowanym interferonem α -2a (47%), a reszta przyjmowała peg-IFN α -2b (53%).

Przed rozpoczęciem badania zdecydowana większość chorych (około 88%) odznaczała się wysokim stężeniem RNA HCV ($\geq 8 \times 10^5$ IU/ml). Jednak w przypadku tej cechy klinicznej grupy różniły się znamienne – w grupie kontrolnej wysoką wiremię stwierdzono u 81% chorych, podczas gdy w grupach z boceprewirem (PR4/PRB32 i PR4/PRB44) odsetki te wynosiły odpowiednio 91% i 88%.

Liczne włóknięcia przeszłowe (bez marskości), bądź marskość wątroby zdiagnozowano u co piątego pacjenta (3 lub 4 punkty w skali Metavir). Natomiast u większości (75%) chorych włóknienie wątroby nie występowało albo stwierdzano włóknienie wrotne (bez lub z nielicznym przeszłowym) – wynik w skali Metavir 0, 1 lub 2 punkty. W badaniu podano informację, że próbki z biopsji wątroby były oceniane przez jednego zaślepionego patologa. Danych na temat włóknienia wątroby nie uzyskano dla 28 (7%) uczestników badania. Spośród całej ocenianej populacji, jedynie 12% chorych miało zdiagnozowaną marskość wątroby.

2.7.3 Opis interwencji – badania RCT

W badaniu *RESPOND-2* ocenianą interwencją stanowił boceprewir w formie tabletek doustnych, przyjmowany razem z posiłkiem co 7-9 godzin w dawce 800 mg (4 tabletki po 200 mg każda), 3 razy

na dobę. Lek podawano w skojarzeniu z peg-IFN α -2b, w dawce 1,5 μ g/kg masy ciała w postaci iniekcji podskórnej raz w tygodniu, oraz rybawiryną podawaną w dawce dziennej wynoszącej od 600 mg do 1400 mg, również w zależności od masy ciała.

Chorzy byli przypisywani do jednej z dwóch grup z różnym schematem podawania boceprewiru (PR4/PRB32 i PR4/PRB44) lub do grupy kontrolnej (PR4/PboPR44), w której zamiast boceprewiru podawano dopasowane placebo. Leczenie we wszystkich grupach rozpoczynano od 4-tygodniowej fazy wstępnej, podczas której stosowano wyłącznie peg-IFN α -2b i rybawirynę. Po zakończeniu tego okresu, w grupach PR4/PBR32 i PR4/PRB44 kontynuowano podawanie powyższych leków i dodatkowo włączano boceprewir (trójlekowa terapia). W grupie PR4/PRB32 stosowano schemat leczenia zależny od odpowiedzi wirusologicznej (RGT, z ang. *response-guided therapy*). W przypadku uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV w 8. i 12. tygodniu badania (lub odpowiednio w 4. i 8. tygodniu przyjmowania boceprewiru), chorzy otrzymywali trójlekową terapię przez 32 tygodnie a leczenie zakańczano po 36. tygodniach od momentu rozpoczęcia fazy wstępnej. Natomiast jeśli w pomiarze przeprowadzonym w 8. tygodniu stężenie RNA HCV było wykrywalne, ale niewykrywalne w 12. tygodniu, powyższy schemat leczenia wydłużano o dodatkowe 12. tygodni (do 48. tygodnia), podczas którego chorym podawano peg-IFN i rybawirynę, a boceprewir zastępowano placebo. Z kolei w grupie PR4/PRB44 czas leczenia był z góry ustalony – po fazie wstępnej chorzy otrzymywali trójlekową terapię przez 44 tygodnie (do 48. tygodnia). Taki sam schemat leczenia zastosowano w grupie kontrolnej (PR4/PboPR44), z tą jednak różnicą, że zamiast boceprewiru podawano dopasowane placebo. Po zakończeniu leczenia rozpoczynano okres obserwacji, który trwał do 72. tygodnia badania.

We wszystkich grupach leki podawano w ten sam sposób (taka sama dawka i częstość podawania) w czasie zdefiniowanym odpowiednio dla każdej grupy. Szczegółowe dane na temat schematów leczenia realizowanych w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 126. Szczegółowy opis interwencji w badaniu włączonym do analizy klinicznej boceprewiru; populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Liczba grup	Interwencja	Komparator
RESPOND-2	3	<p>PR4/PRB32:</p> <p>peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg masy ciała 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [4-tygodniowa faza wstępna]</p> <p>↓</p> <p>boceprewir 800 mg 3 \times dziennie** + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg masy ciała 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [32 tygodnie]</p> <p>↓</p> <p>dopasowane placebo + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg masy ciała 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie [12 tygodni]^</p>	<p>PR4/PboPR44</p> <p>peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg masy ciała 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [4-tygodniowa faza wstępna]</p> <p>↓</p> <p>dopasowane placebo + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg masy ciała 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [44 tygodnie]</p>
		<p>PR4/PRB44:</p> <p>peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg masy ciała 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [4-tygodniowa faza wstępna]</p> <p>↓</p> <p>boceprewir 800 mg 3 \times dziennie** + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg masy ciała 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [44 tygodnie]</p>	

* dawka zależna od masy ciała chorego;

** 4 tabletki po 200 mg boceprewiru każda, co 7-9 godzin razem z posiłkiem;

^ jeśli w 8. i 12. tygodniu leczenia niewykrywalne RNA HCV \rightarrow zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) \rightarrow kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

↓ kolejny okres leczenia.

W przypadku wystąpienia niedokrwistości (gdy stężenie hemoglobiny spadało poniżej poziomu 10 g/dl lub gdy gwałtownie obniżało się do wartości 10 g/dl) chorym podawano erytropoetynę i zmniejszano dawkę rybawiryny. Gdy stężenie hemoglobiny było mniejsze niż 8,5 g/dl, zalecano wycofanie wszystkich leków. Jeśli wycofywano podawanie peg-IFN, konieczne było również przerwanie stosowania pozostałych leków. W przypadku zakończenia stosowania rybawiryny, możliwe było kontynuowanie peg-IFN, ale następowało zakończenie terapii boceprewirem. Natomiast zaprzestanie podawania boceprewiru nie wymagało zakończenia stosowania pozostałych dwóch leków (peg-IFN i rybawiryny). Erytropoetynę odstawiano, gdy poziom stężenia hemoglobiny wynosił co najmniej 12

g/dl. Dodatkowo podano informację, że działania niepożądane niezagrażające życiu kontrolowano za pomocą redukcji dawki poszczególnych leków – stosowano dwustopniową redukcję dawki peg-IFN α -2b i boceprewiru oraz trzystopniową redukcję dawki rybawiryny (zgodnie z rekomendacjami dotyczącymi stosowania tych leków).

2.7.3.1 Porównanie schematów leczenia boceprewiru w analizowanych badaniach, z postępowaniem zarejestrowanym

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie schematów leczenia w analizowanym badaniu ze schematem postępowania zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Victrelis.

Tabela 127. Porównanie schematów leczenia stosowanych w analizowanym badaniu, z postępowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego Victrelis.

Źródło zaleceń	Chorzy	Zalecany schemat leczenia	
ChPL Victrelis 2012	po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	PR4/PRB32/PR12: 4 tygodnie peg-IFN α i rybawiryny (okres wprowadzający, <i>lead-in</i>), a następnie terapia boceprewirem, peg-IFN α i rybawiryną przez 32 tygodnie, potem 12 tygodni podawanie peg-IFN α i rybawiryny (łącznie 48 tygodni terapii)	
	z marskością wątroby lub niereagujący na leczenie (całkowity brak odpowiedzi na leczenie, <i>null responders</i>)	PR4/PRB44: 4 tygodnie peg-IFN α i rybawiryny (okres wprowadzający, <i>lead-in</i>), a następnie terapia boceprewirem, peg-IFN α i rybawiryną przez 44 tygodnie (łącznie 48 tygodni terapii)	
Badanie	Grupa	Schemat leczenia zastosowany w grupie	Zgodność z zalecanym schematem leczenia
RESPOND-2	PR4/PRB44	4 tygodnie peg-IFN α i rybawiryny, następnie terapia boceprewirem, peg-IFN α i rybawiryną przez 44 tygodnie; taki schemat leczenia stosowano u wszystkich chorych w danej grupie, nie stosując podziału wprowadzonego w ChPL	taki schemat leczenia jest zgodny z zaleceniami ChPL, ale tylko u chorych z marskością wątroby lub u chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie (<i>null responders</i>); w badaniu dostępne są dane dla oceny SVR w podgrupie chorych z marskością, natomiast brak takich danych dla chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie (tacy chorzy nie byli uwzględniani w badaniu).
	PR4/PRB32	4 tygodnie peg-IFN α i rybawiryny, następnie terapia boceprewirem, peg-IFN α i rybawiryną przez 32 tygodnie, potem u chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 8. i 12. tygodniu następuje koniec terapii, a u chorych z wykrywalnym RNA HCV w 8. tygodniu a niewykrywalnym w 12. tygodniu peg-IFN i rybawiryny do 48. tygodnia; taki schemat leczenia stosowano u wszystkich chorych w danej grupie	ogółem chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zgodnie z zaleceniami ChPL powinni być leczeni przez 48 tygodni łącznie; w zastosowanym w tej grupie schemacie leczenia u chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 8. i 12. tygodniu po 36 tygodniach następuje koniec terapii – więc jest ona zbyt krótka w stosunku do zalecanej; natomiast u chorych z wykrywalnym RNA HCV w 8. tygodniu a niewykrywalnym w 12. tygodniu kontynuuje się terapię peg-IFN i rybawiryną do 48 tygodnia – zgodnie z ChPL; w badaniu podano, że długość terapii zależała od obecności RNA HCV w 8. tygodniu terapii, chorzy z niewykrywalnym stężeniem w tym tygodniu mieli skrócony czas trwania terapii do 36. tygodni – taki schemat otrzymywało 46% chorych z danej grupy; można więc przyjąć że około połowa chorych z tej grupy otrzymywała

schemat zgodny z zalecanym przez ChPL, a połowa krótszy (ale czas podawania boceprewiru, 32 tygodnie, był taki jak zalecany w ChPL); oszacowanie to jest jednak niepewne, z uwagi na brak informacji o odsetku chorych, którzy zakończyli leczenie w 12. tygodniu (wystąpienie reguły przerywania leczenia – wykrywalnego RNA HCV), jednocześnie mieli wykrywalne (lub nie) RNA HCV w 8. tygodniu leczenia

Za najbardziej odpowiadającą zalecanemu schematowi leczenia uznano grupę PR4/PRB32, ponieważ u części chorych ten schemat był całkowicie zgodny (u chorych z wykrywalnym RNA HCV w 8. tygodniu leczenia i niewykrywalnym w 12. tygodniu), a u części był krótszy niż zalecany (z niewykrywalnym w 8. oraz 12. tygodniu leczenia), to jednak u wszystkich chorych czas podawania boceprewiru był taki jak zalecany w ChPL (32 tygodnie, w odróżnieniu od 44 tygodni w drugiej grupie tego badania). Ponadto, grupa PR4/PRB44 byłaby zgodna z zaleceniami ChPL, ale tylko dla chorych z marskością wątroby, którzy stanowili jedynie 20% ocenianej populacji.

2.7.4 Skuteczność kliniczna – badania RCT

Analiza skuteczności klinicznej boceprewiru podawanego w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α -2b (peg-IFN α) i rybawiryną u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (nawrót albo częściowa odpowiedź), wykonana została na podstawie jednego odnalezionego badania z randomizacją – *RESPOND-2*, opisanego w publikacji *Bacon 2011* (korzystano także z suplementu dostępnego na stronie wydawnictwa).

Badanie *RESPOND-2* miało na celu porównanie dwóch schematów leczenia zawierających boceprewir i standardową terapię (peg-IFN i rybawiryna podawane bez zaślepienia) z leczeniem standardową terapią i placebo.

W analizie uwzględniono dane od pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę jakiegokolwiek leku (populacja ITT, z ang. *intention-to-treat*). Dodatkowo w badaniu wykonywano analizę obejmującą populację chorych, którzy ukończyli 4-tygodniowy okres wprowadzający i otrzymali przynajmniej jedną dawkę boceprewiru lub placebo (populacja mITT, z ang. *modified intention-to-treat*). Porównania między grupami wykonywane były metodą krokową (z ang. *step-down*), najpierw porównywano grupę PR4/PRB44 (ustalona długość leczenia) z PR4/PboPR44 (kontrola) i jeśli $p < 0,05$, wykonywano porównanie grupy PR4/PRB32 (długość leczenia zależna od odpowiedzi) z PR4/PboPR44. W badaniu przedstawiono również analizę w podgrupach wyróżnionych ze względu na odpowiedź na wcześniejsze leczenie – częściowa odpowiedź na leczenie (redukcja stężenia RNA HCV do 12. tygodnia o $\geq 2 \log_{10}$, ale RNA HCV wykrywalne w trakcie leczenia) i nawrót (niewykrywalne RNA HCV na końcu leczenia, bez osiągnięcia SVR). Zaznaczyć należy, że w przypadku ba-

dania *RESPOND-2* grupa chorych opisanych jako pacjenci z bez odpowiedzi podczas wcześniejszej terapii była w rzeczywistości (w świetle definicji z innych badań) grupą z częściową odpowiedzią na leczenie, i tak też została opisana w niniejszej analizie. Pomiar stężenia HCV wykonywano za pomocą testu TaqMan 2.0 o dolnym progu detekcji i dolnej granicy pomiaru ilościowego wynoszących odpowiednio 25 i 9,3 IU/ml.

Za najbardziej zgodną z zalecanym w ChPL schematem postępowania uznano grupę RGT (PR4/PRB32), natomiast dla pacjentów z marskością wątroby schemat całkowicie zgodny z zalecanym (populacja rejestracyjna) stosowano w grupie PR4/PRB44. Szczegółową analizę zgodności poszczególnych schematów leczenia z zalecanymi przez ChPL przedstawiono w rozdziale 2.7.3.1. Wyniki oceny skuteczności w grupach/podgrupach najbardziej odpowiadających zalecanym schematom leczenia wyróżniono za pomocą podkreślenia.

2.7.4.1 Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

Głównym punktem końcowym ocenianym w próbie klinicznej *RESPOND-2* była trwała odpowiedź wirusologiczna, zdefiniowana jako niewykrywalne stężenie RNA HCV w 24. tygodniu obserwacji po zakończeniu leczenia. Jej wystąpienie świadczy o skuteczności leczenia. Tabela poniżej zawiera dane dotyczące opisywanego punktu końcowego, uzyskane z badania *RESPOND-2*.

Tabela 128. Odsetek chorych z SVR; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *RESPOND-2*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)	
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)		
<i>RESPOND-2</i>	ITT	PR4/PRB32 ¹	95/162 (59%)	PR4/PboPR44	17/80 (21%)	2,76 (1,82; 4,35); NNT = 3 (3; 5)*; p < 0,001
		PR4/PRB44	107/161 (66%)			
	mITT	PR4/PRB32 ¹	95/156 (61%)	PR4/PboPR44	17/78 (22%)	2,79 (1,85; 4,40); NNT = 3 (2; 4)*; p < 0,001
		PR4/PRB44	107/160 (67%)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

Odsetek chorych z SVR był istotnie większy wśród pacjentów otrzymujących boceprewir niż u tych leczonych wyłącznie standardową terapią (p < 0,001). Oszacowane w głównej analizie (populacja ITT) prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w grupach PR4/PRB32 i PR4/PRB44 w porównaniu do grupy

kontrolnej (PR4/PboPR44) wyniosło odpowiednio 2,76 (95% CI: 1,82; 4,35) i 3,13 (95% CI: 2,08; 4,91). Lecząc trzech chorych zakażonych HCV-1 boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią, zamiast stosować leczenie bez boceprewiru, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek trwałej odpowiedzi wirusologicznej, NNT = 3 (95% CI: 3; 5) i NNT = 3 (95% CI: 2; 4) odpowiednio dla porównania grup PR4/PRB32 i PR4/PRB44 z PR4/PboPR44. Analiza dodatkowa uwzględniająca dane od populacji mITT potwierdziła wyniki głównej analizy.

Mimo iż w grupie PR4/PRB44 SVR odnotowano u 12 chorych więcej niż w grupie PR4/PRB32, częstość występowania tego punktu końcowego nie różniła się statystycznie znamiennej pomiędzy grupami wynosząc odpowiednio 66% oraz 59%. Obliczona korzyść względna uzyskania SVR dla tego porównania wyniosła 1,13 (95% CI: 0,96; 1,35).

2.7.4.1.1 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie

W próbie klinicznej *RESPOND-2* analizowano prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w zależności od odpowiedzi na wcześniejszą terapię (nawrót, częściowa odpowiedź na leczenie). Nawrót choroby definiowano jako niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia, bez uzyskania SVR w późniejszym czasie (np. wykrywalne stężenie RNA HCV w trakcie okresu obserwacji), a redukcja stężenia RNA HCV o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml w czasie do 12. tygodnia leczenia, ale z wykrywalnym stężeniem RNA HCV w czasie terapii oznaczała stwierdzenie częściowej odpowiedzi na stosowane leczenie. Dane dotyczące tej analizy zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 129. Odsetek chorych z SVR w podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejszą odpowiedź na leczenie; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Podgrupa chorych z nawrotem po wcześniejszym leczeniu					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	72/105 (69%)	PR4/PboPR44	15/51 (29%)	2,33 (1,55; 3,72); NNT = 3 (2; 5)
	PR4/PRB44	77/103 (75%)			2,54 (1,70; 4,04); NNT = 3 (2; 4)
Podgrupa chorych z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	23/57 (40%)	PR4/PboPR44	2/29 (7%)	5,85 (1,75; 21,71); NNT = 3 (3; 7)
	PR4/PRB44	30/58 (52%)			7,50 (2,28; 27,54); NNT = 3 (2; 4)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

Zarówno w podgrupie chorych z nawrotem, jak również z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania SVR w grupach stosujących boceprewir ze standardową terapią, niż leczonych wyłącznie pegylowanym interferonem i rybawiryną. Jednak częstość trwałej odpowiedzi wirusologicznej była większa u chorych z nawrotem po wcześniejszym leczeniu (> 60% w grupach z boceprewirem i prawie 30% w grupie kontrolnej) niż w podgrupie z częściową odpowiedzią (odpowiednio ≥ 40% i < 10%). W podgrupie chorych z nawrotem po wcześniejszym leczeniu, oszacowana korzyść względna wystąpienia SVR w grupach PR4/PRB32 i PR4/PRB44 wobec kontroli (PR4/PboPR44) wyniosła odpowiednio 2,33 (95% CI: 1,55; 3,72) i 2,54 (95% CI: 1,70; 4,04). Natomiast wśród pacjentów nie wykazujących odpowiedzi na poprzednie leczenie, prawdopodobieństwo uzyskania SVR wyniosło 5,85 (95% CI: 1,75; 21,71) i 7,50 (95% CI: 2,28; 27,54), odpowiednio dla porównania grup PR4/PRB32 i PR4/PRB44 z PR4/PboPR44. Aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia SVR u chorych z nawrotem lub częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię, należy leczyć trzech chorych zakażonych HCV-1 boceprewirem z peg-IFN i rybawiryną, zamiast podawać im standardową terapię.

2.7.4.1.2 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od stężenia RNA HCV w trakcie leczenia

Autorzy badania RESPOND-2 przeprowadzili analizę odsetków chorych z SVR w podgrupach wyróżnionych na podstawie odpowiedzi na otrzymywaną terapię (w 4. i 8. tygodniu) – słaba odpowiedź, dobra odpowiedź, wczesna odpowiedź wirusologiczna. Dane te zamieszczono w poniższej tabeli. Wyniki statystycznie znamienne wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 130. Odsetek chorych z SVR w podgrupach wyróżnionych ze względu na zmiany wielkości wirerii w trakcie leczenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Słaba odpowiedź w 4. tyg. leczenia²					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	15/46 (33%)	PR4/PboPR44	0/12 (0%)	8,33 (1,07; 80,93); NNT = 4 (3; 12)
	PR4/PRB44	15/44 (34%)			8,71 (1,12; 84,53); NNT = 4 (2; 10)
Dobra odpowiedź w 4. tyg. leczenia³					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	80/110 (73%)	PR4/PboPR44	17/67 (25%)	2,87 (1,93; 4,47); NNT = 3 (2; 4)
	PR4/PRB44	90/114 (79%)			3,11 (2,11; 4,83); NNT = 2 (2; 3)
Wczesna odpowiedź wirusologiczna⁴					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	64/74 (86%)	PR4/PboPR44	7/7 (100%)	0,86 (0,80; 1,50); NS
	PR4/PRB44	74/84 (88%)			0,88 (0,83; 1,52); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii wszystkimi lekami po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → koniec leczenia boceprewirem po 36. tygodniach, kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia;

² redukcja stężenia RNA HCV o < 1 log₁₀ IU/ml w 4. tygodniu leczenia;

³ redukcja stężenia RNA HCV o ≥ 1 log₁₀ IU/ml w 4. tygodniu leczenia;

⁴ niewykrywalne stężenie RNA HCV w 8. tygodniu leczenia;

NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w podgrupie chorych wykazujących słabą, jak i dobrą odpowiedź w 4. tygodniu terapii, prawdopodobieństwo wystąpienia SVR po zakończeniu leczenia było znamienne większe u chorych z grup zawierających boceprewir (PR4/PRB32 i PR4/PRB44), w porównaniu do kontroli bez tego leku (PR4/PboPR44) – w podgrupie ze słabą odpowiedzią korzyść względna pomiędzy tymi grupami wyniosła odpowiednio 8,33 (95% CI: 1,07; 80,93) i 8,71 (95% CI: 1,12; 84,53), a w podgrupie wykazującej dobrą odpowiedź odpowiednio 2,87 (95% CI: 1,93; 4,47) i 3,11 (95% CI: 2,11; 4,83). W celu uzyskania jednego dodatkowego przypadku SVR należy leczyć boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią 4 chorych zakażonych HCV-1 wykazujących słabą odpowiedź w 4. tygodniu terapii lub 3 i 2 pacjentów z dobrą odpowiedzią (odpowiednio wg schematów PR4/PRB32 i PR4/PRB44), zamiast podawać im standardową terapię. Więcej chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie uzyskiwało później SVR (> 70% w grupach z boceprewirem i 25% w grupie kontrolnej) niż wśród pacjentów ze słabą odpowiedzią (odpowiednio > 30% i 0%).

W przypadku podgrupy chorych wykazujących wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR, z ang. *early virologic response*) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami leczonymi boce-

prewirem i kontrolą bez tego leku w częstości uzyskiwania SVR. Niewielka liczba chorych z wczesną odpowiedzią wirusologiczną w grupie kontrolnej (n = 7) obniżyła moc statystyczną takiego oszacowania. Ponadto pacjenci z niewykrywalnym stężeniem wirusa w 8. tygodniu leczenia osiągnęli trwałą odpowiedź wirusologiczną z podobną częstością, gdy boceprewir podawany był przez 32 lub 44 tygodnie. Obecność EVR może być czynnikiem kwalifikującym chorych do krótszego czasu leczenia boceprewirem.

2.7.4.1.3 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od podgrupy wyróżnionej na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów

W próbie klinicznej *RESPOND-2* badano również prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk pacjentów, takich jak rasa, stężenie RNA HCV, płeć, wiek, masa ciała, BMI, liczba płytek krwi, wynik w skali Metavir, stłuszczenie i marskość wątroby, genotyp wirusa, rodzaj interferonu stosowanego we wcześniejszej terapii, wcześniejsza odpowiedź na leczenie oraz aktywność ALT. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono zbiorczo w kolejnych podrozdziałach.

2.7.4.1.3.1 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od rasy

Tabela poniżej zawiera dane dotyczące liczby i odsetka chorych z SVR w podgrupach wyróżnionych ze względu na rasę – czarną i inną niż czarna.

Tabela 131. Odsetek chorych z SVR w zależności od rasy; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Czarna					
<i>RESPOND-2</i>	PR4/PRB32 ¹	11/18 (61%)	PR4/PboPR44	1/12 (8%)	7,33 (1,60; 42,09); NNT = 2 (2; 6)
	PR4/PRB44	10/19 (53%)			6,32 (1,35; 36,54); NNT = 3 (2; 10)
Inna niż czarna					
<i>RESPOND-2</i>	PR4/PRB32 ¹	84/144 (58%)	PR4/PboPR44	16/68 (24%)	2,48 (1,63; 3,95); NNT = 3 (3; 5)
	PR4/PRB44	97/142 (68%)			2,90 (1,92; 4,60); NNT = 3 (2; 4)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na rasę wykazała, że dodanie boceprewiru do standardowej terapii istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR. Częstość SVR w poszczególnych grupach leczonych boceprewirem były podobne, bez względu na rasę pacjentów.

2.7.4.1.3.2 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyjściowego stężenia RNA HCV

Dane dotyczące chorych z SVR w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego stężenia RNA, niskiego i wysokiego (odpowiednio $\leq 8 \times 10^5$ i $> 8 \times 10^5$ IU/ml), zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 132. Odsetek chorych z SVR w zależności od wyjściowego stężenia RNA HCV; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Niskie ($\leq 8 \times 10^5$ IU/ml)					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	12/15 (80%)	PR4/PboPR44	6/15 (40%)	2,00 (1,09; 4,16); NNT = 3 (2; 23)
	PR4/PRB44	16/20 (80%)			
Wysokie ($> 8 \times 10^5$ IU/ml)					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	83/147 (56%)	PR4/PboPR44	11/65 (17%)	3,34 (1,98; 5,90); NNT = 3 (2; 4)
	PR4/PRB44	91/141 (65%)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

Bez względu na wyjściowe stężenie RNA HCV, prawdopodobieństwo wystąpienia SVR było statystycznie znacznie większe w grupach stosujących boceprewir, niż w kontroli bez tego leku. Ogólnie, trwała odpowiedź wirusologiczna stwierdzana była częściej u chorych z wyjściowo niskim stężeniem RNA HCV, niż w podgrupie z wysoką wiremią.

2.7.4.1.3.3 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od płci

Analizę częstości SVR przeprowadzono również oddzielnie dla kobiet i mężczyzn. Uzyskane wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 133. Odsetek chorych z SVR w zależności od płci; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Mężczyźni					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	59/98 (60%)	PR4/PboPR44	13/58 (22%)	2,69 (1,68; 4,53); NNT = 3 (2; 5)
	PR4/PRB44	75/112 (67%)			2,99 (1,89; 5,00); NNT = 3 (2; 4)
Kobiety					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	36/64 (56%)	PR4/PboPR44	4/22 (18%)	3,09 (1,40; 7,86); NNT = 3 (2; 7)
	PR4/PRB44	32/49 (65%)			3,59 (1,63; 9,10); NNT = 3 (2; 5)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

Trwała odpowiedź wirusologiczna występowała istotnie częściej u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu w peg-IFN i rybawiryną, w porównaniu do pacjentów nie otrzymujących boceprewiru, bez względu na płeć.

2.7.4.1.3.4 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wieku

Tabela poniżej zawiera dane dotyczące chorych z SVR, z podziałem na dwie podgrupy wyróżnione na podstawie wieku w momencie włączenia do badania (poniżej i powyżej 53 lat).

Tabela 134. Odsetek chorych z SVR w zależności od wieku; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
≤ 53 lata					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	53/89 (60%)	PR4/PboPR44	8/40 (20%)	2,98 (1,66; 5,78); NNT = 3 (2; 5)
	PR4/PRB44	52/82 (63%)			3,17 (1,77; 6,15); NNT = 3 (2; 4)
> 53 lata					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	42/73 (58%)	PR4/PboPR44	9/40 (22%)	2,56 (1,46; 4,80); NNT = 3 (2; 7)
	PR4/PRB44	55/79 (70%)			3,09 (1,81; 5,74); NNT = 3 (2; 4)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

Odsetki chorych z SVR były podobne w obydwu podgrupach wiekowych. W każdym przypadku prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej było znamienne większe w grupach zawierających boceprewir niż grupach kontrolnych bez tego leku.

2.7.4.1.3.5 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyjściowej masy ciała

Masa ciała była jednym z wyjściowych czynników, w oparciu o które wykonano analizę częstości SVR w podgrupach. Znamienne różnice między grupami przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 135. Odsetek chorych z SVR w zależności od wyjściowej masy ciała; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
< 75 kg					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	20/42 (48%)	PR4/PboPR44	4/17 (24%)	<u>2,02 (0,91; 5,21);</u> NS
	PR4/PRB44	34/44 (77%)			3,28 (1,59; 8,18); NNT = 2 (2; 4)
≥ 75 kg					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	75/120 (62%)	PR4/PboPR44	13/63 (21%)	3,03 (1,89; 5,09); NNT = 3 (2; 4)
	PR4/PRB44	73/117 (62%)			3,02 (1,89; 5,09); NNT = 3 (2; 4)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

U chorych o masie ciała ≥ 75 kg prawdopodobieństwo wystąpienia SVR było istotnie większe w grupach leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią niż w grupie kontrolnej. Natomiast w przypadku chorych ważących mniej niż 75 kg, SVR również występowała częściej w grupach z boceprewirem, jednak istotny statystycznie wynik uzyskano tylko dla porównania grupy z 48-tygodniowym schematem leczenia (PR4/PRB44) z kontrolą (PR4/PboPR44). Przy interpretacji wyniku należy zwrócić uwagę, że danych powyżej 75 kg było znacznie mniej, przez co moc statystyczna takiego oszacowania jest niższa.

2.7.4.1.3.6 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyjściowego wskaźnika masy ciała (BMI)

W badaniu przedstawiono analizę częstości SVR w zależności od wskaźnika masy ciała (BMI, z ang. *body-mass index*) mierzonego jako iloraz masy ciała (w kilogramach) i wzrostu podniesionego do kwadratu (w metrach). Dane te zawiera tabela poniżej.

Tabela 136. Odsetek chorych z SVR w zależności od wyjściowego BMI; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
≤ 25					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	21/35 (60%)	PR4/PboPR44	4/20 (20%)	3,00 (1,34; 7,68); NNT = 3 (2; 8)
	PR4/PRB44	30/44 (68%)			3,41 (1,58; 8,61); NNT = 3 (2; 5)
> 25 do 30					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	41/68 (60%)	PR4/PboPR44	11/42 (26%)	2,30 (1,40; 4,06); NNT = 3 (2; 7)
	PR4/PRB44	44/66 (67%)			2,55 (1,56; 4,46); NNT = 3 (2; 5)
> 30					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	33/59 (56%)	PR4/PboPR44	2/18 (11%)	5,03 (1,65; 18,30); NNT = 3 (2; 5)
	PR4/PRB44	33/51 (65%)			5,82 (1,92; 21,11); NNT = 2 (2; 4)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR we wszystkich podgrupach wyróżnionych ze względu na wartość wskaźnika BMI okazało się znamienne większe w grupach otrzymujących boceprewir w skojarzeniu ze standardową terapią, w porównaniu do kontroli bez tego leku.

2.7.4.1.3.7 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyjściowej liczby płytek krwi

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące liczby i odsetka chorych z SVR w podgrupach wyróżnionych na podstawie początkowej liczby płytek krwi. Pogrubioną czcionką oznaczono statystycznie znamienne wyniki.

Tabela 137. Odsetek chorych z SVR w zależności od wyjściowej liczby płytek krwi; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
≤ 1,5 × 10⁵/μl					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	8/21 (38%)	PR4/PboPR44	2/10 (20%)	1,90 (0,60; 7,29); NS
	PR4/PRB44	13/19 (68%)			3,42 (1,22; 12,39); NNT = 3 (2; 11)

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
> 1,5 do 2 × 10⁵/μl					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	20/37 (54%)	PR4/PboPR44	4/16 (25%)	<u>2,162</u> (0,997; 5,517); NS
	PR4/PRB44	27/45 (60%)			2,40 (1,14; 6,04); NNT = 3 (2; 16)
> 2 × 10⁵/μl					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	67/104 (64%)	PR4/PboPR44	11/54 (20%)	<u>3,16 (1,91; 5,56);</u> NNT = 3 (2; 4)
	PR4/PRB44	67/97 (69%)			3,39 (2,05; 5,95); NNT = 3 (2; 4)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Leczenie chorych na WZW C boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią (bez względu na schemat podawania) wiązało się z większym prawdopodobieństwem uzyskania w przyszłości SVR, niż podawanie wyłącznie terapii standardowej. Wszystkie wyniki w podgrupie pacjentów z wyjściową liczbą płytek > 2 × 10⁵/μl były statystycznie znamienne, natomiast w pozostałych wyróżnionych podgrupach istotne okazały się wyniki dla porównania PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44. Pozostałe podgrupy charakteryzowały się jednak znacznie niższą liczebnością.

2.7.4.1.3.8 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyjściowego wyniku w skali Metavir

Wyniki analizy częstości występowania SVR w podgrupach wyróżnionych na podstawie początkowego wyniku w skali Metavir zostały zebrane w poniższej tabeli.

Tabela 138. Odsetek chorych z SVR w zależności od wyjściowego wyniku w skali Metavir; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
0, 1 lub 2					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	77/117 (66%)	PR4/PboPR44	14/61 (23%)	<u>2,87 (1,84; 4,71);</u> NNT = 3 (2; 4)
	PR4/PRB44	81/119 (68%)			2,97 (1,91; 4,86); NNT = 3 (2; 4)
3 lub 4					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	14/32 (44%)	PR4/PboPR44	2/15 (13%)	<u>3,28 (1,04; 12,23);</u> NNT = 4 (2; 87)
	PR4/PRB44	21/31 (68%)			5,08 (1,71; 18,44); NNT = 2 (2; 5)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

Bez względu na wyjściowy wynik w skali Metavir, prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej było istotnie większe u pacjentów z grup zawierających boceprewir, niż w grupie kontrolnej.

2.7.4.1.3.9 *Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyjściowego stłuszczenia wątroby*

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące chorych z SVR w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe stłuszczenie wątroby (0% i > 0%).

Tabela 139. Odsetek chorych z SVR w zależności od wyjściowego stłuszczenia wątroby; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
0%					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	24/36 (67%)	PR4/PboPR44	5/23 (22%)	<u>3,07 (1,50; 7,08);</u> <u>NNT = 3 (2; 6)</u>
	PR4/PRB44	31/45 (69%)			<u>3,17 (1,58; 7,27);</u> <u>NNT = 3 (2; 5)</u>
> 0%					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	67/113 (59%)	PR4/PboPR44	11/53 (21%)	<u>2,86 (1,72; 5,03);</u> <u>NNT = 3 (2; 5)</u>
	PR4/PRB44	71/105 (68%)			<u>3,26 (1,98; 5,71);</u> <u>NNT = 3 (2; 4)</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia.

Analiza w podgrupach wykazała około 3-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u chorych leczonych terapią skojarzoną (boceprewir ze standardową terapią, bez względu na schemat podawania), w porównaniu do standardowej terapii. Uzyskane wyniki były istotne statystycznie.

2.7.4.1.3.10 *Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od obecności marskości wątroby*

Wpływ obecności marskości wątroby na prawdopodobieństwo uzyskania SVR oceniano w badaniu RESPOND-2. Dane na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej, a istotne statystycznie wyniki pogrubiono.

Tabela 140. Odsetek chorych z SVR w zależności od obecności marskości wątroby; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Obecna					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	6/17 (35%)	PR4/PboPR44	0/10 (0%)	<u>7,80 (0,97; 77,26);</u> NS
	PR4/PRB44	17/22 (77%)			16,33 (2,28; 156,61); NNT = 2 (2; 2)
Nieobecna					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	85/132 (64%)	PR4/PboPR44	16/66 (24%)	<u>2,66 (1,76; 4,22);</u> NNT = 3 (2; 4)
	PR4/PRB44	85/128 (66%)			2,74 (1,81; 4,35); NNT = 3 (2; 4)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej było większe u chorych leczonych boceprewirem ze standardową terapią, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. W przypadku podgrupy bez marskości wątroby wszystkie uzyskane wyniki były istotne statystycznie, natomiast wśród chorych z marskością wątroby znamienne okazały się różnice pomiędzy grupą PR4/PRB44 a PR4/PboPR44.

2.7.4.1.3.11 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od podtypu HCV

W badaniu RESPOND-2 przeprowadzono analizę częstości SVR w podgrupach chorych z różnymi podtypami HCV (1a, 1b oraz nieznanymi). Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 141. Odsetek chorych z SVR w zależności od podtypu HCV; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Nieznanymi podtyp					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	9/13 (69%)	PR4/PboPR44	0/6 (0%)	<u>9,15 (1,41; 88,12);</u> NNT = 2 (2; 5)
	PR4/PRB44	11/17 (65%)			8,54 (1,33; 82,26); NNT = 2 (2; 5)
HCV-1a					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	37/74 (50%)	PR4/PboPR44	9/38 (24%)	<u>2,11 (1,20; 3,99);</u> NNT = 4 (3; 14)
	PR4/PRB44	47/77 (61%)			2,58 (1,50; 4,80); NNT = 3 (2; 6)

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
HCV-1b					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	49/75 (65%)	PR4/PboPR44	8/36 (22%)	<u>2,94 (1,66; 5,68);</u> <u>NNT = 3 (2; 5)</u>
	PR4/PRB44	49/67 (73%)			<u>3,29 (1,87; 6,33);</u> <u>NNT = 2 (2; 4)</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

Bez względu na podtyp HCV, chorzy z grup zawierających boceprewir statystycznie znamiennej częściej uzyskiwali SVR, niż chorzy z grupy kontrolnej. W przypadku podtypu 1b uzyskany efekt terapeutyczny był wyższy.

2.7.4.1.3.12 *Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od rodzaju stosowanego wcześniej pegylowanego interferonu*

W próbie klinicznej RESPOND-2 sprawdzano częstość SVR w podgrupach wyróżnionych na podstawie rodzaju pegylowanego interferonu stosowanego wcześniej.

Tabela 142. *Odsetek chorych z SVR w zależności od rodzaju peg-IFN stosowanego wcześniej; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.*

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
peg-IFN α-2a					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	44/79 (56%)	PR4/PboPR44	10/42 (24%)	<u>2,34 (1,38; 4,25);</u> <u>NNT = 4 (3; 8)</u>
	PR4/PRB44	42/68 (62%)			<u>2,59 (1,53; 4,70);</u> <u>NT = 3 (2; 6)</u>
peg-IFN α-2b					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	51/83 (61%)	PR4/PboPR44	7/38 (18%)	<u>3,34 (1,78; 6,78);</u> <u>NNT = 3 (2; 5)</u>
	PR4/PRB44	65/93 (70%)			<u>3,79 (2,05; 7,66);</u> <u>NNT = 2 (2; 3)</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w podgrupie chorych stosujących wcześniej peg-IFN α-2a było ponad 2-krotnie większe w grupach otrzymujących oprócz standardowej terapii boceprewir, niż samą standardową terapię, a w podgrupie leczonej wcześniej peg-IFN α-2b było ono większe ponad 3 razy. Wszystkie wyniki kazały się statystycznie znamienne.

2.7.4.1.3.13 *Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyjściowej aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT)*

Dane na temat częstości występowania SVR w podgrupach wyróżnionych na podstawie początkowej aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT, z ang. *alanine transaminase*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 143. *Odsetek chorych z SVR w zależności od wyjściowej aktywności ALT; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.*

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Podwyższona					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	58/109 (53%)	PR4/PboPR44	9/55 (16%)	3,25 (1,82; 6,14); NNT = 3 (3; 5)
	PR4/PRB44	77/115 (67%)			4,09 (2,33; 7,65); NNT = 2 (2; 3)
Prawidłowa					
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	37/53 (70%)	PR4/PboPR44	8/25 (32%)	2,18 (1,29; 4,14); NNT = 3 (2; 8)
	PR4/PRB44	30/46 (65%)			2,04 (1,19; 3,90); NNT = 4 (2; 12)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

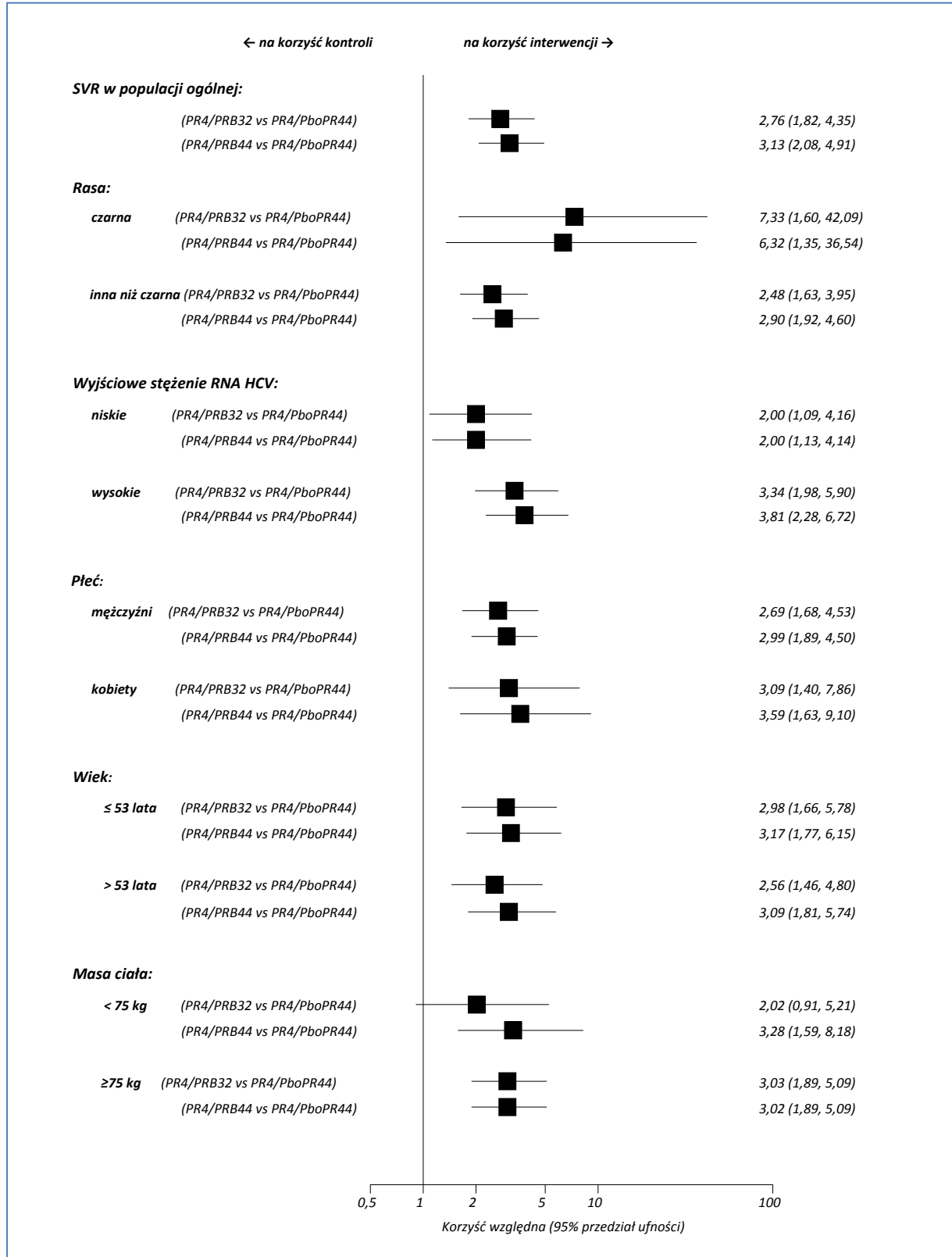
¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

Zarówno wśród chorych z podwyższoną, jak również prawidłową aktywnością ALT na początku badania, prawdopodobieństwo uzyskania SVR było istotnie większe u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią, w porównaniu do pacjentów otrzymujących peg-IFN i rybawirynę.

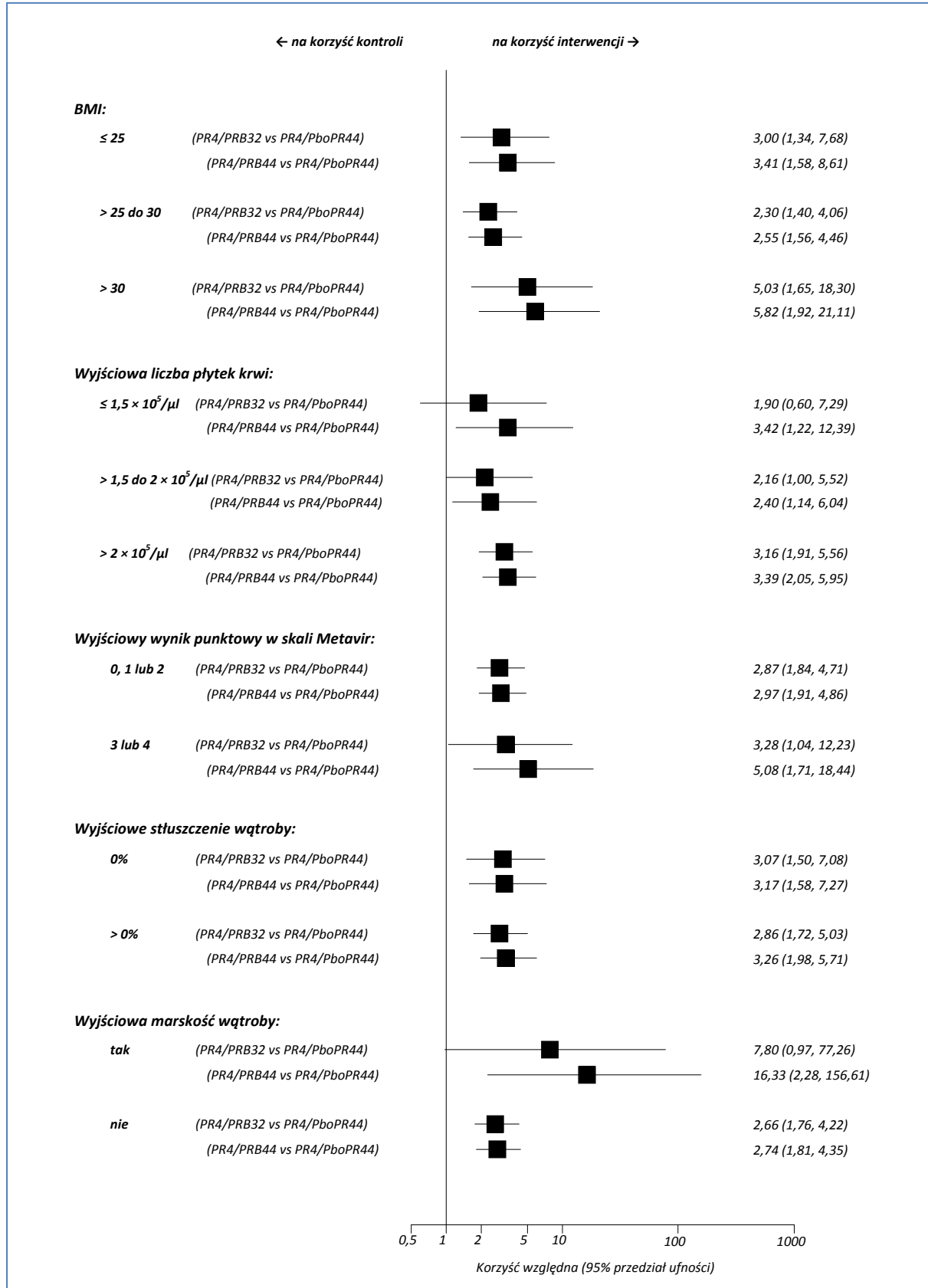
2.7.4.1.4 Podsumowanie wyników analizy trwałej odpowiedzi wirusologicznej w podgrupach badania RESPOND-2

Poniżej na wykresach przedstawiono wyniki analizy częstości występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej w grupach PR4/PRB32 i PR4/PRB44 w porównaniu do kontroli (PR4/PboPR44) w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów.

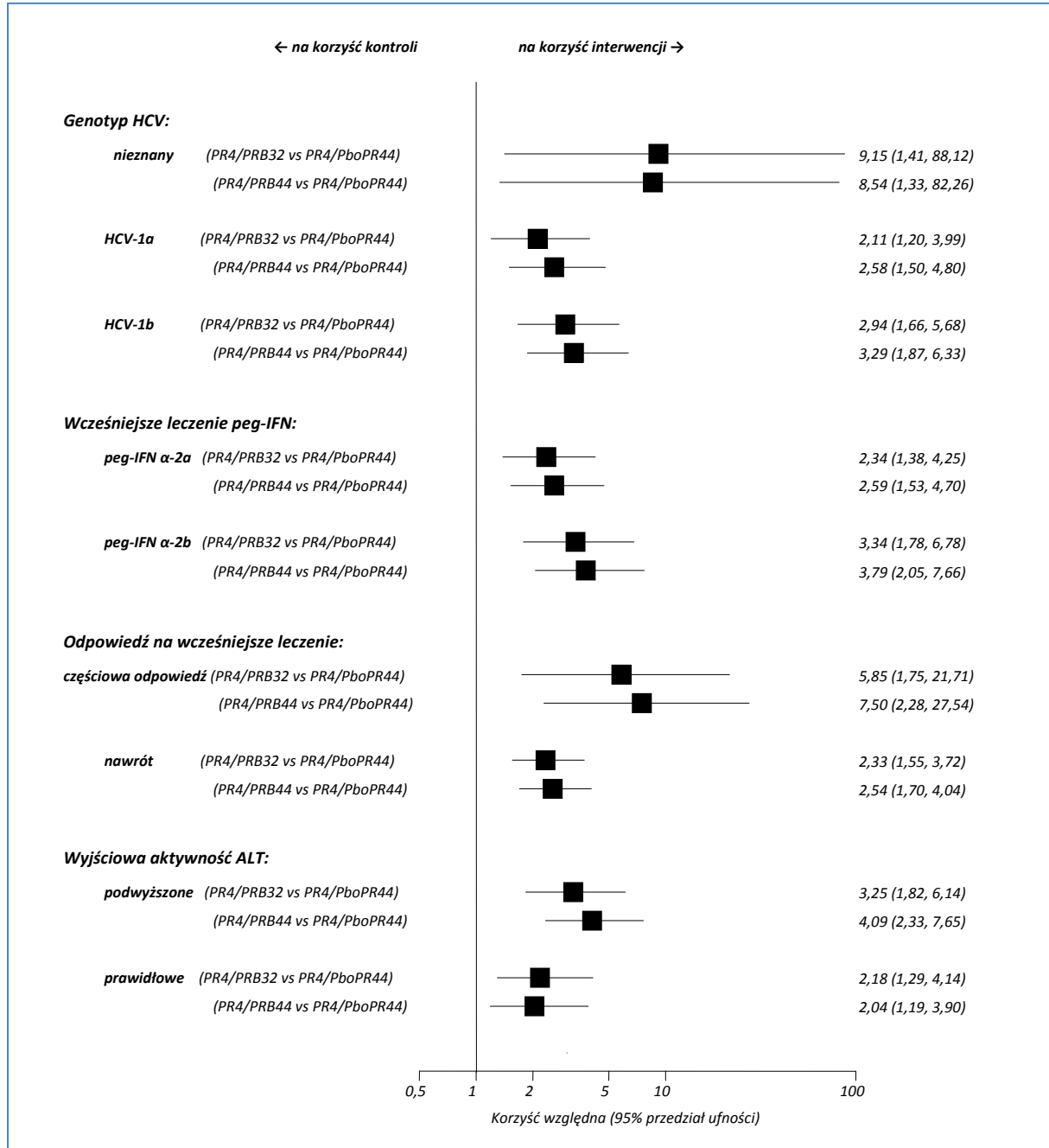
Wykres 38. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych chorych; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.



Wykres 39. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych chorych; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.



Wykres 40. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych chorych; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.



Ocena skuteczności leczenia w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki pacjentów wykazała, że SVR występowała częściej w obydwu grupach otrzymujących oprócz standardowej terapii boceprewir (PR4/PRB32 i PR4/PRB44) niż u chorych z grupy kontrolnej (bez boceprewiru). Dla większości podgrup wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk pacjentów uzyskano istotne statystycznie wyniki (z wyjątkiem podgrupy z masą ciała poniżej 75 kg, liczbą płytek krwi $< 2 \times 10^5/\mu\text{l}$ oraz $> 1,5$ do $2 \times 10^5/\mu\text{l}$, marskością wątroby).

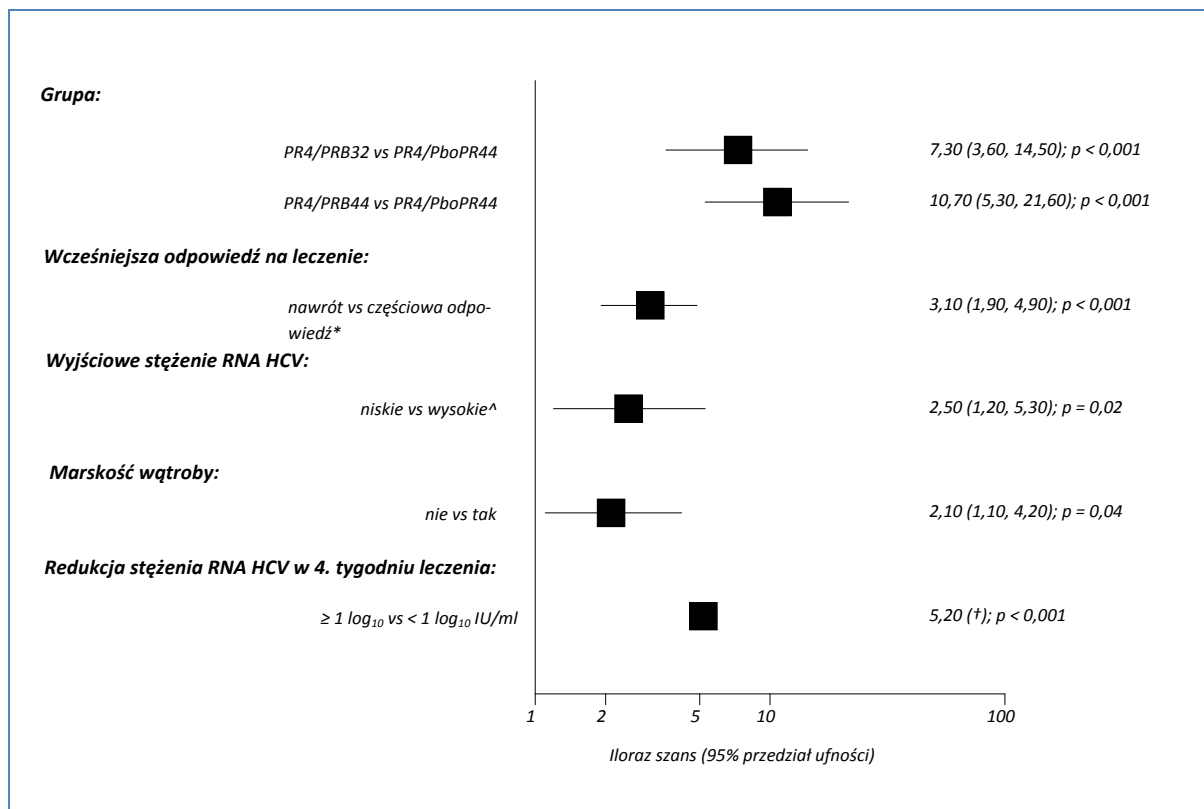
Autorzy badania podali, że szansa uzyskania SVR była podobna u chorych z grup PR4/PRB44 i PR4/PRB32 dla podgrup wyróżnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki pacjentów, z wyjątkiem masy ciała < 75 kg, podwyższonej aktywności ALT i marskości wątroby, dla których szansa wystąpienia SVR była istotnie większa w grupie PR4/PRB44.

2.7.4.1.5 Czynniki predykcyjne trwałej odpowiedzi wirusologicznej

Autorzy badania RESPOND-2 przeprowadzili wieloczynnikową analizę regresji logistycznej w celu odnalezienia wyjściowych czynników istotnie korelujących z osiągnięciem SVR. Autorzy publikacji otrzymane wyniki zaprezentowali za pomocą ilorazów szans uzyskania SVR w obrębie wyróżnionych podgrup.

Poniżej na wykresie przedstawiono ilorazy szans wystąpienia SVR w poszczególnych podgrupach, stanowiących istotne czynniki predykcyjne.

Wykres 41. Czynniki predykcyjne SVR; badanie RESPOND-2.



* wcześniejszą częściową odpowiedź zdefiniowano jako redukcja stężenia RNA HCV o $\geq 2 \log_{10}$ do 12. tygodnia poprzedniej terapii, ale z wykrywalnym stężeniem wirusa w czasie terapii; nawrót zdefiniowano jako niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu poprzedniej terapii, ale bez uzyskania SVR;
[^] $\leq 8 \times 10^5$ vs $> 8 \times 10^5$ IU/ml;
[†] nie podano przedziału ufności.

Czynniki korelującymi ze zwiększoną szansą wystąpienia SVR były: dołączenie do standardowej terapii boceprewiru, nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu (w porównaniu do częściowej od-

powiedzi), niska wiremia ($\leq 8 \times 10^5$ IU/ml), brak marskości wątroby. Wykazano również silny związek wielkości odpowiedzi po 4. tygodniach leczenia z wystąpieniem trwałej odpowiedzi wirusologicznej w późniejszym czasie, szansa wystąpienia SVR była ponad 5-krotnie większa u chorych, u których w 4. tygodniu leczenia redukcja stężenia RNA HCV była $\geq 1 \log_{10}$ IU/ml, niż u chorych osiągających w tym czasie mniejszą zmianę.

2.7.4.2 Oporność na leczenie boceprewirem

Oszacowanie wariantów aminokwasowych (z ang. *amino acid variants*) związanych ze zmniejszoną wrażliwością na boceprewir wykonano u 114 chorych z grup PR4/PRB32 i PR4/PRB44, u których nie wystąpiła SVR. Dla 86% chorych (98/114) dostępne były więcej niż tylko wyjściowe dane – warianty o zmniejszonej wrażliwości na boceprewir stwierdzono u 44% z tych pacjentów (43/98). Częstość występowania takich wariantów była większa u chorych ze słabą odpowiedzią na interferon (28% w grupie PR4/PRB32 [13/46], 34% w grupie PR4/PRB44 [15/44]) niż u pacjentów wykazujących dobrą odpowiedź na interferon (9% w grupie PR4/PRB32 [10/110], 6% w grupie PR4/PRB44 [7/112]).

2.7.4.3 Ocena obecności RNA HCV w określonych punktach czasowych

W badaniu *RESPOND-2* przedstawiono dane dotyczące liczby i odsetka chorych z wczesną odpowiedzią wirusową (w 8. tygodniu), a także z niewykrywalnym stężeniem wirusa na końcu leczenia. Ponadto podano dane dla obydwu grup leczonych oprócz standardowej terapii boceprewirem dotyczące chorych z niewykrywalnych RNA HCV w kolejnych tygodniach leczenia. Opisy dotyczące poszczególnych punktów czasowych zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

2.7.4.3.1 Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR)

Wczesna odpowiedź (EVR, z ang. *early virologic response*) zdefiniowana jako niewykrywalne stężenie RNA HCV w 8. tygodniu leczenia (czyli 4 tygodnie po włączeniu boceprewiru do terapii). Liczby i odsetki chorych z EVR przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 144. Odsetek chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 8. tygodniu leczenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	74/162 (46%)	PR4/PboPR44	7/80 (9%)	5,22 (2,63; 10,80); NNT = 3 (3; 4)
	PR4/PRB44	84/161 (52%)			5,96 (3,02; 12,29); NNT = 3 (2; 4)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

Prawdopodobieństwo uzyskania wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (ocenianej w 8. tygodniu terapii) było ponad 5-krotnie większe u chorych leczonych boceprewirem i standardową terapią (grupy PR4/PRB32 i PR4/PRB44), w porównaniu do grupy kontrolnej bez boceprewiru (PR4/PboPR44), oszacowana korzyść względna pomiędzy tymi grupami wyniosła odpowiednio 5,22 (95% CI: 2,63; 10,80) i 5,96 (95% CI: 3,02; 12,29). Lecząc 3 chorych boceprewirem ze standardową terapią, zamiast podawać sam peg-IFN i rybawirynę, należy oczekiwać że w 8. tygodniu wystąpi jeden dodatkowy przypadek EVR, NNT = 3 (95% CI: 3; 4) i NNT = 3 (95% CI: 2; 4) odpowiednio dla grup PR4/PRB32 i PR4/PRB44.

2.7.4.3.2 Niewykrywalne RNA HCV na końcu leczenia

W badaniu RESPOND-2 przedstawiono odsetki chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV na końcu leczenia, na ich podstawie obliczono liczby chorych z tym punktem końcowym. Wszelkie dostępne dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 145. Odsetek chorych z niewykrywalnym RNA HCV na końcu leczenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	113*/162 (70%)	PR4/PboPR44	25*/80 (31%)	2,23 (1,63; 3,19); NNT = 3 (2; 4)
	PR4/PRB44	124*/161 (77%)			2,46 (1,81; 3,51); NNT = 3 (2; 4)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

Niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia odnotowano u istotnie większego odsetka chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną, niż pacjentów otrzymujących wyłącznie standardową terapią. Korzyść względna uzyskania stężenia RNA HCV poniżej poziomu wykrywalności w grupach PR4/PRB32 i PR4/PRB44 w porównaniu do kontroli wyniosła odpowiednio 2,23 (95% CI: 1,63; 3,19) i 2,46 (95% CI: 1,81; 3,51). Należy leczyć trzech chorych z WZW C standar-

ową terapią z boceprewirem (w schemacie podawania PR4/PRB32 lub PR4/PRB44) aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek obniżenia stężenia RNA HCV poniżej poziomu wykrywalności, **NNT = 3 (95% CI: 2; 4)**.

2.7.4.3.3 Niewykrywalne RNA HCV na końcu okresu leczenia w grupach leczonych boceprewirem

Autorzy badania *RESPOND-2* wykonali również analizę porównującą odsetki chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w kolejnych tygodniach leczenia w grupach leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią. Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 146. Odsetek chorych z niewykrywalnym RNA HCV w poszczególnych punktach czasowych; PR4/PRB44 vs PR4/PRB32; badanie RESPOND-2.

Niewykrywalne stężenie RNA HCV	grupa PR4/PRB44 n/N (%)	grupa PR4/PRB32 ¹ n/N (%)	RB (95% CI)*
Populacja ogólna (ITT)			
w 8. tygodniu leczenia	84/161 (52%)	74/162 (45%)	1,14 (0,91; 1,43); NS
w 12. tygodniu leczenia	120 [^] /161 (75%)	110 [^] /162 (68%)	1,10 (0,96; 1,27); NS
w 24. tygodniu leczenia	123 [^] /161 (76%)	109 [^] /162 (67%)	1,14 (0,99; 1,31); NS
w 36. tygodniu leczenia	114 [^] /161 (71%)	105 [^] /162 (65%)	1,09 (0,94; 1,27); NS
24 tygodnie po zakończeniu leczenia	106 [^] /161 (66%)	94 [^] /162 (58%)	1,13 (0,96; 1,35); NS
Podgrupa chorych z marskością wątroby			
w 8. tygodniu leczenia	16/22 (73%)	3/17 (18%)	4,12 (1,66; 12,02); NNT = 2 (2; 5)
w 12. tygodniu leczenia	18 [^] /22 (82%)	9 [^] /17 (53%)	1,55 (0,995; 2,710); NS
w 24. tygodniu leczenia	18 [^] /22 (82%)	9 [^] /17 (53%)	1,55 (0,995; 2,710); NS
w 36. tygodniu leczenia	17 [^] /22 (78%)	9 [^] /17 (54%)	1,46 (0,92; 2,58); NS
24 tygodnie po zakończeniu leczenia	17 [^] /22 (79%)	6 [^] /17 (37%)	2,19 (1,21; 4,59); NNT = 3 (2; 10)
Podgrupa chorych bez marskości wątroby			
w 8. tygodniu leczenia	63/128 (49%)	66/132 (50%)	0,98 (0,77; 1,26); NS
w 12. tygodniu leczenia	96 [^] /128 (76%)	97 [^] /132 (73%)	1,02 (0,88; 1,18); NS

Niewykrywalne stężenie RNA HCV	grupa PR4/PRB44	grupa PR4/PRB32 ¹	RB (95% CI)*
	n/N (%)	n/N (%)	
w 24. tygodniu leczenia	99 [^] /128 (77%)	96 [^] /132 (72%)	1,06 (0,92; 1,23); NS
w 36. tygodniu leczenia	92 [^] /128 (72%)	92 [^] /132 (70%)	1,03 (0,88; 1,21); NS
24 tygodnie po zakończeniu leczenia	85/128 (66%)	85/132 (64%)	1,03 (0,86; 1,23); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia;

[^] dane odczytane z wykresu (zamieszczonego w suplemencie);

NS nieistotne statystycznie.

Odsetki chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w poszczególnych punktach czasowych (w 8., 12., 24. i 36. tygodniu leczenia oraz 24 tygodnie po jego zakończeniu) nie różniły się statystycznie znamienne pomiędzy grupami z dwoma schematami podawania boceprewiru (PR4/PRB44 vs PR4/PRB32). W analizie *post hoc* (wykonanej przez autorów badania) wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania niewykrywalnego RNA HCV w 8. tygodniu leczenia, czyli w momencie kiedy obydwie grupy dostawały identyczną terapię, dla porównania danych z grup PR4/PRB44 vs PR4/PRB32 RR = 4,12 (95% CI: 1,66; 12,02); NNT = 2 (95% CI: 2; 5). Również istotnie więcej chorych z marskością wątroby leczonych pełne 48 tygodni (PR4/PRB44) uzyskiwało stężenie RNA HCV poniżej poziomu wykrywalności, w porównaniu do chorych z tej podgrupy o czasie trwania terapii zależnym od odpowiedzi (PR4/PRB32), RR = 2,19 (95% CI: 1,21; 4,59); NNT = 3 (95% CI: 2; 10), co może sugerować, że u chorych na WZW C z obecną marskością wątroby korzystniejszy jest dłuższy czas leczenia. W przypadku podgrupy chorych bez marskości wątroby nie wykazano takich zależności (porównania grup PR4/PRB44 vs PR4/PRB32 dla pomiarów w którymkolwiek punkcie czasowym nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości uzyskiwania niewykrywalnego stężenia wirusa).

2.7.4.4 Przełom wirusologiczny lub niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia

W badaniu *RESPOND-2* obserwowano także niekorzystne punkty końcowe, takie jak przełom choroby oraz niecałkowitą odpowiedź wirusologiczną i efekt odbicia. Przełom choroby stwierdzano w przypadku uzyskania niewykrywalnego wirusowego RNA, a następnie zwiększenie stężenia RNA HCV > 1000 IU/ml. Natomiast niecałkowita odpowiedź wirusologiczna i efekt odbicia była definiowana jako wzrost stężenia RNA HCV o > 1 log₁₀ IU/ml w stosunku do nadiru, ze stężeniem RNA HCV > 1000 IU/ml (jeśli obydwie próbki pobrane były taką samą liczbę dni po poprzedzającej iniekcji peg-IFN); w przypadku gdy próbki pobrano w różnym czasie od iniekcji peg-IFN, wymagano wzrostu stężenia

RNA HCV o $> 2 \log_{10}$ IU/ml. Dane dotyczące obydwu punktów przedstawiono łącznie – zostały one zebrane w poniższej tabeli.

Tabela 147. Odsetek chorych z przełomem choroby lub niecałkowitą odpowiedzią wirusową i efektem odbicia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	9/162 (6%)	PR4/PboPR44	1/80 (1%)	4,44 (0,75; 26,97); NS
	PR4/PRB44	7/161 (4%)			3,48 (0,58; 21,54); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Przełom choroby lub niecałkowita odpowiedź i efekt odbicia wystąpiły u kilku procent pacjentów z grup z boceprewirem i jednego chorego (1%) z grupy kontrolnej. Oszacowane ryzyko wystąpienia tych punktów końcowych było większe w grupach zawierających w schemacie terapii boceprewir, jednak wyniki nie były istotne statystycznie.

2.7.4.5 Nawrót wirerii

Nawrót choroby, czyli stwierdzenie wykrywalnego stężenia RNA HCV w trakcie obserwacji po zakończeniu leczenia, u chorych z niewykrywalnym stężeniem wirusa w momencie zakończenia terapii był oceniany w próbie klinicznej RESPOND-2. Dane na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej, a pogrubioną czcionką wyróżniono statystycznie znamienne wyniki.

Tabela 148. Odsetek chorych z nawrotem choroby; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	17/111 (15%)	PR4/PboPR44	8/25 (32%)	0,48 (0,24; 1,01); NS
	PR4/PRB44	14/121 (12%)			0,36 (0,18; 0,78); NNT = 5 (3; 25)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania nawrotów choroby była większa u pacjentów nie otrzymujących boceprewiru. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia nawrotu w grupach z boceprewirem (PR4/PRB32 i PR4/PRB44) w porównaniu do kontroli (PR4/PboPR44) wyniosło odpowiednio 0,48 (95% CI: 0,24;

1,01) i 0,36 (95% CI: 0,18; 0,78), przy czym tylko wynik drugiego porównania był istotny statystycznie. Lecząc pięciu chorych z WZW C boceprewirem ze standardową terapią przez 48 tygodni (z 4-tygodniowym okresem wprowadzającym) unikniemy jednego przypadku nawrotu choroby więcej, niż gdyby podawać im w tym czasie wyłączeni standardową terapię, NNT = 5 (95% CI: 3; 25).

2.7.5 Bezpieczeństwo – badania RCT

Do porównawczej oceny bezpieczeństwa stosowania boceprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną w leczeniu chorych przewlekle zakażonych HCV-1, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, zakwalifikowano jedną próbę z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *RESPOND-2*, opisaną w publikacji *Bacon 2011*. W badaniu porównywano liczbę i odsetek chorych, u których zaobserwowano działania niepożądane związane z leczeniem (z ang. *treatment-related adverse events*) w poszczególnych grupach z boceprewirem (PR4/PRB32 i PR4/PRB44) w odniesieniu do grupy kontrolnej (PR4/PboPR44). W publikacji *Bacon 2011* wyszczególniono jedynie te działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 15% pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup, oraz w przypadku których wykazano istotne statystycznie różnice między przynajmniej jedną grupą z boceprewirem a grupą kontrolną. Informacje na temat pozostałych działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem, w przypadku których nie stwierdzono znamienych różnic między grupami, zamieszczono w suplemencie.

Analizę bezpieczeństwa wykonano w obrębie populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę któregośkolwiek z leków stosowanych w badaniu. Dodatkowo oceniano również nasilenie działań niepożądanych, z wykorzystaniem zmodyfikowanej skali WHO.

Podobnie jak w opisie wyników skuteczności klinicznej, wyniki dla grupy leczonej schematem uznanym za najbardziej zgodny z zalecanym wyróżniono za pomocą podkreślenia.

2.7.5.1 Zgony

W publikacji *Bacon 2011* podano informację, że w badaniu odnotowano jeden przypadek samobójstwa 18 tygodni po zakończeniu leczenia (w grupie PR4/PRB32), jednakże nie został on uznany za związany ze stosowaną terapią ($p = 0,99$ dla porównania z grupą kontrolną).

2.7.5.2 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

W próbie klinicznej *RESPOND-2* odnotowano przypadki przedwczesnego kończenia leczenia z powodu działań niepożądanych. Dane dotyczące częstości występowania powyższego punktu końcowego zamieszczono w tabeli poniżej. Różnice istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 149. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	162	13	8%					<u>3,21</u> (0,84; 12,59)*; p = 0,15
					PR4/PboPR44	80	2	2%	4,97 (1,35; 18,94)*; p = 0,02
	PR4/PRB44	161	20	12%					NNH = 11 (7; 36)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia.

Według autorów badania *RESPOND-2* zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych nastąpiło częściej w grupie PR4/PRB44 niż w grupie kontrolnej (p = 0,02). Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z tego powodu było istotnie większe w przypadku porównania chorych z grupy PR4/PRB44 z pacjentami z grupy kontrolnej. Ryzyko względne dla tego porównania wyniosło 4,97 (95% CI: 1,35; 18,94), a uzyskana wartość NNH wskazuje na to, że lecząc 11 pacjentów boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α-2b i rybawiryną zgodnie ze schematem realizowanym w grupie PR4/PRB44 zamiast terapii standardowej, należy spodziewać się jednego dodatkowego przypadku zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych (95% CI: 7; 36).

2.7.5.2.1 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu niedokrwistości

W momencie odnotowania stężenia hemoglobiny wynoszącego < 8,5 g/dl zalecano zakończenie podawania wszystkich leków stosowanych w badaniu *RESPOND-2*. Dane dotyczące liczby i odsetka chorych, którzy przedwcześnie przerwali terapię z tego powodu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 150. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu niedokrwistości; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	162	0	0%					<u>NS</u>
					PR4/PboPR44	80	0	0%	5,48 (0,55; 56,22); NS
	PR4/PRB44	161	5	3%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Leczenie z powodu niedokrwistości zakończono jedynie w przypadku 5 (3%) chorych leczonych boceprewirem według schematu stosowanego w grupie PR4/PRB44, podczas gdy w grupie PR4/PRB32 nie odnotowano żadnego takiego przypadku (nieistotne statystycznie różnice w porównaniu obu grup z kontrolą).

2.7.5.3 *Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu wystąpienia reguły przerwania leczenia*

We wszystkich ocenianych grupach stosowano kryterium przerwania leczenia (z ang. *stopping rule*) w przypadku odnotowania obecności RNA HCV w pomiarze wykonanym w 12. tygodniu badania (lub w 8. tygodniu terapii trójlekowej z udziałem boceprewiru). Dane na ten temat zamieszczono w poniższej tabeli. Istotne statystycznie różnice zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 151. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu reguły przerwania leczenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	162	36	22%	PR4/PboPR44	80	49	61%	0,36 (0,26; 0,51); <u>NNT = 3 (2; 4)</u>
	PR4/PRB44	161	29	18%					0,29 (0,20; 0,42); <u>NNT = 3 (2; 4)</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia.

Niezależnie od długości okresu stosowania trójlekowej terapii (przez 32 lub 44 tygodnie), stosowanie boceprewiru w skojarzeniu ze standardową terapią w porównaniu ze standardową terapią powodowało znamienne (o około 65-70%) redukcję ryzyka zakończenia leczenia w wyniku zastosowania kryterium *stopping rule*, RR = 0,36 (95% CI: 0,26; 0,51) i RR = 0,29 (95% CI: 0,20; 0,42) odpowiednio dla porównania schematu terapeutycznego z udziałem tego leku stosowanego według schematu PR4/PRB32 lub PR4/PRB44. Leczenie 3 (95% CI: 2;4) chorych z wyrównanym, przewlekłym zakażeniem HCV

2.7.5.4 *Działania niepożądane zagrażające życiu*

W badaniu RESPOND-2 odnotowano działania niepożądane zagrażające życiu (z ang. *life-threatening adverse events*). Dane dotyczące chorych, u których wystąpiło przynajmniej jedno takie działanie przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 152. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane zagrażające życiu; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	162	4	2%	PR4/PboPR44	80	0	0%	4,46 (0,44; 46,41)*; p = 0,31
	PR4/PRB44	161	5	3%					5,48 (0,55; 56,22)*; p = 0,17

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia.

W trakcie badania RESPOND-2 działania niepożądane ocenione jako zagrażające życiu odnotowano u kilku pacjentów w grupie PR4/PRB32 i PR4/PRB44 (odpowiednio u 4 i 5 chorych), podczas gdy w grupie kontrolnej nie stwierdzono takiego przypadku. Do zaobserwowanych działań niepożądanych zagrażających życiu należał zawał serca, krwawienie z żyłaków przetyku, zakrzepica żył głębokich, ból w klatce piersiowej, myśli samobójcze, duszności oraz ból opłucnowy. Poszczególne grupy z boceprewirem nie różniły się istotnie od grupy kontrolnej pod względem częstości działań niepożądanych zagrażających życiu.

2.7.5.5 Poważne działania niepożądane

Dane dotyczące częstości występowania poważnych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku znamienych statystycznie wyników przedstawiono je pogrubioną czcionką.

Tabela 153. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	162	16	10%	PR4/PboPR44	80	4	5%	1,98 (0,73; 5,52)*; p = 0,23
	PR4/PRB44	161	23	14%					2,86 (1,09; 7,75)*; p = 0,03 NNH = 11 (7; 103)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia.

Pod względem odsetka chorych raportujących poważne działania niepożądane, jedynie grupa PR4/PRB44 istotnie różniła się od grupy kontrolnej (p = 0,03). Ryzyko względne dla tego porównania wyniosło 2,86 (95% CI: 1,09; 7,75), co oznacza, że chorzy otrzymujący boceprewir byli prawie 3-

krotnie bardziej narażeni na wystąpienie poważnego działania niepożądanego w odniesieniu do kontroli. Wartość NNH wskazuje, że stosowanie schematu leczenia jak w grupie PR4/PRB44 u 11 chorych zamiast leczenia standardowego może prowadzić do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poważnego działania niepożądanego.

2.7.5.6 Działania niepożądane ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby i odsetka chorych, którzy raportowali wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego. Wyniki statystycznie znamienne wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 154. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	162	160	99%	PR4/PboPR44	80	77	96%	<u>1,03</u> <u>(0,99; 1,10)*</u> ; <u>p = 0,34</u>
	PR4/PRB44	161	161	100%					1,039 (1,003; 1,114)* ; p = 0,04 NNH = 27 (10; 79)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia.

U prawie każdego chorego otrzymującego leczenie w grupach z boceprewirem, jak również w grupie kontrolnej wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane, przy czym istotne różnice wykazano jedynie w przypadku porównania grupy PR4/PRB44 z grupą kontrolną ($p = 0,04$). Ryzyko względne dotyczące tego porównania wyniosło 1,039 (95% CI: 1,003; 1,114). Zastosowanie leczenia według schematu przyjętego w grupie PR4/PRB44 u 27 chorych spowoduje wystąpienie jednego przypadku działania niepożądanego więcej, niż gdyby podawać im standardową terapię, NNH = 27 (95% CI: 10; 79).

2.7.5.7 Ogólnoustrojowe działania niepożądane

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące częstości występowania poszczególnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych obserwowanych w badaniu RESPOND-2.

Tabela 155. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne ogólnoustrojowe działania niepożądane; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zmęczenie									
RESPOND-2 [^]	PR4/PRB32 ¹	162	87	53,7%	PR4/PboPR44	80	40	50,0%	<u>1,07</u> (0,84; 1,41); NS
	PR4/PRB44	161	92	57,1%					(0,90; 1,50); NS
Choroby grypopodobne (z ang. influenza like illness)									
RESPOND-2 [^]	PR4/PRB32 ¹	162	38	23,5%	PR4/PboPR44	80	20	25,0%	<u>0,94</u> (0,59; 1,51); NS
	PR4/PRB44	161	37	23,0%					(0,58; 1,49); NS
Gorączka									
RESPOND-2 [^]	PR4/PRB32 ¹	162	44	27,7%	PR4/PboPR44	80	17	21,3%	<u>1,28</u> (0,80; 2,11); NS
	PR4/PRB44	161	47	29,2%					(0,86; 2,25); NS
Drgawki									
RESPOND-2 [^]	PR4/PRB32 ¹	162	56	34,6%	PR4/PboPR44	80	24	30,0%	<u>1,15</u> (0,79; 1,73); NS
	PR4/PRB44	161	49	30,4%					(0,68; 1,54); NS
Rozdrażnienie (z ang. irritability)									
RESPOND-2 [^]	PR4/PRB32 ¹	162	31	19,1%	PR4/PboPR44	80	10	12,5%	<u>1,53</u> (0,81; 2,79); NS
	PR4/PRB44	161	36	22,4%					(0,96; 3,43); NS
Astenia									
RESPOND-2 [^]	PR4/PRB32 ¹	162	30	18,5%	PR4/PboPR44	80	13	16,3%	<u>1,14</u> (0,64; 2,07); NS
	PR4/PRB44	161	38	23,6%					(0,84; 2,58); NS
Łysienie									
RESPOND-2 [^]	PR4/PRB32 ¹	162	42	25,9%	PR4/PboPR44	80	13	16,3%	<u>1,60</u> (0,93; 2,82); NS
	PR4/PRB44	161	29	18,0%					(0,62; 2,02); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z suplementu – działania niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w przynajmniej jednej grupie, wg autorów badania brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami z boceprewirem a grupą kontrolną;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia wszystkich ogólnoustrojowych działań niepożądanych w grupach z boceprewirem było podobne w porównaniu z grupą kontrolną (PR4/PboPR44). Oszacowane ryzyko dla większości porównań nie osiągnęło progu znamienności statystycznej. Ponadto autorzy próby RESPOND-2 podali informację, że najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były objawy podobne do grypy (z ang. *flulike symptoms*), które określono jako typowe działania związane z dwulekową terapią peg-IFN i rybawiryną stosowaną u pacjentów we wszystkich grupach.

2.7.5.8 Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej

U chorych włączonych do badania *RESPOND-2* obserwowano zaburzenia skórne i tkanki podskórnej, takie jak suchość skóry, wysypkę lub świąd. Poniższa tabela zawiera dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zaburzeń skórnych i tkanki podskórnej. Znamienność statystyczną różnic między grupami wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 156. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zaburzenia skórne i tkanki podskórnej; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *RESPOND-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Suchość skóry									
<i>RE-SPOND-2</i>	PR4/PRB32 ¹	162	34	21%	PR4/PboPR44	80	6	8%	2,80 (1,28; 6,33)*; p = 0,009
									NNH = 8 (5; 26)*
	PR4/PRB44	161	36	22%					2,98 (1,37; 6,72)*; p = 0,004
									NNH = 7 (5; 19)*
Wysypka									
<i>RE-SPOND-2</i>	PR4/PRB32 ¹	162	27	17%	PR4/PboPR44	80	4	5%	3,33 (1,29; 8,95)*; p = 0,01
									NNH = 9 (6; 32)*
	PR4/PRB44	161	22	14%					2,73 (1,04; 7,44); p = 0,05
									NNH = 12 (7; 253)*
Świąd									
<i>RE-SPOND-2</i> [#]	PR4/PRB32 ¹	162	30	18,5%	PR4/PboPR44	80	14	17,5%	1,06 (0,61; 1,89)*; NS
	PR4/PRB44	161	31	19,3%					1,10 (0,63; 1,96)*; NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

- # dane z suplementu – działania niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w przynajmniej jednej grupie, wg autorów badania brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami z boceprewirem a grupą kontrolną;
¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;
 NS nieistotne statystycznie.

Powyższe zaburzenia skórne i tkanki podskórnej były częstymi działaniami niepożądanymi, występującymi u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie, przy czym istotne statystycznie różnice odnotowano w przypadku porównania częstości występowania suchości skóry i wysypki. Ryzyko wystąpienia pierwszego z wymienionych działań niepożądanych w obu grupach z boceprewirem w porównaniu z grupą kontrolną okazało się około 3-krotnie wyższe, RR = 2,80 (95% CI: 1,28; 6,33), p = 0,009 i RR = 2,98 (95% CI: 1,37; 6,72), p = 0,004 odpowiednio dla porównania PR4/PRB32 lub PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44. Zastosowanie u 8 (95% CI: 5; 26) chorych 36-tygodniowej terapii z 32-tygodniowym okresem trójlekowej (grupa PR4/PRB32) spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego przypadku suchości skóry, niż gdyby podawać im standardową terapię. Natomiast stosując u 7 pacjentów wariant leczenia z dłuższym okresem podawania boceprewiru, taki jak w grupie PR4/PRB44, zamiast 48-tygodniowej terapii standardowej, należy spodziewać się wystąpienia jednego przypadku wysypki więcej, NNH = 7 (95% CI: 5; 19).

2.7.5.9 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Autorzy badania *RESPOND-2* odnotowali przypadki zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak nudności lub biegunka. Dane dotyczące chorych, u których wystąpiły takie działania zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 157. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zaburzenia żołądkowo-jelitowe; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *RESPOND-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Nudności									
<i>RE-SPOND-2</i> [#]	PR4/PRB32 ¹	162	71	43,8%	PR4/PboPR44	80	30	37,5%	<u>1,17</u> (0,85; 1,65); NS
	PR4/PRB44	161	63	39,1%					1,04 (0,75; 1,49); NS
Biegunka									
<i>RE-SPOND-2</i> [#]	PR4/PRB32 ¹	162	37	22,8%	PR4/PboPR44	80	12	15,0%	<u>1,52</u> (0,86; 2,77); NS
	PR4/PRB44	161	37	23,0%					1,53 (0,87; 2,79); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

dane z suplementu – działania niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w przynajmniej jednej grupie, wg autorów badania brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami z boceprewirem a grupą kontrolną;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;
NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania nudności lub biegunki w grupach chorych otrzymujących terapię trójlekową przez 36 lub 48 tygodni (odpowiednio w grupie PR4/PRR32 lub PR4/PRB44) była podobna w porównaniu z grupą kontrolną, w której chorym podawano leczenie standardowe i wynosiła odpowiednio około 40-44% vs 38% i 23% vs 15%.

2.7.5.10 Zaburzenia układu nerwowego

Jedynymi obserwowanymi w próbie RESPOND-2 zaburzeniami układu nerwowego był ból lub zawroty głowy oraz zaburzenia smaku. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek chorych, którzy raportowali obecność jednego z wymienionych powyżej działań niepożądanych.

Tabela 158. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zaburzenia układu nerwowego; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Ból głowy									
RE- SPOND-2 [#]	PR4/PRB32 ¹	162	67	41,4%	PR4/PboPR44	80	38	47,5%	0,87 (0,65; 1,18)*; NS
	PR4/PRB44	161	62	38,5%					0,81 (0,60; 1,11)*; NS
Zawroty głowy									
RE- SPOND-2 [#]	PR4/PRB32 ¹	162	25	15,4%	PR4/PboPR44	80	8	10,0%	1,54 (0,75; 3,25)*; NS
	PR4/PRB44	161	25	15,5%					1,55 (0,76; 3,27)*; NS
Zaburzenia smaku									
RE- SPOND-2 [#]	PR4/PRB32 ¹	162	69	43%	PR4/PboPR44	80	9	11%	3,79 (2,07; 7,22)*; p < 0,001 NNH = 4 (3; 5)*
	PR4/PRB44	161	72	45%					3,98 (2,17; 7,57)*; p < 0,001 NNH = 3 (3; 5)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] dane z suplementu – działania niepożądane występujące u ≥ 15% pacjentów w przynajmniej jednej grupie, wg autorów badania brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami z boceprewirem a grupą kontrolną;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania większości zaburzeń układu nerwowego (takich jak ból lub zawroty głowy) w porównaniu obu grup z boceprewirem z grupą kontrolną, z wyjątkiem zaburzeń smaku (odpowiednio 43-45% vs 11%, $p < 0,001$ dla porównań tych grup vs kontrola). Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego jest około 4-krotnie większe u chorych otrzymujących boceprewir, niezależnie od długości stosowania trójlekowej terapii (przez 32 lub 44 tygodnie) wobec pacjentów otrzymujących terapię standardową, odpowiednio $RR = 3,79$ (95% CI: 2,07; 7,22) i $RR = 3,98$ (95% CI: 2,17; 7,57). Lecząc 4 (95% CI: 3; 5) lub 3 (95% CI: 3; 5) chorych boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α 2-b i rybawiryną odpowiedniego według schematu PR4/PRB32 lub PR4/PRB44 zamiast standardowej terapii, należy spodziewać się wystąpienia jednego przypadku zaburzeń smaku więcej.

2.7.5.11 Zaburzenia psychiatryczne

Poniższa tabela zawiera dane na temat chorych, u których zaobserwowano obecność zaburzeń psychiatrycznych w postaci bezsenności lub depresji.

Tabela 159. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zaburzenia psychiatryczne; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Bezsennaść									
RE- SPOND-2 [#]	PR4/PRB32 ¹	162	48	29,6%	PR4/PboPR44	80	16	20,0%	<u>1,48</u>
									(0,92; 2,46); NS
	PR4/PRB44	161	47	29,2%					1,46
								(0,90; 2,43); NS	
Depresja									
RE- SPOND-2 [#]	PR4/PRB32 ¹	162	20	12,3%	PR4/PboPR44	80	12	15,0%	<u>0,82</u>
									(0,43; 1,59); NS
	PR4/PRB44	161	27	16,8%					1,12
								(0,61; 2,09); NS	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] dane z suplementu – działania niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w przynajmniej jednej grupie, wg autorów badania brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami z boceprewirem a grupą kontrolną;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Niezależnie od długości stosowania, terapia trójlekowa z udziałem boceprewiru nie powodowała znamiennej większego ryzyka wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych, takich jak bezsenność lub depresja w porównaniu ze standardową terapią peg-IFN α -2b i rybawiryną podawaną chorym w grupie kontrolnej. Odsetek chorych, u których odnotowano bezsenność wynosił około 30% w grupach z bo-

ceprewirem wobec 20% w grupie kontrolnej, z kolei częstość występowania depresji wynosiła odpowiednio około 12-17% vs 15%.

2.7.5.12 Zaburzenia układu oddechowego

Do zaburzeń układu oddechowego należały duszności i kaszel. Poniższa tabela zawiera dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych tego typu.

Tabela 160. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zaburzenia układu oddechowego; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Duszności									
Duszności [#]	PR4/PRB32 ¹	162	29	17,9%	PR4/PboPR44	80	13	16,3%	<u>1,10</u> (0,62; 2,01); NS
	PR4/PRB44	161	40	24,8%					1,53 (0,89; 2,71); NS
Kaszel									
Kaszel [#]	PR4/PRB32 ¹	162	27	16,7%	PR4/PboPR44	80	12	15,0%	<u>1,11</u> (0,61; 2,08); NS
	PR4/PRB44	161	36	22,4%					1,49 (0,84; 2,72); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] dane z suplementu – działania niepożądane występujące u ≥ 15% pacjentów w przynajmniej jednej grupie, wg autorów badania brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami z boceprewirem a grupą kontrolną;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Zaburzenia układu oddechowego w postaci duszności, w zależności od długości stosowania boceprewiru (przez 32 lub 44 tygodnie odpowiednio w grupie PR4/PRB32 i PR4/PRB44), wystąpiły u około 18-25% pacjentów, podczas gdy w grupie kontrolnej (PR4/PboPR44) odnotowano je u 16%. Opisane różnice nie były istotne statystycznie, podobnie jak w przypadku porównania powyższych grup pod względem częstości występowania kaszlu, który stwierdzono odpowiednio u około 17-22% i 15% chorych.

2.7.5.13 Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej

Tabela zamieszczona poniżej przedstawia liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (ból mięśni lub stawów).

Tabela 161. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Ból mięśni									
RE- SPOND-2 [#]	PR4/PRB32 ¹	162	45	27,8%	PR4/PboPR44	80	19	23,8%	<u>1,17</u> (0,75; 1,88); NS
	PR4/PRB44	161	34	21,1%					0,89 (0,55; 1,46); NS
Ból stawów									
RE- SPOND-2 [#]	PR4/PRB32 ¹	162	30	18,5%	PR4/PboPR44	80	11	13,8%	<u>1,35</u> (0,73; 2,55); NS
	PR4/PRB44	161	36	22,4%					1,63 (0,90; 3,03); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

dane z suplementu – działania niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w przynajmniej jednej grupie, wg autorów badania brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami z boceprewirem a grupą kontrolną;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Ryzyka względne odnotowania bólu mięśni lub stawów obliczone dla porównania grup PR4/PRB32 lub PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44 nie uzyskały progu znamienności statystycznej. Częstość występowania tych działań niepożądanych była zbliżona w grupach z boceprewirem w stosunku do grupy kontrolne i wynosiła odpowiednio około 21-28% vs 14-24%.

2.7.5.14 Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe

2.7.5.14.1 Zmniejszenie łaknienia

Jednym zaburzeniem metabolicznym i żywieniowym odnotowanym w próbie REPSOND-2 było zmniejszenie łaknienia. W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące chorych, u których odnotowano to działanie niepożądane. Różnice istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 162. Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie łaknienia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
RE- SPOND-2 [#]	PR4/PRB32 ¹	162	36	22,2%	PR4/PboPR44	80	13	16,3%	1,37 (0,79; 2,44); NS
	PR4/PRB44	161	46	28,6%					1,76 (1,03; 3,08); NNH = 9 (5; 122)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

dane z suplementu – działania niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w przynajmniej jednej grupie, wg autorów badania brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami z boceprewirem a grupą kontrolną;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;
NS nieistotne statystycznie.

Istotne statystycznie różnice w częstości występowania zmniejszonego łąknienia wykazano tylko dla porównania terapii trójlekowej o dłuższym okresie trwania (grupa PR4/PRB44) z grupą kontrolną, a ryzyko względne jego wystąpienia dla porównania powyższych grup wyniosło 1,76 (95% CI: 1,03; 3,08). Leczenie 9 chorych według schematu stosowanego w grupie PR4/PRB44 zamiast terapii standardowej, którą otrzymywali chorzy w grupie PR4/PboPR44, spowoduje wystąpienie jednego przypadku zmniejszenia łąknienia więcej, NNH = 9 (95% CI: 5; 122). Należy nadmienić, że autorzy badania RESPOND-2 nie wykazali znamienego wyniku dla opisanego powyżej porównania.

2.7.5.15 Zaburzenia układu krwionośnego lub limfatycznego

W badaniu *RESPOND-2* oceniano częstość występowania zmian parametrów układu krwionośnego i limfatycznego niedokrwistości, ja również stopień ich zaawansowania z wykorzystaniem 5-stopniowej skali nasilenia (zakres od 0. do 4. stopnia). W publikacji *Bacon 2011* przedstawiono wyniki dotyczące niedokrwistości zmniejszenia stężenia hemoglobiny, uznanej jako 1. stopień zmniejszenia stężenia hemoglobiny oraz dane dotyczące kolejnych stopni nasilenia tego działania niepożądanego (2., 3. i 4. stopień), jak również informacje o zmianie całkowitej liczby neutrofilów 3. (zakres od $\geq 500/\text{mm}^3$ do $750/\text{mm}^3$) i 4. stopnia nasilenia ($< 500/\text{mm}^3$).

2.7.5.15.1 Niedokrwistość

Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące liczby i odsetka chorych, u których odnotowano niedokrwistość, określoną jako stężenie hemoglobiny w zakresie od $\geq 9,5$ do < 11 g/dl (1. stopień nasilenia). Pogrubioną czcionką zaznaczono istotność statystyczną różnic obserwowanych w poszczególnych grupach.

Tabela 163. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła niedokrwistość; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *RESPOND-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>RESPOND-2</i>	PR4/PRB32 ¹	162	70	43%					2,16 (1,38; 3,51)*; p < 0,001
					PR4/PboPR44	80	16	20%	NNH = 5 (3; 10)*
	PR4/PRB44	161	74	46%					2,30 (1,47; 3,72)*; p < 0,001
									NNH = 4 (3; 8)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia.

Odsetek chorych, u których stwierdzono niedokrwistość wynosił od 43% w grupie PR4/PRB32 do 46% w grupie PR4/PRB44 i był istotnie wyższy wobec 20% w grupie kontrolnej, $p < 0,001$ dla porównania obu grup z kontrolą. Przyjmowanie boceprewiru w skojarzeniu ze standardową terapią wiązało się z ponad 2-krotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia niedokrwistości, w porównaniu do leczenia wyłącznie standardową terapią, $RR = 2,16$ (95% CI: 1,38; 3,51) i $RR = 2,30$ (95% CI: 1,47; 3,72) odpowiednio dla porównania grup PR4/PRB32, PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44. Stosując schemat leczenia boceprewirem taki jak w wymienionych wyżej grupach odpowiednio u 5 (95% CI: 3; 10) lub 4 (95% CI: 3; 8) chorych, należy spodziewać się wystąpienia jednego przypadku niedokrwistości więcej, niż gdyby podawać im standardową terapię przez 48 tygodni. W suplemencie publikacji *Bacon 2011* ponadto także informację, że u dwóch chorych z grupy PR4/PRB44 niedokrwistość oceniono jako działanie niepożądane zagrażające życiu. Dodatkowo w grupach z wysokim odsetkiem pacjentów raportujących niedokrwistość obserwowano również wysoką częstość występowania stężenia hemoglobiny w zakresie od 6,5 do $< 9,5$ g/dl (2. i 3. stopień niedokrwistości), jak również zmniejszonej liczby neutrofilów (od $500/\text{mm}^3$ do $< 750/\text{mm}^3$).

2.7.5.15.1.1 Niedokrwistość w zależności od stopnia redukcji stężenia hemoglobiny

Autorzy opisywanego badania przedstawili także informacje na temat niedokrwistości 2., 3. i 4. stopnia, które zdefiniowano jako stężenie hemoglobiny odpowiednio w zakresie od ≥ 8 do $< 9,5$ g/dl, ≥ 6 do $< 8,0$ g/dl i $< 6,5$ g/dl. W poniższej tabeli zestawiono liczbę i odsetek chorych, u których odnotowano powyższe działanie niepożądane w zależności od stopnia jego nasilenia. Znamienne wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 164. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła niedokrwistość w zależności od stopnia redukcji stężenia hemoglobiny; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Stopień 2. ($\geq 8,0$ do $< 9,5$ g/dl)									
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	162	42	26%	PR4/PboPR44	80	9	11%	2,30 (1,22; 4,51); p = 0,01 NNH = 7 (5; 25)*
	PR4/PRB44	161	41	25%					
Stopień 3. ($\geq 6,5$ do $< 8,0$ g/dl)									
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	162	5	3%	PR4/PboPR44	80	1	1%	2,47 (0,39; 15,85)*;

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
									$p = 0,67$
	PR4/PRB44	161	12	7%					5,96 (1,03; 35,54)*; $p = 0,07$ NNH = 17 (9; 517)*
Stopień 4. (< 6,5 g/dl)									
	PR4/PRB32 ¹	162	0	0%					<u>0,50</u> <u>(0,03; 8,55)*;</u> <u>$p = 0,99$</u>
RESPOND-2					PR4/PboPR44	80	0	0%	
	PR4/PRB44	161	1	< 1%					1,50 (0,12; 18,13)*; $p = 0,99$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia.

Odsetek chorych z niedokrwistością 2. stopnia (stężenie hemoglobiny w zakresie od 8,0 g/dl do < 9,5 g/dl) istotnie różnił się pomiędzy obydwojema grupami z boceprewirem a grupą kontrolną, $p = 0,01$ dla obu porównań. Ryzyko zmniejszenia stężenia hemoglobiny było ponad dwukrotnie większe w grupach z boceprewirem, w porównaniu do kontroli bez tego leku, wyniosło 2,30 (95% CI: 1,22; 4,51) i 2,26 (95% CI: 1,20; 4,43) odpowiednio dla porównania PR4/PRB32 i PR4/PRB44 vs kontrola. Lecząc 7 lub 8 chorych z WZW typu C boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią (odpowiednio wg schematu PR4/PRB32 i PR4/PRB44), zamiast podawać im wyłącznie standardową terapię, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku takiego działania niepożądanego.

Z kolei ryzyko odnotowania niedokrwistości 3. stopnia, rozumianej jako stężenie hemoglobiny wynoszące $\geq 6,5$ do < 8,0 g/dl, było kilkakrotnie większe u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią, niż u pacjentów z grupy kontrolnej, przy czym istotny statystycznie wynik uzyskano jedynie dla porównania PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44, RR = 5,96 (95% CI: 1,03; 35,54), NNH = 17 (95% CI: 9; 517). Natomiast autorzy badania podali, że dla tego porównania wynik był nieistotny, $p = 0,07$. Różnice mogą wynikać z tego, że w badaniu do obliczeń wykorzystywano wieloczynnikową analizę regresji logistycznej, natomiast w niniejszym raporcie posługiwano się testami statystycznymi Mantela-Haenszela.

W przypadku niedokrwistości 4. stopnia, rozumianej jako stężenie hemoglobiny mniejsze niż 6,5 g/dl, analiza otrzymanych wyników pozwala stwierdzić, że leczenie boceprewirem (niezależnie od długości stosowania leku) w skojarzeniu ze standardową terapią nie wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem zmniejszenia stężenia tego parametru, w porównaniu z grupą kontrolną, $p = 0,99$ dla porównań obu porównań.

2.7.5.15.1.2 *Leczenie erytropoetyną*

Niedokrwistość kontrolowano za pomocą erytropoetyny. Lek podawano w iniekcji podskórnej w wyjściowej dawce 40000 IU/tydz., gdy stężenie hemoglobiny wynosiło < 10 g/dl i stosowano do momentu uzyskania normalizacji wartości tego parametru (stężenie > 12 g/dl). Dane dotyczące chorych, u których konieczne było zastosowanie dodatkowego leczenia w postaci erytropoetyny zamieszczono w poniższej tabeli. Pogrubioną czcionką oznaczono znamienność statystyczną różnic.

Tabela 165. Liczba i odsetek pacjentów, u których konieczne było zastosowanie erytropoetyny; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	162	66	41%	PR4/PboPR44	80	17	21%	1,92 (1,24; 3,08)*; p = 0,003 NNH = 6 (4; 15)*
	PR4/PRB44	161	74	46%					2,16 (1,41; 3,45)*; p < 0,001 NNH = 5 (3; 9)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia.

Prawdopodobieństwo rozpoczęcia stosowania erytropoetyny w celu kontroli niedokrwistości było około 2-krotnie większe w przypadku chorych otrzymujących boceprewir w ramach 32-tygodniowej trójlekowej terapii poprzedzonej 4-tygodniową fazą wstępną (grupa PR4/PRB32), w porównaniu ze standardowym leczeniem, RR = 1,92 (95% CI: 1,24; 3,08), p = 0,003. Podobne narażenie na wystąpienie opisywanego punktu końcowego obserwowano w przypadku porównania wariantu z dłuższym okresem stosowania inhibitora proteazy (przez 44 tygodnie) w grupie PR4/PRB44, RR = 2,16 (95% CI: 1,41; 3,45), p < 0,001. Leczenie 6 (95% CI: 4; 15) lub 5 (95% CI: 3; 0) chorych odpowiednio według schematu PR4/PRB32 lub PR4/PRB44 zamiast standardowej terapii peg-IFN i RBV stosowanej w grupie PR4/PboPR44, skutkuje jednym dodatkowym przypadkiem zastosowania erytropoetyny.

2.7.5.15.1.3 *Przetoczenia krwi*

Dodatkową metodą kontroli niedokrwistości była transfuzja krwi. Dane na ten temat chorych, którzy zostali poddani temu zabiegowi zawiera poniższa tabela. Istotne statystycznie różnice zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 166. Liczba i odsetek pacjentów, u których konieczne były przetoczenia krwi; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	162	3	2%					<u>3,47</u> <u>(0,33; 36,95)*</u> ; <u>p = 0,55</u>
					PR4/PboPR44	80	0	0%	14,46 (1,53; 141,90)* ; p = 0,006
	PR4/PRB44	161	14	9%					NNH = 12 (8; 26)*

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych wymagających przeprowadzenia transfuzji krwi z powodu niedokrwistości w grupie z boceprewirem podawanym według schematu PR4/PRB24 w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast dłuższy, 44-tygodniowy okres stosowania inhibitora proteazy (grupa PR4/PRB44) wiązał się z około 14,5-krotnie większym prawdopodobieństwem przeprowadzenia tego zabiegu wobec terapii standardowej (grupa PR4/PboPR44) wobec standardowej terapii, RR = 14,46 (95% CI: 1,53; 141,90), odnotowane różnice są znamienne statystycznie p = 0,006. Leczenie 12 chorych peg-IFN α-2b w skojarzeniu z rybawiryną przez 4 tygodnie a przez następne 44 tygodnie dodatkowo boceprewirem spowoduje przeprowadzenie jednego zabiegu transfuzji krwi więcej, niż w przypadku leczenia standardowego podawanego przez 48 tygodni, NNH = 12 (95% CI: 8; 26). Dodatkowo wiadomo, że spośród łącznie 17 chorych wymagających transfuzji krwi w próbie RESPOND-2, 16 było dodatkowo leczonych erytropoetyną.

2.7.5.15.2 Zmniejszenie całkowitej liczby neutrofilów

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek chorych z badania RESPOND-2, u których odnotowano zmniejszenie liczby neutrofilów 3. i 4. stopnia. Pogrubioną czcionką wyróżniono znamienne statystycznie wyniki.

Tabela 167. Liczba i odsetek pacjentów ze zmniejszoną liczbą neutrofilów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Stopień 3. ($\geq 500/\text{mm}^3$ do $< 750/\text{mm}^3$)									
RESPOND-2	PR4/PRB32 ¹	162	30	19%	PR4/PboPR44	80	7	9%	2,12 (1,01; 4,58)* ; <u>p = 0,06</u> NNH = 11 (6; 803)*

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	PR4/PRB44	161	32	20%					2,27 (1,09; 4,89)*; p = 0,03 NNH = 9 (6; 72)*
Stopień 4. (< 500/mm³)									
	PR4/PRB32 ¹	162	10	6%					1,65 (0,51; 5,46)*; p = 0,55
RESPOND-2					PR4/PboPR44	80	3	4%	
	PR4/PRB44	161	11	7%					1,82 (0,57; 5,98)*; p = 0,40

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia.

W badaniu istotnie statystycznie różnice wykazano w przypadku porównania grupy PR4/PRB44 z grupą kontrolną pod względem odsetka chorych ze zmniejszoną liczbą neutrofilów w zakresie od 500/mm³ do < 750/mm³, p = 0,03. Ryzyko względne dla porównania tych grup wyniosło 2,27 (95% CI: 1,09; 4,89), a wartość NNH była równa 9 (95% CI: 6; 72), co oznacza, że lecząc 9 pacjentów zakażonych HCV zgodnie ze schematem stosowanym w grupie PR4/PRB44 należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku takiej redukcji liczby neutrofilów, w porównaniu do leczenia ich terapią stosowaną w grupie kontrolnej. Dla oceny ryzyka względnego wystąpienia zmniejszonej liczby neutrofilów w zakresie od 500/mm³ do < 750/mm³ w grupie PR4/PRB32 w porównaniu do kontroli odnotowano rozbieżności w istotności statystycznej (wynik obliczeń wykonanych w niniejszym raporcie był statystycznie znamienne, natomiast autorzy badania uzyskali p = 0,06 dla tego porównania – różnice mogą wynikać z faktu, że autorzy badania RESPOND-2 przeprowadzali bardziej złożone, wieloczynnikowe analizy z uwzględnieniem czynników dopasowania).

Oszacowane prawdopodobieństwo redukcji liczby neutrofilów < 500/mm³ dla porównania obu grup zawierających terapię z boceprewirem z grupą kontrolną nie różniło się statystycznie.

2.7.5.16 Modyfikacja dawek leków

W celu kontroli działań niepożądanych niezagrażających życiu modyfikowano dawki leków podawanych w ramach ocenianych schematów terapeutycznych. Stosowano 2- i 3-stopniową redukcję odpowiednio dawek peg-IFN α-2b lub rybawiryny, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi tych leków. Ponadto wycofanie peg-IFN z terapii powodowało zakończenie podawania pozostałych leków, z kolei w przypadku zakończenia stosowania rybawiryny dozwolone było kontynuowanie terapii peg-IFN, ale bez udziału boceprewiru. Ponadto dozwolona była również dwustopniowa redukcja wyjściowej dawki boceprewiru (lub placebo w grupie kontrolnej) z 800 mg do 400 mg/3 × dzień, a w przypadku całko-

witego zakończenia podawania tego leku możliwe było kontynuowanie terapii standardowej peg-IFN i RBV.

2.7.5.16.1 Zmniejszenie dawek leków z powodu działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące chorych, u których zastosowano redukcję dawek leków w celu kontroli działań niepożądanych. Jednakże zarówno w publikacji, jak również w suplementach badania *RESPOND-2* nie przedstawiono dokładnych informacji, których leków dotyczyła ta modyfikacja. Znamienność statystyczną wyników wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 168. Liczba i odsetek pacjentów, u których konieczne było zmniejszenie dawek leków z powodu działań niepożądanych; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>RESPOND-2</i>	PR4/PRB32 ¹	162	47	29%					2,11 (1,19; 3,86) NNH = 7 (4; 25)*; p = 0,01
					PR4/PboPR44	80	11	14%	
	PR4/PRB44	161	53	33%					2,40 (1,36; 4,35) NNH = 6 (4; 13)*; p = 0,002

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia.

Dawki leków zmniejszono istotnie częściej u chorych, którzy otrzymywali boceprewir w ramach trójlekowej terapii w porównaniu z pacjentami leczonymi wyłącznie peg-IFN i RBV, odpowiednio 29-33% vs 14%, $p = 0,01$ i $p = 0,002$ dla porównania PR4/PRB32 lub PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44. Ryzyka względne wystąpienia opisywanego punktu końcowego wynoszą odpowiednio 2,11 (95% CI: 1,19; 3,86) i 2,40 (1,36; 4,35), natomiast współczynniki NNH wskazują, że leczenie 7 (95% CI: 4; 25) chorych schematem terapeutycznym takim jak w grupie PR4/PRB32 lub 6 (95% CI: 4; 13) pacjentów terapią według schematu PR4/PRB44 skutkuje jednym przypadkiem zmniejszenia dawki leków z powodu działań niepożądanych więcej, niż gdyby podawać im standardową terapię peg-IFN i rybawiryną.

2.8 Podsumowanie wyników oceny efektywności klinicznej ze szczególnym uwzględnieniem populacji refundacyjnej

TELAPREWIR

Populacja refundacyjna opisana w uzgodnionym programie lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” została ograniczona do chorych z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 skali Scheuera.

Dla oceny w populacji ogólnej, za najbardziej zbliżony do zalecanego uznano schemat leczenia T12PR48 obecny w badaniu *REALIZE*. W przypadku podgrupy chorych z nawrotem wiremii uznano za równorzędne dwa schematy terapii: T12PR24 (obecny w próbie *PROVE3*) i T12PR48 (badanie *REALIZE*) – w obu schematach część chorych otrzymuje zgodne z zalecanym leczenie, a część jest leczona za krótko lub za długo. Z uwagi jednak na fakt, iż autorzy badania *PROVE3* nie przedstawili wyników dla poszczególnych stadiów marskości wątroby w podgrupie chorych z nawrotem po wcześniejszej terapii, za bardziej zgodne z zalecanym schematem uznano wyniki badania *REALIZE* (grupa T12PR48), gdzie przedstawiono taki podział (w związku z tym, wyników badania *PROVE3* dla populacji ogólnej nie przedstawiono). Natomiast w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi lub częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie, w badaniu *REALIZE* stosowano terapię o schemacie T12PR48, która całkowicie odpowiadała schematowi zalecanemu przez ChPL w tej podgrupie. Dla pacjentów z obecną marskością wątroby zaleca się leczenie 48-tygodniowe według schematu T12PR48 i taka właśnie grupa obecna była w badaniu *REALIZE*. Zgodność grup interwencji poszczególnych badań z zalecanym schematem leczenia przedyskutowano w rozdziale 2.6.3.1. Dodatkowe analizy ograniczono więc do porównania tych grup z kontrolą.

W tabeli poniżej przedstawiono analizę najważniejszego punktu końcowego – częstości uzyskiwania SVR – u chorych w populacji ogólnej, a także w podgrupach wynikających z nowego programu lekowego, w zależności od odpowiedzi na wcześniejszą terapię. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu podano jedynie informacje dotyczące oceny SVR w podgrupie chorych z włóknieniem wątroby ocenionym ≥ 2 w skali Metavir, a zatem chorych ze zwłóknieniem wrotnym, przęsłowym bądź marskością wątroby (co odpowiada ≥ 2 w skali Scheuera). Dane dla analizowanej podgrupy uzyskano bezpośrednio z publikacji opisującej badanie *REALIZE*, a także z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (*Clinical Research Report VX-950-TiDP24-C216* z roku 2010).

Tabela 169. Odsetek chorych z SVR w populacji ogólnej oraz w populacji wymaganej w programie terapeutycznym oraz w populacji rejestracyjnej; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Oceniana populacja	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Populacja ogólna					
Wszyscy chorzy	T12Pbo4PR48	171/266 (64%)	Pbo16PR48	22/132 (17%)	3,86 (2,65; 5,76); NNT = 3 (2; 3)*; p < 0,001
Chorzy z włóknieniem ocenionym w skali Scheuera ≥ 2 (populacja refundacyjna)	T12Pbo4PR48	136*/215* (63,3%*)	Pbo16PR48	15*/97* (15,5%*)	4,09 (2,61; 6,65); NNT = 3 (2; 3)
Chorzy z marskością wątroby (populacja rejestracyjna)	T12Pbo4PR48				
Całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej					
Wszyscy chorzy	T12Pbo4PR48	21/72 (29%)	Pbo16PR48	2/37 (5%)	5,40 (1,56; 20,25); NNT = 5 (3; 12)*; p < 0,001
Chorzy z włóknieniem ocenionym w skali Scheuera ≥ 2 (populacja refundacyjna)	T12Pbo4PR48	20*/62* (32,3%*)	Pbo16PR48	2*/32* (6,25%*)	5,16 (1,51; 19,34); NNT = 4 (3; 11)*
Chorzy z marskością wątroby (populacja rejestracyjna)	T12Pbo4PR48				
Nawrót wiremii					
Wszyscy chorzy	T12Pbo4PR48	121/145 (83%)	Pbo16PR48	16/68 (24%)	3,55 (2,38; 5,58); NNT = 2 (2; 3)*; p < 0,001
Chorzy z włóknieniem ocenionym w skali Scheuera ≥ 2 (populacja refundacyjna)	T12Pbo4PR48	92*/111* (82,9%*)	Pbo16PR48	9*/48* (18,75%*)	4,42 (2,57; 8,17); NNT = 2 (2; 3)*
Chorzy z marskością wątroby (populacja rejestracyjna)	T12Pbo4PR48				
Częściowa odpowiedź na leczenie					
Wszyscy chorzy	T12Pbo4PR48	29/49 (59%)	Pbo16PR48	4/27 (15%)	3,99 (1,74; 10,24); NNT = 3 (2; 5)*; p < 0,001
Chorzy z włóknieniem ocenionym w skali Scheuera ≥ 2 (populacja refundacyjna)	T12Pbo4PR48	24*/42* (57,1%*)	Pbo16PR48	4*/17* (23,5%*)	2,43 (1,13; 6,16); NNT = 3 (2; 19)*
Chorzy z marskością wątroby (populacja rejestracyjna)	T12Pbo4PR48				

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

W przypadku chorych w populacji ogólnej prawdopodobieństwo uzyskania SVR było znamienne większe dla grupy telaprewiru (T12PboPR48 badania *REALIZE*) w porównaniu do kontroli RB = 3,86 (95% CI: 2,65; 5,76), NNT = 3 (95% CI: 2; 3), $p < 0,001$. Podobne wnioski dawała ocena SVR w populacji refundacyjnej (chorzy z włóknieniem ≥ 2 w skali Scheuera) oraz w populacji rejestracyjnej (pełna zgodność z zalecanym schematem leczenia, chorzy z marskością wątroby) – korzyść względna uzyskania SVR w tych grupach chorych wyniosła odpowiednio 4,09 (95% CI: 2,61; 6,65); NNT = 3 (95% CI: 2; 3) oraz [REDACTED] dla porównania schematu z telaprewirem oraz kontroli.

Wnioskowanie to również nie uległo zmianie, gdy analizę wykonano w podgrupach wyróżnionych na podstawie rodzaju niepowodzenia wcześniejszej terapii – wyniki były istotne statystycznie i świadczyły na korzyść terapii zawierającej telaprewir. Podobnie, gdy wśród wspomnianych podgrup wyróżniono populację chorych zgodną z programem lekowym (chorzy z włóknieniem ≥ 2 w skali Scheuera), obserwowano znamienne wyższe prawdopodobieństwo w grupie telaprewiru w porównaniu do kontroli: RB = 5,16 (95% CI: 1,51; 19,34), NNT = 4 (95% CI: 3; 11) wśród chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej; 4,42 (95% CI: 2,57; 8,17), NNT = 2 (95% CI: 2; 3) u chorych z nawrotem wirerii po wcześniejszym leczeniu, oraz 2,43 (95% CI: 1,13; 6, 16), NNT = 3 (95% CI: 2; 19) w podgrupie z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie. Należy zaznaczyć, że w podgrupach chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi oraz częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie, zastosowany schemat terapii był w pełni zgodny z zalecanym (populacja rejestracyjna).

W wyróżnionych podgrupach na podstawie przyczyny niepowodzenia wcześniejszej terapii, u chorych z marskością wątroby prawdopodobieństwo uzyskania SVR było [REDACTED]

W przypadku pozostałych punktów końcowych rozważanych w analizie skuteczności schematu leczenia opartego na telaprewirze, nie odnaleziono danych pozwalających ocenić je w podgrupie chorych ze zwłóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 według Scheuera. W tabeli poniżej zestawiono jednak zbiorczo wyniki (analiza w całej populacji), dla grupy T12Pbo4PR48 z badania *REALIZE*, w której zastosowano schemat leczenia uznany za najbardziej zbliżony do tego, jaki stosowany będzie w ramach programu terapeutycznego.

Tabela 170. Zestawienie wyników dla punktów końcowych oceny skuteczności telaprewiru dla grupy otrzymującej schemat leczenia zbliżony do zalecanego; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Populacja ogólna					
RVR	T12Pbo4PR48	152/266 (57%*)	Pbo16PR48	3/132 (2,3%*)	25,14 (8,79; 73,95); NNT = 2 (2; 3)*
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 8. tygodniach od rozpoczęcia leczenia	bd.	bd.	bd.	bd.	ND
Odsetek chorych z nawrotem wirerii	bd.	bd.	bd.	bd.	ND
Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym leczenia	bd.	bd.	bd.	bd.	ND
Całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej					
RVR	T12Pbo4PR48	19/72 (26%)	Pbo16PR48	1/37 (3%)	9,76 (1,83; 56,61); NNT = 5 (3; 10)*
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 8. tygodniach od rozpoczęcia leczenia	T12Pbo4PR48	34/72 (47%)	Pbo16PR48	1/37 (3%)	17,47 (3,35; 99,71); NNT = 3 (2; 4)*
Odsetek chorych z nawrotem wirerii	T12Pbo4PR48	8/30 (27%)	Pbo16PR48	3/5 (60%)	0,44 (0,20; 1,31); NS*
Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym leczenia	T12Pbo4PR48	41/72 (57%)	Pbo16PR48	31/37 (84%)	0,68 (0,53; 0,88); NNT = 4 (3; 12)*
Nawrót wirerii					
RVR	T12Pbo4PR48	101/145 (70%)	Pbo16PR48	2/68 (3%)	23,68 (6,86; 86,25); NNT = 2 (2; 2)*
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 8. tygodniach od rozpoczęcia leczenia	T12Pbo4PR48	135/145 (93%)	Pbo16PR48	7/68 (10%)	9,04 (4,70; 18,36); NNT = 2 (2; 2)*
Odsetek chorych z nawrotem wirerii	T12Pbo4PR48	10/135 (7%)	Pbo16PR48	30/46 (65%)	0,11 (0,06; 0,21); NNT = 2 (2; 3)*
Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym leczenia	T12Pbo4PR48	2/145 (1%)	Pbo16PR48	18/68 (26%)	0,05 (0,01; 0,19); NNT = 4 (3; 7)*
Częściowa odpowiedź na leczenie					
RVR	T12Pbo4PR48	32/49 (65%)	Pbo16PR48	0/27 (0%)	36,11 (4,26; 346,83); NNT = 2 (2; 2)*
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 8. tygodniach od rozpoczęcia leczenia	T12Pbo4PR48	40/49 (82%)	Pbo16PR48	0/27 (0%)	45,00 (5,34; 431,15); NNT = 2 (2; 2)*

Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Odsetek chorych z nawrotem wirerii	T12Pbo4PR48	8/39 (21%)	Pbo16PR48	0	ND
Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym leczenia	T12Pbo4PR48	9/49 (18%)	Pbo16PR48	19/27 (70%)	0,26 (0,14; 0,50); NNT = 2 (2; 4)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
ND nie dotyczy.

BOCEPREWIR

Analogiczną analizę wykonano dla badań oceniających boceprewir. Grupą uznaną za najbardziej zbliżoną do obecnie zalecanego schematu leczenia boceprewirem (uwzględnianego również w programie lekowym) była grupa PR4/PRB32 z badania *RESPOND-2*, oraz grupa PR4/PRB44 w populacji chorych z marskością wątroby (zalecany także u chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię, lecz takie dane nie były dostępne). Dodatkowe analizy ograniczono do porównania tych grup z kontrolą (szczegółową dyskusję na temat zgodności grup obecnych w analizowanych badaniach z zalecanymi schematami leczenia przedstawiono w rozdziale 2.7.3.1).

W tabeli poniżej przedstawiono analizę najważniejszego punktu końcowego – częstości uzyskiwania SVR – u chorych w populacji ogólnej oraz u chorych z marskością wątroby (jako wynik dla grupy w pełni zgodnej z zalecanym schematem – populacja rejestracyjna), a także w podgrupie wynikającej z nowego programu terapeutycznego. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu podano jedynie informacje dotyczące oceny SVR w podgrupie chorych z włóknieniem wątroby ocenionym ≥ 3 w skali Metavir, a zatem chorych ze zwłóknieniem przęsłowym bądź marskością wątroby (co odpowiada ≥ 3 w skali Scheuera) – jest to węższa grupa chorych niż zakładana w programie terapeutycznych. Dane dla analizowanej podgrupy uzyskano bezpośrednio z publikacji opisującej badanie *RESPOND-2*.

Tabela 171. Odsetek chorych z SVR w populacji ogólnej oraz w populacji wymaganej w programie terapeutycznym, a także w populacji rejestracyjnej; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Oceniana populacja	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Populacja ogólna					
Wszyscy chorzy	PR4/PRB32	95/162 (59%)	PR4/PboPR44	17/80 (21%)	2,76 (1,82; 4,35); NNT = 3 (3; 5)*; p < 0,001
Chorzy z marskością wątroby (populacja rejestracyjna)	PR4/PRB44	17/22 (77%)	PR4/PboPR44	0/10 (0%)	16,33 (2,28; 156,61); NNT = 2 (2; 2)
Chorzy z włóknieniem ocenionym w skali Scheuera ≥ 3	PR4/PRB32	14/32 (44%)	PR4/PboPR44	2/15 (13%)	3,28 (1,04; 12,23); NNT = 4 (2; 87)*
Podgrupa chorych z nawrotem po wcześniejszym leczeniu					
Wszyscy chorzy	PR4/PRB32	72/105 (69%)	PR4/PboPR44	15/51 (29%)	2,33 (1,55; 3,72); NNT = 3 (2; 5)
Podgrupa chorych z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie					
Wszyscy chorzy	PR4/PRB32	23/57 (40%)	PR4/PboPR44	2/29 (7%)	5,85 (1,75; 21,71); NNT = 3 (3; 7)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W podgrupie chorych z włóknieniem ocenionym w skali Scheuera ≥ 3 odnotowano wyniki potwierdzające główną analizę (gdzie RB = 2,76 [95% CI: 1,82; 4,35], NNT = 3 [95% CI: 3; 5]) – terapia boceprewirem znacząco zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania SVR. Korzyść względna uzyskania tego punktu końcowego w grupie boceprewiru wobec kontroli wyniosła 3,28 (95% CI: 1,04; 12,23), NNT = 4 (95% CI: 2; 87). W populacji rejestracyjnej (chorzy z marskością wątroby otrzymujący schemat leczenia PR4/PRB44) wyniki również potwierdziły wnioskowanie płynące z głównej analizy, a efekt był kilkukrotnie większy: RB = 16,33 (95% CI: 2,28; 156,61), NNT = 2 (95% CI: 2; 2). Analiza prawdopodobieństwa uzyskania SVR w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na rodzaj niepowodzenia wcześniejszej terapii (nawrót lub częściowa odpowiedź) nie zmieniła wnioskowania wynikającego z analizy głównej.

W przypadku pozostałych punktów końcowych rozważanych w analizie skuteczności schematu leczenia opartego na boceprewirze, nie odnaleziono danych pozwalających ocenić je w podgrupie chorych ze zwłóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 według Scheuera. W tabeli poniżej zestawiono jednak zbiorczo wyniki (analiza w całej populacji), dla grupy PR4/PRB32 z badania RESPOND-2, w której zastosowano schemat leczenia zbliżony do tego, jaki stosowany będzie w ramach programu terapeutycznego.

Tabela 172. Zestawienie wyników dla punktów końcowych oceny skuteczności boceprewiru dla grupy otrzymującej schemat leczenia zbliżony do zalecanego; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
EVR	PR4/PRB32	74/162 (46%)	PR4/PboPR44	7/80 (9%)	5,22 (2,63; 10,80); NNT = 3 (3; 4)*
Niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia	PR4/PRB32	113*/162 (70%)	PR4/PboPR44	25*/80 (31%)	2,23 (1,63; 3,19); NNT = 3 (2; 4)*
Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym lub niecałkowitą odpowiedzią wirusologiczną z efektem odbicia	PR4/PRB32	9/162 (6%)	PR4/PboPR44	1/80 (1%)	4,44 (0,75; 26,97); NS*
Odsetek chorych z nawrotem wiremii	PR4/PRB32	17/111 (15%)	PR4/PboPR44	8/25 (32%)	0,48 (0,24; 1,01); NS*

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

2.9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Incivo®

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu Incivo opisano na podstawie wszystkich dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych II i III fazy (zarówno kontrolowanych, jak i niekontrolowanych), obejmujących 2 641 pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu produktem Incivo.

Produkt Incivo zawsze podaje się jednocześnie z peginterferonem alfa i rybawiryną. Działania niepożądane związane z opisywanymi produktami leczniczymi podano w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego.

Częstość występowania działań niepożądanych o co najmniej umiarkowanym nasileniu (\geq stopnia 2.) była większa w grupie otrzymującej Incivo niż w grupie przyjmującej placebo.

Podczas fazy stosowania produktu Incivo lub placebo najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi o nasileniu co najmniej drugiego stopnia w grupie otrzymującej Incivo (częstość $\geq 5,0\%$) były: niedokrwistość, wysypka, świąd, nudności i biegunka. Podczas fazy stosowania produktu Incivo lub placebo najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi o nasileniu co najmniej trzeciego stopnia w grupie otrzymującej Incivo (częstość $\geq 1,0\%$) były: niedokrwistość, wysypka, małopłytkowość, limfopenia, świąd i nudności.

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych określona jest zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane produktu Incivo (w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną) u pacjentów z zakażeniem HCV opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego opisane na podstawie oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej w kontrolowanych badaniach II i III fazy (dane zbiorcze). Zebrano je w tabeli poniżej.

Tabela 173. Częstość działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Incivo[®].

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane podczas leczenia skojarzonego produktem INCIVO, peginterferonem alfa i rybawiryną N=1 346
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	kandydoza jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często	niedokrwistość
	często	trombocytopenia ^b , limfopenia ^b
Zaburzenia endokrynologiczne	często	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	hiperurykemia ^b , hipokaliemia ^b
	niezbyt często	dna moczanowa
Zaburzenia układu nerwowego	często	zaburzenia smaku, mdlenie
Zaburzenia oka	niezbyt często	retinopatia
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	nudności, biegunka, wymioty, żylaki odbytu, ból odbytnicy
	często	świąd odbytu, krwawienie z odbytnicy, szczelina odbytu
	niezbyt często	zapalenie odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	hiperbilirubinemia ^b
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	świąd, wysypka
	często	wyprysk, obrzęk twarzy, wysypka złuszcząca osutka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi (zespół DRESS), pokrzywka
	niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona ^a
	rzadko	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^b
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie smaku

^a nie występowały w badaniach II i III fazy z kontrolą placebo;

^b częstości występowania na podstawie częstości zgłoszeń zdarzeń niepożądanych.

Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych

W poniższej tabeli przedstawiono wybrane nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych o co najmniej umiarkowanym nasileniu (stopnia ≥ 2), stanowiące pogorszenie w stosunku do wartości początkowej i uznane za działania niepożądane na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych II i III fazy z kontrolą placebo, zaobserwowane u pacjentów zakażonych wirusem HCV, otrzymujących produkt Incivo w leczeniu skojarzonym.

Tabela 174. Wybrane nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (DAIDSa stopnia ≥ 2 .) stanowiące pogorszenie w stosunku do wartości początkowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Incivo®.

Działanie niepożądane	Nasilenie		
	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.
Zwiększenie wartości^b			
Stężenie kwasu moczowego	17,9% (10,1-12,0 mg/dl)	4,6% (12,1-15,0 mg/dl)	1,1% ($> 15,0$ mg/dl)
Stężenie bilirubiny	13,6% (1,6-2,5 \times GGN)	3,6% (2,6-5,0 \times GGN)	0,3% ($> 5,0 \times$ GGN)
Stężenie cholesterolu całkowitego	15,4% (6,20-7,77 mmol/l 240-300 mg/dl)	2,0% ($> 7,77$ mmol/l > 300 mg/dl)	nd.
Stężenie lipoprotein małej gęstości	6,9% (4,13-4,90 mmol/l 160–190 mg/dl)	2,5% ($\geq 4,91$ mmol/l ≥ 191 mg/dl)	nd.
Stężenie kreatyniny	0,9% (1,4–1,8 \times GGN)	0,2% (1,9-3,4 \times GGN)	0% ($> 3,4 \times$ GGN)
Zmniejszenie wartości^b			
Stężenie hemoglobiny	27,0% (9,0-9,9 g/dl lub jakiegokolwiek zmniejszenie 3,5-4,4 g/dl)	51,1% (7,0-8,9 g/dl lub jakiegokolwiek zmniejszenie $\geq 4,5$ g/dl)	1,1% ($< 7,0$ g/dl)
Liczba płytek krwi	24,4% (50 000-99 999/mm ³)	2,8% (25 000-49 999/mm ³)	0,2% ($< 25 000$ /mm ³)
Całkowita liczba limfocytów	13,1% (500-599/mm ³)	11,8% (350-499/mm ³)	4,8% (< 350 /mm ³)
Stężenie potasu	1,6% (2,5–2,9 mEq/l)	0% (2,0-2,4 mEq/l)	0% ($< 2,0$ mEq/l)

^a w zbiorczym zestawie danych badań laboratoryjnych zastosowano tabelę DAIDS (z ang.: The Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Paediatric Adverse Events) wersja 1.0, grudzień 2004;

^b częstość występowania wyliczono na podstawie liczby pacjentów dla każdego parametru;

nd. nie dotyczy;

GGN górna granica normy.

W okresie do 24 tygodni większość wyników badań laboratoryjnych powraca do wartości obserwowanych podczas stosowania peginterferonu alfa i rybawiryny, z wyjątkiem liczby płytek krwi, która do 48. tygodnia utrzymuje się na poziomie niższych wartości niż obserwowane podczas stosowania peginterferonu alfa i rybawiryny.

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi występuje bardzo często podczas leczenia produktem Incivo w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Po zakończeniu terapii Incivo stężenia kwasu moczowego zazwyczaj zmniejszają się w ciągu następnych 8 tygodni i są porównywalne z wartościami obserwowanymi u pacjentów otrzymujących tylko peginterferon alfa i rybawirynę.

2.10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Victrelis®

Profil bezpieczeństwa reprezentowany przez około 1500 pacjentów dla skojarzenia produktu leczniczego Victrelis z peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną był oparty na połączonych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z dwóch badań klinicznych u wcześniej nieleczonych pacjentów oraz jednego badania klinicznego u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: zmęczenie, niedokrwistość, nudności, ból głowy oraz zaburzenia smaku.

Najczęstszą przyczyną zmniejszenia dawki była niedokrwistość, która występowała częściej u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną, w porównaniu do pacjentów przyjmujących tylko peginterferon alfa-2b oraz rybawirynę.

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych określona jest zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane produktu Victrelis (w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b i rybawiryną) u pacjentów z zakażeniem HCV opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego opisane na podstawie oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej w kontrolowanych badaniach klinicznych. Zebrano je w tabeli poniżej.

Tabela 175. Częstość działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Victrelis®.

Klasyfikacja układów i narządów‡	Kategoria częstości	Działania niepożądane†
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	zapalenie oskrzeli*, zapalenie tkanki łącznej*, opryszczka, grypa, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zapalenie zatok
	niezbyt często	zapalenie żołądka i jelit*, zapalenie płuc*, zakażenia gronkowcami*, zakażenie drożdżakowe, zakażenia ucha, zakażenia grzybicze skóry, zapalenie nosogardzieli, grzybica paznokci, zapalenie gardła, zakażenia dróg oddechowych, nieżyt nosa, infekcje skórne, zakażenia układu moczowego
	rzadko	zapalenie nagłośni*, zapalenie ucha środkowego, posocznica
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	rzadko	nowotwór tarczycy (guzki)

Klasyfikacja układów i narządów‡	Kategoria częstości	Działania niepożądane†
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często	niedokrwistość*, neutropenia*
	często	leukopenia*, małopłytkowość*
	niezbyt często	skaza krwotoczna, limfadenopatia, limfopenia
	rzadko	hemoliza
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	sarkoidoza*, porfiria nieostra
Zaburzenia endokrynologiczne	często	wole, niedoczynność tarczycy
	niezbyt często	nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	zmniejszony apetyt*
	często	odwodnienie*, hiperglikemia*, hipertriglicerydemia, hiperurykemia
	niezbyt często	hipokaliemia*, zaburzenia apetytu, cukrzyca, dna moczanowa, hiperkalcemia
Zaburzenia psychiczne	bardzo często	niepokój*, depresja*, bezsenność, drażliwość
	często	labilność emocjonalna, pobudzenie, zaburzenia libido, zmiany nastroju, zaburzenia snu
	niezbyt często	agresja*, wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi*, napady paniki*, paranoja*, nadużywanie leków*, myśli samobójcze*, zaburzenia zachowania, gniew, apatia, stany splątania, zmiany stanu psychicznego, niepokój ruchowy
	rzadko	zaburzenia afektywne dwubiegunowe*, samobójstwo*, próby samobójcze*, omamy słuchowe, omamy wzrokowe, dekompensacja psychiczna
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	zawroty głowy*, ból głowy*
	często	hipoestezja*, parestezje*, omdlenia*, amnezja, zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, migrena, parosmia, drżenie, zawroty głowy
	niezbyt często	neuropatia obwodowa*, zaburzenia poznawcze, hiperestezja, letarg, utrata przytomności, upośledzenie umysłowe, neuralgia, stan przedomdleniowy
	rzadko	niedokrwienie naczyniowo-mózgowe*, encefalopatia
Zaburzenia oka	często	suche oko, wysięk podsiatkówkowy, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia
	niezbyt często	niedokrwienie siatkówki*, retinopatia*, nieprawidłowe czucie w oku, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówki, ból oka, świąd oka, opuchlizna oka, obrzęk powiek, zwiększone łzawienie, przekrwienie oka, światłowstręt
	rzadko	tarcza zastoinowa
Zaburzenia ucha i błędnika	często	szumy uszne

Klasyfikacja układów i narządów‡	Kategoria częstości	Działania niepożądane†
Zaburzenia serca	niezbyt często	głuchota*, ból ucha, upośledzenie słuchu
	często	kołatanie
	niezbyt często	tachykardia*, arytmia, zaburzenia sercowo-naczyniowe
	rzadko	ostry zawał mięśnia sercowego*, migotanie przedsionków*, choroba wieńcowa*, zapalenie osierdzia*, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe	często	niedociśnienie tętnicze*, nadciśnienie tętnicze
	niezbyt często	zakrzepica żył głębokich*, uderzenia gorąca, bledność, odczucie chłodu na obwodowych częściach ciała
	rzadko	zakrzepica żylna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	kaszel*, duszność*
	często	krwawienie z nosa, zatkanie nosa, ból jamy ustnej i gardła, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, sapanie
	niezbyt często	ból opłucnej*, zator tętnicy płucnej*, suchość gardła, dysfonia, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, powstawanie pryszczki w jamie ustnej i gardle
	rzadko	zwłóknienie opłucnej*, duszność zmuszająca do zajęcia pozycji siedzącej, niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	biegunka*, nudności*, wymioty*, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, zaburzenia smaku
	często	ból brzucha*, ból nadbrzusza*, zaparcia*, choroba refluksowa przełyku*, guzki krwawnicze*, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia brzucha, dyskomfort odbytowo-odbytniczy, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, niestrawność, wzdęcia, ból języka, owrzodzenie jamy ustnej, ból w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia dotyczące zębów
	niezbyt często	ból podbrzusza*, zapalenie żołądka*, zapalenie trzustki*, świąd odbytu, zapalenie okrężnicy, dysfagia, przebarwienie stolca, częste oddawanie stolca, krwawienie dziąseł, ból dziąseł, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, suche usta, bolesne przełykanie, ból odbytu, krwotok odbytniczy, nadmierne wydzielanie śliny, nadwrażliwość zębów, przebarwienie języka, owrzodzenie języka
	rzadko	niewydolność trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	hiperbilirubinemia
	rzadko	zapalenie pęcherzyka żółciowego*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	łysienie, sucha skóra, świąd, wysypka
	często	zapalenie skóry, wyprysk, rumień, nadmierne pocenie, nocne poty, obrzęk obwodowy, łuszczyca, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowa, wysypka

Klasyfikacja układów i narządów‡	Kategoria częstości	Działania niepożądane†
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, zmiany skórne reakcje nadwrażliwości na światło, owrzodzenie skóry, pokrzywka
	bardzo często	ból stawów, ból mięśni
	często	ból pleców*, ból kończyn*, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból szyi
	niezbyt często	bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej*, zapalenie stawów, obrzęk stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	częstomocz
	niezbyt często	dyzuria, oddawanie moczu w nocy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często	zaburzenia erekcji
	niezbyt często	brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, krwawienie maciczne
	rzadko	aspermia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	astenia*, dreszcze, zmęczenie*, gorączka*, choroba grypopodobna
	często	dyskomfort w klatce piersiowej*, ból w klatce piersiowej*, złe samopoczucie*, uczucie zmiany temperatury ciała, suchość śluzówek, ból
	niezbyt często	nieprawidłowe czucie, upośledzone gojenie, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego
Badania diagnostyczne	bardzo często	zmniejszenie masy ciała
	niezbyt często	szmer sercowy, przyspieszone tętno

* w tym działania niepożądane, które mogą być ciężkie według oceny badacza u pacjentów w badaniu klinicznym;

† ponieważ produkt leczniczy Victrelis jest przepisywany łącznie z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny;

‡ nie uwzględniono reakcji w miejscu wstrzyknięcia, ponieważ produkt leczniczy Victrelis jest podawany doustnie.

2.11 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa telaprewiru i boceprewiru na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania telaprewiru lub boceprewiru u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych trzech instytucji 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 telaprewiru i boceprewiru.

Według danych *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu) do najczęstszych działań niepożądanych, występujących u > 1 na 10 pacjentów podczas leczenia telaprewirem, należą: niedokrwistość, nudności, biegunka, wymioty, hemoroidy, ból odbytu, świąd i wysypka. Dodatkowo w badaniach klinicznych dotyczących tego leku obserwowano zwiększoną częstość występowania limfopenii i retinopatii (w przypadku której nie wykazano wyraźnego związku przyczynowo-skutkowego z ocenianą terapią). Znaczącymi działaniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem telaprewiru, są ciężka wysypka i poważne reakcje skórne. W badaniach klinicznych u co najmniej 3 chorych podejrzewano wystąpienie zespołu Stevens-Johnson'a (SJS, z ang. *Stevens Johnson Syndrome*), a około 5% odnotowano wysypkę 3. stopnia nasilenia. Ogółem poważne reakcje skórne, takie jak zespół SJS i wysypka polekowa z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS, z ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) występowały u 0,5% pacjentów. Należy jednak podkreślić, że w badaniach klinicznych nie odnotowano zgonów. Na stronach agencji podkreślono również, że telaprewir nie powinien być stosowany u chorych z nadwrażliwością na substancję czynną lub któryś z pozostałych składników leku. Preparatu nie powinno się podawać w połączeniu z kilkoma innymi lekami, zwłaszcza z tymi, które zależą od lub mogą wpływać na gen CYP3A oraz lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub III. Stwierdzono, że telaprewir wykazuje umiarkowany wpływ na wydłużenie odcinka QT i z tego powodu należy zachować ostrożność w jego stosowaniu w połączeniu z lekami wydłużającymi QT (w szczególności z metadonem) (EMA 2011, EMA 2012). Ponadto w Europejskiej bazie zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (z ang. *European database of suspected adverse drug reaction report*), publikującej informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono dane na temat 1815 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas tera-

pii telaprewirem. Do najczęstszych należały: zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (35,0% chorych), skóry i tkanki podskórnej (34,1%) oraz zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (*EudraVigilance 2012*). Natomiast w przypadku boceprewiru do najczęstszych działań niepożądanych zaliczono: niedokrwistość (wyższa niż w przypadku standardowej terapii peg-IFN i rybawiryną) oraz zmęczenie, nudności, ból głowy i zaburzenia smaku. Boceprewir, podobnie jak telaprewir, nie powinien być podawany chorym z nadwrażliwością na substancję czynną lub któryś z pozostałych składników leku. Przeciwwskazaniami stosowania tego preparatu są również autoimmunologiczne zapalenia wątroby i cięży. Boceprewir może spowolnić tempo rozkładania niektórych leków w wątrobie, a zatem należy unikać ich jednoczesnego przyjmowania w celu uniknięcia szkodliwej dużej dawki tych preparatów we krwi (*EMA 2012a*). Z kolei w komunikacie EMA z dnia 16 lutego 2012 roku podano informację o ryzyku wystąpienia interakcji między tym preparatem a inhibitorami proteazy HIV wzmocnionymi rytonawirem (z ang. *ritonavir-boosted protease HIV inhibitors*; takimi jak atazanawir, lopinawir czy darunawir), odnotowanym w badaniu włączającym zdrowe osoby. Pomimo tego, iż obecnie brak jest badań oceniających interakcje powyższych leków u chorych z koinfekcją HCV i HIV, agencja nie zaleca kojarzenia boceprewiru z rytonawirem i darunawirem lub lopinawirem, natomiast skojarzenie z atazanawirem może być rozważone w szczególnych przypadkach (u pacjentów z ograniczoną wiremią HIV i zakażonych szczepem niewykazującymi jakiegokolwiek oporności na zastosowane leczenie). W przypadku równoległego podawania wspomnianych leków konieczne jest dokładne monitorowanie stanu klinicznego chorych i przeprowadzanie badań laboratoryjnych (*EMA 2012b*). Dodatkowo w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* odnaleziono dane dotyczące 744 działań niepożądanych, odnotowanych u chorych leczonych boceprewirem. Podobnie jak w przypadku telaprewiru, u chorych otrzymujących boceprewir z największą częstością raportowano zaburzenia w obrębie układu krwionośnego i limfatycznego (37,9%), a także kolejno zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (32,4%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (24,3%) (*EudraVigilance 2012a*).

Na stronach internetowych *Food and Drug Administration (www.fda.gov)* podano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi u co najmniej 5% chorych więcej w grupach telaprewiru w porównaniu do grup kontrolnych, są: wysypka, świąd, niedokrwistość, biegunka, nudności, hemoroidy, uczucie dyskomfortu w okolicach odbytu, zaburzenia smaku, zmęczenie, wymioty i świąd odbytu. Zaznaczono również, że w celu kontroli ryzyka wystąpienia niedokrwistości zaleca się regularne monitorowanie stężenia hemoglobiny (przed rozpoczęciem leczenia oraz jego trakcie, przynajmniej w 2., 4., 8. i 12. tygodniu, oraz w klinicznie uzasadnionych przypadkach). Ponieważ użycie rybawiryny może powodować wady wrodzone lub śmierć płodu, a schemat leczenia telaprewirem zawiera ten preparat, podkreślono, że chorzy płci żeńskiej oraz partnerki chorujących mężczyzn, u których rozwa-

żane jest rozpoczęcie leczenia telaprewirem muszą unikać zajścia w ciążę poprzez stosowanie co najmniej dwóch skutecznych metod antykoncepcji. Ponadto podano informację, że leczenie telaprewirem powinno być przerwane w momencie wystąpienia poważnych reakcji skórnych, wysypki oraz niedokrwistości (*FDA 2012, FDA 2012a*). W komunikatach bezpieczeństwa, zamieszczonych w systemie AERS (z ang. *Adverse Event Reporting System*) prowadzonym przez FDA w celu rejestracji nowych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, do poważnych reakcji skórnych mogących wystąpić u chorych otrzymujących telaprewir zaliczono wysypkę polekową z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS) i zespół Stevensa-Johnsona (SJS) (*FDA 2012b*). Z kolei w przypadku boceprewiru podano, że najczęstsze działania niepożądane obserwowane podczas leczenia tym preparatem (u > 35% chorych) obejmują: zmęczenie, niedokrwistość, nudności, ból głowy i zaburzenia smaku. Podczas leczenia schematem z wykorzystaniem boceprewiru należy pamiętać, tak jak w przypadku telaprewiru, o konieczności stosowania co najmniej dwóch metod antykoncepcji. Dodatkowo boceprewiru do peg-IFN i rybawiryny może skutkować pogorszeniem występujących podczas standardowej terapii niedokrwistości i neutropenii (*FDA 2012c*). Ponadto Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków w dniu 9 lutego 2012 roku przedstawiła komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia interakcji boceprewiru z inhibitorami proteazy wirusa HIV wzmocnionymi rytonawirem, takimi jak atazanawir, lopinawir i darunawir. Skojarzenie powyższych leków u chorych z koinfekcją wirusem HIV i HCV może zmniejszać ich efektywności kliniczną. Zaleca się dokładne monitorowanie pacjentów z koinfekcją HCV/HIV, u których rozpoczęto terapię boceprewirem w skojarzeniu z rytonawirem i atazanawirem, lopinawirem lub darunawirem, w szczególności w kierunku odpowiedzi wirusologicznej i ryzyka wystąpienia efektu odbicia (z ang. *rebound*), jak również jakichkolwiek działań niepożądanych (*FDA 2012d*).

Według informacji przedstawionych na stronach internetowych FDA inhibitory proteazy HCV (tj. telaprewir i boceprewir) w istotny sposób zwiększają osoczowe stężenie niektórych statyn. Z tego względu należy unikać skojarzenia atorwastatyny z telaprewirem, natomiast w skojarzeniu z boceprewirem należy stosować najmniejszą skuteczną klinicznie dawkę tego leku (*FDA 2012a, FDA 2012f*). Z powodu ryzyka wystąpienia miopatii (w tym rabdomiolizy mogącej prowadzić do uszkodzenia i niewydolności nerek ze skutkiem śmiertelnym), nie jest wskazane równoległe podawanie wspomnianych inhibitorów u chorych otrzymujących dodatkowo lowastatynę lub symwastatynę (*FDA 2012e*). Dodatkowo zaleca się modyfikację schematu leczenia innymi preparatami (cyklosporyna, takrolimus, prawastatyna, escitalopram) podawanymi w skojarzeniu z boceprewirem oraz regularną ocenę profilu bezpieczeństwa terapii z ich udziałem (*FDA 2012f*).

Data ostatniego wyszukiwania: do 28 września 2012 r.

2.12 Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań oceniających efektywność praktyczną analizowanych terapii. Przyczyną tego stanu rzeczy może być fakt, że leki te są nowymi preparatami dopiero wchodzącymi do zastosowania klinicznego, więc brak jest danych o ich stosowaniu w praktyce.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
------------	------------	--	--	------------

[Redacted]		[Redacted]		
------------	--	------------	--	--

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	
------------	--	------------	------------	--

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
-	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	
[REDACTED]						
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

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

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

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table Content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

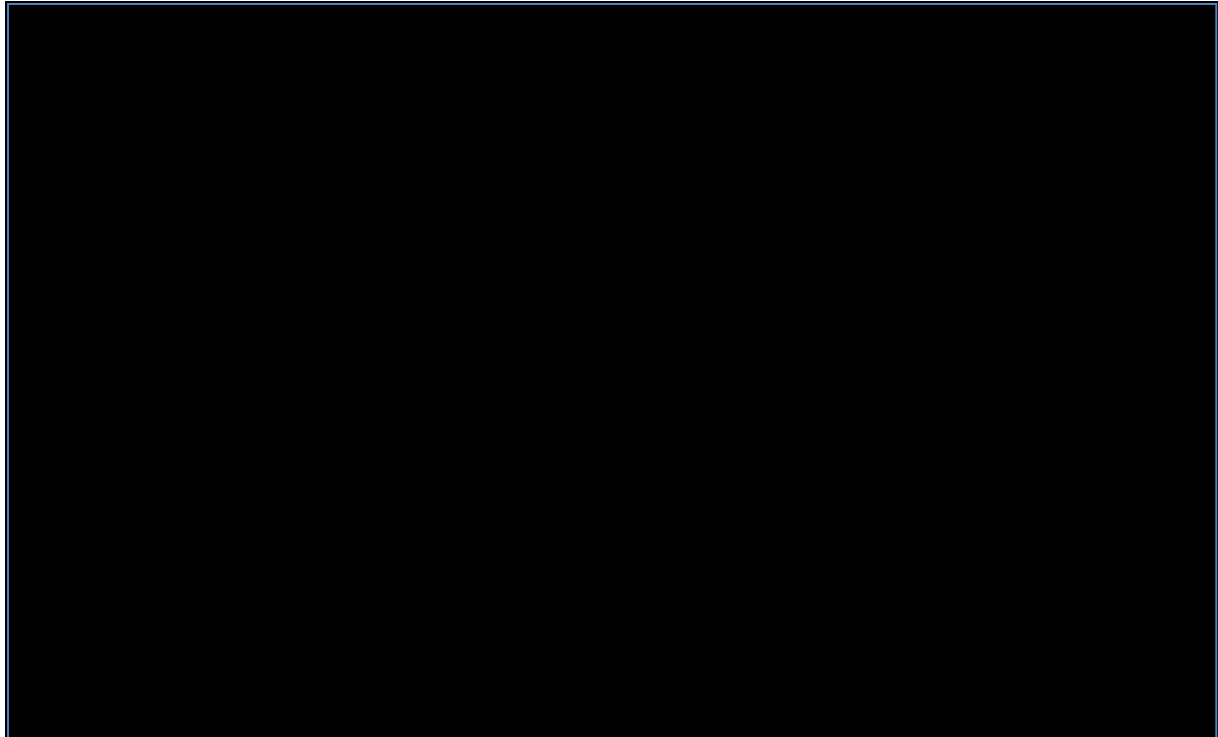
[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table Content]

Wykres 48. Wyniki porównania pośredniego szansy wystąpienia nudności; analiza dla łącznej populacji.



[Redacted text block]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

2.14 Badania w toku

2.14.1 Telaprewir

W celu identyfikacji aktualnie trwających badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania telaprewiru, u osób z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie danych *clinicaltrials.gov*, jako słowa kluczowego używając „telaprewir”. Wyszukiwanie to przeprowadzono do 6 grudnia 2011 roku, uzyskując 47 trafień. Wśród odnalezionych badań poszukiwano trwających lub zakończonych, ale nie opisanych (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 skuteczność i/lub bezpieczeństwo telaprewiru w skojarzeniu z pegylovanym interferonem α i rybawiryną (w przypadku rejestrów nie stosowano tego typu ograniczenia dotyczącego schematu interwencji). Włączono jedynie te badania, gdzie populację stanowili chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1 lub próby, w których nie podano informacji na temat rodzaju genotypu HCV u analizowanych chorych.

W wyniku analizy odnalezionych badań, w poniższej tabeli opisano 12 badań spełniających kryteria włączenia.

Tabela 189. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie clinicaltrials.gov, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania telaprewiru.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT01054573	An Open-label, Single-arm, Roll-over Trial of Telaprevir in Combination With Pegylated Interferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) for Subjects From the Control Group of the VX- 950-TiDP24-C216 Trial Who Failed Therapy for Virologic Reasons.	Metodyka: Prospektywne badanie fazy III, bez zaślepienia, bez grupy kontrolnej. Cel: Ocena efektywności telaprewiru w skojarzeniu z pegylovanym interferonem α -2a i rybawiryną, zapewnienie dostępu do telaprewiru pacjentom z grupy kontrolnej z badania NCT0070318 (REALIZE).	Planowane rozpoczęcie: Kwiecień 2010. Planowane zakończenie: Kwiecień 2012. Liczba uczestników: 90. Sponsor: Tibotec BVBA. Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.
NCT00892697	Intrahepatic HCV RNA and Telaprevir Kinetics in Hepatitis C Virus Infection: A Study of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects With Hepatitis C.	Metodyka: Jednoośrodkowe prospektywne badanie fazy II, bez randomizacji, zaślepienia i grupy kontrolnej. Cel: określenie spadku stężenia wirusa we krwi i wątrobie u chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu z pegylovanym interferonem i rybawiryną.	Planowane rozpoczęcie: Maj 2009. Planowane zakończenie: Styczeń 2012. Liczba uczestników: 20. Sponsor: Weill Medical College of Cornell University. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT01241760	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Telaprevir Administered Twice Daily or Every 8 Hours in Combination With Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-naive Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection.	<p>Metodyka: Wieloośrodkowe prospektywne badanie III fazy, z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena efektywności telaprewiru w zależności od dawkowania – 2 razy dziennie lub co 8 godzin – w skojarzeniu z pegylovanym interferonem α-2a i rybawiryną, u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wcześniej nie leczonych.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Grudzień 2010.</p> <p>Planowane zakończenie: Październik 2012.</p> <p>Liczba uczestników: 705.</p> <p>Sponsor: Tibotec BVBA.</p> <p>Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.</p>
NCT00528528	A Phase IIa Randomized, Open-label Study of Telaprevir (VX-950) Administered Every 12 or Every 8 Hours in Combination With Either Peg-IFN alfa2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) or Peg-IFN alfa2b (PegIntron) and Ribavirin (Rebetol) in Treatment-naive Subjects With Chronic Genotype 1 Hepatitis C.	<p>Metodyka: Prospektywne badanie fazy II, z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, bez grupy kontrolnej.</p> <p>Cel: Ocena efektywności telaprewiru w skojarzeniu z pegylovanym interferonem α-2a i rybawiryną, u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Listopad 2007.</p> <p>Planowane zakończenie: Wrzesień 2009.</p> <p>Liczba uczestników: 164.</p> <p>Sponsor: Tibotec BVBA.</p> <p>Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.</p>
NCT01080222	A Randomized, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Evaluate Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of VX-222 and Telaprevir in Combination With and Without Peginterferon-Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naive Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C.	<p>Metodyka: Wieloośrodkowe prospektywne badanie fazy II, z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, bez grupy kontrolnej.</p> <p>Cel: Ocena efektywności telaprewiru lub VX-222 z lub bez skojarzenia z pegylovanym interferonem α-2a i/lub rybawiryną, u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Sierpień 2010.</p> <p>Planowane zakończenie: Marzec 2013.</p> <p>Liczba uczestników: 150.</p> <p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated.</p> <p>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.</p>
NCT00916474	EXTEND: A 3-Year, Virology Follow up Study in Subjects Previously Treated With Telaprevir in Select Clinical Studies.	<p>Metodyka: Wieloośrodkowe prospektywne badanie obserwacyjne.</p> <p>Cel: Ocena długofalowej odpowiedzi na działanie telaprewiru u chorych z poprzednich badań: PROVE1, PROVE2, PROVE3, PROVE107 (chorzy z grupy kontrolnej z PROVE3, którzy nie uzyskali SVR), ADVANCE, VX08-950-111, REALIZE.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Czerwiec 2009.</p> <p>Planowane zakończenie: Lipiec 2013.</p> <p>Liczba uczestników: 400.</p> <p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated.</p> <p>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.</p>
NCT00535847	A Phase 2 Rollover Protocol of Telaprevir (VX-950) in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects Enrolled in the Control Group (Group A) of Study VX06-950-106, VX05-950-104 and VX05-950-104EU Who Did Not Achieve or Maintain an Undetectable	<p>Metodyka: Wieloośrodkowe prospektywne badanie II fazy, bez randomizacji, bez zaślepienia, bez grupy kontrolnej.</p> <p>Cel: Zapewnienie dostępu do telaprewiru pacjentom z grupy kontrolnej badań: PROVE1,</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Wrzesień 2007.</p> <p>Planowane zakończenie: Marzec 2010.</p> <p>Liczba uczestników: 170.</p> <p>Sponsor: Vertex Pharma-</p>

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	HCV RNA Level Through Sustained Viral Response.	PROVE2, PROVE3	ceuticals Incorporated. Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT00262483	A Phase 2 Study of VX-950 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects With Hepatitis C.	Metodyka: Wielośrodkowe prospektywne badanie II fazy, bez randomizacji, bez zaślepienia, bez grupy kontrolnej. Cel: Ocena bezpieczeństwa telaprewiru w skojarzeniu z pegylovanym interferonem α-2a i rybawiryną, u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.	Planowane rozpoczęcie: Grudzień 2005. Planowane zakończenie: Kwiecień 2006. Liczba uczestników: 12. Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT00780416	A Phase 3 Study of MP-424 in Combination With Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin, in Treatment-Naïve Subjects With Genotype 1 Hepatitis C.	Metodyka: Jednośrodkowe prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym. Cel: Ocena efektywności telaprewiru w skojarzeniu z pegylovanym interferonem α-2a i rybawiryną, u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C wcześniej nie leczonych.	Planowane rozpoczęcie: Październik 2008. Planowane zakończenie: Sierpień 2010. Liczba uczestników: 165. Sponsor: Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT00630058	A Phase I, Open-Label, Two-Arm Study of MP-424 in Combination With Peginterferon Alfa 2b and Ribavirin in Patients With Genotype 1b Hepatitis C.	Metodyka: Prospektywne badanie fazy I, z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym. Cel: Ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyki, kinetyki wirusowego RNA, i innych cech charakterystycznych wirusa zapalenia wątroby typu C po podaniu telaprewiru w skojarzeniu z pegylovanym interferonem α-2a i rybawiryną, u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.	Planowane rozpoczęcie: Styczeń 2008. Planowane zakończenie: Marzec 2009. Liczba uczestników: 20. Sponsor: Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT01474811	HCV-TARGET: Hepatitis C Therapeutic Registry and Research Network - A Longitudinal, Observational Study.	Metodyka: rejestr, długookresowe prospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe). Cel: Stworzenie ogólnokrajowego rejestru chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych inhibitorami proteazy (telaprewir i boceprewir) w warunkach akademickich i rzeczywistej praktyki lekarskiej.	Planowane rozpoczęcie: Listopad 2011. Planowane zakończenie: Grudzień 2016. Liczba uczestników: 4500. Sponsor: University of North Carolina, Chapel Hill. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT01415141	A Randomized Trial of Telaprevir, Peginterferon, and Ribavirin Versus Peginterferon and Ribavirin for Treatment of Genotype 1 Hepatitis C Virus With Host	Metodyka: Prospektywne badanie fazy IV, z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym.	Planowane rozpoczęcie: Lipiec 2011. Planowane zakończenie:

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Interleukin 28B CC Polymorphism.	Cel: Porównanie efektywności leczenia telaprewirem w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α -2a i rybawiryną z terapią pegylowanym interferonem α -2a i rybawiryną, u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1 z polimorfizmem IL28B CC.	Czerwiec 2014. Liczba uczestników: 240. Sponsor: University of Vermont. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.

2.14.2 Boceprewir

W celu identyfikacji aktualnie trwających badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania boceprewiru, u osób z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie danych *clinicaltrials.gov*, jako słowa kluczowego używając „boceprevir”. Wyszukiwanie to przeprowadzono do 8 grudnia 2011 roku, uzyskując 30 trafień. Wśród odnalezionych badań poszukiwano trwających lub zakończonych, ale nie opisanych (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 skuteczność i/lub bezpieczeństwo boceprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α i rybawiryną (w przypadku rejestrów nie stosowano tego typu ograniczenia dotyczącego schematu interwencji). Włączono jedynie te badania, gdzie populację stanowili chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1 lub próby, w których nie podano informacji na temat rodzaju genotypu HCV u analizowanych chorych.

W wyniku analizy odnalezionych badań, w poniższej tabeli opisano 15 badań spełniających kryteria włączenia.

Tabela 190. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie clinicaltrials.gov, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania boceprewiru.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT00910624	A Single-Arm Study to Provide Boceprevir Treatment in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Deemed Nonresponders to Peginterferon/Ribavirin in Previous Schering-Plough Boceprevir Studies.	Metodyka: Wieloośrodkowe prospektywne badanie obserwacyjne bez zaślepienia. Cel: Ocena skuteczności boceprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α -2b i rybawiryną, u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, którzy ukończyli kompletny okres leczenia w grupie kontrolnej badania SPRI i nie uzyskali	Planowane rozpoczęcie: Czerwiec 2009. Planowane zakończenie: Listopad 2012. Liczba uczestników: 300. Sponsor: Schering-Plough. Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		SVR.	
NCT01457937	Boceprevir/Peginterferon Alfa (PegIFN α)-2b/Ribavirin (Riba) in Difficult-to-Treat Menopausal Women With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (Gt 1), Either Deemed Nonresponders to Peginterferon/Ribavirin or Treatment-naïves (MEN_BOC).	<p>Metodyka: Prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α-2b i rybawiryną, u kobiet w wieku menopauzalnym z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Listopad 2011.</p> <p>Planowane zakończenie: Czerwiec 2014.</p> <p>Liczba uczestników: 240.</p> <p>Sponsor: University of Modena and Reggio Emilia.</p> <p>Badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów.</p>
NCT01463956	Pilot Study on the Efficacy of PegInterferon Alpha-2b-Ribavirin-Boceprevir Triple Therapy in Patients Infected With Genotype 1 HCV With Cirrhosis and Awaiting Liver Transplantation (ANRS HC 29 BOCEPRETRANSPLANT).	<p>Metodyka: Prospektywne badanie obserwacyjne II fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia.</p> <p>Cel: Ocena efektywności terapii boceprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α-2b i rybawiryną, u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1, którzy nie byli wcześniej leczeni lub nie odpowiadali na wcześniejsze leczenie lub wykazują nawrót choroby oraz oczekują na operację przeszczepu wątroby i charakteryzują się punkcją MELD (z ang. <i>Model For End-Stage Liver Disease</i>) ≤ 18.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Październik 2011.</p> <p>Planowane zakończenie: Październik 2015.</p> <p>Liczba uczestników: 64.</p> <p>Sponsor: French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis.</p> <p>Badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów.</p>
NCT01390844	Safety and Efficacy of Boceprevir in Combination With Peginterferon Plus Ribavirin for Treatment of Asia Pacific Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Pegylated Interferon Plus Ribavirin (Protocol No. P07063).	<p>Metodyka: Prospektywne badanie III fazy, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena efektywności boceprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α-2b i rybawiryną w porównaniu do terapii standardowej, u chorych z populacji Azji z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1 oraz niepowodzeniem wcześniejszej terapii pegylowanym interferonem i rybawiryną.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Październik 2011.</p> <p>Planowane zakończenie: Maj 2014.</p> <p>Liczba uczestników: 390.</p> <p>Sponsor: Schering-Plough.</p> <p>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.</p>
NCT00845065	A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin	<p>Metodyka: Prospektywne badanie III fazy, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α-2a i rybawiryną, u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1 oraz niepowodzeniem wcześniej-</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Luty 2009.</p> <p>Planowane zakończenie: Październik 2010.</p> <p>Liczba uczestników: 198.</p> <p>Sponsor: Schering-Plough.</p> <p>Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.</p>

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		szej terapii pegylovanym interferonem i rybawiryną.	
NCT01482403	A Phase 2, Randomized, Double-Blinded/Open-Label, Multicenter, Placebo-Controlled Parallel Group Study To Evaluate The Sustained Virological Response Of The HCV Polymerase Inhibitor Prodrug RO5024048 In Combination With Boceprevir And Copegus® With Or Without Pegasys® Compared To Boceprevir And Peg.	<p>Metodyka: Wieloośrodkowe prospektywne badanie II fazy, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RO5024048 w skojarzeniu z boceprewirem i pegylovanym interferonem α-2a oraz rybawiryną w porównaniu do boceprewiru w skojarzeniu z pegylovanym interferonem α-2a i rybawiryną, u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1 oraz zerową odpowiedzią na wcześniejszą terapię pegylovanym interferonem i rybawiryną.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Listopad 2011.</p> <p>Planowane zakończenie: Styczeń 2014.</p> <p>Liczba uczestników: 100.</p> <p>Sponsor: Hoffmann-La Roche.</p> <p>Badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów.</p>
NCT01023035	Boceprevir and Peginterferon/Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Treatment-Naive Subjects: A Comparison of Erythropoietin Use Versus Ribavirin Dose Reduction for the Management of Niedokrwistość.	<p>Metodyka: Prospektywne badanie III fazy, z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena zależności między niedokrwistością a efektywnością terapii boceprewirem i pegylovanym interferonem α-2b oraz rybawiryną oraz ocena dwóch strategii terapeutycznych w czasie wystąpienia niedokrwistości (zastosowanie erytropoetyny lub redukcja dawki rybawiryny).</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Listopad 2009.</p> <p>Planowane zakończenie: Październik 2011.</p> <p>Liczba uczestników: 687.</p> <p>Sponsor: Schering-Plough.</p> <p>Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.</p>
NCT01446250	A Randomized, Open Label Trial of the Safety and Efficacy of DEB025/Alisporivir in Combination With Pegylated Interferon- α 2a and Ribavirin (Peg-IFN α 2a/RBV) and Boceprevir in Combination With Peg-IFN α 2a/RBV in African American Treatment-naïve Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1.	<p>Metodyka: Prospektywne badanie III fazy, z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa alisporiwiru lub boceprewiru (obu w skojarzeniu z pegylovanym interferonem α-2a oraz rybawiryną), u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1o pochodzeniu afro-amerykańskim, którzy nie byli wcześniej poddani leczeniu w kierunku WZW C.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Listopad 2011.</p> <p>Planowane zakończenie: Listopad 2013.</p> <p>Liczba uczestników: 210.</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals.</p> <p>Badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów.</p>
NCT01425203	Safety and Efficacy of Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2bPlus Ribavirin for Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 in Russia: Previously Untreated Patients and Patients Who Failed Prior Treatment With Pegylated-Interferon Plus Ribavirin.	<p>Metodyka: Prospektywne badanie III fazy, z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa alisporiwiru lub boceprewiru (obu w skojarzeniu z pegylovanym interferonem α-2b</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Listopad 2011.</p> <p>Planowane zakończenie: Listopad 2013.</p> <p>Liczba uczestników: 210.</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals.</p>

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		oraz rybawiryną), u chorych z populacji Rosji z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1 wcześniej nieleczonych lub z niepowodzeniem wcześniejszej terapii pegylowanym interferonem i rybawiryną.	Badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów.
NCT01443923	An Open Label, On-Treatment Trial to Assess the Effect of HIV-1 Coinfection on Therapeutic Responses Using Boceprevir, Peg-Interferon-alfa-2b and Ribavirin in HCV Genotype 1, IFN Treatment-Naive Subjects With or Without HIV-1.	Metodyka: Prospektywne badanie obserwacyjne fazy IV, bez zaślepienia. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α -2b oraz rybawiryną, u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1 z lub bez współwystępującego zakażenia HIV.	Planowane rozpoczęcie: Wrzesień 2011. Planowane zakończenie: Sierpień 2016. Liczba uczestników: 200. Sponsor: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT01465516	Response Guided Therapy (RGT) for Boceprevir Combined With Peginterferon Alpha-2b Plus Ribavirin in Naïve Hispanic Patients With Genotype 1 Hepatitis C Infection.	Metodyka: Prospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe), z historyczną kontrolą. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α -2b oraz rybawiryną stosowanych w schemacie terapii zależnej od odpowiedzi (RGT, z ang. <i>response guided therapy</i>), u chorych z populacji hiszpańskiej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1, wcześniej nieleczonych w kierunku WZW C.	Planowane rozpoczęcie: Listopad 2011. Planowane zakończenie: Czerwiec 2014. Liczba uczestników: 115. Sponsor: Arrowhead Regional Medical Center. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT00160251	PEG-Intron/REBETOL vs PEG-Intron/ SCH 503034 With and Without Ribavirin in Chronic Hepatitis C HCV-1 Peginterferon Alfa/Ribavirin Nonresponders: A SCH 503034 Dose-Finding Phase 2 Study.	Metodyka: Prospektywne badanie II fazy, z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α -2b lub pegylowanym interferonem α -2b oraz rybawiryną, u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1 oraz niepowodzeniem wcześniejszej terapii pegylowanym interferonem i rybawiryną.	Planowane rozpoczęcie: Wrzesień 2005. Planowane zakończenie: Kwiecień 2007. Liczba uczestników: 300. Sponsor: Schering-Plough. Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT01353911	A Randomized, Active-Controlled, Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concomitantly With Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection.	Metodyka: Prospektywne badanie II fazy, z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa MK-5172 podawanego w różnych dawkach z boceprewirem, pegylowanym interferonem α -2b oraz rybawiryną z wykorzy-	Planowane rozpoczęcie: Czerwiec 2011. Planowane zakończenie: Czerwiec 2013. Liczba uczestników: 500. Sponsor: Merck. Badanie w toku, trwa

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		<p>staniem aktywnej kontroli w postaci boceprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α-2b oraz rybawiryną, u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1, którzy nie byli wcześniej poddani leczeniu w kierunku WZW C.</p>	<p>rekrutacja pacjentów.</p>
<p>NCT01405027</p>	<p>Boceprevir in Community Practice: Assessing Safety, Efficacy, Compliance and Quality of Life, Impact of an Education Program.</p>	<p>Metodyka: Prospektywne badanie IV fazy, bez randomizacji, bez zaślepienia, w układzie równoległym. Cel: Ocena wpływu programu edukacyjnego prowadzonego przez lekarzy na stosowanie się do zaleceń lekarskich przez chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1, leczonych boceprewirem podawanym w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α-2a lub α-2b oraz rybawiryną .</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Listopad 2011. Planowane zakończenie: Listopad 2013. Liczba uczestników: 400. Sponsor: Chronic Liver Disease Foundation. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.</p>
<p>NCT01474811</p>	<p>HCV-TARGET: Hepatitis C Therapeutic Registry and Research Network - A Longitudinal, Observational Study.</p>	<p>Metodyka: rejestr, długookresowe prospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe). Cel: Stworzenie ogólnokrajowego rejestru chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych inhibitorami proteazy (telaprewir i boceprewir) w warunkach akademickich i rzeczywistej praktyki lekarskiej.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Listopad 2011. Planowane zakończenie: Grudzień 2016. Liczba uczestników: 4500. Sponsor: University of North Carolina, Chapel Hill. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.</p>

2.15 Ocena wiarygodności zewnętrznej

W celu oszacowania wiarygodności zewnętrznej ocenianych wyników prób klinicznych przeprowadzono porównanie wyjściowych charakterystyk pacjentów z badań *REALIZE* i *RESPOND-2* (prób, w których ramionach odpowiednio T12Pbo4PR48 i PR4/PRB32 zastosowano najbardziej zgodny z charakterystykami produktów leczniczych schemat reterapii odpowiednio telaprewirem i boceprewirem) z danymi polskimi z elektronicznego rejestru SMPT (System Monitorowania Programów Terapeutycznych) dotyczącymi pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym przez genotyp 1 HCV, leczonych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie przewlekłego WZW typu B lub C”. Informacje na temat cech demograficzno-klinicznych chorych oraz standardów leczenia przeciwwirusowego WZW C w Polsce uzyskano w retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w trzech ośrodkach klinicznych w Polsce, uczestniczących w realizacji wyżej wymienionego terapeutycznego programu zdrowotnego w latach 2006-2011 – Szpitalu Specjalistycznym w Chorzowie, Wojewódzkim Szpitalu Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu i Samodzielnym Publicznym Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Szczecinie. Szczegółowe informacje zebrano w poniższej tabeli (łącznie badanie objęło 813 chorych, w tym 586 leczonych pierwszorazowo oraz 227 leczonych w reterapii) (*Aestimo 2012a*).

Tabela 191. Charakterystyka demograficzno-kliniczna w populacji polskiej (dane SMPT) oraz badaniach *REALIZE* i *RESPOND-2*.

Cecha demograficzno-kliniczna	Dane polskie SMPT	Badanie <i>REALIZE</i> (telaprewir)*	Badanie <i>RESPOND-2</i> (boceprewir)*
Wiek; średnia (zakres)	51 (22-72) [^]	51 (21-70)	53 (bd.)
Płeć; odsetek mężczyzn	60% [^]	70%	67%
Stopień zaawansowania włóknienia	0-2: 62% [^] 3-4: 38% [^] marskość: 15% [^]	0-2: 52% 3-4: 48% marskość: 26%	0-2: 74%** 3-4: 19%** marskość: 12%
Rodzaj stosowanego peg-interferonu	α -2a: 48% [^] α -2b: 46% [^] inne interferony: 6% [^]	α -2a: 100%	α -2b: 100%
Wyjściowa wiremia; średnia log ₁₀ (SD)	5,9 (0,8) [^]	6,6 (bd.)	bd.
Odsetek chorych ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ [IU/ml]	58% [^]	89%	88%
Odsetek chorych z określonym typem niepowodzenia leczenia	Nawrót wiremii: 41% ^{^^} Częściowa odpowiedź: 21% ^{^^} Brak odpowiedzi: 38% ^{^^}	Nawrót wiremii: 53% Częściowa odpowiedź: 19% Brak odpowiedzi: 28%	Nawrót wiremii: 64% Częściowa odpowiedź: 36% Brak odpowiedzi: 0%

* dane dla populacji ogólnej badania;

** brak danych dla 28 pacjentów;

[^] dane dla reterapii;

^{^^} obliczone na podstawie wyników leczenia pierwszorazowego.

Zarówno pod względem wieku, jak i rozkładu płci populacja obu badań, które uwzględniały schematy leczenia telaprewirem i boceprewirem najbardziej zbliżone do schematu reterapii z charakterystyk tych produktów leczniczych, była podobna do populacji pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym przez genotyp 1 HCV, leczonych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w Polsce – średni wiek wynosił około 51-53 lat, a większość chorych stanowili mężczyźni (60-70%). Rozkład kategorii połączonych stopni zaawansowania włóknienia (0-2 i 3-4) był zbliżony w populacji polskiej oraz badaniu *REALIZE*, natomiast w badaniu *RESPOND-2* większość chorych wykazywała mniejsze zaawansowanie włóknienia wątroby – wspomnieć należy jednak, że dane polskie opierają się na kategoriach ze skali Scheuera, a w badaniach *REALIZE* i *RESPOND-2* stopnie włóknienia oceniano na podstawie skali Metavir. Z kolei pod względem częstości marskości wątroby zbliżonymi odsetkami charakteryzują się dane polskie i badanie *RESPOND-2* (odpowiednio 15% vs 12%; w badaniu *REALIZE* marskość wątroby obserwowano na początku próby u 26% chorych). Odsetki pacjentów z poszczególnymi typami niepowodzenia wcześniejszego leczenia były podobne w populacji próby *REALIZE* i danych z SMPT (nawrót wirerii: 41-53%; częściowa odpowiedź: 19-21% i brak odpowiedzi: 28-38%), natomiast w grupie chorych włączonych do badania *RESPOND-2* u większości pacjentów leczenie pierwszorazowe zakończyło się nawrotem wirerii (64%), a do próby nie włączono z brakiem odpowiedzi na poprzednią terapię (grupa chorych opisanych jako pacjenci z brakiem odpowiedzi wirusologicznej podczas wcześniejszej terapii była, w świetle definicji z innych analizowanych badań, grupą z częściową odpowiedzią na leczenie). Warto podkreślić, że dane SMPT pokazują odsetki chorych z poszczególnymi typami niepowodzenia wcześniejszego leczenia, a nie na początku reterapii. Rozkład poszczególnych rodzajów peg-interferonów (α -2a, α -2b) stosowanych w reterapii jest w Polsce bliski 1:1 – w analizie skuteczności telaprewiru we wszystkich badaniach z randomizacją stosowano peg-interferon α -2a, ale w raporcie uwzględniono również dane z próby bez randomizacji, gdzie wykorzystywano peg-interferon α -2b (*Hayashi 2011*). Z kolei w ramieniu boceprewiru, w jedynym odnalezionym badaniu *RESPOND-2*, stosowano peg-interferon α -2b. Zaznaczyć również należy, że wyjściowy odsetek chorych ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml w populacji polskiej wynosi 58% i jest to wartość mniejsza niż w charakterystykach analizowanych badań (88-89%). Biorąc pod uwagę powyższe zestawienia można wnioskować, że dane z obu badań można odnieść do polskiej populacji chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym przez genotyp 1 HCV, warto jednak pamiętać, że istotnym ograniczeniem próby *RESPOND-2* jest wykluczenie z badania chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię, którzy w populacji polskiej stanowią prawie 40% pacjentów niewyleczonych pierwszorazowo.

2.16 Wyniki

W wyniku przeglądu baz informacji medycznych odnaleziono 5 przeglądów systematycznych dotyczących telaprewiru (*Dang 2011, Fowell 2010, Gentile 2010, Klibanov 2011 i Smith 2011*), w dwóch opracowaniach wtórnych oceniono zarówno telaprewir, jak i boceprewir (*Lange 2010 i Tungol 2011*), a jeden przegląd dotyczył tylko boceprewiru (*Foote 2011*). W wyniku aktualizacji wyszukiwania włączono dwa dodatkowe przeglądy systematyczne – *Cooper 2012 i Klibanov 2012*. Badania pierwotne uwzględnione w tych przeglądach potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie oraz wnioskuje na temat efektywności ocenianych schematów leczenia na podstawie przeprowadzonych analiz.

Poniżej zebrano wyniki dla populacji refundacyjnej, uwzględniając kryteria włączenia do programu lekowego oraz schemat leczenia zbliżony do zarejestrowanego. Należy zwrócić uwagę, że wyniki dla podgrup zostały ocenione *post hoc*, a stopień zwłóknienia ≥ 2 nie był czynnikiem stratyfikacyjnym przy randomizacji, przez co mogą być one obciążone błędem. Dostępne dane pozwalają na ocenę w podgrupach tylko dla SVR. Uwzględniając te ograniczenia należy jednak stwierdzić, że wyniki w populacji ogólnej wiarygodnie wskazują na efektywność kliniczną telaprewiru, natomiast wyniki w zdefiniowanych powyżej podgrupach potwierdzają je.

Wyniki oceny efektywności klinicznej telaprewiru i boceprewiru w populacji refundacyjnej

Dla terapii zawierającej telaprewir, za najbardziej zgodny z zalecanym uznano schemat leczenia stosowany w grupie T12PR48 obecny w badaniu *REALIZE*. W przypadku podgrupy chorych z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii uznano za równorzędne dwa schematy terapii: T12PR24 (obecny w próbie *PROVE3*) i T12PR48 (badanie *REALIZE*). Jednak ze względu na fakt, iż autorzy badania *PROVE3* nie przedstawili wyników dla poszczególnych stadiów marskości wątroby w podgrupie chorych z nawrotem po wcześniejszej terapii, za bardziej zgodne z zalecanym schematem uznano wyniki badania *REALIZE* (grupa T12PR48). Natomiast w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi lub częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie, w badaniu *REALIZE* stosowano terapię o schemacie T12PR48, która jest zgodna ze schematem zalecanym. Podobnie dla pacjentów z marskością wątroby zaleca się leczenie 48 tygodniowe według schematu T12PR48 i taka właśnie grupa obecna była w badaniu *REALIZE*. W przypadku boceprewiru, za zbliżony schemat uznano grupę PR4/PRB32 z badania *RESPOND-2*, a także grupę PR4/PRB44 w populacji chorych z marskością wątroby (lub potencjalnie chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię, lecz badanie nie rekrutowało takich pacjentów).

W przypadku populacji ogólnej prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, z ang. *sustained virologic response*) było znamienne większe dla grupy telaprewiru (T12PboPR48 badania *REALIZE*) w porównaniu do kontroli RB = 3,86 (95% CI: 2,65; 5,76), NNT = 3 (95% CI: 2; 3), $p < 0,001$. Wnioskowanie to nie uległo zmianie, gdy analizę wykonano w podgrupie chorych z populacji refundacyjnej (RB = 4,09 [95% CI: 2,61; 6,65]; NNT = 3 [95% CI: 2; 3]), oraz rejestracyjnej (RB = 3,54 [95% CI: 1,52; 9,13]; NNT = 3 [95% CI: 3; 7]), a także w podgrupach wyróżnionych na podstawie rodzaju niepowodzenia wcześniejszej terapii. Wśród populacji refundacyjnej (chorzy z włóknieniem ≥ 2 w skali Scheuera), obserwowano znamienne wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR grupie telaprewiru w porównaniu do kontroli: RB = 5,16 (95% CI: 1,51; 19,34), NNT = 4 (95% CI: 3; 11) wśród chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej; 2,43 (95% CI: 1,13; 6, 16), NNT = 3 (95% CI: 2; 19) u chorych z nawrotem wirerii po wcześniejszym leczeniu, oraz 4,42 (95% CI: 2,57; 8,17), NNT = 2 (95% CI: 2; 3) w podgrupie z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie. U chorych z marskością wątroby (populacja rejestracyjna) prawdopodobieństwo uzyskania SVR było większe w grupie telaprewiru, w porównaniu do kontroli, jednak wynik statystycznie uzyskano tylko dla oceny w podgrupie chorych z nawrotem wirerii: RB = 6,16 (95% CI: 2,12; 22,17), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), co mogło być spowodowane małą liczebnością chorych w poszczególnych podgrupach wyróżnionych na podstawie rodzaju niepowodzenia wcześniejszej terapii.

Dla boceprewiru, przeprowadzona analiza w podgrupie chorych z włóknieniem ocenionym w skali Scheuera ≥ 3 dała wynik potwierdzający główną analizę (gdzie RB = 2,76 [95% CI: 1,82; 4,35], NNT = 3 [95% CI: 3; 5]) – terapia boceprewirem znamienne zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania SVR, RB = 3,28 (95% CI: 1,04; 12,23), NNT = 4 (95% CI: 2; 87). W populacji rejestracyjnej (chorzy z marskością wątroby otrzymujący schemat leczenia PR4/PRB44) wyniki również potwierdziły wnioskowanie płynące z głównej analizy, a efekt był kilkakrotnie większy: RB = 16,33 (95% CI: 2,28; 156,61), NNT = 2 (95% CI: 2; 2). Analiza prawdopodobieństwa uzyskania SVR w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na rodzaj niepowodzenia wcześniejszej terapii (nawrót lub częściowa odpowiedź) nie zmieniła wnioskowania wynikającego z analizy głównej.

Dla pozostałych punktów końcowych nie udało się odnaleźć danych dla podgrup odpowiadających populacji refundacyjnej.

Telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia

Do porównawczej analizy efektywności klinicznej telaprewiru w leczeniu chorych na przewlekłe WZW C, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, włączono 2 wysokiej jakości próby z randomizacją i po-

dwójnym zaślepieniem wobec telaprewiru: *PROVE3* (McHutchison 2010) i *REALIZE* (Zeuzem 2011). W powyższych badaniach lek ten podawano w skojarzeniu z peginterferonem α -2a i rybawiryną (standardowa terapia) w różnych schematach: T12Pbo12PR424 (telaprewir 12 tygodni, terapia dwulekowa do 24 tygodnia), T24PR48 (telaprewir 24 tygodni, terapia dwulekowa do 48 tygodnia) i T24P24 (telaprewir 24 tygodni, peginterferon do 48 tygodnia, bez rybawiryny) (*PROVE3*), jak również: T12Pbo4PR48, liPbo4T12PR48 (*REALIZE*) i porównywano ze standardową terapią (placebo podawane z peg-IFN α -2a i RBV). Postępowanie w grupie T12Pbo4PR48 jest zgodne z zarejestrowanym dawkowaniem dla chorych z odpowiedzią częściową i brakiem odpowiedzi, natomiast w przypadku chorych z nawrotem wirerii w zależności od odpowiedzi należy leczenie przerwać w 24 tygodniu (grupa T12Pbo12PR424), lub kontynuować do 48 tygodnia (grupa T12Pbo4PR48).

Skuteczność kliniczna

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *sustained virologic response*). Był to główny punkt końcowy w ocenianych badaniach, definiowany jako brak wirerii w okresie 24 tygodni po zakończeniu leczenia. Telaprewir, podawany przez 12 tygodni w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną stosowanymi łącznie do 48 tygodnia, znamienne, blisko 4-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w porównaniu do leczenia standardowego (64% vs 17%): RB = 3,86 (95% CI: 2,65; 5,76); $p < 0,001$. Należy leczyć 3 chorych terapią trójlekową zamiast zastosowania wyłącznie peginterferonu i rybawiryny przez 48 tygodni, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek trwałej odpowiedzi wirusologicznej: NNT = 3 (95% CI: 2; 3).

Analiza pozostałych schematów stosowania telaprewiru potwierdza istotną skuteczność kliniczną tego leku w zwiększaniu prawdopodobieństwa SVR w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano dodatkowych korzyści klinicznych w przypadku wydłużenia stosowania telaprewiru do 24 tygodni (wyniki dla grupy T24PR48 vs kontrola RB = 3,78 [95% CI: 2,37; 6,19]), podobnie jak z wprowadzenia 4-tygodniowej fazy wstępnej (z ang. *lead-in*) terapią dwulekową, jaka wymagana jest w przypadku boceprewiru (liPbo4T12PR48 vs kontrola: RB = 3,98 [95% CI: 2,74; 5,93]). Natomiast wyłączenie ze schematu leczenia rybawiryny znamienne zmniejsza skuteczność kliniczną takiego postępowania w odniesieniu do terapii trójlekowej, niemniej porównanie *versus* grupa kontrolna nadal daje istotne statystycznie, choć graniczne wyniki: RB = 1,73 (95% CI: 1,00; 3,03).

Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejszą odpowiedź na leczenie wskazuje na istotną skuteczność kliniczną telaprewiru (podawanego przez 12 tygodni w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną stosowanymi łącznie do 48 tygodnia, w porównaniu do kontroli) zarówno wśród chorych z nawrotem wirerii (83% vs 24%; RB = 3,55 [95% CI: 2,38; 5,58]; NNT = 2 [95% CI: 2; 3];

$p < 0,001$), jak również z częściową odpowiedzią na leczenie (59% vs 15%; RB = 3,99 [95% CI: 1,74; 10,24]; NNT = 3 [95% CI: 2; 5]; $p < 0,001$), oraz całkowitym brakiem odpowiedzi (29% vs 5%; RB = 5,40 [95% CI: 1,56; 20,25]; NNT = 5 [95% CI: 3; 12; $p < 0,001$]). W przypadku chorych z nawrotem podobną wielkość efektu klinicznego obserwowano w grupie stosującej telaprewir przez 12 tygodni i następnie terapię dwulekową łącznie do 24 tygodnia (badanie *PROVE3*). W badaniu tym wykazano również skuteczność kliniczną telaprewiru bez względu na stopień zaawansowania włóknienia wątroby lub wyjściową wiremę. Wnioski te potwierdzono również w badaniu *REALIZE*, analizując łącznie grupę chorych z włóknieniem przęsłowym lub marskością wątroby odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u pacjentów leczonych telaprewirem (58%) w porównaniu do kontroli (10%): RB = 5,74 (95% CI: 2,80; 12,44), NNT = 3 (95% CI: 2; 3). Autorzy tego badania stwierdzają, że wyjściowa wiremia nie była czynnikiem prognostycznym uzyskania SVR u chorych otrzymujących telaprewir, natomiast obecność zaawansowanego włóknienia wątroby miała negatywny wpływ na częstość uzyskiwania SVR w podgrupie z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej, lub odpowiedzią częściową na wcześniejsze leczenie; natomiast efekt ten nie był widoczny u chorych z nawrotem choroby

Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR, z ang. *rapid virologic response*). Stosowanie telaprewiru w znaczący sposób zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania RVR u chorych otrzymujących równoległe standardowe leczenie w porównaniu do pacjentów, którzy przyjmowali wyłącznie standardową terapię. W grupie najbardziej zbliżonej do zalecanego schematu w porównaniu do kontroli (badanie *REALIZE*) istotnie więcej chorych uzyskiwało RVR (57% vs 2,3%), RB = 25,14 (95% CI: 8,79; 73,95), NNT = 2 (95% CI: 2; 3). W badaniu *PROVE3* korzyść względna dla porównań poszczególnych schematów terapeutycznych z telaprewirem: T12Pbo12PR24, T24PR48 i T24P24 vs kontrola wyniosła odpowiednio: RB = 139,78 (95% CI: 15,04; 1341,37), NNT = 2 (95% CI: 2; 2); RB = 114 (95% CI: 12,24; 1095,42), NNT = 3 (95% CI: 2; 3) i RB = 107,83 (95% CI: 11,57; 1036,63), NNT = 3 (95% CI: 2; 3). Powyższe wnioskowanie potwierdzają wyniki analiz przeprowadzonych w badaniu *REALIZE* w podgrupach chorych z nawrotem wiremii, częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie, w których całkowity okres leczenia wynosił 48 tygodni, odpowiednio: RB = 23,68 (95% CI: 6,86; 86,25), NNT = 2 (95% CI: 2; 2); RB = 36,11 (95% CI: 4,26; 346,83), NNT = 2 (95% CI: 2; 2) i RB = 9,76 (95% CI: 1,83; 56,61), NNT = 5 (95% CI: 3; 10).

Odpowiedź wirusologiczna na koniec leczenia (ETR, z ang. *end of treatment response*). Ten punkt końcowy oceniano w badaniu *PROVE3*, prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było znamienne wyższe w grupie T12Pbo12PR24 niż w kontroli: RR = 2,54 (95% CI: 1,90; 3,46),

NNT = 3 (95% CI: 2; 3). Wyniki w pozostałych dwóch grupach o innym dawkowaniu telaprewiru potwierdzają te wnioski.

Przełom wirusologiczny. Ten punkt końcowy oceniano w badaniu *PROVE3*, ryzyko jego wystąpienia było statystycznie większe w grupach z telaprewirem w porównaniu do kontroli, w przypadku grupy T12Pbo12PR24 vs kontrola wyniki wyniosły RR = 4,96 (95% CI: 1,59; 15,72), NNH = 10 (95% CI: 6; 27).

Nawrót wiremii. W przypadku badania *REALIZE* przedstawiono wyniki dotyczące nawrotu choroby w 72. tygodniu badania, w podgrupach wyróżnionych pod względem rodzaju niepowodzenia wcześniejszej terapii. Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu w grupach T12PboPR48 lub liPbo4T12PR48 w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosło odpowiednio RR = 0,11 (95% CI: 0,06; 0,21), NNT = 2 (95% CI: 2; 3) i RR = 0,10 (95% CI: 0,05; 0,19), NNT = 2 (95% CI: 2; 3). W badaniu *PROVE3* zaobserwowano, że stosowanie telaprewiru w skojarzeniu ze standardową terapią (w schemacie T12Pbo12PR24 i T24PR48) w znamiennej sposób zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotu, w porównaniu do grupy leczenia standardowego, odpowiednio RR = 0,56 (95% CI: 0,36; 0,90), NNT = 5 (95% CI: 3; 27) i RR = 0,25 (95% CI: 0,13; 0,47), NNT = 3 (95% CI: 2; 5).

Niepowodzenie wirusologiczne (z ang. *virologic failure*). W badaniu *PROVE3* za niepowodzenie wirusologiczne uznawano wystąpienie jednej z reguł przerywania leczenia, odsetek takich chorych był statystycznie istotnie mniejszy w grupach z telaprewirem i standardową terapią (T12Pbo12PR24, T24PR48, T24P4) w porównaniu z grupą kontrolną bez tego leku (Pbo24PR48), odpowiednio RR = 0,25 (95% CI: 0,16; 0,39), NNT = 3 (95% CI: 2; 4); RR = 0,39 (95% CI: 0,27; 0,56), NNT = 3 (95% CI: 3; 5) i RR = 0,63 (95% CI: 0,47; 0,83), NNT = 5 (95% CI: 3; 12). Niepowodzenie wirusologiczne w badaniu *REALIZE* definiowano jako wystąpienie przełomu wirusologicznego lub spełnienie kryteriów przerywania leczenia. Dodanie telaprewiru do standardowej terapii istotnie zmniejsza częstość występowania niepowodzenia wirusologicznego u chorych w obu grupach z ocenianą interwencją, zarówno z nawrotem, jak również z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie. Ocena łącznej populacji dla porównania grupy T12Pbo4PR48 vs kontrola dała znamienne statystycznie wyniki: RR = 0,38 (95% CI: 0,28; 0,51), NNT = 4 (95% CI: 3; 5).

Bezpieczeństwo

Przedwczesne zakończenie leczenia bez względu na przyczynę. Na podstawie wyników badań *PROVE3* i *REALIZE* można wnioskować, że stosowanie telaprewiru w skojarzeniu ze standardową terapią w porównaniu do leczenia standardowego wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem przedwczesnego zakończenia leczenia z jakiegokolwiek przyczyny – oszacowane ryzyko względne dla tego porównania wyniosło 0,46 (95% CI: 0,30; 0,71), NNT = 4 (2; 22728), p = 0,0005.

Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych. Z powodu działań niepożądanych leczenie ogółem (badanie *PROVE3*) przerywano znamienne częściej w grupach z telaprewirem niż w grupie kontrolnej jedynie w przypadku schematu leczenia, gdzie telaprewir w schemacie trójlekowym podawano przez 24 tygodnie: RR = 5,85 (95% CI: 2,45; 12,48), NNH = 5 (95% CI: 4; 8). W przypadku schematu najbardziej zbliżonego do zalecanego (T12Pbo12PR24) nie odnotowano znamienych statystycznie różnic wobec grupy kontrolnej. W badaniu *REALIZE* odnotowano znamienne wyższe ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia podczas terapii telaprewirem vs placebo: w grupie najbardziej zbliżonej do zalecanego schematu (T12Pbo4PR48) ryzyko to było niemal pięciokrotnie wyższe – RR = 4,84 (95% CI: 1,86; 12,85); NNH = 9 (95% CI: 6; 17), wynik był znamieny statystycznie.

Zgony. W żadnym z badań nie odnotowano zgonów.

Poważne, ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane ogółem. Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania poważnych i ciężkich AEs oraz jakichkolwiek działań niepożądanych u chorych otrzymujących terapię standardową lub takie samo leczenie w skojarzeniu z telaprewirem (*PROVE3*, *REALIZE*). Jedynie w badaniu *PROVE3* w przypadku porównania grupy T24PR48 (w której telaprewir podawano przez 24 tygodnie, schemat niezalecany) z grupą kontrolną (Pbo24PR48) wykazało około 2-krotnie większe ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, RR = 2,10 (95% CI: 1,16; 3,84), NNH = 9 (95% CI: 5; 39).

Poszczególne działania niepożądane. Niezależnie od stosowanego schematu terapii, leczenie telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną było dobrze tolerowane – w większości przypadków obserwowanych działań niepożądanych nie obserwowano różnic w bezpieczeństwie w porównaniu do leczenia kontrolnego. W wyniku przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że częstość występowania zaburzeń skórnych takich jak świąd i wysypka istotnie zwiększa się w grupach z telaprewirem w porównaniu ze standardową terapią, odpowiednio RR = 2,00 (95% CI: 1,54; 2,59), NNH = 5 (95% CI: 4; 7); RR = 2,18 (95% CI: 1,65; 2,89), NNH = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001 dla obu porównań. Również ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w postaci biegunki i żylaków odbytu było statystycznie istotnie większe w grupach z telaprewirem (podawanych według schematu

T12PboPR24 lub T12Pbo4PR48) w porównaniu do grupy kontrolnej. Obliczone ryzyka względne ich wystąpienia wyniosły odpowiednio RR = 1,75 (95% CI: 1,25; 2,44), NNH = 9 (95% CI: 6; 20), p = 0,001 oraz RR = 2,76 (95% CI: 1,52; 4,99), NNH = 12 (95% CI: 8; 20), p = 0,0008. Zaobserwowano natomiast, że podawanie chorym telaprewiru prawdopodobieństwo wystąpienia depresji w porównaniu do kontroli, RR = 0,65 (95% CI: 0,42; 1,00), jednakże wynik był na granicy istotności statystycznej, p = 0,0477. Oszacowane w wyniku przeprowadzonych metaanaliz ryzyka względne wystąpienia pozostałych działań niepożądanych nie okazały się istotne statystycznie.

Parametry hematologiczne. Wykazano ponad dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia niedokrwistości u chorych z grup z telaprewirem w porównaniu do kontroli bez tego leku – oszacowane w wyniku metaanalizy RR wyniosło 2,30 (95% CI: 1,58; 3,34), NNH = 7 (95% CI: 5; 10), a wynik był istotny statystycznie (p < 0,0001). Natomiast w przypadku neutropenii i leukopenii nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania tych działań niepożądanych pomiędzy grupami z telaprewirem w porównaniu do kontroli (badanie *REALIZE*).

Telaprewir – badania bez randomizacji

Odnaleziono dwa badania bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniające efektywność telaprewiru u chorych z HCV-1 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – *Hayashi 2011* i *Muir 2011*.

Skuteczność kliniczna

W próbie *Hayashi 2011* odsetki chorych uzyskujących trwałą odpowiedź na leczenie wynosiły 88,1% w podgrupie chorych z nawrotem wiremii oraz 34,4% wśród chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. Z kolei w badaniu *Muir 2011* łącznie trwałą odpowiedź na leczenie uzyskało 59% chorych – największe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR obserwowano w podgrupie chorych z nawrotem wiremii (97%), mniejsze dla pacjentów z przełomem wirusologicznym oraz częściową odpowiedzią podczas wcześniejszej terapii (odpowiednio 75% i 55%), a najmniejszy w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie (37%).

Szybką odpowiedź na leczenie stwierdzono u 71,9% pacjentów bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie i u 87,2% chorych z nawrotem wiremii z badania *Hayashi 2011*. W próbie *Muir 2011* natomiast częstość występowania szybkiej odpowiedzi na leczenie wynosiła 68%. W analizie w podgrupach wykazano, że odsetek chorych z RVR był podobny u chorych z nawrotem wiremii i przełomem wirusologicznym oraz częściową odpowiedzią na leczenie (86-93%), natomiast był w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie wynosił 41%. W badaniu *Hayashi 2011* odpowiedź na końcu leczenia stwierdzono u 94,5% i 59,4% chorych, odpowiednio w podgrupie z nawrotem wiremii i bez odpowie-

dzi na wcześniejsze leczenie. Z kolei w próbie *Muir 2011* w całej populacji badania odsetek ten wyniósł 71% – w podgrupie pacjentów z nawrotem wirerii w czasie poprzedniej terapii wyniósł 100%, dla chorych z częściową odpowiedzią lub przełomem wirusologicznym mieścił się w zakresie 75-59%, a dla chorych z brakiem odpowiedzi podczas poprzedniej terapii osiągnął poziom 49%.

Przełom wirusologiczny autorzy badania *Hayashi 2011* stwierdzili u 18,8% chorych z podgrupy bez odpowiedzi i u 0,9% pacjentów z nawrotem wirerii podczas wcześniejszej terapii. W badaniu *Muir 2011* w kolejnych tygodniach leczenia (4., 8., 12. i 24.) przełom wirusologiczny obserwowano u odpowiednio 3%, 4%, 6% i 10% chorych. W badaniu *Hayashi 2011* częstość nawrotów wirerii wynosiła 40,6% i 7,3%, odpowiednio w podgrupie chorych bez odpowiedzi i nawrotem wirerii podczas poprzedniego leczenia. Z kolei w próbie *Muir 2011* w całkowitej populacji badania nawrót wirerii stwierdzono u 16% chorych. Odsetek chorych bez odpowiedzi na terapię trójlekową w próbie *Hayashi 2011* wyniósł 6,3% w grupie chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie oraz 0,9% w grupie pacjentów z nawrotem wirerii podczas poprzedniej terapii.

Bezpieczeństwo

W badaniu *Hayashi 2011* podano, że większość obserwowanych działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany oraz, że działania niepożądane odnotowywane w podgrupach chorych z nawrotem wirerii i bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie były podobne. Z kolei w próbie *Muir 2011* stwierdzono, że profil bezpieczeństwa był podobny do tego, obserwowanego podczas wcześniejszych badań II fazy z wykorzystaniem telaprewiru. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w populacji całkowitej próby *Hayashi 2011* były: niedokrwistość (90,8%), gorączka (85,1%) i leukopenia (74,5%), a w badaniu *Muir 2011* zmęczenie (44%), świąd (38%) oraz wysypka i ból głowy (dla obu 32%). Tylko w badaniu *Hayashi 2011* odnotowano przypadek zgonu, spowodowanego zatorowością płucną. Zgon ten nastąpił w podgrupie chorych z nawrotem wirerii i z dużym lub umiarkowanym prawdopodobieństwem został on uznany za związany odpowiednio z terapią peg-IFN i RBV lub telaprewirem. W badaniu *Hayashi 2011* podano, że odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi wynosił 11,3%, a w próbie *Muir 2011* oceniana częstość ciężkich działań niepożądanych ukształtowała się na poziomie 17%. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 16,3% i 9% chorych, odpowiednio w badaniach *Hayashi 2011* i *Muir 2011*.

Telaprewir – populacja mieszana

Odnaleziono dwa badania bez randomizacji oceniające efektywność telaprewiru w populacji mieszanej, czyli wśród chorych z WZW C genotyp 1 wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu po-

przedniej terapii (podgrupa z nawrotem wirerii i podgrupa bez odpowiedzi) – *Chayama 2011* i *Suzuki 2011*.

Skuteczność kliniczna

W obydwu badaniach obserwacyjnych włączonych do dodatkowej oceny skuteczności telaprewiru odsetek chorych uzyskujących SVR był podobny i wyniósł odpowiednio 73% oraz 71%. Analiza w podgrupach przeprowadzona przez autorów publikacji *Chayama 2011* wskazuje, że najwyższą skuteczność osiągnięto w populacji pacjentów z nawrotem wirerii po wcześniejszej terapii (93%), natomiast w podgrupie chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie SVR uzyskano u 32% leczonych. Przełom wirusologiczny autorzy badania *Chayama 2011* stwierdzili u 3 chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (12,0%) oraz u jednego z nawrotem wirerii (2,3%). Nawrót wirerii w badaniu *Chayama 2011* odnotowano u 4,5% chorych po wcześniejszym nawrocie wirerii oraz 48% pacjentów bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (*Chayama 2011*). Jedynymi pacjentami bez odpowiedzi na terapię trójlekową w badaniu *Chayama 2011* byli chorzy z podgrupy bez odpowiedzi również na wcześniejsze leczenie (8% chorych).

Bezpieczeństwo

Wyniki badań *Suzuki 2011* oraz *Chayama 2011* wskazują, że u wszystkich chorych otrzymujących terapię telaprewirem z interferonem oraz rybawiryną występuje obniżenie stężenia hemoglobiny. Autorzy próby *Suzuki 2011* zaobserwowali spadek hemoglobiny poniżej poziomu 11 g/dl u 27 (44%), natomiast poniżej 8,5 g/dl u 13 (21%) chorych. Podawanie telaprewiru przerwano u 15 (25%) spośród 61 pacjentów.

Boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia

Efektywność kliniczną stosowania boceprewiru w leczeniu chorych z WZW C, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, oceniano na podstawie jednego odnalezionego badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, *RESPOND-2* (*Bacon 2011*), o wysokiej jakości. Populacja włączona do badania powinna mieć udokumentowaną odpowiedź na wcześniejsze, co najmniej 12-tygodniowe leczenie interferonem, zatem nie objęła chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej. Analizowano dwa schematy leczenia boceprewirem w skojarzeniu z peginterferonem α -2b i rybawiryną: PR4/PRB32 (RGT – długość leczenia zależna od odpowiedzi, łączny czas trwania terapii 36 lub 48 tygodni) i PR4/PRB44 (ustalony czas leczenia łącznie do 48 tygodnia), które porównywano ze standardową terapią stosowaną według schematu: PR4/PboPR44 (grupa kontrolna). We wszystkich grupach obecna była 4-tygodniowa faza wstępna (PR4), w trakcie której chorym podawano wyłącznie pegin-

terferon α -2b i rybawirynę. Żadna z grup nie odpowiadała w pełni obecnie zarejestrowanemu dawkowaniu w ChPL.

Skuteczność kliniczna

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR). Boceprewir w schemacie niezależnym od odpowiedzi znamienne, około 3-krotnie, zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w porównaniu do grypy kontrolnej (66% vs 21%), RB = 3,13 (95% CI: 2,08; 4,91), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,001$. W leczenia zależnym od odpowiedzi (RGT) wartości te wynoszą: (59% vs 21%), RB = 2,76 (95% CI: 1,82; 4,35), NNH = 3 (95% CI: 3; 5), $p < 0,001$. Analiza przeprowadzona w obrębie populacji mITT (chorzy, którzy ukończyli 4-tygodniową fazę wstępną oraz otrzymali przynajmniej jedną dawkę boceprewiru lub placebo) potwierdziła wyniki analizy głównej (ITT). Korzyść względna dla powyższych porównań wyniosła odpowiednio RB = 3,07 (95% CI: 2,04; 4,81), NNT = 3 (95% CI: 2; 4) oraz RB = 2,79 (95% CI: 1,85; 4,40), NNH = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,001$ dla obu porównań.

W podgrupie chorych z nawrotem wiremii po wcześniejszym leczeniu boceprewir zwiększał istotnie prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w porównaniu do kontroli, grupa PR4/PRB32 RGT (69% vs 29%), RB = 2,33 (95% CI: 1,55; 3,72), NNT = 3 (95% CI: 2; 5); grupa PR4/PRB44 (75% vs 29%), RR = 2,54 (95% CI: 1,70; 4,04); NNT = 3 (95% CI: 2; 4). Natomiast wśród pacjentów z odpowiedzią częściową wartości te wyniosły odpowiednio (40% vs 7%), RB = 5,85 (95% CI: 1,75; 21,71), NNT = 3 (95% CI: 3; 7); oraz (52% vs 7%), RB = 7,50 (95% CI: 2,28; 27,54), NNT = 3 (95% CI: 2; 4).

Bez względu na wyjściowe stężenie RNA HCV, prawdopodobieństwo wystąpienia SVR było statystycznie znamienne większe w grupach stosujących boceprewir, niż w kontroli bez tego leku. Wśród chorych z marskością wątroby istotne wyniki odnotowano tylko pomiędzy grupą PR4/PRB44, a kontrolą: 77% vs 0%, RB = 16,33 (2,28; 156,61), NNT = 2 (2; 2).

Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, z ang. early virologic response). Ten punkt końcowy zdefiniowano jako niewykrywalne stężenie RNA HCV w 8. tygodniu leczenia (czyli 4 tygodnie po włączeniu boceprewiru). Prawdopodobieństwo uzyskania EVR było statystycznie istotnie większe w grupie chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią (dla obu grup, PR4/PRB32 i PR4/PRB44) w porównaniu z grupą otrzymującą terapię standardową, odpowiednio RB = 5,22 (95% CI: 2,63; 10,80), NNT = 3 (95% CI: 3; 4) i RB = 5,96 (95% CI: 3,02; 12,29), NNT = 3 (95% CI: 2; 4).

Odpowiedź wirusologiczna na koniec leczenia (ETR, z ang. end of treatment response). Odsetek chorych, u których nie stwierdzono obecności RNA HCV na końcu okresu leczenia był znamienne

większy w obu grupach z boceprewirem niż w grupie bez tego leku. Korzyść względna dla porównania grup PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44 wyniosła $RB = 2,46$ (95% CI: 1,81; 3,51), $NNT = 3$ (95% CI: 2; 4).

Przełom wirusologiczny lub niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia. Nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania przełomu wirusologicznego lub niecałkowitej odpowiedzi wirusologicznej z efektem odbicia (z ang. *rebound*) w obu ocenianych schematach terapeutycznych z boceprewirem w porównaniu z terapią standardową.

Nawrót wiremii. Różnice w odsetku pacjentów, u których wystąpił nawrót wiremii były istotnie jedynie dla porównania PR4/PRB44 vs kontrola – $RR = 0,36$ (95% CI: 0,18; 0,78), $NNT = 5$ (95% CI: 3; 25).

Bezpieczeństwo

Zgony. Nie stwierdzono przypadków zgonu w grupie chorych otrzymujących leczenie boceprewirem w grupach PR4/PRB44 i kontroli. Natomiast w grupie, w której prowadzono terapię zależną od odpowiedzi (PR4/PRB32 RGT) raportowano jeden przypadek samobójstwa (18 tygodni po zakończeniu podawania leków), ale nie został on uznany za związany z leczeniem.

Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych. Schemat leczenia z 4-tygodniową fazą wstępną i 44-tygodniowym okresem trójlekowej terapii wiązał się z istotnym, około 5-krotnie większym, ryzykiem zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, w porównaniu ze standardową terapią: $RR = 4,97$ (95% CI: 1,35; 18,94), $NNH = 11$ (95% CI: 7; 36). $p < 0,02$. W przypadku porównania grupy PR4/PboPR32 RGT vs kontrola wyniki były statystycznie nieznamienne.

Zakończenie leczenia z powodu kryteriów przerwania leczenia (z ang. *stopping rules*). Oba oceniane schematy leczenia z udziałem boceprewiru (PR4/PRB32 i PR4/PRB44) w porównaniu z kontrolą powodowały znamiennej redukcję ryzyka zastosowania kryterium przerwania leczenia w 12. tygodniu badania, odpowiednio $RR = 0,36$ (95% CI: 0,26; 0,51), $NNH = 3$ (95% CI: 2; 4) oraz $RR = 0,29$ (95% CI: 0,20; 0,42), $NNH = 3$ (95% CI: 2; 4).

Działania niepożądane zagrażające życiu. Odsetek chorych, u których odnotowano działania niepożądane zagrażające życiu wyniósł 2-3% w grupach z boceprewirem, podczas gdy w grupie kontrolnej nie stwierdzono żadnych takich przypadków. Różnice nie były znamienne statystycznie.

Poważne działania niepożądane. Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych w grupach z boceprewirem (PR4/PRB32 i PR4/PRB44) było odpowiednio 2- i 3-krotnie większe w porównaniu z grupą kontrolną, jednakże obliczone różnice były istotne statystycznie tylko dla porównania

PR4/PRB44 vs kontrola – ryzyko względne wyniosło 2,86 (95% CI: 1,09; 7,75), NNH = 11 (95% CI: 7; 103), $p = 0,03$.

Działania niepożądane ogółem. Prawie u wszystkich chorych, niezależnie od ocenianej grupy, raportowano przynajmniej jedno działanie niepożądane (96-100%). Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było istotnie większe w grupie PR4/PRB44 w porównaniu do kontroli (PR4/PboPR44), RR = 1,039 (95% CI: 1,003; 1,114), NNH = 27 (95% CI: 10; 78), $p = 0,04$.

Niedokrwistość. Niedokrwistość (1 stopnia., stężenie hemoglobiny [Hb] w zakresie od $\geq 9,5$ do < 11 g/dl) była jednym z częstych działań niepożądanych, odnotowanych u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie. Leczenie boceprewirem, niezależnie od schematu (PR4/PRB32 lub PR4/PRB44), powodowało znamienne większe (ponad 2-krotnie) ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego względem standardowej terapii stosowanej w grupie PR4/PboPR44, odpowiednio RR = 2,16 (95% CI: 1,38; 3,51), NNH = 5 (95% CI: 3; 10) i RR = 2,30 (95% CI: 1,47; 3,72), NNH = 5 (95% CI: 3; 8), $p < 0,001$ dla obu porównań. Ponadto większej częstości występowania niedokrwistości w terapii boceprewirem towarzyszyło większe, o około 2 razy w porównaniu z kontrolą, prawdopodobieństwo zastosowania erytropoetyny, RR = 1,92 (95% CI: 1,24; 3,08), NNH = 6 (95% CI: 4; 15), $p = 0,003$ i RR = 2,16 (95% CI: 1,41; 3,45), NNH = 5 (95% CI: 3; 9), $p < 0,001$. Również częstość przeprowadzonych przetoczeń krwi była większa w grupach chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią niż w grupie ze standardową terapią, jednakże istotne statystycznie różnice odnotowano dla porównania PR4/PRB44 vs PR/PboPR44, RR = 14,46 (95% CI: 1,53; 141,90), NNH = 12 (95% CI: 8; 26), $p = 0,006$. W przypadku niedokrwistości 2. stopnia (stężenie Hb w zakresie od $\geq 8,0$ do $< 9,5$ g/dl) wykazano istotnie większe ryzyko jej wystąpienia w grupach z boceprewirem (niezależnie od schematu podawania) w porównaniu do kontroli, RR = 2,30 (95% CI: 1,22; 4,51), NNH = 7 (95% CI: 5; 28) i RR = 2,26 (95% CI: 1,20; 4,43), NNH = 8 (95% CI: 5; 28) odpowiednio dla porównania PR4/PRB32 i PR4/PRB44 vs kontrola, $p = 0,01$ dla obu porównań.

Z kolei niedokrwistość 3. stopnia, rozumiana jako stężenie Hb $\geq 6,5$ i $< 8,0$ g/dl, raportowano częściej w grupach z boceprewirem niż w kontroli (ryzyko kilkukrotnie większe), ale autorzy badania podali, że oszacowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, $p = 0,67$ i $p = 0,07$ odpowiednio dla porównania PR4/PRB32 i PR4/PRB44 vs kontrola. Stosowanie boceprewiru nie wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia niedokrwistości 4. stopnia (zmniejszenie stężenia hemoglobiny $< 6,5$ g/dl), w porównaniu z grupą kontrolną, $p = 0,99$ dla obydwu porównań.

Neutropenia. Zmniejszenie liczby neutrofilów 3. stopnia (od $\geq 500/\text{mm}^3$ do $< 750/\text{mm}^3$) było częściej stwierdzane w obu grupach z boceprewirem niż w grupie kontrolnej, ale znamienne wyniki odnoto-

wano dla porównania PR4/PRB44 vs kontrola, $p = 0,03$ (dla PR4/PRB32 vs kontrola $p = 0,06$). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi schematami w przypadku neutropenii 4 stopnia.

Działania niepożądane związane z poszczególnymi układami i narządami. Ryzyko suchości skóry było około 3-krotnie większe w grupach PR4/PRB32 i PR4/PRB44 wobec kontroli, odpowiednio $RR = 2,80$ (95% CI: 1,28; 6,33), $NNH = 8$ (95% CI: 5; 26), $p = 0,009$ i $RR = 2,98$ (95% CI: 1,37; 6,72), $NNH = 7$ (95% CI: 5; 19), $p = 0,004$. Z kolei ryzyko względne wystąpienia wysypki obliczone dla powyższych porównań wyniosło odpowiednio $RR = 3,33$ (95% CI: 1,29; 8,95), $NNH = 9$ (95% CI: 6; 32), $p = 0,01$ i $RR = 2,73$ (95% CI: 1,04; 7,44), $NNH = 12$ (95% CI: 7; 253), $p = 0,05$. Największe różnice między ocenianymi grupami odnotowano pod względem narażenia na wystąpienie zaburzeń smaku, które było prawie 4-krotnie większe u chorych otrzymujących boceprewir w skojarzeniu ze standardową terapią niż u pacjentów otrzymujących wyłącznie standardową terapię. Różnice były obserwowane zarówno w przypadku porównania schematu leczenia zależnym od odpowiedzi wirusologicznej w grupie PR4/PRB32, jak również w grupie z ustalonym czasem leczenia PR4/PRB44 vs kontrola, odpowiednio $RR = 3,79$ (95% CI: 2,07; 7,22), $NNH = 4$ (95% CI: 3; 5) i $RR = 3,98$ (95% CI: 2,17; 7,57), $NNH = 3$ (95% CI: 3; 5), $p < 0,001$ dla obu porównań.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 192. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						telaprewir + standardowa terapia# N	standardowa terapia N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Trwała odpowiedź wirusologiczna – badanie <i>REALIZE</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	170/266 (64%)†	22/132 (17%)†	RB = 3,83 (2,64; 5,72); p < 0,001	NNT = 3 (2; 3)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Szybka odpowiedź wirusologiczna – badanie <i>PROVE3</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	70/115 (61,0%)†	0/114 (0%)†	RB = 139,78 (15,04;1341,37)	NNT = 2 (2; 2)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Nawrót wiremii – badanie <i>PROVE3</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	26/87 (30,0%)†	18/34 (53,0%)†	RR = 0,56 (0,36; 0,90)	NNT = 5 (3; 27)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Niepowodzenie wirusologiczne leczenia – badanie <i>PROVE3</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	17/115 (15,0%)†	67/114 (59,0%)†	RR = 0,25 (0,16; 0,39)	NNT = 3 (2; 4)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przedwczesne zakończenie leczenia – badania <i>PROVE3</i> i <i>REALIZE</i>											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	80/381 (21,0%)†	122/246 (49,6%)†	RR = 0,46 (0,30; 0,71); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych – badanie <i>PROVE3</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	50/381 (13,1%)†	9/246 (3,7%)†	RR = 5,85 (2,45; 14,28); p = 0,0006	NNH = 5 (4; 8)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Poważne działania niepożądane – badanie <i>REALIZE</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	33/266 (12%)†	7/132 (5%)†	RR = 2,34 (1,10; 5,09)	NNH = 15 (8; 106)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						telaprewir + standardowa terapia# N	standardowa terapia N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Ciężkie działania niepożądane – badanie <i>PROVE3</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	19/115 (17%)†	13/114 (11%)†	RR = 1,45 (0,76; 2,77); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Działania niepożądane ogółem – badanie <i>REALIZE</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	260/266 (98%)†	126/132 (95%)†	RR = 1,02 (0,99; 1,08); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

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

podano dane dla grup leczonych telaprewirem przez 12 tygodni (T12Pbo12PR24 z badania *PROVE3* i T12Pbo4PR48 z badania *REALIZE*);

† przedstawiono jako n/N (%);

NS nieistotne statystycznie.

Tabela 193. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *RESPOND-2*.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						PR4/PRB44 N	PR4/PboPR44 N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Trwała odpowiedź wirusologiczna											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	107/161 (66%)†	17/80 (21%)†	RB = 3,13 (2,08; 4,91); p < 0,001	NNT = 3 (2; 4)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Nawrót wirerii											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	14/121 (12%)†	8/25 (32%)†	RR = 0,36 (0,18; 0,78)	NNT = 5 (3; 25)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						PR4/PRB44 N	PR4/PboPR44 N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	20/161 (12%) [†]	2/80 (3%) [†]	RR = 4,97 (1,35; 18,94); p = 0,02	NNH = 11 (7; 36)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przynajmniej jedno działanie niepożądane zagrażające życiu											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	5/161 (5%) [†]	0/80 (0%) [†]	RR = 5,48 (0,55; 56,22); p = 0,17	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne działania niepożądane											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	23/161 (14%) [†]	4/80 (5%) [†]	RR = 2,86 (1,09; 7,75); p = 0,03	NNH = 11 (7; 103)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przynajmniej jedno działanie niepożądane											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	161/161 (100%) [†]	77/80 (96%) [†]	RR = 1,039 (1,003; 1,114); p = 0,04	NNH = 27 (10; 79)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

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

[†] przedstawiono jako n/N (%);

NS nieistotne statystycznie.

2.17 Dyskusja

Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby spowodowane przez HCV jest poważnym problemem medycznym, szczególnie z uwagi na duże rozpowszechnienie wirusa, różne drogi szerzenia zakażenia oraz skuteczność obecnej terapii, która zwłaszcza w odniesieniu do genotypu 1, jest niesatysfakcjonująca. Ponadto u około 40-80% (odpowiednio dane polskiej grupy ekspertów i *Parfieniuk 2009*) 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 niepowodzenia standardowego leczenia kształtują się na poziomie 60-70%, istotnym zagadnieniem jest optymalizacja terapii poprzez wykorzystanie nowych grup leków przeciwwirusowych (*Czepiel 2008, Parfieniuk 2009*).

W celu oceny efektywności klinicznej stosowania telaprewiru w schemacie leczenia wraz z pegylowanym interferonem α oraz rybawiryną, u chorych z HCV-1 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia standardową terapią (pegylowany interferon α /rybawiryna), przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych. Opracowano strategię wyszukiwania obejmującą zarówno pierwotne badania kliniczne z randomizacją, jak również próby bez randomizacji oraz opracowania wtórne i badania oceniające efektywność praktyczną stosowania wspomnianego schematu leczenia w analizowanej populacji. Wyszukiwanie objęło trzy główne bazy danych, Pubmed, Cochrane oraz Embase.

Główny komparator dla ocenianego leku stanowi obecnie stosowana terapia standardowa, czyli pegylo-

interferon α i rybawiryna. [Redacted text block]

W ramach wyszukiwania opracowań wtórnych odnaleziono 8 aktualnych przeglądów systematycznych dotyczących telaprewiru i/lub boceprewiru, opisanych w publikacjach: *Dang 2011*, *Foote 2011*, *Fowell 2010*, *Gentile 2010*, *Klibanov 2011*, *Lange 2010*, *Smith 2011* i *Tungol 2011*. Metaanalizę opisywanych danych przeprowadzono jedynie w publikacji *Dang 2011* – w pozostałych publikacjach przedstawiono dane z poszczególnych badań, bądź też statystyki opisowe, bazujące na danych z badań włączonych do konkretnych przeglądów systematycznych. Autorzy odnalezionych przeglądów podali, że w populacji chorych na WZW C z nawrotem choroby lub brakiem odpowiedzi podczas wcześniejszego leczenia telaprewir wpływa istotnie na wzrost odsetka pacjentów z trwałą odpowiedzią wirusologiczną, jednak wiąże się również z dużą częstością występowania działań niepożądanych oraz przedwczesnych przerw leczenia z ich powodu. W opracowaniach zwrócono również uwagę, że stosowanie monoterapii telaprewirem związane jest z większym ryzykiem pojawienia się oporności na leczenie, przez co najbardziej optymalnym schematem terapii z użyciem telaprewiru jest jego podawanie w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną. Podobne wnioski odnośnie działań niepożądanych oraz konieczności stosowania w ramach skojarzenia z peginterferonem i rybawiryną odnoszą się do także boceprewiru. Podkreślono również, że u chorych z brakiem SVR podczas wcześniejszej terapii 12-tygodniowy okres leczenia telaprewirem charakteryzuje się lepszym profilem ryzyka-korzyści niż terapia 24-tygodniowa. Ponadto zwrócono uwagę, że w celu osiągnięcia optymalnych korzyści z leczenia telaprewirem lub boceprewirem konieczne jest opracowanie właściwych strategii zarządzania, zwłaszcza w kontekście niekorzystnego profilu bezpieczeństwa i konieczności przyjmowania przez chorych dużej liczby tabletek.

Ostatecznie, w wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania odnaleziono dwa badania z randomizacją oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania telaprewiru – próby *PROVE3* oraz *REALIZE*, jedno badanie RCT oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania boceprewiru – *RESPOND-2*, a także jedno badanie RCT porównujące dwa schematy leczenia: rybawiryna wraz z pegylowanym interferonem α -2a vs rybawiryna wraz z pegylowanym interferonem α -2b – próbę *Scotto 2008*. Odnalezione badania, za wyjątkiem próby *Scotto 2008*, charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, otrzymując 5 punktów w skali Jadad (o wysokiej jakości badań świadczy również ich publikacja w uznanych czasopismach naukowych). W przypadku wspomnianego badania *Scotto 2008*, otrzymało ono 3 punkty w skali Jadad, co świadczy o średniej jakości tego badania. Wykonany przegląd systematyczny pozwolił również na zidentyfikowanie czterech badań obserwacyjnych: *Hayashi 2011* i *Muir 2011*, gdzie oceniono chorych po niepowodzeniu terapii standardowej, oraz *Chayama*

2011 i Suzuki 2011, w których analizowano zarówno chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, jak i tych wcześniej nieleczonych (mieszana populacja). Wykonano również przegląd doniesień konferencyjnych (co pozwoliło na identyfikację abstraktów prezentujących dodatkowe wyniki dla odnalezionych badań) oraz przegląd aktualnie trwających prób klinicznych (baza *clinicaltrials.gov*). Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla boceprewiru.

Zarówno telaprewir, jak i boceprewir stosowany jest w skojarzeniu z pegylowanym interferonem i rybawiryną, jednak poszczególne terapie trójlekowe różnią się długością trwania okresu podawania poszczególnych preparatów. Charakterystyka Produktu Leczniczego Incivo zaleca różne schematy postępowania w zależności od przyczyny niepowodzenia wcześniejszej terapii: standardowym postępowaniem wśród chorych nie odpowiadających (lub odpowiadających częściowo) na wcześniejszą terapię jest podawanie telaprewiru (750 mg co 8 godzin) wraz z peg-IFN oraz rybawiryną przez 12 tygodni, a następnie terapia peg-IFN α oraz rybawiryną przez kolejne 36 tygodni (łącznie 48 tygodni terapii). W przypadku chorych z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu telaprewir podaje się standardowo przez 12 tygodni w dawce 750 mg co 8 godzin, następnie powinien zostać wycofany, a terapia kontynuowana rybawiryną oraz peg-IFN α . Chorzy z nawrotem choroby, u których nie stwierdzono wykrywalnego stężenia wirusowego RNA w 4. oraz 12. tygodniu leczenia powinni kontynuować terapię rybawiryną/peg-IFN α do 24 tygodnia, natomiast ci, u których w 4. bądź 12. tygodniu wykryto RNA HCV – do 48 tygodnia. Z kolei Charakterystyka Produktu Leczniczego Victrelis zaleca, by leczenie chorych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii prowadzić według następującego schematu: 4 tygodnie okresu wprowadzającego (*lead-in*) pegylowanym interferonem α i rybawiryną, następnie wprowadzenie boceprewiru i kontynuacja terapii trójlekowej do 36. tygodnia, a następnie wycofanie boceprewiru i leczenie pegylowanym interferonem oraz rybawiryną do 48. tygodnia. W żadnym z analizowanych badań nie zastosowano schematu leczenia całkowicie zgodnego z zalecanym przez ChPL, jednak w każdej z prób obecna była grupa, gdzie przynajmniej telaprewir/boceprewir podawano przez zalecany okres (12/32 tygodnie) i te grupy uznano za najbardziej zgodne z ChPL – były to grupy T12Pbo4PR48 badania *REALIZE* (najbardziej zbliżona do zalecanego schematu grupa wśród badań z telaprewirem), T12Pbo12PR24 badania *PROVE3*, oraz grupa PR4/PRB32 badania *RESPOND-2* (schemat leczenia RGT).

W odnalezionych badaniach główną miarą skuteczności analizowanych leków była ocena częstości występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), zdefiniowanej jako uzyskanie niewykrywalnego stężenia RNA HCV 24 tygodnie po zakończeniu terapii. Ocena tak zdefiniowanego punktu końcowego wymagała więc monitorowania stężenia wirusowego RNA, do czego wykorzystywano odpowiedni zestaw testów. W przypadku badań oceniających telaprewir bądź boceprewir zastosowano

ten sam rodzaj testu (TaqMan firmy Roche), ale w różnych wersjach – w badaniach *REALIZE* oraz *RESPOND-2* wykorzystano wersję 2.0, natomiast w *PROVE3* – 1.0. Wersje te różniły się dolnym zakresem pomiaru ilościowego (w wersji 1.0 wyniósł on 30, natomiast w wersji 2.0 – 25 IU/ml), oraz progiem wykrywalności (w badaniach *PROVE3* oraz *REALIZE* zaznaczono, że wynosił on 10 IU/ml, natomiast w *RESPOND-2* – 9,3 UI/ml). Różnice pomiędzy wersjami testu są więc nieznaczne i mało prawdopodobnym jest by wpływały na wynik oceny SVR. Ponadto w badaniach zastosowano inne podejście względem kontroli niedokrwistości, mogącej wystąpić podczas leczenia. W próbach oceniających telaprewir zabronione było stosowanie środków stymulujących erytropoezę, a objawy niedokrwistości starano się ograniczać redukcją podawanej dawki rybawiryny. Odmiennie podejście zastosowano w badaniu *RESPOND-2*, oceniającym boceprewir – oprócz redukcji dawki rybawiryny, dopuszczono w nim również stosowanie erytropoetyny w celu łagodzenia objawów niedokrwistości. W związku z tym, należy spodziewać się, że redukcja dawki rybawiryny była mniejsza lub w ogóle nie występowała w badaniu *RESPOND-2*, co z kolei może przekładać się na nieco większą skuteczność zastosowanej w nim terapii, a w konsekwencji powodować niewielkie zaburzenie uzyskanych wyników na korzyść boceprewiru.

Wcześniejsza linia leczenia przeciwwirusowego, jeżeli nie prowadzi do wystąpienia SVR może być kategoryzowana ze względu na wielkość i rodzaj wcześniejszej odpowiedzi wirusologicznej, co stanowi czynnik predykcyjny powodzenia kolejnej linii leczenia. Wynikiem poprzedniej linii leczenia może być całkowity brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź, przełom wirusologiczny lub nawrotu wirerii. W odnalezionych badaniach wyróżniono więc podgrupy chorych na podstawie przyczyny niepowodzenia wcześniejszej terapii, jednak w poszczególnych badaniach podano ich różne definicje. Jedynie w badaniu *REALIZE* wyróżniona była podgrupa chorych z najgorszymi rokowaniami, określana jako chorzy z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie (z ang. *null response*) – z tego względu w porównaniu pośrednim nie wykonano analizy dla tej grupy chorych. Zaznaczyć należy, że grupa ta nie była obecna w badaniu RCT oceniającym boceprewir – choć odnaleziono doniesienie konferencyjne (*Vierling 2001*, jego wyniki przedstawiono w dalszej części dyskusji) prezentujące wyniki z nieopublikowanego badania bez randomizacji i grupy kontrolnej, które przedstawia skuteczność kliniczną boceprewiru w tej podgrupie chorych. Na podstawie danych z rejestru SMPT (system monitorowania programów terapeutycznych) ustalono, że w populacji polskich chorych z HCV leczonych w ramach programów terapeutycznych (dorośli chorzy z genotypem 1, N = 813, *Aestimo 2012a*) wśród chorych po raz pierwszy leczonych, którzy nie uzyskują SVR, całkowity brak odpowiedzi dotyczy 38%.

Mając na uwadze powyższe, ocena w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie lub częściową odpowiedzią, jest bardzo istotna. Zarówno w podgrupie chorych, u których przyczyną wcze-

śniejszego niepowodzenia terapii z brakiem odpowiedzi na leczenie, jak również z częściową odpowiedzią stwierdzono statystycznie znamienne większe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej przy zastosowaniu telaprewiru w porównaniu do standardowej terapii.

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie częstości przedwczesnego zakończenia leczenia z jakiegokolwiek powodu wykazało, że w grupie telaprewiru w porównaniu do terapii standardowej ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było znamienne mniejsze, choć w przypadku częstości przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych odnotowano przeciwne wyniki – ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było istotnie większe w grupie telaprewiru. Należy jednak zaznaczyć, że nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania poważnych i ciężkich AEs oraz działań niepożądanych ogółem u chorych otrzymujących terapię standardową lub takie samo leczenie w skojarzeniu z telaprewirem (*PROVE3, REALIZE*), dla grup gdzie telaprewir podawano przez 12 tygodni. W przypadku dłuższego okresu podawania tego leku (24 tygodnie) obserwowano jednak istotne różnice świadczące o wyższym ryzyku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w tej grupie chorych. Podobne wyniki zaobserwowano w jednym z badań wtórnych (*Klibanov 2011*) gdzie podkreślono, że u chorych z brakiem SVR podczas wcześniejszej terapii 12-tygodniowy okres leczenia telaprewirem charakteryzuje się lepszym profilem ryzyka-korzyści niż terapia 24-tygodniowa. W przypadku poszczególnych działań niepożądanych, w większości nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupa-

mi, poza tymi określanymi w ChPL jako bardzo częste (takimi jak świąd, wysypka, niedokrwistość lub biegunka).

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań oceniających efektywność praktyczną analizowanych terapii. Przyczyną tego stanu rzeczy może być fakt, że leki te są nowymi preparatami dopiero wchodzącymi na rynki farmaceutyczne, więc brak jest danych o ich stosowaniu w praktyce.

W trakcie przeglądu doniesień konferencyjnych odnaleziono również abstrakty prezentujące wyniki badań nieopublikowanych, które nie były opisane w niniejszym raporcie, jednak przedstawiały pewne istotne dane na temat efektywności ocenianych leków. W doniesieniu konferencyjnym *Vierling 2011* przedstawiono wyniki oceny efektywności boceprewiru w aktualnie trwającym badaniu *PROVIDE*, gdzie uwzględniono chorych z grupy kontrolnej badań *SPRINT-2* oraz *RESPOND-2*, którzy nie uzyskali trwałej odpowiedzi wirusologicznej. W tym doniesieniu przedstawiono wyniki dla podgrupy chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie podczas wcześniejszych badań (tzw. „*null response*”, zdefiniowana jako zmniejszenie RNA HCV $< 2 \log_{10}$ w 12. tygodniu leczenia). Boceprewir podawany wraz ze standardową terapią zmniejszał stężenie RNA HCV do niewykrywalnego poziomu u 47% chorych (20/43) w okresie leczenia. Trwałą odpowiedź wirusową uzyskało 16/42 chorych (38%), natomiast nawrót wirerii (pojawienie się wykrywalnego stężenia RNA HCV w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia, przy niewykrywalnym stężeniu na końcu terapii) odnotowano u 16% (3/19) chorych. Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Sherman 2011a* przedstawiono wyniki wstępnej analizy danych dla badania *EXTEND*. Badanie to jest długookresową (planowo 3 lata) próbą kliniczną oceniającą w głównej mierze czas, w jakim utrzymuje się u chorych trwała odpowiedź wirusowa uzyskana podczas leczenia telaprewirem we wcześniejszych badaniach klinicznych, oraz zmiany wariantów genetycznych HCV u chorych którzy takiej odpowiedzi nie uzyskali. W próbie tej uwzględniono chorych biorących udział w badaniach 2 lub 3 fazy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę telaprewiru. W momencie analizy mediana okresu obserwacji dla chorych, którzy podczas wcześniejszych badań uzyskali SVR wyniosła 21 (zakres: 4-45) miesięcy, natomiast dla tych nie uzyskujących tego punktu końcowego – 29 (zakres: 7-49) miesięcy. Podczas okresu obserwacji 99,5% (220/221) chorych utrzymało uzyskaną wcześniej SVR; u jednego chorego nastąpił późny nawrót choroby po 44 tygodniach od zakończenia leczenia. Wśród 162 chorych nie uzyskujących SVR, u 83% (134/162) nie wykryto opornych wariantów wirusa podczas ostatniej z wizyt przed analizą wstępną.

Na podstawie odnalezionych badań można stwierdzić, że telaprewir podawany wraz z rybawiryną oraz pegylowanym interferonem skutecznie wpływa na prawdopodobieństwo wystąpienia SVR. Do-

łączenie tego leku do standardowej terapii może być bardzo korzystne dla chorych leczonych obecnie w sposób standardowy, pomimo zwiększonego ryzyka niektórych działań niepożądanych.

Populacja docelowa uwzględniona w uzgodnionym programie lekowym została ograniczona do charakteryzujących się zwłóknieniem wątroby w stadium 2 lub więcej według oceny wg Scheuera. Dostępne próby kliniczne zostały przeprowadzone w populacji ogólnej, a zatem analizowano te wyniki, a następnie poszukiwano wyników w podgrupach zgodnych z programem lekowym (populacja refundacyjna).

W przypadku oceny częstości występowania SVR, wnioskowanie na podstawie wyników uzyskanych dla podgrupy zgodnej z populacją refundacyjną (zwłóknienie ≥ 2 wg Scheuera) potwierdzało wnioski z analizy w ogólnej populacji, wskazujące na korzystny efekt telaprewiru w częstości uzyskiwania SVR, dla wszystkich trzech podgrup wyróżnionych na podstawie rodzaju niepowodzenia wcześniejszego leczenia (chorzy z nawrotem wirerii oraz chorzy z brakiem lub częściową odpowiedzią na poprzednią terapię). Dla boceprewiru, przeprowadzona analiza w podgrupie wyróżnionej na podstawie oceny zwłóknienia wątroby (wg Scheuera) wskazała na takie samo wnioskowanie jak w populacji ogólnej – prawdopodobieństwo uzyskania SVR było znamienne większe u chorych otrzymujących boceprewir, należy jednak zaznaczyć, że na podstawie dostępnych danych nie była możliwa ocena w podgrupie ze zwłóknieniem w stopniu 2 lub wyższym, ale tylko w dla chorych z bardziej zaawansowanym zwłóknieniem (≥ 3). Dla pozostałych punktów końcowych nie udało się odnaleźć danych dla podgrup odpowiadających populacji refundacyjnej.

2.18 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Pomimo udowodnionej efektywności eksperymentalnej obu inhibitorów proteazy wirusowej (na podstawie dobrej jakości badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniających odpowiednio liczną populację, opublikowanych w prestiżowych czasopismach medycznych), nie udało się ustalić ich efektywności praktycznej – nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej ocenianych interwencji.
- W badaniach RCT dla telaprewiru zastosowano peginterferon α -2a, natomiast dla boceprewiru α -2b. Odnaleziono ponadto badanie bez randomizacji dla telaprewiru w skojarzeniu z interferonem α -2b (*Hayashi 2011*). Nie odnaleziono opublikowanych badań oceniających boceprewir w skojarzeniu z interferonem α -2a.
- W badaniach klinicznych odnalezionych w przeglądzie systematycznym wykluczano chorych z koinfekcją HIV i HBV, przez co istnieje niepewność co do skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania inhibitorów proteazy wirusowej u tych chorych. W przeglądzie systematycznym nie zidentyfikowano prób klinicznych dotyczących telaprewiru przeprowadzonych w takiej populacji chorych.
- Odnalezione badania kliniczne zostały przeprowadzone przed rejestracją inhibitorów proteazy wirusowej, analizowano w nich różne schematy leczenia, na tej podstawie wybrano optymalne postępowanie uwzględnione w ChPL. W przypadku telaprewiru schemat w grupie T12Pbo4PR48 (*REALIZE*) jest zgodne z zarejestrowanym dawkowaniem dla chorych z odpowiedzią częściową i całkowitym brakiem odpowiedzi, natomiast w przypadku chorych z nawrotem wirerii w zależności od odpowiedzi należy leczenie przerwać w 24 tygodniu (grupa T12Pbo12PR424), lub kontynuować do 48 tygodnia (grupa T12Pbo4PR48). Analiza pozostałych grup służyła do potwierdzenia wnioskowania na temat efektywności ocenianych interwencji i pozwalała prześledzić kryteria doboru optymalnego postępowania. W badaniu dla boceprewiru żadna z grup nie odpowiadała w pełni obecnie zarejestrowanemu dawkowaniu w ChPL.
- W badaniu *PROVE3* w każdej z grup gdzie stosowano telaprewir, na początku leczenia chorym podawano dawkę inicjującą wynoszącą 1125 mg, nie wydaje się jednak, by mogło to w znaczący sposób mogły wpłynąć na uzyskane wyniki. W badaniu *REALIZE* telaprewir dawkowano już w zalecany sposób.

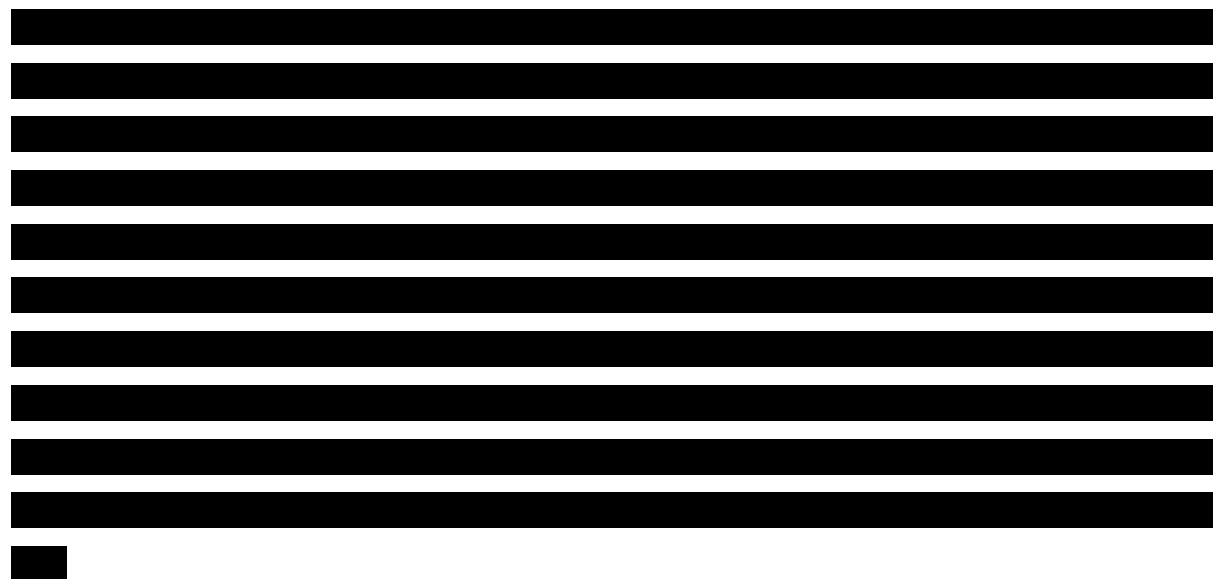
- Obecność różnych typów interferonów w ramach terapii standardowej – α -2a w przypadku badań z telaprewirem oraz α -2b w badaniach z boceprewirem – wymusiła konieczność odnalezienia badań porównujących te dwa typy terapii standardowej, co dodatkowo skomplikowało przeprowadzone porównanie pośrednie.
- Jedyne badanie RCT (*Scotto 2008*) porównujące terapie standardowe oparte na różnych rodzajach interferonów (α -2a vs α -2b), charakteryzowało się umiarkowaną jakością (3 punkty w skali Jadad).
- Wśród badań RCT jedynie w próbie *REALIZE* obecna była podgrupa chorych z najgorszymi rokowaniami, określana jako chorzy z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie (z ang. *null response*). Badanie dla boceprewiru (*RESPOND-2*) nie uwzględniało tej podgrupy chorych, włączając jedynie pacjentów z nawrotem wirerii i odpowiedzią częściową.
- W badaniu po stronie boceprewiru znaczna większość chorych (72%) charakteryzowała się początkowym stadium zawiązania choroby (minimalne zwłóknienie lub zwłóknienie wrotne), można więc stwierdzić, że chorzy uwzględnieni po stronie telaprewiru mieli bardziej zaawansowaną chorobę niż chorzy z grupy boceprewiru, gdyż w przypadku telaprewiru około połowa chorych w badaniu *REALIZE* miała zaawansowane stadium choroby (zwłóknienie przesłowe bądź marskość). Ponieważ w porównaniu pośrednim oceniano głównie grupę z badania *REALIZE*, jako najbardziej zgodną z zalecanym schematem leczenia, różny stopień zaawansowania choroby stanowi ograniczenie, gdyż chorzy otrzymujący telaprewir mieli gorsze rokowanie niż pacjenci otrzymujący boceprewir.
- W próbach oceniających telaprewir zabronione było stosowanie środków stymulujących erytropoezę, w przypadku wystąpienia niedokrwistości zmniejszano dawkę rybawiryny. W badaniu *RESPOND-2* oceniającym boceprewir, obok zmniejszania dawki rybawiryny, dopuszczono stosowanie erytropoetyny. W związku z tym, należy spodziewać się, że redukcja dawki rybawiryny była mniejsza w badaniu *RESPOND-2*, co z kolei może przekładać się na nieco więk-

szą skuteczność zastosowanej w nim terapii, a w konsekwencji powodować niewielkie zaburzenie uzyskanych wyników na korzyść boceprewiru.

- Populację w uzgodnionym programie lekowym zawężono do chorych z włóknieniem wątroby w stadium 2 i powyżej wg Scheuera. Dostępne próby kliniczne przeprowadzono w populacji ogólnej, dlatego wyjściowo nie zawężano ocenianej populacji do kryteriów populacji refundacyjnej, ale opisano wyniki w populacji ogólnej, a następnie oceniano wyniki w podgrupie zgodnej z kryteriami programu lekowego. Należy zwrócić uwagę, że wyniki dla podgrup zostały ocenione *post hoc*, a stopień zwłóknienia ≥ 2 nie był czynnikiem stratyfikacyjnym przy randomizacji, przez co mogą być one obciążone błędem. Uwzględniając te ograniczenia należy jednak stwierdzić, że wyniki w populacji ogólnej wiarygodnie wskazują na efektywność kliniczną telaprewiru, natomiast wyniki w zdefiniowanych powyżej podgrupach potwierdzają je i można na tej podstawie wnioskować o skuteczności telaprewiru w populacji refundacyjnej.

2.19 Wnioski końcowe

Telaprewir, innowacyjny inhibitor proteazy serynowej NS3.4A, będącej enzymem kluczowym dla replikacji wirusa HCV, stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, jest znamienne skuteczniejszy od obecnie stosowanej terapii standardowej w leczeniu genotypu 1 przewlekłego WZW C, u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie. Telaprewir w schemacie trójlekowym znamienne, blisko 4-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu do obecnego standardu leczenia. Wnioskowanie na temat skuteczności tego leku pochodzi z wysokiej jakości prób klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Jego zastosowanie wiąże się charakterystycznymi działaniami niepożądanymi, obejmującymi objawy skórne (świąd, wysypkę), niedokrwistość, oraz objawy ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności).



W przypadku populacji refundacyjnej (ograniczonej na stopień zwłóknienia wątroby) wyniki potwierdzają wnioski płynące z populacji ogólnej. Analiza w tych podgrupach ma pewne ograniczenia metodologiczne, ale można stwierdzić, że skuteczność telaprewiru w populacji refundacyjnej będzie zbliżona do populacji ogólnej, gdzie została wiarygodnie udowodniona.

3 Piśmiennictwo

- Aestimo 2012a** Kaczor MP, Wójcik R, Rolka M, Pawlik D. Charakterystyka chorych oraz leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV genotyp 1) w warunkach polskich - analiza danych z rejestru SMPT. Aestimo, Kraków 2012.
- Aestimo 2012c** Kaczor M, Wójcik R, Pawlik D. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C – epidemiologia i istniejąca praktyka. Wyniki badania ankietowego. Aestimo, Kraków 2012.
- 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.
- AWMSG 2012** Welsh Medicines Partnership. Medicines Not Meeting AWMSG Criteria For Appraisal 13 września 2012. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Medicines%20Not%20Met%20AWMSG%20Criteria%20For%20Appraisal%20updated%20September%202012.pdf> [data ostatniego dostępu: 05 października 2012 r.]
- Bacon 2011** Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13):1207-1217.
- Banerjee 2010** Banerjee A, Ray RB, Ray R. Oncogenic potential of hepatitis C virus proteins. *Viruses* 2010;2(9):2108-2133.
- Benhamou 2009** Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V, et al. Results of a proof of concept study (c210) of telaprevir monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naive genotype 4 HCV patients. *J Hepatol.* 2009;50(suppl. 1):S6.
- Benhamou 2010** Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V, et al. Activity of telaprevir monotherapy or in combination with peginterferon-alfa-2a and ribavirin in treatment-naive genotype 4 hepatitis-c patients: final results of study C210. Presented at the 61st annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA, October 29–November 2, 2010.
- Bradburn 2007** Bradburn M.J., Deeks J.J., Berlin J.A., 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.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91.
- Budkowska 2009** Budkowska A. Mechanism of cell infection with hepatitis C virus (HCV)-a new paradigm in virus-cell interaction. *Pol. J. Microbiol* 2009;58(2):93-98.
- CADTH 2012** CDEC Final Recommendation. Telaprevir. Indication: Hepatitis C, Chronic. Notice of CDEC Final Recommendation 15 lutego, 2012. Dostępne on-line pod adresem: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Incivek_Feb-17-12_e.pdf [data ostatniego dostępu: 05 października 2012 r.]
- Chayama 2011** Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Infect Dis* 2011; 204(1):84-93.

ChPL Alfaferone	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań lub sporządzania roztworu do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 11 lutego 2010 r.
ChPL Incivo 2012	Incivo - EMEA/H/C/002313 -II/0002 Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 19 marca 2012 r.
ChPL Pegasys 2011	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 19 grudnia 2011 r.
ChPL PegIntron 2011	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 15 grudnia 2011 r.
ChPL Rebetol	Rebetol, kapsułki twarde. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 15 grudnia 2011 r.
ChPL Victrelis 2012	Victrelis, kapsułki twarde. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 30 sierpnia 2012 r.
Cook 1997	Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. <i>Ann Intern Med.</i> 1997;126(5):376-80.
Cooper 2012	Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, Nachega JB, El Khoury AC, O'Regan C, Mills EJ. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. <i>Ther Clin Risk Manag.</i> 2012;8:105–130.
Czepiel 2008	Czepiel J, Biesiada G, Mach T. Viral hepatitis C. <i>Pol. Arch. Med. Wewn</i> 2008;118(12):734-740.
DAHTA 2003	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland. Medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie mit Interferon / Peginterferon und Ribavirin. Dostępne on-line pod adresem: http://www.dimdi.de/static/de/hta/ [data ostatniego dostępu: 23 lutego 2012 r.]
Dang 2011	Dang S-S, Wang W-J, Wang X-F, et al. Telaprevir for Chronic Hepatitis C with Genotype 1: A Meta-Analysis. <i>Hepatogastroenterology.</i> 2011;59(114): DOI 10.5754/hge11312.
DMA 2012	Danish Medicines Agency. Dostępne On-line pod adresem: http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/ . Data ostatniego dostępu: 8 października 2012
ECDC 2010a	European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC; 2010.
ECDC 2010b	European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010.
Edwards 2009	Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. <i>Int J Clin Pract.</i> 2009;63(6):841-54
EMA 2011	Dostępny on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002313/WC500115507.pdf . Data ostatniego dostępu 28 września 2012 r.

- EMA 2012** Dostępny on-line pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/04/WC500124937.pdf. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- EMA 2012a** Dostępny on-line pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002332/WC500109790.pdf. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- EMA 2012b** Dostępnym on-line pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/02/WC500122888.pdf. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- EudraVigilance 2012** Dostępny on-line pod adresem:
<http://www.adrreports.eu/dashboards/20120904/substance/TELAPREVIR.pdf>. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- EudraVigilance 2012a** Dostępny on-line pod adresem:
<http://www.adrreports.eu/dashboards/20120904/substance/BOCEPREVIR.pdf>.
Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012** Dostępny on-line pod adresem:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/201917s004lbl.pdf.
Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012a** Dostępny on-line pod adresem:
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm299625.htm>. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012b** Dostępny on-line pod adresem:
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm295585.htm>. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012c** Dostępny on-line pod adresem:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202258s001lbl.pdf.
Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012d** Dostępny on-line pod adresem:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm291119.htm>. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012e** Dostępny on-line pod adresem:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293877.htm>. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012f** Dostępny on-line pod adresem:
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm303600.htm>. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- Flamm 2011** Flamm S, Lawitz E, Jacobson I, et al. High sustained virological response (SVR) among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir (BOC) plus peginterferon alfa-2a/ribavirin. *J Hepatol.* 2011;54:S535–S546.

- Foote 2011** Foote BS, Spooner LM, Belliveau PP. Boceprevir: a protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother.* 2011;45(9):1085-1093.
- Forestier 2007** Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, McNair L, Kieffer TL, Chu HM, Purdy S, Jansen PL, Zeuzem S. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46(3):640-648.
- Foster 2009** Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP, et al. Activity of telaprevir alone or in combination with peginterferon alfa-2A and ribavirin in treatment-naive genotype 2 and 3 hepatitis-C patients: interim results of study C209. *J Hepatol.* 2009;50(suppl. 1):S22.
- Foster 2010** Foster GR, Hezode C, Bronowicki J-P, et al. Activity of telaprevir alone or in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive genotype 2 and 3 hepatitis-C patients: final results of study C209. Presented at the 45th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, Vienna, Austria, April 14–18, 2010.
- Fowell 2010** Fowell AJ, Nash KL. Telaprevir: a new hope in the treatment of chronic hepatitis C? *Adv Ther.* 2010;27(8):512-522.
- Fukasawa 2010** Fukasawa M. Cellular lipid droplets and hepatitis C virus life cycle. *Biol. Pharm. Bull.* 2010;33(3):355-359.
- Gentile 2010** Gentile I, Carleo MA, Borgia F, Castaldo G, Borgia G. The efficacy and safety of telaprevir - a new protease inhibitor against hepatitis C virus. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010;19(1):151-159.
- 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.
- Gutteling 2006** Gutteling JJ, de Man RA, van der Plas SM, Schalm SW, Busschbach JVV, Darlington ASE. Determinants of quality of life in chronic liver patients. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2006;23(11):1629-1635.
- Ghany 2011** Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54(4):1433–44.
- Halota 2010** Halota W, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J, Flisiak R, Juszczak J, Madaliński K, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Woynarowski M. Leczenie przeciwwirusowe wirusowych zapaleń wątroby typu C. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV na rok 2010. *Medycyna Praktyczna* 2010; 232(6): 62-64.
- Halota 2011** Halota W, Flisiak R, Juszczak J, Cianciara J, Pawłowska M, Simon K, Małkowski P. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV, 2011 rok. *Zakażenia* 2011;(6):3-7.
- HAS 2011** Haute Autorité de Santé. AVIS. INCIVO 375 mg, comprimé pelliculé 14 décembre 2011.
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health.* 2009;12(6):996-1003.

- Hayashi 2011** Hayashi N, Okanou T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2011.
- Hézode 2009** Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(18):1839-1850.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Inglot 2007** Inglot M, Szymczak A, Gładysz A, Małyszczak K, Zalewska M. Chronic hepatitis C in patients with HIV/HCV coinfection with high CD4+ lymphocytes count. *Przeegl Epidemiol* 2007;61(3):535-543.
- Jacobson 2010** Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, et al. Telaprevir in combination with peg-interferon and Ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: Final results of phase 3 ADVANCE study (abstract 211). *American Association for the Study Of Liver Diseases* 2010.
- Jacobson 2011** Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(25):2405-2416.
- 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.
- Juszczak 2011** Juszczak J, Walewska-Zielecka B, Boroń-Kaczmarska A, Wawrzynowicz-Syczewska M, Milikiewicz P, Mach T, Biesiada G, Krawczyk M, Patkowski W. Choroby wątroby. W: Szczeklik A (red.) *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2011; 984-1061.
- Kieffer 2007** Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, Welker MW, Forestier N, Reesink HW, Kwong AD, Zeuzem S. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. *Hepatology* 2007; 46(3):631-639.
- Klibanov 2011** Klibanov OM, Williams SH, Smith LS, Olin JL, Vickery SB. Telaprevir: a novel NS3/4 protease inhibitor for the treatment of hepatitis C. *Pharmacotherapy.* 2011;31(10):951-974.
- Klibanov 2012** Klibanov OM, Vickery SB, Olin JL, Smith LS, Williams SH. Boceprevir: a novel NS3/4 protease inhibitor for the treatment of hepatitis C. *Pharmacotherapy.* 2012;32(2):173-190.
- Kwo 2009** Kwo P, Lawitz E, McCone J, et al. HCV SPRINT-1 final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus peginterferon alfa-2b / ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype-1 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 50(Suppl. 1): 4.
- Kwo 2010** Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multi-centre phase 2 trial. *Lancet.* 2010;376(9742):705-716.
- Lange 2010** 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.

- Lawitz 2008** Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Muir AJ, et al. Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients. *J. Hepatol.* 2008;49(2):163-169.
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004;23(20):3105-3124.
- Mach 2011** Mach TH, Ciesla A, Warunek W, Janas-Skulina U, Cibor D, Owczarek D, Ciecko-Michalska I. Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. *Pol Arch Med Wewn* 2011; 121(12):434-439.
- Manns 2010** Manns MP, Muir AJ, Adda N, McHutchison JG, Terrault N, Bengtsson L, George S, Bisceglie AM. Improved sustained virologic response (SVR) rates in “difficult-to-cure” patients treated with telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin: an analysis from the PROVE3 study. *Journal of Hepatology* 2010;52:S59-S182, abstract 274.
- Marcellin 2009** Marcellin P, Forns X, Goeser T, et al. Virological analysis of patients receiving telaprevir administered q8h or q12h with peginterferon-alfa-2a or -alfa2b and Ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C: study C208. *Hepatology* 2009; 50(Suppl 1): 395.
- Marcellin 2009a** Marcellin P, Forns X, Goeser T, et al. Virological analysis of patients receiving telaprevir administered Q8H Or Q12H with peginterferon alfa- 2A or -alfa-2B and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C: study C208. *Hepatology.* 2009;50(suppl. 4):395A.
- Marcellin 2011** Marcellin P, Forns X, Goeser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011;140(2):459-468.e1; quiz e14.
- McHutchison 2009** McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(18):1827-1838.
- McHutchison 2009a** McHutchison JG, Manns MP, Muir A, et al. PROVE 3 final results and 1 year durability of SVR with telaprevir regimen in hepatitis C genotype-1-infected patients with prior non-response, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and Ribavirin therapy. *Hepatology* 2009;50(Suppl):334-5A.
- McHutchison 2010** McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(14):1292-1303.
- Mertens 2010** Mertens JC, Geier A, Müllhaupt B. Therapie der chronischen Hepatitis B und C - Update 2010. *Praxis (Bern 1994)* 2010;99(17):1015-1028.
- 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.
- MP 2010** „Lepsze leczenie przewlekłego WZW typu B i C”, 14.10.2010, dostępne on-line pod adresem: <http://infekcje.mp.pl/wiadomosci/show.html?id=55351> [data ostatniego dostępu: 21 grudnia 2011]
- Muhlberger 2009** Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczyński G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health* 2009;9:34.

- Muir 2011** Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, Shiffman ML, Berg T, Ferenci P, Heathcote EJ, Pawlotsky JM, Zeuzem S, Reesink HW, Dusheiko G, Martin EC, George S, Kauffman RS, Adda N. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. *Hepatology* 2011; 54(5):1538-1546.
- Munir 2010** Munir S, Saleem S, Idrees M, Tariq A, Butt S, Rauff B, Hussain A, Badar S, Naudhani M, Fatima Z, Ali M, Ali L, Akram M, Aftab M, Khubaib B, Awan Z. Hepatitis C treatment: current and future perspectives. *Virology* 2010;7:296.
- MZ 2007** Załącznik do uchwały Nr. 90/2007 Rady Ministrów z dnia 15 maja 2007 r. w sprawie Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007 - 2015. Ministerstwo Zdrowia 2007.
- MZ 2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją.
- NICE 2012** Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C NICE technology appraisal guidance 252. Kwiecień 2012.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13717/58912/58912.pdf> [data ostatniego dostępu: 3 października 2012 r.]
- Orlewska 2003** Orlewska E, Zaborowski P. Koszty i efekty terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa-2a z rybawiryną w porównaniu do standardowej terapii skojarzonej interferonem alfa-2b z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C u dorosłych w Polsce. *Farmakoekonomika* 2003;(4):3-15.
- Parfieniuk 2009** Parfieniuk A, Flisiak R. Nowe możliwości leczenia przewlekłych zakażeń HCV. *Gastroenterologia Polska* 2009,16 (4): 329-32.
- Pawlotsky 2011** Pawlotsky J-M. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology* 2011 maj;53(5):1742-1751.
- PBAC 2012** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Meeting agenda - march-2012.. Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-07/july-2012-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf> [data ostatniego dostępu: 5 października 2012 r.]
- Poordad 2011** Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(13):1195-1206.
- PUO 2009** Popiela T, Drews M, Jeziorski A, Kołodziejczyk P, Kowalska T, Krawczyk M, Kulig J, Lampe P, Legutko J, Murawa P, Nowak W, Pawlicki M, Polkowski W, Richter P, Sierżęga M, Skuciński J. Nowotwory żołądka, brodawki Vatera, jelita cienkiego, trzustki, wątroby, przewodów żółciowych i pęcherzyka żółciowego w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Polska Unia Onkologii* 2009: 135-140. Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [Data ostatniego dostępu 18.07.2011]
- PZH 2010** Czarkowski M Cieleba E, Kondej B, Staszewska E. Wirusowe zapalenie wątroby: typu C. W Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2009 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii. Warszawa 2010: 77-82.

- PZH 2011** Zakład Epidemiologii NIZP-PZH Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. Styczeń 2011. Dostępne on-line pod adresem: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_Rob_1h.pdf [Data ostatniego dostępu 9.03.2011 r.]
- Raport SP 2008** Raport Specjalny Stowarzyszenia “Prometeusze” – Dotyczący Epidemii HCV oraz HBV w Polsce. Stowarzyszenie pomocy chorym z HCV “Prometeusze” 2008, dostępne pod adresem: http://www.prometeusze.pl/raport_specjalny_2008.php
- Reesink 2006** Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, van Vliet A, van de Wetering de Rooij J, McNair L, Purdy S, Kauffman R, Alam J, Jansen PL. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006; 131(4):997-1002.
- Rumi 2010** Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D’Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138(1):108-115.
- Sarrazin 2007** Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Muh U, Welker M, Wincheringer D, Zhou Y, Chu H, Lin C, Weegink C, Reesink H, Zeuzem S, Kwong AD. Dynamic Hepatitis C Virus Genotypic and Phenotypic Changes in Patients Treated With the Protease Inhibitor Telaprevir. *Gastroenterology* 2007; 132(5):1767-1777.
- Sarrazin 2007a** Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, et al. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology* 2007; 132: 1270-8.
- Schiff 2008** Schiff E, Poordad FF, Jacobson IM, et al. Role of interferon response during re-treatment of null responders with boceprevir combination therapy: results of phase II trial [abstract]. *Gastroenterology* 2008;134:A-755.
- Schiff 2008a** Schiff E, Poordad F, Jacobson I, et al. Boceprevir (B) combination therapy in null responders (NR): response dependent on interferon responsiveness [abstract]. *J Hepatol* 2008;48:S46.
- Schiffman 2008** Schiffman ML, Berg T, Poordad FF, et al. A study of telaprevir combined with peginterferon-alfa-2a and ribavirin in subjects with well-documented non-response or relapse after previous peginterferon alfa-2a and ribavirin treatment: interim analysis. *Hepatology* 2008;48(Suppl):1135-6A.
- Scotto 2008** Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G. Peginterferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *J Interferon Cytokine Res* 2008; 28(10):623-629.
- Sherman 2010** Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naive genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of phase 3 ILLUMINATE study. Presented at the 61st annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA, October 29–November 2, 2010.
- Sherman 2011** Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(11):1014-1024.
- SMC 742/11** The Scottish Medicines Consortium (SMC) Advice, telaprevir, 375mg, film-coated tablets (Incivo®) SMC No. (742/11) 04 listopada 2011.

- SMC 743/11** The Scottish Medicines Consortium (SMC) Advice, telaprevir, 375mg, film-coated tablets (Incivo[®]) SMC No. (743/11) 04 listopada 2011.
- Smith 2011** Smith LS, Nelson M, Naik S, Woten J. Telaprevir: an NS3/4A protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother.* 2011;45(5):639-648.
- Spiegel 2005** Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005 kwi;41(4):790-800.
- Stefanova-Petrova 2007** Stefanova-Petrova DV, Tzvetanska AH, Naumova EJ, Mihailova AP, Hadjiev EA, Dikova RP, Vukov MI, Tchernev KG. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. *World J. Gastroenterol* 2007;13(48):6518-6528.
- Sulkowski 2011** Sulkowski M, Dieterich D, Sherman K, et al. Interim analysis of a phase 2a double-blind study of telaprevir in combination with pegIFN-_{2a} and RBV in HIV/HCV co-infected patients. Presented at the 18th conference on retroviruses and opportunistic infections, Boston, MA, February 27–March 2, 2011.
- Susser 2009** Susser S, Welsch C, Wang Y, et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus infected patients. *Hepatology* 2009; 50: 1709-18.
- Suzuki 2009** Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, et al. Rapid loss of hepatitis C virus genotype 1b from serum in patients receiving a triple treatment with telaprevir (MP-424), pegylated interferon and ribavirin for 12 weeks. *Hepatology Res.* 2009;39(11):1056-1063.
- Suzuki 2011** Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. *Hepatology.* 2011;53(2):415-421.
- TenCate 2011** TenCate V, Sainz B, Cotler SJ, Uprichard SL. Potential treatment options and future research to increase hepatitis C virus treatment response rate. *Hepat Med* 2010 paź;2010(2):125-145.
- Tungol 2011** Tungol A, Rademacher K, Schafer JA. Formulary management of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C virus. *J Manag Care Pharm.* 2011;17(9):685-694.
- Vermehren 2009** Vermehren J, Susser S, Karey U, Forestier N, et al. Clonal analysis of mutations selected in the NS3 protease domain of genotype 1 non-responders sequentially treated with boceprevir (SCH503034) and /or pegylated interferon-alfa-2b (peg-IFN-a-2b). *Hepatology* 2009; 50(Suppl. 4): 1040.
- Vertex Pharmaceuticals** Vertex Pharmaceuticals. 65% of People whose prior treatment for hepatitis C was unsuccessful achieved SVR (viral cure) with telaprevir-based therapy in Phase 3 REALIZE study. <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?releaseid=505239> (data ostatniego dostępu 5 stycznia 2011 r.).
- Vierling 2011** Vierling J, Flamm S, Gordon S, Lawitz E, Bronowicki JP, Davis M, Yoshida E, Pedicone LD, Deng W, Treitel M, Brass C, Albrecht J, Jacobson I. Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: the PROVIDE study. *AASLD Nov 5-8 2011 SF.*
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

- WHO 2010** World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). Dostępne online pod adresem: <http://www.who.int/classifications/icd/en/> data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2011.
- Yu 2010** Yu CI, Chiang B-L. A new insight into hepatitis C vaccine development. *J. Biomed. Biotechnol* 2010; doi:10.1155/2010/548280.
- Zeuzem 2005** Zeuzem S, Sarrazin C, Wagner F, et al. Antiviral activity of SCH 503034, a HCV protease inhibitor, administered as monotherapy in hepatitis C genotype 1 (HCV-1) patients refractory to Pegylated interferon (PEG-IFN-alpha). *Hepatology* 2005; 42: 276A.
- Zeuzem 2011** Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Mullhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25):2417-2428.
- Zignego 2007** Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 2007;39(1):2-17.

Załączniki

Rozdział

IV

4.1 Pegylowany interferon

4.1.1 Opis metodyki włączonych badań – badania RCT

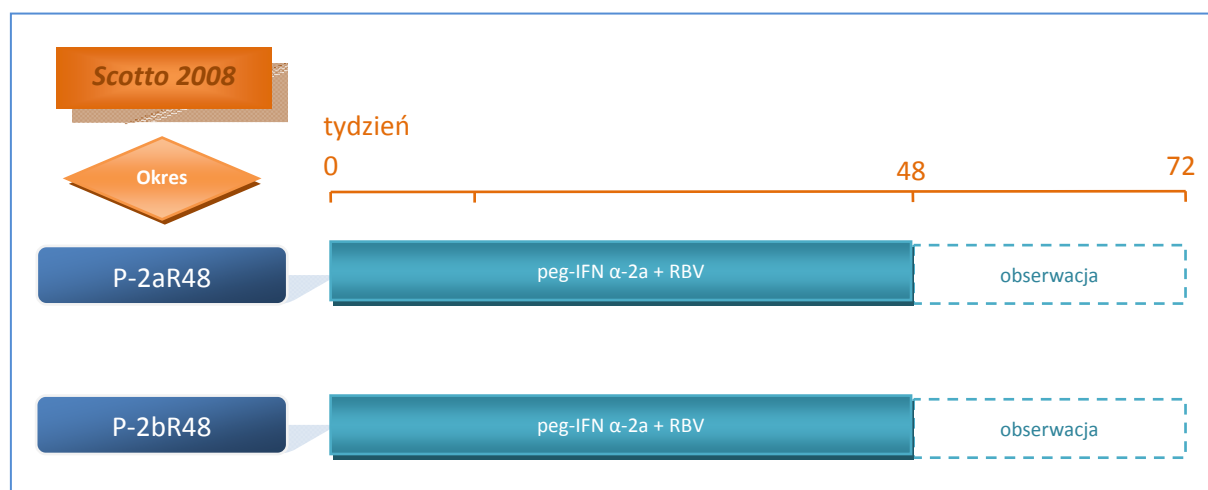
Na podstawie przeglądu systematycznego do oceny efektywności klinicznej pegylowanych interferonów (peg-IFN) w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego przez genotyp 1 wirusa HCV u chorych, nie wykazujących odpowiedzi na wcześniejsze leczenie włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją: *Scotto 2008*.

Odnaleziona próba była badaniem z randomizacją, której głównym celem była ocena skuteczności działania przeciwwirusowego i bezpieczeństwa stosowania peg-IFN α -2a w porównaniu z peg-IFN α -2b (obydwa podawane w skojarzeniu z rybawiryną) u chorych zakażonych HCV, którzy nie wykazywali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie standardowym interferonem i rybawiryną.

Do badania włączano chorych z różnymi genotypami wirusa HCV. W niniejszym raporcie uwzględniono dane wyłącznie dla populacji chorych zakażonych HCV o genotypie 1.

Poniższy wykres przedstawia w sposób szczegółowy schematy terapeutyczne oceniane w badaniu *Scotto 2008*.

Wykres 51. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w próbie klinicznej *Scotto 2008*.



Chorych w sposób losowy włączano do grupy P-2aR48, w której podawano pegylowany interferon α -2a lub do grupy P-2aR48, w której stosowano peg-IFN α -2b (aktywna kontrola). Oba leki podawano równolegle z rybawiryną przez 48 tygodni, przy czym okres leczenia zależał od odpowiedzi wirusologicznej. Jeżeli po 12 tygodniach terapii pomimo spadku stężenia RNA HCV względem wartości początkowej o $\geq 2 \log_{10}$ stwierdzano obecność wirusa, leczenie kontynuowano do 24. tygodnia.

Ponadto u chorych w obu grupach stosowano kryterium przerwania leczenia (z ang. *stopping rule*), gdy względem wartości wyjściowych w 12. tygodniu nie stwierdzano przynajmniej 100-krotnego ($o \geq 2 \log_{10}$) zmniejszenia stężenia RNA HCV.

Głównym punktem końcowym badania był odsetek chorych, którzy uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, z ang. *sustained virologic response*). Dodatkowo oceniano również trwałą odpowiedź biochemiczną, *compliance* oraz bezpieczeństwo terapii.

Badanie *Scotto 2008* było próbą jednośrodkową przeprowadzoną we Włoszech. Całkowity okres leczenia wynosił 48 tygodni (w publikacji nie podano informacji na temat okresu leczenia genotypów innych niż 1). Wszystkich pacjentów, którzy przegrali lub ukończyli pełen okres leczenia włączano do 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Charakterystykę opisywanej próby klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 194. Charakterystyka metodyki badania włączonego do oceny efektywności klinicznej peg-IFN; pacjenci po niepowodzeniu leczenia interferonem i rybawiryną; badanie Scotto 2008.

Badanie	RCT	Założenia metodyczne	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punktacja Jadad	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Scotto 2008</i>	Tak	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) [^]	Brak	48 tygodni leczenia* + 24 tygodnie obserwacji	peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b	3 (R2; B0; W1)	IIA	1	brak

* jeśli po 12 tygodniach RNA HCV niewykrywalne → kontynuowanie terapii do 48. tygodnia; jeśli po 12 tygodniach leczenia stężenie RNA HCV wykrywalne, ale z redukcją względem wartości początkowej $o \geq 2 \log_{10}$ → kontynuowanie terapii i jej zakończenie w 24. tygodniu w przypadku obecności wirerii, natomiast jeśli RNA HCV niewykrywalny → kontynuowanie terapii do 48. tygodnia; jeśli po 12 tygodniach brak redukcji stężenia RNA HCV $o \geq 2 \log_{10}$ → przerwanie leczenia;

[^] badanie miało na celu oszacowanie różnic pomiędzy terapiami opartymi na dwóch różnych rodzajach interferonów (peg-IFN α -2a i peg-IFN α -2b).

Chorych w wyniku randomizacji uwzględniającej stratyfikację numeryczną włączano do jednej z dwóch grup: P-2aR48 lub P-2bR48. Autorzy badania zaznaczyli, że randomizację rozpoczynano dopiero po określeniu genotypu wirusa HCV u każdego pacjenta. Opisywana próba miała charakter otwarty, w żadnej z analizowanych grup nie wprowadzono zaślepienia dotyczącego rodzaju podawanych leków.

Do badania włączono 143 chorych, przy czym pełen okres leczenia ukończyło 114 (79,7%) pacjentów. Najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia były ciężkie działania niepożądane, które wystąpiły u 18 (12,6%) chorych łącznie w obu grupach. Dodatkowo zarejestrowano 11 przypadków wycofania zgody na dalszy udział w badaniu. Populację ITT stanowili chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków.

Badanie charakteryzowało się umiarkowaną jakością – z uwagi na brak zaślepienia zostało ocenione na 3 punkty w skali Jadad.

W publikacji *Scotto 2008* podkreślono brak związku z jakąkolwiek organizacją lub firmą sponsorującą, jak również całkowitą niezależność autorów badania.

4.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

Do badania *Scotto 2008* włączano dorosłych pacjentów z wyrównanym przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, którzy nie wykazywali odpowiedzi na wcześniejsze ≥ 3 -miesięczne leczenie standardowym interferonem podawanym 3 \times w tygodniu w dawce 6 milionów standardowych jednostek (MU) w skojarzeniu z rybawiryną w dziennej dawce wynoszącej 10,6 mg/kg masy ciała. W kryteriach włączania wymagano również, aby aktywność ALT w osoczu wynosiła powyżej 2 \times GGN w trakcie ≥ 3 pomiarów przeprowadzonych w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem, wykonania biopsji potwierdzającej obecność przewlekłego zapalenia wątroby zgodnie z punktowym systemem oceny aktywności zapalnej Knodell w ciągu roku przed włączeniem oraz badania USG wykluczającego obecność raka wątrobowokomórkowego odpowiednio w ciągu roku przed włączeniem do badania i 3 miesięcy przed rozpoczęciem skryningu. Ponadto kwalifikowano tych chorych, którzy odznaczali się wykrywalnym stężeniem RNA HCV w ilościowym teście PCR czasu rzeczywistego o czułości < 100 IU/ml, oraz którzy przez pół roku przed włączeniem do próby nie przyjmowali żadnego przeciwwirusowego lub immunosupresyjnego leczenia. Autorzy badania określili ponadto szereg kryteriów dotyczących parametrów hematologicznych. Jednym z takich czynników warunkujących udział w badaniu było stężenie hemoglobiny wynoszące ≥ 13 g/dl u kobiet i ≥ 12 g/dl w przypadku mężczyzn. Określono również kryteria w stosunku do liczby neutrofilów i leukocytów, których liczba musiała wynosić odpowiednio $\geq 1800/\text{mm}^3$ i $\geq 4000/\text{mm}^3$. Ponadto włączano chorych z liczbą płytek krwi wynoszącą $\geq 100000/\text{mm}^3$ oraz stężeniem α -fetoproteiny < 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Wymagano także stosowania powszechnie akceptowalnych metod antykoncepcji, a dodatkowo kobiety musiały uzyskać ujemny wynik testu ciążowego. Nie włączano kobiet karmiących.

Natomiast stwierdzenie choroby wątroby o innej przyczynie (zakażenie HBV, choroba Wilsona, niedobór α -1-antytrypsyny, hemochromatoza, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym, jatrogennym i zespół dysmetaboliczny, z ang. *dysmetabolic forms*) było czynnikiem wykluczającym z udziału w badaniu. Wykluczano również chorych z historią niewyrównanej choroby wątroby, którą stwierdzano w przypadku wystąpienia wodobrzusza, krwawienia z żyłaków przełyku lub encefalopatii. Nie kwalifikowano także chorych zakażonych wirusem HIV lub nadużywających narkotyków. Wykluczenie następowało dodatkowo w momencie stwierdzenia poważnych zaburzeń klinicznych, takich

jak padaczka lub ciężka depresja i/lub z powodu zaburzeń w funkcjonowaniu społecznym (z ang. *social conditions*).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do badania *Scotto 2008*.

Tabela 195. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania z randomizacją w zależności od grupy terapeutycznej; populacja chorych po niepowodzeniu leczenia interferonem i rybawiryngą; badanie Scotta 2008.

Badanie	Grupa	Liczba chorych (ITT)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała [kg]	Liczba mężczyzn (%)	Średnie stężenie RNA HCV (SD) [IU/ml]	Liczba chorych z marskością wątroby n (%)	Średni wynik w skali Knodell [#] (SD)	Genotyp HCV, n (%) ^{^,5}
Scotto 2008	P-2aR48	71	45,86 (9,33)	80,7	42 (59%*)	$2,4 \times 10^6$ (5×10^6)	13 (18%*)	10 (4)	1: 45 (63%*) 2: 6 (8%*) 3: 8 (11%*) 4: 12 (17%*)
	P-2bR48	72	47,82 (9,61)	78,9	40 (56%*)	$2,1 \times 10^6$ (3×10^6)	13 (18%*)	9 (1)	1: 47 (65%*) 2: 5 (7%*) 3: 9 (13%*) 4: 11 (15%*)
	Łącznie	143	47,6	bd.	82 (57%*)	bd.	26 (18%*)	bd.	1: 92 (64%*) 2: 11 (8%*) 3: 17 (12%*) 4: 23 (16%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] do badania włączano chorych z różnymi genotypami wirusa HCV; w niniejszym raporcie uwzględniono dane dla populacji chorych zakażonych HCV-1;

[#] stosowano w celu oceny aktywności zapalenia wątroby;

⁵ genotyp oznaczano za pomocą testu Inno-Lipa HCV II kit (Immunogenetics);

bd. brak danych.

W badaniu *Scotto 2008* podano informację, że wyjściowe charakterystyki pacjentów w obu grupach były zbliżone.

Ponad połowę (57%) analizowanej populacji stanowili mężczyźni. Natomiast średni wiek badanych w poszczególnych grupach był zbliżony i wynosił średnio ponad 47 lat. Również masa ciała była zbliżona i w poszczególnych grupach terapeutycznych i wyniosła około 80 kg.

Chorzy przypisani do grupy P-2aR48 charakteryzowali się wyjściowym stężeniem RNA HCV wynoszącym średnio $2,4 \times 10^6$ (SD: 5×10^6) IU/ml, podczas gdy w grupie z peg-IFN $\alpha 2$ -b stężenie RNA wirusa było równe $2,1 \times 10^6$ (SD: 3×10^6) IU/ml.

Do badania włączono pacjentów bez względu na genotyp HCV (1, 2, 3 lub 4). Najczęściej stwierdzano genotyp 1, występujący u 92 (64%) chorych, a następnie genotyp 4, odnotowany u 23 (16%) chorych. Natomiast odsetek zakażonych HCV-2 i HCV-3 wynosił w zależności od grupy 8-12%.

Marskość wątroby obecna była u prawie co piątego chorego (18%), a średni wynik punktacji w skali Knodell (oceniającej aktywność zapalenia wątroby) w obu grupach był podobny i wynosił około 10 punktów.

4.1.3 Opis ocenianej interwencji

Analizowaną interwencję stanowił pegylowany interferon, w jednej grupie podawano peg-IFN α -2a w dawce 180 μ g raz w tygodniu, a w drugiej peg-IFN α -2b w dawce uzależnionej od masy ciała chorego (wynoszącej 1,5 μ g na kilogram masy ciała tygodniowo). Oba leki administrowano za pomocą iniekcji podskórnej. Podawano je w skojarzeniu z rybawiryną w dziennej dawce wynoszącej 15 mg/kg masy ciała przez 48 tygodni.

Szczegółowe informacje na temat schematów terapeutycznych realizowanych w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 196. Szczegółowy opis interwencji w badaniu włączonym do oceny efektywności klinicznej peg-IFN; populacja chorych po niepowodzeniu leczenia interferonem i rybawiryną; badanie Scotto 2008.

Badanie	Liczba grup	Interwencja	Komparator
Scotto 2008	2	<p>P-2aR48: peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 15 mg/kg 1 \times dziennie [48 tygodni]</p>	<p>P-2bR48: peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg m.c. 1 \times w tygodniu + rybawiryna 15 mg/kg 1 \times dziennie [48 tygodni]</p>

W badaniu Scotto 2008 długość okresu leczenia w obu grupach była modyfikowana w zależności od odpowiedzi wirusologicznej. W przypadku odnotowania wiremii po 12 tygodniach leczenia, ale z równoczesnym zmniejszeniem stężenia RNA HCV względem wartości początkowej o $\geq 2 \log_{10}$, terapię kontynuowano przez kolejne 12 tygodni i przerywano, gdy po upływie tego czasu (tj. w 24. tygodniu) wiremia była nadal obecna. Natomiast chorych, u których w tym punkcie czasowym nie odnotowano obecności RNA HCV, leczono do 48. tygodnia.

Ponadto wiadomo, że działania niepożądane o ostrym przebiegu kontrolowano za pomocą redukcji dawek leków, przy czym dozwolone było ich zwiększenie po uzyskaniu poprawy klinicznych i/lub laboratoryjnych parametrów.

4.1.4 Skuteczność kliniczna – badania RCT

Główną miarą skuteczności klinicznej był odsetek chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, z ang. *sustained virologic response*), zdefiniowana jako niewykrywalne stężenie RNA HCV

przez 24 tygodnie po zakończeniu leczenia. Dodatkowym punktem końcowym badania *Scotto 2008* był odsetek chorych uzyskujących trwałą odpowiedź biochemiczną (prawidłowa aktywność transaminazy po 24 tygodniach od zakończenia terapii).

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków. Ponadto autorzy opisywanego badania podali informację, że w celu porównania skuteczności dwóch interferonów wykonywano pomiar masy ciała chorych (z wykorzystaniem wskaźnika BMI), określano genotyp i stężenie RNA wirusa HCV, jak również przeprowadzano histologiczną ocenę stadium choroby. Osoczowe stężenie RNA wirusa mierzono na początku leczenia, a następnie co 3 miesiące w trakcie terapii i okresu obserwacji.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki dotyczące jedynie tych punktów końcowych, które były wykorzystywane w porównaniu pośrednim. Ponadto wykorzystano dane jedynie dla podgrupy pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1.

4.1.4.1 Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek chorych, u których wstąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR).

Tabela 197. Odsetek chorych z SVR; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; populacja chorych po niepowodzeniu leczenia interferonem i rybawiryngą; badanie *Scotto 2008*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>Scotto 2008</i> [§]	P-2aR48	8/45 (17,8%*)	P-2bR48	6/47 (12,8%*)	1,39 (0,54; 3,59); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] podano dane dla populacji chorych zakażonych HCV o genotypie 1;

NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych zakażonych HCV-1, którzy uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną był zbliżony w grupach P-2aR48 i P-2bR48, wynosił odpowiednio 17,8% i 12,8%. Obliczona korzyść względna była o 39% większa w grupie P-2aR48, ale nie osiągnęła progu znamienności statystycznej, RB = 1,39 (95% CI: 0,54; 3,59).

4.1.5 Bezpieczeństwo – badania RCT

W próbie *Scotto 2008* analizę bezpieczeństwa stosowania pegylowanych interferonów przeprowadzono w obrębie populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leków podawanych w poszczególnych grupach (populacja ITT).

Dla wszystkich chorych bez względu na genotyp wirusa HCV (1, 2, 3 lub 4), włączonych do powyższego badania, zaplanowano taki sam okres leczenia wynoszący 48 tygodni, po zakończeniu którego rozpoczynano 24-tygodniowy okres leczenia.

Oceniano częstość występowania działań niepożądanych, jak również czas ich trwania oraz stopień nasilenia. Zgodnie z wytycznymi WHO klasyfikowano je jako działania o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim nasileniu lub jako działania zagrażające życiu. W przypadku wystąpienia tych ostatnich przerywano leczenie a chorych kwalifikowano do okresu obserwacji.

Z uwagi na jednolity okres leczenia dla wszystkich pacjentów, w niniejszym opracowaniu w celu przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa stosowania peg-IFN uwzględniono wyniki przedstawione przez autorów próby *Scotto 2008*, pomimo sposobu ich przedstawienia (łącznie dla wszystkich genotypów). Jednakże wykorzystywano jedynie dane na temat punktów końcowych wykorzystanych w porównaniu pośrednim.

4.1.5.1 Zakończenie leczenia z powodu ciężkich działań niepożądanych

U chorych włączonych do próby *Scotto 2008* obserwowano obecność ciężkich działań niepożądanych (AE, z ang. *adverse events*), które były przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat liczby i odsetka chorych, którzy zakończyli leczenie z tego powodu.

Tabela 198. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu ciężkich działań niepożądanych; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; populacja chorych po niepowodzeniu leczenia interferonem i rybawiryną; badanie *Scotto 2008*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>Scotto 2008</i> [^]	P-2aR48	10/71 (14,1%*)	P-2bR48	8/72 (11,1%*)	1,27 (0,55; 2,96); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane dotyczą wszystkich chorych włączonych do populacji ITT, bez względu na genotyp wirusa HCV (1,2,3 lub 4);

NS nieistotne statystycznie.

Zakończenie leczenia z powodu ciężkich działań niepożądanych następowało porównywalnie często w grupie chorych otrzymujących peg-IFN α -2a w porównaniu z peg-IFN α -2b, odpowiednio u około 14% vs 11%. Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego obliczone dla porównania powyższych schematów leczenia jest nieistotne statystycznie. Autorzy próby *Scotto 2008* podali informację, że przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia były ciężkie zaburzenia psychiatryczne odnotowane u 4 pacjentów leczonych peg-IFN α -2a i 3 chorych przyjmujących peg-IFN α -2b, ból głowy obecny przez > 2 tygodnie u jednego chorego w każdej z grup oraz znacząca utrata masy ciała > 15% (odpo-

wiednio u 5 i 3 chorych). Dodatkowo w grupie z peg-IFN α -2b odnotowano jeden przypadek zakończenia leczenia z powodu gorączki utrzymującej się przez > 2 tygodnie.

4.1.5.2 Zaburzenia hematologiczne

4.1.5.2.1 Niedokrwistość

Niedokrwistość zdefiniowano jako stężenie hemoglobiny < 10 g/dl. Dane na temat częstości występowania tego działania niepożądanego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 199. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; populacja chorych po niepowodzeniu leczenia interferonem i rybawiryngą; badanie Scotto 2008.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Scotto 2008 [^]	P-2aR48	9/71 (12,7%*)	P-2bR48	10/72 (13,9%*)	0,91 (0,40; 2,06); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane dotyczą wszystkich chorych włączonych do populacji ITT, bez względu na genotyp wirusa HCV (1,2,3 lub 4);

NS nieistotne statystycznie.

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia niedokrwistości u chorych otrzymujących leczenie według schematu stosowanego w grupie P-2aR48 w stosunku do schematu realizowanego w grupie P-2bR48. Opisywane działanie niepożądane wystąpiło u około 13-14% chorych, niezależnie od rodzaju otrzymywanego peg-IFN.

4.2 Opis komparatora – Victrelis® (boceprewir)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 30 sierpnia 2012 roku (*ChPL Victrelis 2012*).

4.2.1 Zagadnienia rejestracyjne

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

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/11/704/001, EU/1/11/704/002.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 18 lipca 2011 r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 28 sierpień 2012 r.

4.2.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, inhibitory proteazy.

4.2.3 Kod ATC

J05AE12.

4.2.4 Dostępne preparaty

Victrelis 200 mg, kapsułki twarde.

4.2.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Boceprewir jest inhibitorem proteazy HCV NS3. Boceprewir kowalencyjnie, ale odwracalnie wiąże się z seryną Ser139 w miejscu aktywnym NS3 proteazy, poprzez alfa-ketoamid hamuje replikację wirusa w komórkach gospodarza zainfekowanych HCV.

Aktywność przeciwwirusowa w hodowli komórkowej

Aktywność przeciwwirusową boceprewiru oceniano w teście biochemicznym dla słabo wiążących inhibitorów proteazy NS3 oraz w systemie namnażania HCV należących do genotypu 1a i 1b. Wartości IC50 oraz IC90 dla boceprewiru wobec różnych replikonów genotypu 1b wynosiły odpowiednio od 200 do 600 nM oraz od 400 do 900 nM w 72-godzinnym komórkowym teście aktywności. Utrata re-

plikonu RNA wydaje się być pierwszorzędowa w odniesieniu do czasu leczenia. Leczenie dawką IC90 przez 72 godziny prowadziło do spadku w namnożeniu RNA o 1 punkt w skali logarytmicznej. Długotrwała ekspozycja prowadziła do spadku poziomu RNA o 2 punkty w skali logarytmicznej w 15 dniu. W replikonie genotypu 1a wartości IC50 i IC90 dla boceprewiru wyniosły odpowiednio 900 nM i 1400 nM.

Ocena różnych kombinacji boceprewiru oraz interferonu alfa-2b, powodujących 90% zahamowanie namnażania RNA wykazała działanie addytywne; nie stwierdzono żadnych dowodów na działanie synergiczne lub antagonistyczne.

Oporność

Oporność na boceprewir charakteryzowano w testach biochemicznych i replikacji. W testach replikacji siła działania boceprewiru ulegała zmniejszeniu (2-16 krotnie) przez następujące warianty podmian aminokwasowych w miejscach odpowiedzialnych za oporność (resistant-associated amino acid variants, RAV): V36M, T54A, R155K, A156S oraz V170A. Utratę siły działania (> 50-krotną) obserwowano w przypadku wariantu podmian aminokwasowych w miejscach odpowiedzialnych za oporność: A156T. Należy zwrócić uwagę, że replikony posiadające podmianę aminokwasową A156T są mniej użyteczne niż replikony posiadające inne warianty podmian aminokwasowych. Podobne wyniki uzyskano w badaniach enzymatycznych NS3 in vitro dotyczących boceprewiru, w których stwierdzono osłabienie siły działania (2 do 17-krotne) przez RAV: V36M, T54A, T54S, V55A, R155K, A156S i V170A. Obserwowano > 50-krotną utratę siły działania związaną z wariantem A156T. Krotność zwiększenia oporności w przypadku podwójnych RAV była w przybliżeniu równa sumie oporności indywidualnych RAV.

W metaanalizie danych pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, przyjmujących peginterferon alfa-2b oraz rybawirynę przez cztery tygodnie, a następnie produkt leczniczy Victrelis 800 mg trzy razy na dobę w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną w dwóch badaniach klinicznych III fazy, RAV po rozpoczęciu leczenia stwierdzono u 15% wszystkich pacjentów. Wśród pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Victrelis, których próbki analizowano a którzy nie osiągnęli trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), u 53% wykryto RAV po rozpoczęciu leczenia.

Najczęściej (> 25% badanych) wykrywalnymi wariantami związanymi z opornością (RAV) u tych badanych były substytucje aminokwasów V36M (61%) i R155K (68%) u pacjentów z zakażeniem wirusem o

genotypie 1a oraz T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) i V170A (32%) u pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1b.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Victrelis odpowiedź na interferon (definiowana jako spadek wirerii o $\geq 1 \log_{10}$ w 4. tygodniu leczenia) była związana z wykryciem mniejszej liczby RAV, zaś u 6% z tych pacjentów liczba RAV była porównywalna z 41% pacjentów, u których wirurgia zmniejszyła się o $< 1 \log_{10}$ w 4. tygodniu leczenia (słaba odpowiedź na interferon).

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Victrelis, u których nie uzyskano trwałej odpowiedzi wirusologicznej oraz których próbki krwi po rozpoczęciu leczenia analizowano w kierunku RAV, odpowiedź na interferon była związana z wykryciem mniejszej ilości RAV, zaś u 31% tych pacjentów, u których występowały RAV po rozpoczęciu leczenia w porównaniu do 68% pacjentów ze zmniejszeniem wirerii o $< 1 \log_{10}$ w 4. tygodniu leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia RAV wykryto u 7% pacjentów (stosując metodę sekwencjonowania populacji). Występowanie RAV przed rozpoczęciem leczenia ogólnie nie wpływało w wyraźny sposób na odpowiedź na leczenie schematem: Victrelis + peginterferon alfa-2b + rybawiryna.

Niemniej w grupie pacjentów słabo reagujących na interferon podczas 4-tygodniowego okresu wstępnego leczenia schematem peginterferon alfa-2b + rybawiryna, stwierdzano obniżoną skuteczność produktu leczniczego Victrelis u osób z wariantami V36M, T54A, T54S, V55A lub R155K wykrytymi przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci, u których wykryto te warianty przed rozpoczęciem leczenia i u których stwierdzono obniżoną odpowiedź na leczenie w schemacie peginterferon alfa-2b + rybawiryna, stanowili ok. 1% ogólnej liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Victrelis.

W analizie danych z trwającego, długotrwałego badania obserwacyjnego pacjentów uczestniczących w badaniach fazy III, którzy nie osiągnęli SVR, oceniano czas utrzymywania się RAV. W okresie 6-14 miesięcy po leczeniu u większości pacjentów (68%–94%) RAV były niewykrywalne metodą sekwencjonowania w populacji.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym boceprewir był wchłaniany w czasie, którego mediana T_{max} wynosiła 2 godziny. Parametry AUC, C_{max} oraz C_{min} w stanie nasycenia zwiększały się w sposób mniejszy niż proporcjonalny do dawki, a indywidualne ekspozycje pokrywały się w znaczącym stopniu dla dawki 800 mg oraz 1200 mg, wskazując na malejące wchłanianie po większych dawkach. Kumulacja produktu lecz-

niczego jest minimalna, a stan nasycenia osiągnięty jest w przybliżeniu po 1 dniu dawkowania trzy razy na dobę.

U zdrowych pacjentów, którzy otrzymali tylko dawkę 800 mg trzy razy na dobę, ekspozycja na boceprewir charakteryzowała się następującymi parametrami: AUC(τ) 6147 ng·godz/ml, C_{max} 1913 ng/ml oraz C_{min} 90 ng/ml. Parametry farmakokinetyczne pomiędzy pacjentami zdrowymi a pacjentami zakażonymi wirusem HCV były porównywalne.

Biodostępność bezwzględna produktu leczniczego Victrelis nie była badana.

Wpływ jedzenia na wchłanianie po podaniu doustnym

Produkt leczniczy Victrelis należy przyjmować z jedzeniem. Jedzenie zwiększa ekspozycję na boceprewir o 60% dla dawki 800 mg podawanej trzy razy na dobę w przypadku przyjmowania produktu leczniczego z jedzeniem w porównaniu do przyjmowania produktu leczniczego na czczo. Biodostępność boceprewiru nie zależy od rodzaju posiłku (np. posiłku wysokotłuszczowego w porównaniu do niskotłuszczowego), ani od przyjmowania produktu leczniczego 5 minut przed posiłkiem, podczas posiłku lub bezpośrednio po zakończeniu posiłku.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (V_d/F) boceprewiru w stanie nasycenia wynosi około 772 l. Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Victrelis 800 mg wiąże się on z białkami osocza u ludzi w około 75%. Boceprewir jest podawany w postaci mniej więcej równej mieszaniny dwóch diastereomerów, które w osoczu szybko przekształcają się jeden w drugi. W stanie stacjonarnym stosunek ekspozycji ustrojowej na dwa diastereomery wynosi około 2:1, przy czym przeważający diastereomer jest farmakologicznie aktywny.

Biotransformacja

Badania in vitro wskazują, że boceprewir jest metabolizowany głównie poprzez szlak, w którym pośredniczy aldoketoreduktaza (AKR), do zredukowanych metabolitów ketonowych, nieaktywnych przeciwko HCV. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 800 mg 14C-boceprewiru, do najliczniejszych krążących metabolitów należała mieszanina diastereomerowa zredukowanych metabolitów ketonowych ze średnią ekspozycją około 4-krotnie większą niż ekspozycja boceprewiru. Boceprewir poddawany jest również, w mniejszym stopniu, metabolizmowi oksydacyjnemu, w którym pośredniczy CYP3A4/5.

Wydalanie

Boceprewir jest wydalany ze średnim okresem półtrwania osoczowego ($t_{1/2}$) około 3,4 godziny. Średni klirens całkowity (CL/F) boceprewiru wynosi około 161 l/godz. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 800 mg ¹⁴C-boceprewiru, około 79% i 9% dawki było wydalone odpowiednio z kałem i moczem, zaś około 8% i 3% podanej radioaktywności było wydalone jako boceprewir z kałem i moczem. Dane wskazują, że boceprewir jest wydalany głównie przez wątrobę.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

W badaniu z udziałem pacjentów o różnym stopniu stabilnej, przewlekłej niewydolności wątroby (łagodnej, umiarkowanej oraz ciężkiej) nie stwierdzono klinicznie znamiennych różnic pod względem parametrów farmakokinetycznych i nie zaleca się dostosowania dawki. Produkt leczniczy Victrelis, w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, jest przeciwwskazany u pacjentów z marskością wątroby, Child-Pugh > 6 (grupa B oraz C).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Nie obserwowano żadnych klinicznie znamiennych różnic pod względem parametrów farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami ze schyłkową niewydolnością nerek a pacjentami zdrowymi. Boceprewir nie jest eliminowany drogą dializy. Dostosowanie dawki nie jest konieczne w tej grupie pacjentów oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, bez względu na stopień zaburzenia czynności.

Płeć

W badaniach fazy III nie obserwowano żadnych różnic pod względem farmakokinetycznym związanych z płcią u pacjentów dorosłych.

Rasa

Analiza farmakokinetyki populacyjnej produktu leczniczego Victrelis wykazała, że rasa nie ma wyraźnego wpływu na ekspozycję na lek.

Wiek

Analiza farmakokinetyki populacyjnej produktu leczniczego Victrelis wykazała, że wiek nie ma wyraźnego wpływu na ekspozycję na lek.

4.2.6 Wskazania

Victrelis jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (CHC), wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, u pacjentów dorosłych ze skompensowaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

4.2.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie Leczenie produktem leczniczym Victrelis powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Victrelis musi być podawany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Victrelis należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny (PR).

Zalecana dawka produktu leczniczego Victrelis wynosi 800 mg, podawany doustnie trzy razy na dobę (TID) z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską). Maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Victrelis wynosi 2400 mg. W przypadku przyjmowania produktu leczniczego bez posiłku można spodziewać się zmniejszenia skuteczności końcowej w wyniku suboptymalnej ekspozycji ustrojowej.

Pacjenci bez marskości wątroby, wcześniej nieleczeni lub u których wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem

Podane poniżej zalecenia dotyczące dawkowania różnią się w niektórych podgrupach pacjentów od schematów dawkowania ocenianych w badaniach 3. fazy.

Tabela 200. Czas trwania leczenia na podstawie terapii zależnej od odpowiedzi (RGT, z ang. Response-Guided Therapy) u pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych lub u których wcześniejsze leczenie interferonem i rybawiryną zakończyło się niepowodzeniem.

Grupa chorych	Ocena (wyniki oznaczenia HCV RNA†)		Działanie
	w 8. tygodniu leczenia	w 24. tygodniu leczenia	
Pacjenci wcześniej nieleczeni	Niewykrywalne	Niewykrywalne	<p>Czas trwania leczenia = 28 tygodni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiry-ny przez 4 tygodnie, a następnie 2. Kontynuacja leczenia wszystkimi trzema produktami leczniczymi (peginterferon alfa i rybawiryna [PR] + Victrelis) i zakończenie w 28. tygodniu leczenia (28 TL).
	Wykrywalne	Niewykrywalne	<p>Czas trwania leczenia = 48 tygodni‡</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiry-ny przez 4 tygodnie, a następnie 2. Kontynuacja leczenia wszystkimi trzema produktami leczniczymi (PR + Victrelis) i zakończenie w 36 TL, a następnie 3. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiry-ny i zakończenie w 48 TL.
Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się	Niewykrywalne	Niewykrywalne	<p>Czas trwania leczenia = 48 tygodni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiry-ny przez 4 tygodnie, a następnie 2. Kontynuacja leczenia wszystkimi trzema produktami leczniczymi (PR +Victrelis) i zakończenie w 36 TL, a następnie 3. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiry-ny i zakończenie w 48 TL.
	Wykrywalne	Niewykrywalne	

† W badaniach klinicznych stężenie HCV RNA w osoczu oznaczano za pomocą analizy Roche COBAS TaqMan 2,0 z granicą wykrywalności wynoszącą 9,3 j.m./ml i limitem kwantyfikacji rzędu 25 j.m./ml;

‡ Powyższy schemat leczenia oceniano jedynie u wcześniej leczonych pacjentów, wykazujących późną odpowiedź na leczenie.

Zasady przerwania leczenia

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

Jeśli w 24. tygodniu leczenia u pacjenta potwierdzono wykrywalny pomiar HCV RNA należy w 24. tygodniu przerwać stosowanie trzylekowego schematu leczenia.

Wszyscy pacjenci z marskością wątroby i pacjenci niereagujący na leczenie (*null responders*)

Zalecany czas trwania leczenia wynosi 48 tygodni: 4 tygodnie terapii dwulekowej w schemacie peginterferon alfa+ rybawiryna, a następnie 44 tygodnie terapii trójlekowej w schemacie peginterferon alfa + rybawiryna + Victrelis.

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

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia przez pacjenta dawki produktu leczniczego, jeśli do następnej dawki pozostało mniej niż 2 godziny, należy opuścić pominiętą dawkę.

W przypadku pominięcia przez pacjenta dawki produktu leczniczego, jeśli do następnej dawki pozostało 2 godziny lub więcej, należy przyjąć pominiętą dawkę z posiłkiem, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Zmniejszanie dawki

Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Victrelis nie jest zalecane.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji niepożądaney, potencjalnie związanej z przyjmowaniem peginterferonu alfa i (lub) rybawiryny, należy zmniejszyć dawkę peginterferonu alfa i (lub) rybawiryny. Dodatkowe informacje o sposobie zmniejszania dawki i (lub) przerywaniu leczenia peginterferonem alfa i (lub) rybawiryną znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i (lub) rybawiryny. Produktu leczniczego Victrelis nie wolno podawać bez peginterferonu alfa oraz rybawiryny.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki produktu leczniczego Victrelis nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, bez względu na stopień niewydolności.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki produktu leczniczego Victrelis nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Victrelis u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne produktu leczniczego Victrelis nie objęły wystarczająco dużej liczby osób w wieku 65 lat i powyżej, w celu określenia, czy reakcje na produkt leczniczy różnią się od reakcji u młodszych pacjentów. Dotychczasowe doświadczenie kliniczne nie wskazuje na różnice pod względem odpowiedzi pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku a pacjentami młodszymi.

Sposób podawania

Aby wyjąć twardą kapsułkę z blistra, należy oderwać folię ochronną. Produkt leczniczy Victrelis należy przyjmować doustnie z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską).

4.2.8 Przeciwwskazania

Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest przeciwwskazany:

- U pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.
- U pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby.
- W przypadku jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi, których metabolizm w wysokim stopniu zależy od CYP3A4/5 oraz których podwyższone stężenia osoczowe są związane z ciężkimi lub zagrażającymi życiu zdarzeniami, np. doustnie podawany midazolam i triazolam, beprydyl, pimozyd, lumefantryna, halofantryna, inhibitory kinazy tyrozynowej oraz pochodne sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina).
- W przypadku ciąży.

Dodatkowe informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny..

4.2.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedokrwistość

W związku z leczeniem peginterferonem alfa i rybawiryną opisywano przypadki wystąpienia niedokrwistości w okresie do 4. tygodnia leczenia. Dodanie produktu leczniczego Victrelis do peginterferonu alfa oraz rybawiryny wiąże się z dodatkowym zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o około 1 g/dl w okresie do 8. tygodnia leczenia w porównaniu z optymalnym leczeniem podstawowym. Przed rozpoczęciem leczenia oraz w 4. i 8. tygodniu leczenia należy wykonać badanie morfologii krwi, a następnie – w razie potrzeby klinicznej. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny wynosi < 10 g/dl (lub $< 6,2$ mmol/l), leczenie niedokrwistości może być uzasadnione.

Informacje dotyczące zmniejszania dawki i (lub) przerwania leczenia lub odstawienia rybawiryny, znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny.

Neutropenia

Włączenie produktu leczniczego Victrelis do leczenia w schemacie: peginterferon alfa-2b i rybawiryna, wiązało się ze wzrostem częstości występowania neutropenii oraz neutropenii stopnia 3.-4. w porównaniu z leczeniem w schemacie: peginterferon alfa-2b i rybawiryna.

Częstość występowania ciężkich, a nawet zagrażających życiu zakażeń jest większa u pacjentów z grup przyjmujących produkt leczniczy Victrelis niż u osób z grupy kontrolnej. Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia należy u pacjenta oznaczyć liczbę neutrofilów i regularnie powtarzać to badanie w trakcie terapii. Zaleca się szybką ocenę i leczenie zakażeń.

Leczenie skojarzone z zastosowaniem peginterferonu alfa-2a w porównaniu z peginterferonem alfa-2b

W porównaniu z leczeniem skojarzonym w schemacie: Victrelis, peginterferon alfa-2b i rybawiryna, leczenie skojarzone produktem leczniczym Victrelis z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną wiązało się z większą częstością neutropenii (w tym neutropenii stopnia 4.) i zwiększoną podatnością na infekcje.

Informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego peginterferonu alfa.

Leki zawierające drospirenon

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących leki zawierające drospirenon z chorobami predysponującymi do hiperkaliemii lub u pacjentów przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas. Należy rozważyć stosowanie alternatywnych produktów antykoncepcyjnych.

Stosowanie u osób wcześniej niereagujących na leczenie

Wyniki retrospektywnej analizy oceniającej wpływ zmiany schematu leczenia podejmowanej na podstawie porównania odpowiedzi wirusologicznej po 4 tygodniach leczenia (z zastosowaniem peginterferonu alfa/rybawiryny w tym czasie) i przed rozpoczęciem leczenia wykazują, że u osób niereagujących na leczenie dołączenie produktu leczniczego Victrelis do schematu leczenia dwulekowego może przynieść pewne korzyści. Wspomniana analiza retrospektywna nie pozwala jednak na rzetelny ilościowy opis tych zależności. Ponadto nie ustalono jeszcze zasad optymalnego postępowania w przypadku osób niereagujących na leczenie. W przyszłości leczenie takich pacjentów może wymagać stosowania kombinacji leków antywirusowych.

Monoterapia inhibitorami proteazy HCV

Na podstawie wyników badań klinicznych, produktu leczniczego Victrelis nie wolno używać w monoterapii ze względu na wysokie prawdopodobieństwo występowania zwiększonej oporności w przypadku braku leczenia skojarzonego przeciwko HCV.

Nie wiadomo, jaki wpływ będzie miało leczenie produktem leczniczym Victrelis na działanie podawanych w późniejszym okresie inhibitorów proteazy HCV, w tym na ponowne leczenie produktem leczniczym Victrelis.

Stosowanie u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HIV

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotypu 1 u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) oraz HCV. Aktualnie trwają badania kliniczne, w których uczestniczą pacjenci stosujący skojarzoną terapię antyretrowirusową (w tym leczenie skojarzone z inhibitorami proteazy HIV), które dostarczą danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów, a także umożliwią określenie istotności klinicznej interakcji farmakokinetycznych boceprewiru z lekami antyretrowirusowymi.

Stosowanie u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HBV

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotypu 1 u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusowym zapaleniem wątroby typu B (HBV) oraz HCV.

Stosowanie u pacjentów po przeszczepie narządowym

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotypu 1 u biorców przeszczepu wątroby lub innych narządów.

Stosowanie u pacjentów zakażonych HCV o genotypie innym niż 1

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C należącym do genotypu innego niż genotyp 1.

Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie inhibitorem proteazy HCV zakończyło się niepowodzeniem

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C należącym do genotypu innego niż genotyp 1 u pacjentów, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia produktem leczniczym Victrelis lub innymi inhibitorami proteazy HCV.

Silne induktory CYP3A4

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Victrelis z silnymi induktorami CYP3A4 (ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina).

Stosowanie u pacjentów z rzadko występującymi chorobami wrodzonymi

Victrelis zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Działanie proarytmiczne

Na podstawie dostępnych danych należy zalecać ostrożność w stosowaniu produktu leczniczego u pacjentów obciążonych ryzykiem wydłużenia odstępu QT (wrodzony długi odstępu QT, hipokaliemia)..

4.2.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Victrelis w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferonem alfa jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

Nie obserwowano wpływu na rozwój płodów u szczurów i królików. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Victrelis u kobiet w ciąży.

Ze względu na leczenie skojarzone peginterferonem alfa i rybawiryną należy przedsięwziąć szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę pacjentki lub partnerki pacjenta. Dlatego pacjentki mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu.

Dodatkowe informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny oraz peginterferonu alfa.

Karmienie piersią

Boceprewir i (lub) jego metabolity przenikają do mleka u samic szczurów. Nie wiadomo, czy boceprewir przenika do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt.

Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu/wstrzymaniu leczenia produktem leczniczym Victrelis, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Victrelis na płodność u ludzi. Obserwowano wpływ na płodność i komórki Sertoliego u szczurów, ale nie u myszy i małp. Na podstawie danych klinicznych (analiza nasienia oraz stężeń inhibiny B – [glikoproteina wytwarzana w komórkach Sertoliego – wykorzystywana jako zastępczy marker funkcji jąder]) nie stwierdzono dowodów wskazujących na zmianę funkcji jąder. Dostępne dane farmakodynamiczne/toksykologiczne u zwierząt wskazują na wpływ boceprewiru i (lub) jego metabolitów na płodność, który u samic był odwracalny.

4.2.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Victrelis jest silnym inhibitorem CYP3A4/5. W przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Victrelis leków metabolizowanych głównie przy udziale CYP3A4/5, może występować ich zwiększona ekspozycja, co może zwiększyć lub wydłużyć ich działanie terapeutyczne lub działania niepożądane (patrz Tabela 2). Victrelis nie hamuje ani nie indukuje aktywności innych enzymów układu CYP450.

Wykazano, że w warunkach in vitro boceprewir jest substratem P-gp oraz białka oporności raka piersi (BCRP). Inhibitory tych transporterów mogą spowodować podwyższenie stężenia boceprewiru; nie są znane konsekwencje kliniczne tych interakcji.

Victrelis jest częściowo metabolizowany przy udziale CYP3A4/5. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Victrelis z lekami indukującymi lub hamującymi CYP3A4/5 może zwiększać lub zmniejszać ekspozycję na Victrelis.

Victrelis, w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, jest przeciwwskazany w przypadku jednoczesnego podawania z lekami, których klirens w dużym stopniu zależy od CYP3A4/5 oraz w przypadku których podwyższone stężenia w osoczu są związane z ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu zdarzeniami, np. doustnie podawany midazolam i triazolam, bepridil, pimozyd, lumefantryna, halofantryna, inhibitory kinazy tyrozynowej oraz pochodne sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina).

Boceprewir jest metabolizowany przede wszystkim przez aldoketoreduktazę (AKR). W badaniach interakcji leków z udziałem inhibitorów AKR (diflunisal, ibuprofen) nie stwierdzono klinicznie istotnego wzrostu ekspozycji na boceprewir. Produkt leczniczy Victrelis można stosować jednocześnie z inhibitorami AKR.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Victrelis oraz ryfampicyny lub leków przeciwdrgawkowych (takich jak fenytoina, fenobarbital lub karbamazepina) może istotnie obniżyć ekspozycję osocza na Victrelis. Nie ma danych dotyczących tych interakcji, w związku z czym nie zaleca się stosowania boceprewiru z tymi lekami.

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania leków wydłużających odstęp QT, takich jak amiodaron, chinidyna, metadon, pentamidyna i niektórych leków neuroleptycznych.

Tabela 201. Dane o interakcjach farmakokinetycznych boceprewiru.

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
Leki przeciwdepresyjne		
Escytalopram (escytalopram w pojedynczej dawce wynoszącej 10 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↔ 9% boceprewir C _{max} ↔ 2% escytalopram AUC ↓ 21% escytalopram C _{max} ↔ 19%	Stopień ekspozycji ustrojowej na escytalopram był nieznacznie zmniejszony w przypadku jego stosowania jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis. Nie przewiduje się konieczności dostosowania dawki escytalopramu, ale może zajść potrzeba modyfikacji dawki w zależności od efektu klinicznego.
Przeciwzakaźne		
Przeciwgrzybicze		
Ketokonazol (ketokonazol 400 mg dwa razy na dobę + Victrelis 400 mg w pojedynczej dawce)	boceprewir AUC ↑ 131% boceprewir C _{max} ↑ 41% boceprewir C _{min} N/A (zahamowanie aktywności CYP3A i (lub) zahamowanie aktywności P-gp)	Należy zachować ostrożność w przypadku podawania boceprewiru jednocześnie z ketokonazolem lub azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (ittrakonazolem, posakonazolem, worykonazolem).
Itrakonazol, posokonazol, worykonazol	Nie badano	
Przeciwiwirusowe		
Nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (NRTI)		
Tenofowir (tenofowir 300 mg na dobę + Victrelis 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↔ 8%** boceprewir C _{max} ↔ 5% boceprewir C _{min} ↔ 8% tenofowir AUC ↔ 5% tenofowir C _{max} ↑ 32%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Victrelis lub tenofowiru.
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)		
Efawirenz (efawirenz 600 mg na dobę + Victrelis 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↔ 19%** boceprewir C _{max} ↔ 8% boceprewir C _{min} ↓ 44% efawirenz AUC ↔ 20% efawirenz C _{max} ↔ 11% (indukowanie aktywności CYP3A – wpływ na boceprewir)	Minimalne stężenia produktu leczniczego Victrelis w przedziale dawkowania były obniżone w przypadku jednoczesnego podawania z efawirenzem. Kliniczne skutki tego obniżenia minimalnych stężeń produktu leczniczego Victrelis nie zostały bezpośrednio ocenione.
Inhibitor proteazy HIV		
Atazanawir/Rytonawir (atazanawir w dawce 300 mg/rytonawir 100 mg na dobę + Victrelis 400 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↔ 5% boceprewir C _{max} ↓ 7% boceprewir C _{min} ↔ 18% atazanawir AUC ↓ 35% atazanawir C _{max} ↓ 25%	Jednoczesne stosowanie atazanawiru/rytonawiru z boceprewirem doprowadziło do mniejszej ekspozycji na atazanawir, co może się wiązać z mniejszą skutecznością i utratą kon-

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
<p>Darunawir/Rytonawir (darunawir w dawce 600 mg/rytonawir w dawce 100 mg dwa razy na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p> <p>Lopynawir/Rytonawir (lopynawir w dawce 400 mg/rytonawir w dawce 100 mg dwa razy na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p> <p>Rytonawir (rytonawir w dawce 100 mg na dobę + Victrelis w dawce 400 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>atazanawir C_{min} ↓ 49%</p> <p>rytonawir AUC ↓ 36%</p> <p>rytonawir C_{max} ↓ 27%</p> <p>rytonawir C_{min} ↓ 45%</p> <p>boceprewir AUC ↓ 32%</p> <p>boceprewir C_{max} ↓ 25%</p> <p>boceprewir C_{min} ↓ 35%</p> <p>darunawir AUC ↓ 44%</p> <p>darunawir C_{max} ↓ 36%</p> <p>darunawir C_{min} ↓ 59%</p> <p>rytonawir AUC ↓ 27%</p> <p>rytonawir C_{max} ↔ 13%</p> <p>rytonawir C_{min} ↓ 45%</p> <p>boceprewir AUC ↓ 45%</p> <p>boceprewir C_{max} ↓ 50%</p> <p>boceprewir C_{min} ↓ 57%</p> <p>lopynawir AUC ↓ 34%</p> <p>lopynawir C_{max} ↓ 30%</p> <p>lopynawir C_{min} ↓ 43%</p> <p>rytonawir AUC ↓ 22%</p> <p>rytonawir C_{max} ↔ 12%</p> <p>rytonawir C_{min} ↓ 42%</p> <p>boceprewir AUC ↔ 19%</p> <p>boceprewir C_{max} ↓ 27%</p> <p>boceprewir C_{min} ↔ 4%</p> <p>(zahamowanie aktywności CYP3A)</p>	<p>troli nad zakażeniem wirusem HIV. Takie postępowanie można wziąć pod uwagę w indywidualnych przypadkach, jeśli zostanie uznane za konieczne, u pacjentów z supresją wirerii HIV i ze szczepem HIV bez podejrzewanej oporności na dany schemat leczenia zakażenia wirusem HIV. Konieczne jest dokładne monitorowanie parametrów klinicznych i laboratoryjnych.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania darunawiru/rytonawiru i produktu leczniczego Victrelis.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lopynawiru/rytonawiru i produktu leczniczego Victrelis.</p> <p>W przypadku podawania boceprewiru tylko z rytonawirem, stężenie boceprewiru ulega zmniejszeniu.</p>
Inhibitory integrazy		
Raltegrawir	Nie badano	Na podstawie danych teoretycznych można przypuszczać, że skojarzenie boceprewiru z raltegrawirem nie powinno spowodować żadnych istotnych klinicznie interakcji. Jednakże, do czasu uzyskania dodatkowych danych zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku stosowania tego połączenia leków.
Inhibitory reduktazy HMG CoA		
Atorwastatyna (atorwastatyna w pojedynczej dawce wynoszącej 40 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy	boceprewir AUC ↔ 5%	Zwiększenie ekspozycji ustrojowej na atorwastatynę w przypadku podawania jednocześnie z produktem leczni-

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
razy na dobę)	atorwastatyna AUC ↑ 130% atorwastatyna C _{max} ↑ 166% (zahamowanie aktywności CYP3A i OATPB1)	czyż Victrelis. Gdy konieczne jest skojarzenie tych produktów należy rozważyć podanie atorwastatyny w możliwie najniższej dawce początkowej i zwiększanie dawki do momentu uzyskania pożądanego efektu klinicznego z jednoczesną kontrolą bezpieczeństwa leczenia. U pacjentów przyjmujących aktualnie atorwastatynę należy rozważyć zmniejszenie dawki leku w przypadku włączenia produktu leczniczego Victrelis. Zaleca się dodatkową kontrolę stanu klinicznego, jeśli dobową dawkę atorwastatyny przekracza 40 mg.
Prawastatyna (prawastatyna w pojedynczej dawce wynoszącej 40 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↔ 6% boceprewir C _{max} ↔ 7% prawastatyna AUC ↑ 63% prawastatyna C _{max} ↑ 49% (zahamowanie aktywności OATPB1)	Zwiększenie ekspozycji ustrojowej na prawastatynę w przypadku jej podawania jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis. Leczenie prawastatyną w zalecanej dawce można rozpocząć w przypadku skojarzenia z produktem leczniczym Victrelis. Ścisłe monitorowanie stanu klinicznego jest uzasadnione.

Leki immunosupresyjne

Cyklosporyna (cyklosporyna w pojedynczej dawce wynoszącej 100 mg + Victrelis w pojedynczej dawce wynoszącej 800 mg) (cyklosporyna w pojedynczej dawce wynoszącej 100 mg + Victrelis w dawkach wielokrotnych wynoszących 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↔ 16% boceprewir C _{max} ↔ 8% cyklosporyna AUC ↑ 168% cyklosporyna C _{max} ↑ 101% (zahamowanie aktywności CYP3A – wpływ na cyklosporynę)	Należy przewidzieć możliwość dostosowania dawki cyklosporyny w przypadku podawania jej jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis i ściśle monitorować stężenie cyklosporyny we krwi oraz często przeprowadzać ocenę czynności nerek i ocenę pod kątem występowania działań niepożądanych związanych z cyklosporyną. W przypadku podawania produktu leczniczego Victrelis jednocześnie z takrolimusem konieczne jest istotne zmniejszenie dawki i wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami takrolimusu oraz ściśle monitorowanie stężenia takrolimusu we krwi i częste oceny czynności nerek oraz ocena pod kątem występowania działań niepożądanych związanych z takrolimusem.
Takrolimus (takrolimus w pojedynczej dawce wynoszącej 0,5 mg + Victrelis w pojedynczej dawce wynoszącej 800 mg) (takrolimus w pojedynczej dawce wynoszącej 0,5 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↔ bez zmian boceprewir C _{max} ↔ 3% takrolimus AUC ↑ 1610% takrolimus C _{max} ↑ 890% (zahamowanie aktywności CYP3A – wpływ na takrolimus)	W przypadku podawania produktu leczniczego Victrelis jednocześnie z substratami CYP3A4/5 o wąskim oknie terapeutycznym zaleca się moni-
Syrolimus	Nie badano (zahamowanie aktywności CYP3A)	

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
Narkotyczne leki przeciwbólowe		
Metadon	Nie badano (zahamowanie aktywności CYP3A)	<p>torowanie leczenia. U poszczególnych pacjentów po włączeniu lub odstawieniu produktu leczniczego Victrelis może być konieczne dodatkowe zwiększenie dawki metadonu w celu zapewnienia skutecznych klinicznie stężeń leku we krwi.</p> <p>W przypadku podawania produktu leczniczego Victrelis jednocześnie z substratami CYP3A4/5 o wąskim oknie terapeutycznym zaleca się monitorowanie leczenia. U poszczególnych pacjentów po włączeniu lub odstawieniu produktu leczniczego Victrelis może być konieczne dodatkowe zwiększenie dawki metadonu w celu zapewnienia skutecznych klinicznie stężeń leku we krwi.</p>
Doustne środki antykoncepcyjne		
Drospirenon/etynyloestradiol (drospirenon 3 mg na dobę + etynyloestradiol 0,02 mg na dobę + Victrelis 800 mg trzy razy na dobę)	<p>drospirenon AUC ↑ 99%</p> <p>drospirenon C_{max} ↑ 57%</p> <p>etynyloestradiol AUC ↓ 24%</p> <p>etynyloestradiol C_{max} ↔</p> <p>(drospirenon – hamowanie CYP3A4/5)</p>	<p>Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami predysponującymi do hiperkaliemii lub u pacjentów przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas. Należy rozważyć stosowanie alternatywnych produktów antykoncepcyjnych u tych pacjentów.</p>
Leki uspokajające		
Midazolam (podanie doustne) (4 mg pojedyncza dawka doustna + Victrelis 800 mg trzy razy na dobę)	<p>midazolam AUC ↑ 430%</p> <p>midazolam C_{max} ↑ 177%</p> <p>(hamowanie CYP3A4/5)</p>	<p>Skojarzone podawanie midazolamu i triazolamu w postaci doustnej z produktem leczniczym Victrelis jest przeciwwskazane.</p>
Triazolam (podanie doustne)	Interakcji nie badano (hamowanie CYP3A4/5)	<p>Należy prowadzić ściśle monitorowanie kliniczne w kierunku depresji oddechowej i (lub) długotrwałego działania uspokajającego podczas skojarzonego podawania produktu leczniczego Victrelis z dożylnymi benzodiazepinami (alprazolam, midazolam, triazolam).</p>
Alprazolam, midazolam, triazolam (podanie dożylne)	Interakcji nie badano (hamowanie CYP3A4/5)	<p>Należy rozważyć dostosowanie dawki benzodiazepin.</p>

* Interakcje produktu leczniczego Victrelis z innymi produktami leczniczymi (zmiana średniego szacowanego współczynnika produktu leczniczego Victrelis w skojarzeniu z jednocześnie podawanym lekiem/produkt leczniczy Victrelis w monoterapii): ↓ oznacza zmniejszenie średniego szacowanego współczynnika o > 20%; ↑ oznacza zwiększenie średniego szacowanego współczynnika o > 25%; brak działania (↔) oznacza zmniejszenie średniego szacowanego współczynnika o ≤ 20% lub zwiększenie średniego szacowanego współczynnika o ≤ 25%.

** 0-8 godzin.

4.2.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie skojarzone produktem leczniczym Victrelis, peginterferonem alfa oraz rybawiryną może u niektórych pacjentów wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że w związku z leczeniem opisywano zmęczenie, zawroty głowy, omdlenia, wahania ciśnienia krwi oraz niewyraźne widzenie.

4.2.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie żadna postać leku boceprewir nie jest refundowana ze środków publicznych.

4.2.14 Obecne reguły refundacji dotyczące leku Victrelis[®]

Obecnie żaden preparat leku boceprewir nie jest w Polsce objęty refundacją ze środków publicznych.

4.3 Opis komparatora – Pegasys®(peginterferon alfa 2a)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 19 grudnia 2011 roku (*ChPL Pegasys 2011*).

4.3.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania.

Numer pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/02/221/001, EU/1/02/221/002

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 20.06.2002/20.06.2007r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 19.12.2011 r.

4.3.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Lek immunostymulujący/cytokina.

4.3.3 Kod ATC

L03A B11.

4.3.4 Dostępne preparaty

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań

Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

4.3.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksygliolu polietylenowego). Produkt Pegasys wykazuje w warunkach in vitro działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a.

Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikolem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.

U chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C odpowiadających na leczenie produktem Pegasys w dawce 180 mikrogramów do zmniejszenia miana HCV RNA dochodzi w dwóch fazach. W fazie pierwszej miano to zmniejsza się w ciągu 24 do 36 godzin od podania pierwszej dawki produktu Pegasys. W drugiej fazie (w kolejnych 4 do 16 tygodniach) do zmniejszenia miana dochodzi u tych chorych, którzy ostatecznie osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną. Rybawiryne w leczeniu skojarzonym z pegylowanym interferonem alfa-2a lub interferonem alfa nie wywiera znaczącego wpływu na kinetykę wirusa w ciągu pierwszych 4-6 tygodni.

U zdrowych ochotników, po podaniu pojedynczej dawki 180 mikrogramów produktu Pegasys we wstrzyknięciu podskórnym peginterferon alfa-2a był wykrywalny w surowicy krwi po 3-6 godzinach.

W ciągu 24 godzin stężenie leku w surowicy osiągało ok. 80 % wartości maksymalnej. Absorpcja leku jest przedłużona w czasie, a maksymalne stężenie w surowicy krwi osiągnięte jest po 72-96 godzinach od podania. Całkowita biodostępność produktu Pegasys wynosi 84 %, podobnie jak biodostępność interferonu alfa-2a.

Po podaniu dożylnym u ludzi peginterferon alfa-2a jest wykrywany głównie we krwi i płynie pozakomórkowym, a objętość dystrybucji (Dv) w stanie stacjonarnym wynosi 6 do 14 litrów. Z badań bilansu masy, dystrybucji tkankowej oraz badań autoradioluminograficznych całego ciała przeprowadzonych na szczurach wynika, że peginterferon alfa-2a poza osiągnięciem dużego stężenia we krwi, znajduje się także w wątrobie, nerkach i szpiku kostnym.

Nie opisano w pełni metabolizmu produktu Pegasys, niemniej badania na szczurach wskazują, że głównym narządem eliminującym znakowany radioaktywnie produkt są nerki. U ludzi klirens peginterferonu alfa-2a jest około 100 razy wolniejszy w porównaniu z klirensem endogennego interferonu alfa-2a. Po podaniu dożylnym, okres półtrwania peginterferonu alfa-2a wynosi u zdrowych osobników około 60-80 godzin, podczas gdy standardowego interferonu – około 3-4 godzin. U pacjentów okres półtrwania po podaniu podskórnym jest dłuższy i wynosi średnio 160 godzin (84-353 godziny). Okres półtrwania może odzwierciedlać nie tylko fazę eliminacji związku, ale także przedłużone wchłanianie produktu Pegasys.

Po podaniu raz w tygodniu, zarówno u osób zdrowych, jak i u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, obserwowano proporcjonalny do dawki wzrost ekspozycji na Pegasys.

W porównaniu do dawki jednorazowej, stosowanie u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C produktu Pegasys jeden raz w tygodniu przez pierwsze 6-8 tygodni prowadzi do 2-3 krotnego zwiększenia stężenia peginterferonu alfa-2a w surowicy krwi. W przypadku dalszego stosowania (ponad 8 tygodni, jedna dawka na tydzień) nie obserwuje się dalszej kumulacji. Stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego po 48 tygodniach leczenia wynosi 1,5 do 2,0. Stężenie peginterferonu alfa-2a utrzymuje się w surowicy krwi przez cały tydzień (168 godzin).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek wiąże się z niewielkim zmniejszeniem wartości całkowitego klirensu oraz wydłużeniem okresu półtrwania produktu Pegasys. U 3 chorych z wartością klirensu kreatyniny pomiędzy 20 i 40 ml/min, średnia wartość całkowitego klirensu była mniejsza o 25 % w porównaniu do chorych z prawidłową czynnością nerek. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą, klirens leku jest zmniejszony o 25 do 45 %. W przypadku stosowania dawki 135 mikrogramów osiągnano podobną ekspozycję na lek, jak w przypadku podawania 180 mikrogramów u chorych z prawidłową czynnością nerek. Zaleca się także zapoznanie się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) rybawiryny przed zastosowaniem produktu Pegasys w terapii skojarzonej z rybawiryną.

Płeć

U zdrowych kobiet i mężczyzn farmakokinetyka produktu Pegasys po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym jest podobna.

Osoby w wieku podeszłym

W porównaniu do młodych zdrowych ochotników, u chorych powyżej 62. roku życia wchłanianie produktu Pegasys po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 180 mikrogramów było nieco opóźnione, ale nadal stałe (t_{max} 115 godzin u osób w wieku powyżej 62 lat vs. 82 godziny u młodszych). Wartość pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w surowicy krwi (AUC) była nieznacznie większa u osób w podeszłym wieku (1663 w porównaniu do 1295 ng x godz/ml), ale maksymalne stężenie w surowicy krwi było podobne u osób powyżej 62. roku życia i młodych (9,1 w porównaniu do 10,3 ng/ml). Wyniki analizy ekspozycji na lek, odpowiedzi farmakodynamicznej oraz tolerancji leku pozwa-

lają na stwierdzenie, że nie ma konieczności stosowania mniejszych dawek produktu Pegasys u chorych w wieku podeszłym.

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetyka produktu Pegasys jest podobna u zdrowych ochotników i chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Podobną ekspozycję na lek oraz profil farmakokinetyczny obserwowano zarówno u pacjentów z marskością (grupa A według Child-Pugh) jak i bez marskości.

Miejsce podawania leku

Miejsce wstrzykiwania podskórnego produktu Pegasys powinno być ograniczone do okolicy brzucha i ud, ponieważ wielkość wchłaniania obliczona w oparciu o krzywą AUC wskazuje, że po wstrzyknięciu w okolicę brzucha i ud wchłanianie jest o około 20 – 30% większe. W porównaniu do podania w okolicę brzucha i ud, podanie w okolicę ramienia prowadziło do zmniejszonej ekspozycji na Pegasys.

4.3.6 Wskazania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Produkt Pegasys wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, ze stwierdzonym HCV RNA w surowicy krwi, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym, klinicznie stabilnym zakażeniem HIV.

Optymalnym sposobem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C produktem Pegasys jest jego zastosowanie w skojarzeniu z rybawiryną. Skojarzone leczenie produktem Pegasys i rybawiryną jest zalecane u chorych wcześniej nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

Monoterapia jest wskazana głównie w przypadkach nietolerancji rybawiryny lub gdy jest ona przeciwwskazana.

4.3.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Przed zastosowaniem terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego

dla rybawiryny. W niniejszym opracowaniu nie przedstawiono sposobu dawkowania u chorych na zapalenie wątroby typu B, ponieważ nie jest to wskazanie oceniane w raporcie.

Dawki i czas trwania leczenia

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - leczenie pacjentów wcześniej nieleczonych

Zalecane jest stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda, w skojarzeniu z doustnie podaną rybawiryną lub w monoterapii.

Dawki rybawiryny zalecane w terapii skojarzonej z produktem Pegasys przedstawiono w tabeli poniżej. Rybawiryna powinna być przyjmowana w trakcie posiłków

Tabela 202. Zalecane dawkowanie w terapii skojarzonej u pacjentów zakażonych wirusem HCV.

Genotyp	Dawka produktu Pegasys	Dawka rybawiryny	Czas terapii
Genotyp 1 z niską wiremią i RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 z wysoką wiremią i RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 tygodni
Genotyp 4 z RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 tygodni
Genotyp 2 lub 3 bez RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg ***	16 tygodni*** lub 24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie

* HCV RNA niewykrywalny w 4. oraz 24. tygodniu;

** ujemny RNA HCV w 4. tygodniu;

*** nie jest jasne, czy większa dawka rybawiryny (np. 1000/1200 mg/dobę daje wyższe odsetki SVR niż dawka 800 mg/dobę, wówczas gdy leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Czas leczenia

Czas leczenia skojarzonego z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C zależy od genotypu wirusa. Pacjenci zakażeni genotypem 1, którzy w 4. tygodniu mają wykrywalny HCV RNA, niezależnie od wartości wiremii przed leczeniem, powinni być leczeni przez okres 48 tygodni.

Leczenie trwające 24 tygodnie może być rozważone u pacjentów zakażonych:

- genotypem 1, z niskim mianem wirusa przed leczeniem ($\leq 800\ 000$ j.m./ml)
- genotypem 4 u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu. Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni. U tych pacjentów przed podjęciem decyzji o czasie trwania leczenia należy wziąć pod uwagę tolerancję leczenia skojarzonego oraz dodatkowe czynniki, takie jak stopień włóknienia.

U pacjentów zakażonych genotypem 1 i wysokim mianem wirusa przed leczeniem ($>800\ 000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, skrócenie czasu leczenia powinno być rozważone z większą ostrożnością, ponieważ dostępne ograniczone dane sugerują, że może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3, którzy mają wykrywalny HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, niezależnie od wartości wiremii przed leczeniem, powinni otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie. Leczenie trwające jedynie przez 16 tygodni może być rozważone u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z niskim mianem wirusa ($\leq 800\ 000$ j.m./ml) przed leczeniem, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny. Ogólnie leczenie trwające 16 tygodni może być związane z niższą szansą uzyskania odpowiedzi wirusologicznej i wyższym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 24 tygodnie. U tych pacjentów tolerancja leczenia skojarzonego i obecność dodatkowych klinicznych lub prognostycznych czynników takich jak stopień włóknienia powinny być brane pod uwagę przy rozważaniu odstępstw od standardowej długości leczenia trwającej 24 tygodnie. Skrócenie czasu leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z wysokim mianem wirusa HCV RNA ($> 800\ 000$ j.m./ml) przed leczeniem, którzy mają niewykrywalne.

HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, powinno być rozważone z większą ostrożnością, gdyż może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów zakażonych genotypem 5 lub 6, dlatego zalecane jest u tych pacjentów leczenie skojarzone przez 48 tygodni dawką rybawiryny wynoszącą 1000/1200 mg na dobę.

Ostateczny kliniczny wpływ skrócenia początkowego leczenia do 16 tygodni zamiast leczenia trwającego 24 tygodnie jest nieznany, biorąc pod uwagę potrzebę leczenia pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie i z nawrotem choroby po leczeniu.

Zalecany czas leczenia produktem Pegasys w monoterapii wynosi 48 tygodni.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - pacjenci uprzednio leczeni

Zalecaną dawką produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 µg podawane jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Dla pacjentów <75 kg i ≥75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę.

Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu powinni zakończyć leczenie. Zalecany całkowity czas trwania terapii to 48 tygodni. Jeśli rozważa się leczenie u pacjentów zarażonych genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie skojarzone peginterferonem i rybawiryną, zalecany całkowity czas trwania terapii to 72 tygodnie.

Współistniejące zakażenia HIV-HCV

Zalecaną dawką produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu podskórnie przez okres 48 tygodni. Dla pacjentów zarażonych wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała <75 kg i ≥75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1 powinni otrzymywać 800 mg rybawiryny na dobę. Czas terapii krótszy niż 48 tygodni nie jest wystarczająco zbadany.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów wcześniej nieleczonych

Wczesna odpowiedź wirusologiczna po 12. tygodniu leczenia, definiowana jako spadek wiremii o 2 log lub obniżenie się poziomu HCV RNA poniżej progu wykrywalności, okazała się być wartością prognostyczną dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Tabela 203. Wartość prognostyczna odpowiedzi wirusologicznej po 12. tygodniu w przypadku stosowania zalecanego schematu dawkowania produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną.

Genotyp	Wynik negatywny			Wynik pozytywny		
	Brak odpowiedzi po 12. tygodniu	Brak trwałej odpowiedzi wirusologicznej	Wartość prognostyczna	Odpowiedź po 12. tygodniu	Trwała odpowiedź wirusologiczna	Wartość prognostyczna
Genotyp 1 (n=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotyp 2 i 3 (n=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

W monoterapii produktem Pegasys negatywna wartość prognostyczna trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynosi 98%.

Podobną negatywną wartość prognostyczną obserwowano u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną (odpowiednio 100% (130/130) lub 98% (83/85)). Pozytywną wartość prognostyczną wynoszącą 45% (50/110) i 70% (59/84) obserwowano dla genotypu 1 i genotypu 2/3 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV otrzymujących leczenie skojarzone.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów uprzednio leczonych

U pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii leczonych ponownie przez 48 lub 72 tygodnie, supresja wirusa w 12. tygodniu (niewykrywalny HCV RNA definiowany jako < 50 j.m./ml) okazała się być czynnikiem predykcyjnym trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Prawdopodobieństwo nieosiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresji wirusa nie uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 96% (363 z 380) i 96% (324 z 339). Prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresję wirusa uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 35% (20 z 57) i 57% (57 z 100).

Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

Zasady ogólne

Jeżeli niezbędne jest zredukowanie dawki leku spowodowane przez średnio nasilone lub ciężkie działania niepożądane (kliniczne i(lub) stwierdzone w badaniach dodatkowych), zazwyczaj wystarczające jest jej początkowe zmniejszenie do 135 mikrogramów na tydzień. Niemniej jednak, w niektórych przypadkach, może być konieczna dalsza redukcja do 90 lub 45 mikrogramów. Ponowne zwiększanie dawki lub powrót do dawki początkowej można rozważyć po zmniejszeniu się stopnia nasilenia działań niepożądanych.

Układ krwiotwórczy

Redukcja dawki leku jest zalecana w przypadku zmniejszenia się liczby neutrofilów do wartości $< 750/\text{mm}^3$. U chorych z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $< 500/\text{mm}^3$ należy przerwać leczenie produktem Pegasys do czasu, gdy wartość ANC osiągnie $> 1000/\text{mm}^3$.

Leczenie można wówczas wznowić w początkowej dawce 90 mikrogramów i monitorować liczbę neutrofilów.

Redukcja dawki do 90 mikrogramów zalecana jest także w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi do $<50\,000/\text{mm}^3$. W przypadku zmniejszenia tej liczby do wartości $<25\,000/\text{mm}^3$ zalecane jest przerwanie leczenia.

W razie wystąpienia niedokrwistości w trakcie terapii należy natychmiast postępować według poniższych zasad. Dawkę rybawiryny należy zredukować do 600 miligramów/dobę (200 miligramów rano i 400 miligramów wieczorem), jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo–naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości $<10\text{ g/dl}$ ale $\geq 8,5\text{ g/dl}$ lub (2) u chorego ze stabilną chorobą układu sercowo–naczyniowego dojdzie do zmniejszenia stężenia hemoglobiny o $\geq 2\text{ g/dl}$ w trakcie 4 kolejnych tygodni w dowolnym okresie leczenia. Nie zaleca się powrotu do dawki początkowej rybawiryny. Leczenie rybawiryną powinno zostać całkowicie przerwane, jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo–naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości $<8,5\text{ g/dl}$; (2) u chorego ze stabilną chorobą układu sercowo–naczyniowego utrzymuje się stężenie hemoglobiny $<12\text{ g/dl}$ pomimo 4 tygodni leczenia dawką zredukowaną. Jeżeli nieprawidłowość ustąpi, można wznowić leczenie rybawiryną w dawce 600 miligramów na dobę; dalsze zwiększanie dawki do 800 miligramów na dobę zależy od indywidualnej decyzji lekarza prowadzącego. Powrót do dawki początkowej nie jest zalecany.

Tabela 204. Dawkowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

	Redukcja dawki rybawiryny do 600 mg	Odstawienie rybawiryny	Redukcja dawki produktu Pegasis do 135 lub 90 lub 45 mikrogramów	Odstawienie produktu Pegasis	Przerwanie leczenia skojarzonego
Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC)	-	-	$< 750/\text{mm}^3$	$< 500/\text{mm}^3$	-
Liczba płytek krwi	-	-	$< 50\,000/\text{mm}^3$ $> 25\,000/\text{mm}^3$	-	$< 25\,000/\text{mm}^3$
Stężenie Hb - bez choroby układu sercowo-naczyniowego	$< 10\text{ g/dl}$ i $\geq 8,5\text{ g/dl}$	$< 8,5\text{ g/dl}$	-	-	-
Stężenie Hb - stabilna choroba układu sercowo-naczyniowego	spadek o $\geq 2\text{ g/dl}$ w trakcie kolejnych 4 tygodni w dowolnym okresie leczenia	$<12\text{ g/dl}$ pomimo leczenia przez 4 tygodnie zredukowaną dawką	-	-	-

W przypadku nietolerancji rybawiryny, leczenie produktem Pegasis należy kontynuować w monoterapii.

Czynność wątroby

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C często występują wahania nieprawidłowych wartości wyników badań czynności wątroby. Podobnie jak w przypadku leczenia innymi produktami interferonu alfa, również podczas stosowania produktu Pegasys obserwowano zwiększenie aktywności AIAT powyżej wartości początkowych, także u chorych, u których uzyskiwano odpowiedź wirusologiczną.

W badaniach klinicznych nad przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C u 8 spośród 451 pacjentów leczonych terapią skojarzoną, obserwowano izolowane zwiększenie aktywności AIAT (≥ 10 x górna granica wartości prawidłowych lub ≥ 2 x wartość początkowa dla chorych z wartością początkową AIAT ≥ 10 x górna granica wartości prawidłowych), które ustąpiło bez redukcji dawek stosowanych leków. Jeżeli jednak obserwowane jest stopniowe zwiększenie lub utrzymujące się w czasie zwiększenie aktywności AIAT, dawkę należy początkowo zredukować do 135 mikrogramów.

Jeśli pomimo redukcji dawki nadal postępuje zwiększenie aktywności AIAT lub jeżeli oprócz zwiększenia aktywności AIAT występuje także zwiększenie stężenia bilirubiny lub objawy niewyrównanej niewydolności wątroby, leczenie należy przerwać

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B nierzadko stwierdza się przejściowe zwiększenia aktywności AIAT, czasem do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy, co może być odzwierciedleniem klirensu immunologicznego. Leczenia nie należy na ogół rozpoczynać, jeżeli aktywność AIAT przekracza 10 razy górną granicę normy. Należy rozważyć kontynuowanie terapii z częstszą kontrolą czynności wątroby w momentach wzrostu aktywności AIAT. W razie obniżenia dawki produktu Pegasys lub przerwania stosowania tego leku leczenie można podjąć na nowo po powrocie prawidłowych wartości omawianego parametru.

Szczególne grupy chorych

Chorzy w podeszłym wieku

Stosowanie produktu Pegasys u chorych w podeszłym wieku nie wymaga modyfikacji w stosunku do ogólnie zalecanego dawkowania 180 mikrogramów jeden raz na tydzień.

Dzieci i młodzież

Tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności są dostępne dla dzieci i młodzieży (6-18 lat). Pegasys jest przeciwwskazany u noworodków i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego.

Chorzy z zaburzeniem czynności nerek

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczenie zaczynać należy od dawki 135 mikrogramów. Niezależnie od dawki początkowej oraz stopnia zaawansowania niewydolności nerek, należy ściśle monitorować stan pacjentów, a w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, odpowiednio zredukować dawkę.

Chorzy z zaburzeniem czynności wątroby

Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność produktu Pegasys w przypadku stosowania u chorych z wyrównaną marskością wątroby (grupa A wg klasyfikacji Child-Pugh). Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności produktu Pegasys u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (grupa B lub C w klasyfikacji Child-Pugh lub chorzy z krwawieniami z żyłaków przełyku).

Klasyfikacja Child-Pugh dzieli chorych na grupy A, B, C (z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim stopniem nasilenia objawów), co odpowiada wartościom skali punktowej odpowiednio: 5–6, 7–9 i 10-15.

4.3.8 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.
- Zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby.
- Noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego
- Wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy.
- Rozpoczęcie leczenia produktem Pegasys jest przeciwwskazane u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV i marskością wątroby lub zmianami ≥ 6 w skali Child-Pugh, chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało wywołane wyłącznie przez takie leki jak atazanawir i indynawir.
- Leczenie skojarzone produktem Pegasys i telbivudyną.

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny zamieszczonymi w jej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.3.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

U niektórych pacjentów podczas leczenia produktem Pegasys, jak również, nawet po jego zakończeniu (w większości, w ciągu pierwszych sześciu miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia), opisywano występowanie ciężkich objawów ze strony OUN, w szczególności depresji, jak również myśli i prób samobójczych. Ponadto, podczas leczenia interferonami alfa, obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób, takie jak wyobrażenia o popełnieniu morderstwa), zaburzenia dwubiegunowe, stan maniakalny, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o zaburzeniach psychicznych. W przypadku stwierdzenia takich objawów, lekarz prowadzący powinien rozważyć potencjalny stopień ciężkości tych działań niepożądanych leku i ocenić wskazania do zastosowania odpowiednich środków leczniczych. Jeśli objawy psychiczne utrzymują się lub ulegają nasileniu, lub też wystąpią myśli samobójcze, zaleca się przerwanie podawania produktu Pegasys, obserwację pacjenta i zapewnienie mu odpowiedniej pomocy psychiatrycznej.

Pacjenci chorujący obecnie lub w przeszłości na poważne choroby psychiczne

Jeśli leczenie produktem Pegasys u pacjenta chorującego obecnie lub w przeszłości na poważną chorobę psychiczną jest w opinii lekarza niezbędne, można je rozpocząć jedynie pod warunkiem zapewnienia pacjentowi odpowiedniej, zindywidualizowanej diagnostyki i terapii zaburzeń psychicznych.

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Wszyscy chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C przed włączeniem do badań klinicznych, mieli wykonaną biopsję, ale w pewnych przypadkach (np. chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3) podjęcie leczenia jest możliwe bez potwierdzenia histologicznego. Przed rozpoczęciem leczenia decyzję o wykonaniu biopsji należy podejmować w odniesieniu do aktualnie obowiązujących zaleceń.

U pacjentów z prawidłową aktywnością AIAT progresja włóknienia przebiega wolniej niż u pacjentów z podwyższoną aktywnością AIAT. Dlatego należy przed podjęciem decyzji o leczeniu rozważyć

inne kryteria np. genotyp wirusa, wiek pacjenta, obecność pozawątrobowych manifestacji objawów, ryzyko przeniesienia zakażenia itp.

Substancja pomocnicza: Alkohol benzylowy. Pegasys jest przeciwwskazany u niemowląt oraz małych dzieci w wieku do 3 lat ze względu na zawartość alkoholu benzylowego.

Badania laboratoryjne przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie jego prowadzenia

U wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia produktem Pegasys zalecane jest wykonanie standardowego zestawu badań hematologicznych i biochemicznych.

Poniższe wartości mogą być uważane za początkowe dla rozpoczęcia leczenia:

- liczba płytek krwi $\geq 90000/\text{mm}^3$;
- bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$;
- prawidłowo kontrolowana czynność tarczycy (TSH i T4).

Badania hematologiczne należy powtarzać po 2 i 4 tygodniach, a badania biochemiczne – w 4. tygodniu leczenia. Dodatkowe badania należy wykonywać okresowo w trakcie całej terapii.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że stosowanie produktu Pegasys wiązało się ze zmniejszeniem zarówno całkowitej liczby leukocytów jak i bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) we krwi obwodowej, zazwyczaj w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia. Rzadko obserwowano dalsze zmniejszenie wymienionych parametrów po 8 tygodniach leczenia. Zmniejszenie wartości ANC było odwracalne po redukcji dawki leku lub jego odstawieniu, większość pacjentów osiągała wartości mieszczące się w granicach normy w ciągu 8 tygodni, a wszyscy pacjenci po około 16 tygodniach osiągnęli wartości sprzed leczenia.

W trakcie leczenia produktem Pegasys obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi; wartości te w okresie obserwacji po leczeniu, powracały do wartości sprzed rozpoczęcia terapii. W niektórych przypadkach może okazać się konieczna modyfikacja dawki leku.

Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny $< 10 \text{ g/dl}$) obserwowano z częstością do 15% wśród pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem Pegasys i rybawiryną. Częstość zależała od czasu trwania terapii i dawki rybawiryny. Ryzyko wystąpienia niedokrwistości jest większe w populacji kobiet.

Podobnie jak w przypadku innych interferonów, w razie podawania produktu Pegasys w skojarzeniu z innymi lekami mogącymi hamować czynność szpiku, zachować należy szczególną ostrożność.

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

Użycie produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C u pacjentów z niepowodzeniem po wcześniejszej terapii nie było wystarczająco zbadane u pacjentów, którzy przerwali poprzednią terapię z powodu działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego. Lekarz rozważający decyzję o podjęciu leczenia u tych pacjentów powinien rozważyć ryzyko i korzyści płynące z ponownego leczenia.

Układ wewnętrzwydzielniczy

W trakcie podawania interferonów alfa, w tym produktu Pegasys, obserwowano zaburzenia czynności tarczycy lub nasilenie uprzednio istniejących zaburzeń ze strony tego narządu. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stężenie TSH i T4. Leczenie produktem Pegasys można rozpocząć lub kontynuować wówczas, gdy możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w zakresie wartości prawidłowych stosując odpowiednie leczenie farmakologiczne. W trakcie leczenia należy oznaczać stężenie TSH, w przypadku wystąpienia objawów mogących sugerować zaburzenia czynności tarczycy). Tak jak w przypadku innych interferonów, podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano przypadki hipoglikemii, hiperglikemii i cukrzycy. Pacjenci z powyższymi stanami chorobowymi, które nie są odpowiednio kontrolowane przez leki, nie powinni rozpoczynać monoterapii produktem Pegasys lub skojarzonej terapii produktem Pegasys z rybawiryną. Pacjenci, u których te stany rozwiną się podczas leczenia i nie mogą być kontrolowane lekami, powinni odstawić produkt Pegasys lub przerwać leczenie skojarzone produktem Pegasys z rybawiryną.

Układ sercowo–naczyniowy

W trakcie leczenia interferonem alfa, w tym produktem Pegasys, mogą wystąpić: nadciśnienie tętnicze, arytmie pochodzenia nadkomorowego, zastoinowa niewydolność serca, ból w klatce piersiowej i zawał serca. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznaną wcześniej chorobą serca wykonać badanie elektrokardiograficzne. Należy czasowo lub całkowicie zaprzestać leczenia w przypadku pogorszenia się czynności układu krążenia. Wskazaniem do zmniejszenia dawki rybawiryny lub zaprzestania jej podawania chorym ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, może być także wystąpienie niedokrwistości.

Czynność wątroby

Leczenie przerwać należy u chorych, u których w trakcie terapii dojdzie do dekompensacji czynności wątroby. W trakcie leczenia produktem Pegasys, podobnie jak w przypadku innych produktów interferonu alfa, obserwuje się zwiększenie aktywności AIAT powyżej wartości początkowej, również u chorych z odpowiedzią wirusologiczną. Leczenie należy przerwać, jeżeli zwiększenie aktywności AIAT ma charakter postępujący i klinicznie istotny pomimo redukcji dawki lub jeśli towarzyszy mu zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej.

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B, w odróżnieniu od przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, nierzadko dochodzi do zaostrzenia przebiegu choroby w trakcie leczenia, charakteryzującego się przejściowym i potencjalnie istotnym wzrostem aktywności AIAT w surowicy. W badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu Pegasys u osób zakażonych wirusem HBV znacznym zwiększeniom aktywności transaminaz towarzyszyły łagodne zmiany innych wskaźników czynności wątroby ale bez oznak dekompensacji tej czynności. W około połowie przypadków podwyższenia aktywności transaminaz do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy zredukowano dawkę produktu Pegasys lub odstawiono lek do chwili normalizacji omawianego parametru, podczas gdy u pozostałych pacjentów leczenie kontynuowano bez zmian. We wszystkich przypadkach zalecano częstsze kontrole czynności wątroby.

Nadwrażliwość na lek

W trakcie leczenia interferonem alfa rzadko obserwowano poważne, ostre reakcje nadwrażliwości (jak np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja). W przypadku wystąpienia takich reakcji leczenie należy przerwać i natychmiast wdrożyć odpowiednie postępowanie. Przerwanie terapii nie wymagają przemijające wysypki skórne.

Choroby autoimmunologiczne

U chorych otrzymujących produkty interferonu alfa obserwowano powstawanie antyprzeciwciał i zaburzeń autoimmunologicznych. Chorzy z predyspozycją do rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych mogą należeć do grupy podwyższonego ryzyka. Chorzy z objawami charakterystycznymi dla zaburzeń autoimmunologicznych powinni zostać poddani dokładnej ocenie; w tej grupie chorych rozważyć należy powtórnie korzyści i ryzyko kontynuacji terapii.

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem były zgłaszane przypadki zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Ten zespół jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapal-

nym dotyczącą oczu, narządu słuchu, opon i skóry. W przypadku podejrzenia zespołu VKH należy przerwać leczenie przeciwwirusowe i rozważyć terapię kortykosteroidami.

Gorączka/infekcje

Chociaż gorączka może być związana z zespołem objawów grypopodobnych często zgłaszanym w przebiegu leczenia interferonem, należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki, w szczególności ciężkie infekcje (bakteryjne, wirusowe, grzybicze) zwłaszcza u chorych z neutropenią. Podczas leczenia alfa-interferonami, w tym produktem Pegasys, donoszono o ciężkich infekcjach (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych) i posocznicy. W takim przypadku należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie zakażenia i rozważyć zakończenie terapii.

Zmiany w narządzie wzroku

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi interferonami, również podczas leczenia produktem Pegasys donoszono w rzadkich przypadkach o retinopatii, w tym o krwotokach do siatkówki, kłębków waty”, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz niedrożności tętnicy lub żyły siatkówki, które mogą doprowadzić do utraty widzenia. Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy chorzy powinni mieć wykonane badanie okulistyczne. Każdy chory zgłaszający osłabienie lub utratę wzroku musi mieć przeprowadzone właściwe i pełne badanie okulistyczne. W trakcie terapii produktem Pegasys chorzy ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami wzroku (np. chorzy z retinopatią cukrzycową lub nadciśnieniową), powinni mieć wykonywane okresowo badanie okulistyczne. Leczenie produktem Pegasys powinno zostać przerwane w przypadkach nasilenia się lub wystąpienia nowych zaburzeń wzroku.

Zmiany w płucach

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi produktami interferonu alfa, również podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano objawy płucne, takie jak duszność, nacieki w tkance płucnej, zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych. Leczenie należy przerwać w przypadku utrzymujących się nacieków w tkance płucnej, nacieków o niejasnym pochodzeniu lub zaburzonej czynności płuc.

Zmiany skórne

Leczenie interferonami alfa może wiązać się z zaostrzeniem przebiegu lub ujawnieniem się łuszczycy lub sarkoidozy. U chorych z łuszczycą Pegasys stosować należy ostrożnie; w przypadku wystąpienia lub nasilenia się objawów łuszczycy rozważyć należy przerwanie terapii.

Przeszczep narządów

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Pegasys z rybawiryną u pacjentów z przeszczepioną wątrobą i innymi narządami. Podczas leczenia produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną zgłaszano odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek.

Współistnienie zakażenia HCV i HIV

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego leków przeciw retrowirusowym, które są stosowane jednocześnie z interferonem i/lub rybawiryną, w szczególności z działaniami niepożądanymi i objawami toksyczności dla każdego produktu i ewentualną możliwością nasilenia toksyczności ze strony produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną. W badaniu NR 15961, u pacjentów stosujących jednocześnie stawudynę i interferon z lub bez rybawiryny, częstość występowania zapalenia trzustki i/lub kwasicy mleczanowej wynosiła 3% (12/398).

U chorych ze współistniejącym zakażeniem HIV, u których stosuje się intensywne leczenie antyretrowirusowe (HAART – z ang. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Dlatego też w tej grupie chorych, w przypadku wprowadzania terapii produktem Pegasys i rybawiryną, należy zachować szczególną ostrożność (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla rybawiryny).

Chorzy z zakażeniem HIV i zaawansowaną marskością wątroby, u których stosuje się jednocześnie HAART oraz rybawirynę w skojarzeniu z interferonem, w tym z produktem Pegasys, mają także zwiększone ryzyko rozwoju niewyrównanej niewydolności wątroby i zgonu. Wartości wyjściowe u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem, które mogą być związane z dekompensacją czynności wątroby obejmują: podwyższony poziom bilirubiny, obniżone stężenie hemoglobiny, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej lub zmniejszenie liczby płytek krwi oraz leczenie dydanozyną (ddl).

Jednoczesne podawanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju niedokrwistości.

Podczas leczenia, u pacjentów, u których występuje zakażenie HIV i HCV, należy prowadzić ścisłą obserwację objawów podmiotowych i przedmiotowych dekompensacji czynności wątroby (w tym obrzęków, encefalopatii, krwawienia z żyłaków przełyku, zaburzeń czynności syntetyzujących wątrobę; np. skala Child-Pugh oceniana na 7 lub więcej). Na ocenę w skali Child-Pugh mogą wpływać czynniki związane z leczeniem (hiperbilirubinemia pośrednia, zmniejszenie stężenia albumin) oraz nieko-

niecznie związane z dekompensacją czynności wątroby. Leczenie produktem Pegasys należy natychmiast przerwać u pacjentów z dekompensacją czynności wątroby.

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 poniżej 200 komórek/ μ l. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4.

Zaburzenia zębów i około zębowe

U pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i około zębowe, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego skojarzonego leczenia produktem Pegasys oraz rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto, u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy poradzić pacjentom, aby dokładnie płukali jamę ustną po wymiotowaniu.

Zastosowanie peginterferonu jako długookresowej monoterapii podtrzymującej (niezarejestrowane zastosowanie)

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu (HALT-C) przeprowadzonym w USA na grupie pacjentów z HCV nieodpowiadających na leczenie i z różnym stopniem zwłóknienia wątroby, w czasie 3,5-letniej terapii produktem Pegasys w dawce 90 mikrogramów podawanym raz na tydzień w monoterapii nie obserwowano istotnego zmniejszenia odsetka zwłóknień lub związanych z tym klinicznie istotnych wydarzeń.

4.3.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania peginterferonu alfa-2a u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone z interferonem alfa-2a na zwierzętach nie wykazały jego toksycznego wpływu na reprodukcję, lecz potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produkt Pegasys można stosować w ciąży tylko wtedy, kiedy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Nie wiadomo, czy składniki produktu leczniczego przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na mogące potencjalnie wystąpić reakcje niepożądane u dzieci karmionych piersią, przed rozpoczęciem leczenia należy zaprzestać karmienia piersią.

Stosowanie z rybawiryną

Wykazano istotne działanie teratogenne i (lub) embriotoksyczne u zwierząt poddanych działaniu rybawiryny. Rybawiryna jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży. W celu uniknięcia ciąży u kobiet lub partnerek mężczyzn leczonych produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, należy podjąć wszelkie środki ostrożności. Pacjentki mogące potencjalnie zajść w ciążę muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

4.3.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji z innymi lekami zostały przeprowadzone tylko u osób dorosłych. U zdrowych mężczyzn stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie nie powodowało jakiegokolwiek wpływu na właściwości farmakokinetyczne mefenytoiny, dapsonu, debryzochiny i tolbutamidu, co sugeruje, że Pegasys w warunkach in vivo nie wpływa na czynność izoenzymów 3A4, 2C9, 2C19 i 2D6 cytochromu P 450.

W tym samym badaniu obserwowano zwiększenie o 25% wartości AUC dla teofiliny, będącej wskaźnikiem aktywności izoenzymu 1A2 cytochromu P450, co wykazuje, że Pegasys jest inhibitorem właśnie tego izoenzymu. U chorych otrzymujących jednocześnie Pegasys i teofilinę należy monitorować stężenie teofiliny w surowicy krwi i odpowiednio modyfikować jej dawkę. Interakcje pomiędzy teofiliną i produktem Pegasys przejawiać się mogą najsilniej po upływie ponad 4 tygodni leczenia.

Pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HCV i pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HBV

W badaniu farmakokinetycznym u 24 pacjentów zakażonych HCV, którzy otrzymywali jednocześnie metadon w leczeniu podtrzymującym (mediana dawki to 95 mg; zakres od 30 mg do 150 mg) oraz produkt Pegasys podskórnym, w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 4 tygodnie, średnie stężenia metadonu były od 10 do 15% większe w porównaniu z wartościami na początku leczenia. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane, niemniej jednak pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności metadonu. Szczególnie u pacjentów otrzymujących duże dawki metadonu należy rozważyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc.

Rybawiryna, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), który wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną.

Należy unikać stosowania peginterferonu alfa-2a i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. W przypadkach, gdzie korzyści z podawania rybawiryny jednocześnie z azatiopryną uzasadniają potencjalne ryzyko, zaleca się ścisłą hematologiczną kontrolę podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności, kiedy będzie konieczne zakończenie leczenia tymi lekami.

Wyniki analizy parametrów farmakokinetycznych oznaczanych w trakcie głównych badań III fazy nie wykazały interakcji pomiędzy produktem Pegasys i lamiwudyną u pacjentów zakażonych wirusem HBV oraz produktem Pegasys i rybawiryną u pacjentów zakażonych wirusem HCV.

W badaniu klinicznym dotyczącym terapii skojarzonej telbiwudyną w dawce 600 mg na dobę z pegylovanym interferonem alfa-2a w dawce 180 mikrogramów, podawanym w leczeniu HBV podskórnice raz na tydzień, wykazano, iż ta skojarzona terapia związana jest ze zwiększonym ryzykiem powstania neuropatii obwodowej. Mechanizm tych zjawisk nie jest znany; zatem leczenie skojarzone telbiwudyny z innymi interferonami (pegylovanymi lub klasycznymi) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem. Ponadto korzyści z terapii skojarzonej telbiwudyny z interferonem alfa (pegylovanym lub klasycznym) obecnie nie są ustalone. Zatem, leczenie skojarzone produktem Pegasys z telbiwudyną jest przeciwwskazane.

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

U 47 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, którzy ukończyli trwające 12 tygodni badanie farmakokinetyczne mające na celu ocenę wpływu rybawiryny na procesy fosforyzacji wewnątrzkomórkowej niektórych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (lamiwudyny i zydowudyny lub stawudyny), nie obserwowano oznak interakcji międzylekowych. Aczkolwiek, z powodu dużej różnorodności, przedział ufności był szeroki. Jednoczesne podawanie nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTIs) nie wydaje się wpływać na ekspozycję osoczną rybawiryny.

Jednoczesne podawanie rybawiryny i dydanozyny nie jest zalecane. Podczas jednoczesnego podawania rybawiryny i dydanozyny w warunkach *in vitro*, zwiększa się ekspozycja na dydanozynę lub jej aktywny metabolit (5-trójfosforan dideoksyadenozyny). Donoszono o przypadkach niewydolności wątroby zakończonych zgonem, jak również obwodowej neuropatii, zapaleniu trzustki i objawowej kwasicy mleczanowej podczas stosowania rybawiryny.

Podczas stosowania zydowudyny jako części schematu leczenia stosowanego w terapii HIV, zgłaszano nasilenie niedokrwistości spowodowanej stosowaniem rybawiryny, pomimo że dokładny mechanizm pozostaje do wyjaśnienia. Równoczesne stosowanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane

z powodu zwiększonego ryzyka niedokrwistości. Wskazana jest rozważa w przypadku zastępowania zydowudyny w schemacie ART, jeśli już został ustalony. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z niedokrwistością, wywołaną przez stosowanie zydowudyny, w wywiadzie.

4.3.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pegasys wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Chorzy, u których wystąpią zawroty głowy, dezorientacja, senność lub zmęczenie muszą być ostrzeżeni, że nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

4.4 Opis komparatora – PegIntron® (peginterferon alfa-2b)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 15 grudnia 2011 roku (*ChPL PegIntron 2011*).

4.4.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: SP Europe 73, rue de Stalle B-1180 Bruxelles Belgia.

Numer pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/00/131/001, EU/1/00/131/002, EU/1/00/131/003, EU/1/00/131/004, EU/1/00/131/005, EU/1/00/131/026.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 25.05.2000/25.05.2010r.

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

4.4.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Interferony

4.4.3 Kod ATC

L03AB10.

4.4.4 Dostępne preparaty

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

PegIntron 50 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 80 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 100 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 120 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 150 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

4.4.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Rekombinowany interferon alfa-2b jest kowalencyjnie połączony z glikolem monometoksypolietylenowym. Średnio na 1 mol polimeru przypada mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 31 300 Daltonów, z których około 19 300 stanowi część białkowa.

Interferon alfa-2b

Wyniki badań in vitro i in vivo wskazują, że biologiczna aktywność produktu PegIntron pochodzi z zawartej w nim cząsteczki interferonu alfa-2b. Interferony działają przez łączenie się ze specyficznymi receptorami błonowymi znajdującymi się na powierzchni komórek. Badania innych interferonów wykazały ich specyfikę gatunkową. Jednakże niektóre gatunki małp (np. rezusy) są wrażliwe na farmakodynamiczną stymulację interferonami ludzkimi typu 1.

Po połączeniu z błoną komórkową interferon zapoczątkowuje ciąg wewnątrzkomórkowych reakcji, obejmujących indukcję niektórych enzymów. Uważa się, że proces ten przynajmniej częściowo warunkuje różne rodzaje komórkowych odpowiedzi na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusa w komórkach zakażonych wirusami, hamowanie proliferacji komórek oraz działania immunomodulujące, takie jak zmiana aktywności fagocytarnej makrofagów i nasilenie specyficznej cytotoksyczności limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każde z wymienionych działań lub wszystkie razem mogą warunkować lecznicze działania interferonu.

Rekombinowany interferon alfa-2b hamuje także replikację wirusów w warunkach in vitro i in vivo. Chociaż dokładny mechanizm przeciwwirusowego działania rekombinowanego interferonu alfa-2b jest nieznan, wydaje się, że zmienia on metabolizm komórki gospodarza. Działanie to powoduje zahamowanie replikacji wirusa, a jeżeli dojdzie do replikacji, wiriony potomne nie są zdolne do opuszczenia komórki.

PegIntron

Farmakodynamikę produktu PegIntron oceniano w badaniu wykonanym u zdrowych ochotników, otrzymujących jednorazowo wzrastające dawki. U uczestników badań mierzono zmiany temperatury w jamie ustnej, stężenia białek efektorowych, takich jak neopteryna surowicy i 2'5'-syntetaza oligoadenylnowa (2'5'-OAS) oraz liczbę krwinek białych i neutrofilów. U osób otrzymujących PegIntron występowało lekkie, zależne od dawki, zwiększenie temperatury ciała. Po podaniu pojedynczych dawek produktu PegIntron od 0,25 do 2,0 mikrogramów/kg mc./tydzień, stężenia neopteryny w surowicy zwiększały się w sposób zależny od dawki. Zmniejszenie liczby neutrofilów i krwinek białych obserwowane pod koniec 4. tygodnia było skorelowane z dawką produktu PegIntron

PegIntron jest dobrze scharakteryzowaną, zmodyfikowaną glikolem polietylenowym (pegylowaną), pochodną interferonu alfa-2b i składa się głównie z frakcji monopegylowanych. Okres półtrwania produktu PegIntron w osoczu jest wydłużony w porównaniu z okresem półtrwania niepegylowanego interferonu alfa-2b. PegIntron ma zdolność przekształcania się do wolnego interferonu alfa-2b przez depegylację. Biologiczna aktywność pegylowanych izomerów jest jakościowo podobna, ale słabsza od aktywności wolnego interferonu alfa-2b. Po podaniu podskórnym produktu jego maksymalne stężenie w surowicy występuje między 15. a 44. godziną od podania i utrzymuje się do 48–72 godzin po podaniu.

Wartości C_{max} i AUC produktu PegIntron zwiększają się w sposób zależny od dawki. Średnia pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,99 l/kg.

W trakcie wielokrotnego podawania produktu dochodzi do kumulacji immunoreaktywnych interferonów. Jednakże obserwuje się tylko nieznaczne zwiększenie aktywności biologicznej oznaczonej metodami biologicznymi.

Średni (SD) okres półtrwania produktu PegIntron w fazie eliminacji wynosi około 40 godzin (13,3 godzin), a klirens 22,0 ml/h/kg. Mechanizmy wpływające na klirens interferonów u człowieka nie zostały w pełni poznane. Jednakże wydalanie nerkowe stanowi mniejszą część (około 30%) klirensu całkowitego produktu PegIntron.

Czynność nerek. Klirens nerkowy stanowi około 30% klirensu całkowitego produktu PegIntron. W badaniu, w którym pacjentom z zaburzoną czynnością nerek podawano produkt w dawce pojedynczej (1,0 mikrogram/kg mc.) wartości C_{max} , AUC i okres półtrwania zwiększały się wraz ze stopniem niewydolności nerek.

Po wielokrotnym podaniu produktu PegIntron (1,0 mikrogram/kg mc. podawany podskórnie raz w tygodniu przez cztery tygodnie) klirens produktu PegIntron zmniejszył się średnio o 17% u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/minutę) i średnio o 44% u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/minutę) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Biorąc pod uwagę wyniki po podaniu jednorazowym klirens u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek nie poddawanych dializom i hemodializowanych był podobny. Dawkę produktu PegIntron stosowanego w monoterapii należy zmniejszyć u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z klirens kreatyniny < 50 ml/minutę nie wolno stosować produktu PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną.

Ze względu na dużą międzyosobniczą zmienność farmakokinetyki interferonu zaleca się ściśle nadzorowanie pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek w czasie leczenia produktem PegIntron.

Czynność wątroby.

Nie badano farmakokinetyki produktu PegIntron u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku ≥ 65 lat.

Nie stwierdzono wpływu wieku na farmakokinetykę produktu PegIntron podawanego podskórnie w dawce 1,0 mikrogram/kg mc. Dane wskazują, że nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu PegIntron w związku z zaawansowanym wiekiem pacjenta.

Czynniki neutralizujące interferon.

Oznaczanie czynników neutralizujących interferon prowadzono w próbkach surowicy pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym produktu PegIntron. Czynniki neutralizującymi interferon są przeciwciała, które neutralizują przeciwwirusową aktywność interferonu. Czynniki neutralizujące występują u 1,1% pacjentów otrzymujących PegIntron w dawce 0,5 mikrograma/kg mc.

Przenikanie do płynu nasiennego

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

4.4.6 Wskazania

Dorośli

PegIntron jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA), w tym pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby.

Najlepszym sposobem stosowania produktu PegIntron w tym wskazaniu jest skojarzone leczenie z rybawiryną.

Skojarzone leczenie wskazane jest u pacjentów wcześniej nieleczonych, w tym u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby oraz pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie skojarzone interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) z rybawiryną lub leczenie interferonem alfa w monoterapii.

Monoterapia interferonem, w tym produktem PegIntron, jest wskazana głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania.

Charakterystyka Produktu leczniczego PegIntron (*PegIntron 2011*) zawiera również wskazania do stosowania leku w grupie dzieci i młodzieży, jednak nie przedstawiono ich w ramach niniejszego opracowania, gdyż nie jest to populacja będąca przedmiotem oceny.

4.4.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane tylko przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Dawkowanie

PegIntron należy podawać raz w tygodniu, podskórnie. Dawkowanie u dorosłych zależy od tego, czy stosuje się leczenie skojarzone z rybawiryną, czy monoterapię.

Leczenie skojarzone produktem PegIntron i rybawiryną.

PegIntron w dawce 1,5 mikrograma/kg mc./tydzień w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsułek.

Pacjentom o różnej masie ciała można podać, w skojarzeniu z rybawiryną, zalecaną dawkę 1,5 µg/kg mc. produktu PegIntron, stosując wstrzykiwacze lub fiolki o różnej mocy, zgodnie z tabelą zaprezen-

towaną poniżej. Rybawiryne w kapsułkach podaje się codziennie, doustnie, z jedzeniem, w dwóch podzielonych dawkach (rano i wieczorem).

Tabela 205. Dawkowanie peginterferonu alfa 2b w leczeniu skojarzonym.

Masa ciała (kg)	PegIntron		Rybawiryna w postaci kapsułek	
	Moc produktu w fiolce lub wstrzykiwaczu (µg/0,5 ml)	Podawanie raz w tygodniu (ml)	Całkowita dawka dobową (mg)	Liczba kapsułek (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4*
40-50	80	0,4	800	4*
51-64	80	0,5	800	4*
65-75	100	0,5	1000	5**
76-80	120	0,5	1000	5**
81-85	120	0,5	1200	6***
86-105	105	0,5	1200	6***
> 105	> 105	0,5	1400	7

* 2 rano, 2 wieczorem;

** 2 rano, 3 wieczorem;

*** 3 rano, 3 wieczorem;

3 rano, 4 wieczorem.

Czas trwania leczenia - pacjenci wcześniej nieleczeni

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

Genotyp 1

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

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

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

Genotypy 2 lub 3

Zaleca się, aby pacjentów leczyć przez 24 tygodnie, z wyjątkiem pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV, których należy leczyć przez 48 tygodni.

Genotyp 4

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

Czas trwania leczenia - jednoczesne zakażenie wirusem HCV i HIV

Zalecany czas trwania leczenia pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV wynosi 48 tygodni, niezależnie od genotypu.

Przewidywalność uzyskania lub braku odpowiedzi wirusologicznej

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

Czas trwania leczenia – ponowne leczenie

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

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

Nie przedstawiono dawkowania stosowanego w grupie dzieci i młodzieży, ponieważ nie jest to populacja docelowa dla niniejszego raportu.

Monoterapia produktem PegIntron - dorośli

W monoterapii PegIntron podaje się w dawce 0,5 lub 1,0 µg/kg mc./tydzień. Najmniejszą dostępną mocą produktu w fiolce lub wstrzykiwaczu jest 50 µg/0,5 ml. Dlatego pacjentom, którym zalecono dawkę 0,5 µg/kg mc./tydzień, należy podać objętość zawierającą przepisana dawkę zgodnie z tabelą poniżej. Stosując 1,0 µg/kg mc./tydzień należy podobnie dostosować objętości lub można użyć fiolki o innej mocy, tak jak w podano w tabeli poniżej. Monoterapii produktem PegIntron nie badano u pacjentów z współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV.

Tabela 206. Dawkowanie peginterferonu alfa 2b w monoterapii.

Masa ciała (kg)	0,5 µg/kg mc.		1,0 µg/kg mc.	
	Moc produktu w fiolce lub wstrzykiwaczu (µg/0,5 ml)	Podawanie raz w tygodniu (ml)	Moc produktu w fiolce lub wstrzykiwaczu (µg/0,5 ml)	Podawanie raz w tygodniu (ml)
30-35	50*	0,15	50	0,3
36-45	50*	0,2	50	0,4
46-56	50*	0,25	50	0,5
57-72	50	0,3	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
106-120**	80	0,4	120	0,5

* należy stosować fiolki. Minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwaczem, to 0,3 ml;

** dla pacjentów > 120 kg, dawkę produktu PegIntron należy obliczyć na podstawie indywidualnej masy ciała pacjenta.

Czas trwania leczenia

U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu, należy kontynuować leczenie przez okres co najmniej trzech kolejnych miesięcy (tj. łącznie 6 miesięcy). Decyzję o przedłużeniu leczenia do jednego roku należy podjąć w oparciu o inne czynniki prognostyczne (np. genotyp, wiek > 40 lat, płeć męska, zwłóknienie mostkowe).

Modyfikacja dawkowania u wszystkich pacjentów

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych w trakcie leczenia produktem PegIntron w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną, należy modyfikować dawki każdego z leków do czasu zmniejszenia się działań niepożądanych. Należy podawać dawkę, która jest jak najbardziej zgodna z zalecaną dawką standardową, ponieważ stosowanie się do zalecanego schematu może mieć duże znaczenie dla wyniku leczenia. Zasady modyfikacji dawkowania opracowano na podstawie badań klinicznych dotyczących modyfikacji dawkowania.

Zasady zmniejszania dawki w leczeniu skojarzonym

Tabela 207. Zasady modyfikowania dawkowania w leczeniu skojarzonym (z rybawiryną) na podstawie wyników badań laboratoryjnych

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć tylko dobową dawkę rybawiryny, jeśli:	Zmniejszyć tylko dawkę produktu PegIntron, jeśli:	Przerwać leczenie skojarzone, jeśli:
Hemoglobina	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Dorośli: hemoglobina u pacjentów ze stabilną chorobą serca w wywiadzie Dzieci i młodzież: nie dotyczy	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl w ciągu dowolnego, 4-tygodniowego okresu w trakcie trwania leczenia (stałe zmniejszenie dawki)		< 12 g/dl po 4 tygodniach od zmniejszenia dawki
Leukocyty	-	< 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofile	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Płytki krwi		50 x 10 ⁹ /l (dorośli)	< 25 x 10 ⁹ /l (dorośli)
Bilirubina związana	-	-	2,5 x GGN*
Bilirubina wolna	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (przez > 4 tygodnie)
Kreatynina surowicy	-	-	> 2,0 mg/dl
Klirens kreatyniny	-	-	Należy przerwać leczenie rybawiryną, jeśli klirens kreatyniny < 50 ml/minutę
Aminotransferaza alaninowa (AlAT) lub Aminotransferaza asparagianowa (AspAT)	-	-	2 x wartość początkowa i 10 x GGN*

* górna granica normy.

Odnośnik 1. U pacjentów dorosłych dawka rybawiryny zostanie pierwszy raz zmniejszona o 200 mg/dobę (z wyjątkiem pacjentów otrzymujących produkt w dawce 1400 mg; w takim przypadku zmniejszenie dawki powinno wynosić o 400 mg/dobę). W razie konieczności dawka rybawiryny może

być zmniejszona po raz drugi o kolejne 200 mg/dobę. Pacjenci, u których dawka rybawiryny zostanie zmniejszona do 600 mg na dobę, otrzymują jedną kapsułkę 200 mg rano i dwie kapsułki 200 mg wieczorem.

U pacjentów dorosłych dawka produktu PegIntron zostanie pierwszy raz zmniejszona o 1 µg/kg mc./tydzień. W razie konieczności dawka produktu PegIntron może być po raz drugi zmniejszona o 0,5 µg/kg mc./tydzień. U pacjentów stosujących PegIntron w monoterapii: w celu zmniejszenia dawki należy zapoznać się z punktem Zasady zmniejszania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii.

Zmniejszenie dawki produktu PegIntron u dorosłych można osiągnąć przez zmniejszenie przepisanej objętości lub przez zastosowanie produktu o mniejszej mocy, jak przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 208. Dwustopniowe zmniejszenie dawki produktu PegIntron w leczeniu skojarzonym u dorosłych.

Pierwsze zmniejszenie dawki produktu PegIntron o 1 µg/kg mc.				Drugie zmniejszenie dawki produktu PegIntron o 0,5 µg/kg mc.			
Masa ciała (kg)	Moc produktu PegIntron	Podawana dawka produktu PegIntron (g)	Podawana objętość produktu PegIntron(ml)	Masa ciała (kg)	Moc produktu PegIntron	Podawana dawka produktu PegIntron (g)	Podawana objętość produktu PegIntron (ml)
< 40	50 µg/0,5 ml	35	0,35	< 40	50 µg/0,5 ml	20	0,2
40-50	50 µg /0,5 ml	45	0,45	40-50	50 g/0,5 ml	25	0,25
51-64	80 µg /0,5 ml	56	0,35	51-64	50 g/0,5 ml	30	0,3
65-75	80 µg/0,5 ml	72	0,45	65-75	50 g/0,5 ml	35	0,35
76-85	80 µg/0,5 ml	80	0,5	76-85	50 g/0,5 ml	45	0,45
86-105	120 µg/0,5 ml	96	0,4	86-105	50 g/0,5 ml	50	0,5
> 105	120 µg /0,5 ml	108	0,45	> 105	80 g/0,5 ml	64	0,4

* należy stosować fiołki. Minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwaczem, to 0,3 ml.

Zasady zmniejszania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii u dorosłych

Zasady modyfikowania dawkowania u dorosłych pacjentów stosujących PegIntron w monoterapii przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 209. Zasady modyfikowania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii u dorosłych pacjentów na podstawie wyników badań laboratoryjnych.

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć do połowy dawkę produktu PegIntron, jeśli:	Przerwać leczenie produktem PegIntron, jeśli:
Neutrofile	$< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Płytki krwi	$< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Zmniejszenie dawki produktu PegIntron u dorosłych pacjentów, którzy stosują 0,5 g/kg mc. W monoterapii, można osiągnąć przez zmniejszenie przepisanej objętości o połowę. Jeśli konieczne, należy stosować fiołki 50 µg/0,5 ml, ponieważ minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwaczem, to 0,3 ml.

U dorosłych pacjentów, którzy stosują 1,0 µg/kg mc. produktu PegIntron w monoterapii, zmniejszenie dawki można osiągnąć przez zmniejszenie przepisanej objętości o połowę lub przez zastosowanie mniejszej mocy, jak przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 210. Zmniejszenie dawki produktu PegIntron do 1,0 Mg/kg mc. w monoterapii u dorosłych.

Masa ciała (kg)	Docelowa zmniejszona dawka (µg)	Moc produktu w fiołce lub wstrzykiwaczu (µg/0,5 ml)	Podawanie raz w tygodniu (ml)	Podana dawka (µg)
30-35	15	50*	0,15	15
36-45	20	50*	0,20	20
46-56	25	50*	0,25	25
57-72	32	50	0,3	30
73-89	40	50	0,4	40
90-106	50	50	0,5	50
> 106	60	80	0,4	64

* należy stosować fiołki. Minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwaczem, to 0,3 ml.

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

Monoterapia

U pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek produkt PegIntron należy stosować ostrożnie. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/minutę) początkową dawkę produktu PegIntron, należy zmniejszyć o 25%. U pacjentów

z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/minutę) początkową dawkę produktu PegIntron, należy zmniejszyć o 50%. Brak danych dotyczących podawania produktu PegIntron u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 15 ml/minutę. Pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, w tym pacjentów poddawanych hemodializom, należy ściśle nadzorować. Jeśli czynność nerek w czasie stosowania produktu PegIntron ulega pogorszeniu należy przerwać leczenie.

Leczenie skojarzone

U pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/minutę nie wolno stosować produktu PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną (patrz ChPL rybawiryny). W przypadku podawania w skojarzeniu z rybawiryną, osoby z zaburzoną czynnością nerek należy ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia niedokrwistości.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

Nie stosować produktu PegIntron u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, gdyż nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 roku życia)

Brak wyraźnego wpływu wieku na farmakokinetykę produktu PegIntron. Z danych uzyskanych u pacjentów w podeszłym wieku, którym jednorazowo podano produkt PegIntron wynika, że nie ma konieczności zmiany dawkowania ze względu na wiek.

4.4.8 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, jakkolwiek interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub nie poddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich sześciu miesięcy.
- Ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze.
- Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym lub inne choroby autoimmunologiczne w wywiadzie.
- Ciężkie zaburzenie czynności lub zdekompensowana marskość wątroby.
- Wcześniej stwierdzone choroby tarczycy nie poddające się leczeniu konwencjonalnymi metodami.
- Padaczka i (lub) zaburzenie czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

- Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali Child-Pugh.
- Skojarzone stosowanie produktu leczniczego PegIntron z telbivudyną.

4.4.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

U niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem PegIntron, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, szczególnie depresję, myśli i próby samobójcze. Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zaburzenia stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy niepożądane, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia produktem PegIntron. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie.

Jeśli stwierdzono konieczność leczenia peginterferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego. Stosowanie produktu PegIntron u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane. W czasie leczenia interferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną i 6 miesięcy po jego zakończeniu, myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne działania niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność).

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych

U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich, itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa.

Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

Dosyć istotne otępienie i śpiączkę, w tym przypadki encefalopatii, obserwowano u niektórych pacjentów, zazwyczaj w podeszłym wieku, otrzymujących duże dawki i leczonych ze wskazań onkologicznych. Chociaż te objawy są zwykle przemijające, u niektórych pacjentów pełne ich ustąpienie nastąpiło w okresie do trzech tygodni. Bardzo rzadko, po podaniu dużych dawek interferonu alfa, występowały napady padaczkowe.

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

Ostra nadwrażliwość

Podczas leczenia interferonem alfa-2b rzadko obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję). Jeżeli wystąpią takie reakcje podczas leczenia produktem PegIntron, należy przerwać jego stosowanie i niezwłocznie wdrożyć odpowiednią terapię. Występowanie przemijających wysypek nie powoduje konieczności przerwania leczenia.

Układ sercowo-naczyniowy.

Podobnie jak w przypadku leczenia interferonem alfa-2b, należy ściśle monitorować dorosłych pacjentów leczonych produktem PegIntron, z zastoinową niewydolnością serca lub zawałem serca w wywiadzie i (lub) wcześniejszymi lub aktualnie występującymi zaburzeniami rytmu. U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności serca zaleca się wykonywanie badań elektrokardiograficznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem PegIntron. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) poddają się zazwyczaj konwencjonalnemu leczeniu, ale może być konieczne

zaprzestanie stosowania produktu PegIntron. Brak danych dotyczących dzieci i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Czynność wątroby.

Podobnie jak w przypadku innych interferonów, należy przerwać leczenie produktem PegIntron u pacjentów, u których wartości wskaźników krzepnięcia zwiększą się, ponieważ może to wskazywać na dekompensację czynności wątroby.

Gorączka.

Gorączka może być związana z zespołem grypopodobnym, opisywanym często podczas leczenia interferonem; należy wykluczyć inne przyczyny długotrwanie utrzymującej się gorączki.

Nawodnienie.

U pacjentów leczonych produktem PegIntron należy utrzymywać odpowiednie nawodnienie, ponieważ u niektórych pacjentów leczonych interferonami alfa obserwowano niedociśnienie związane z utratą płynów. Może być konieczne uzupełnianie płynów.

Zmiany w płucach.

U pacjentów leczonych interferonem alfa rzadko obserwowano nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc i zapalenie płuc, prowadzące niekiedy do śmierci. U każdego pacjenta, u którego wystąpi gorączka, kaszel, duszność lub inne objawy ze strony układu oddechowego, należy wykonać zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. Jeżeli zdjęcie uwidoczni nacieki w płucach lub istnieją dowody zaburzenia czynności płuc, pacjenta należy ściśle monitorować, a jeżeli jest to uzasadnione, leczenie interferonem alfa należy przerwać. Wydaje się, że natychmiastowe zaprzestanie podawania interferonu alfa i leczenie kortykosteroidami wiąże się z ustępowaniem objawów niepożądanych ze strony płuc.

Choroby autoimmunologiczne.

Donoszono o powstawaniu autoprzeciwciał i rozwoju chorób z autoagresji podczas leczenia interferonami alfa. Pacjenci ze skłonnościami do rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych mogą mieć zwiększone ryzyko ich rozwoju podczas leczenia interferonami alfa. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi przypominającymi choroby autoimmunologiczne należy dokładnie ocenić, a współczynnik ryzyko-korzyść dalszego leczenia interferonem należy określić ponownie.

U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem donoszono o wystąpieniu przypadków zespołu Vogta-Koyanagi-Harady (VKH). Zespół ten jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym, z objawami dotyczącymi oczu, słuchu, opon mózgowych i skóry. Jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia zespołu VKH, należy odstawić leczenie przeciwwirusowe i rozważyć dalszą terapię kortykosteroidami.

Zmiany w narządzie wzroku.

Po leczeniu interferonami alfa rzadko opisywano występowanie chorób oczu, w tym krwotoków do siatkówki, wysiękowe zapalenie siatkówki oraz zamknięcie tętnicy lub żyły siatkówki. U wszystkich pacjentów należy wykonywać badanie oczu przed rozpoczęciem leczenia. U każdego pacjenta zgłaszającego objawy oczne, w tym utratę ostrości widzenia lub zawężenie pola widzenia, należy wykonać badanie okulistyczne. Zaleca się okresowe badanie wzroku w czasie leczenia produktem PegIntron, szczególnie u pacjentów mających choroby związane z rozwojem retinopatii, takie jak: cukrzyca lub nadciśnienie. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem PegIntron u pacjentów, u których pojawi się nowa lub nasili się istniejąca już choroba oczu.

Zmiany dotyczące tarczycy.

U dorosłych pacjentów leczonych interferonem alfa z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C niezbyt często występowały zaburzenia czynności tarczycy, zarówno jej niedoczynność, jak i nadczynność. U około 21% dzieci, którym podawano produkt PegIntron i rybawirynę stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę - tyreotropiny (TSH, ang. *thyroid stimulating hormone*). U kolejnych około 2% stwierdzono przemijające zmniejszenie wartości stężenia poniżej dolnej granicy normy. Stężenie TSH należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia produktem PegIntron i każdą wykrytą w tym czasie nieprawidłowość czynności tarczycy należy poddać standardowemu leczeniu. Jeśli u pacjenta w czasie leczenia wystąpią objawy wskazujące na możliwość zaburzeń czynności tarczycy, należy oznaczyć stężenia TSH. W przypadku zaburzeń czynności tarczycy można kontynuować leczenie produktem PegIntron, jeżeli stężenia TSH można utrzymać w zakresie wartości prawidłowych za pomocą leku. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Zaburzenia metabolizmu.

Obserwowano hipertrójglicydemię, czasami ciężką, lub jej nasilenie. Z tego powodu zaleca się monitorowanie stężenia lipidów.

Współistniejące zakażenie wirusem HCV i HIV

Toksyczność mitochondrialna oraz kwasica mleczanowa U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i poddawanych intensywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART, ang. Highly Active Anti-Retroviral Therapy) istnieje zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Należy zachować szczególną ostrożność dołączając produkt PegIntron i rybawirybę do terapii HAART (patrz ChPL rybawiryby).

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

U pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych terapii HAART, może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawirybą może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów. Do innych czynników usposabiających, które mogą być związane z wystąpieniem większego ryzyka dekompensacji czynności wątroby u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, należą leczenie dydanozyną oraz podwyższone wartości bilirubiny w surowicy krwi.

Pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, którzy jednocześnie otrzymują leczenie przeciwretrowirusowe (ARV) oraz przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby, należy dokładnie monitorować, oceniając stopień nasilenia niewydolności wątroby wg skali Child-Pugh. U pacjentów, u których następuje wzrost dekompensacji czynności wątroby, należy natychmiast przerwać leczenie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby i ponownie rozpocząć leczenie ARV. Hematologiczne nieprawidłowości u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie peginterferonem alfa-2b i rybawirybą oraz HAART, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowości hematologicznych (takich jak neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość) w porównaniu z grupą pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV. Pomimo że większość tych zaburzeń może być korygowana poprzez redukcję dawki, w tej grupie pacjentów należy dokładnie monitorować parametry hematologiczne.

U pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawirybą oraz zydowudyną istnieje zwiększone ryzyko rozwoju niedokrwistości. W związku z tym leczenie skojarzone produktem PegIntron z rybawirybą oraz zydowudyną nie jest zalecane.

Pacjenci z małą liczbą limfocytów CD4+

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

Należy odwołać się do Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiedniego produktu leczniczego z grupy leków przeciwretrowirusowych, który ma być stosowany jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu zdobycia informacji oraz umiejętności postępowania związanego z działaniem toksycznym każdego z leków oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności produktu PegIntron i rybawiryny.

Zaburzenia zębów i przyzębia.

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

Biorcy narządów.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu PegIntron w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u biorców wątroby lub innych narządów. Wstępne wyniki wskazują, że leczenie interferonem alfa może być związane ze zwiększeniem współczynnika odrzucenia przeszczepionej nerki. Obserwowano również odrzucenie przeszczepionej wątroby.

Inne.

Ze względu na doniesienia, że interferon alfa zaostrza przebieg wcześniej istniejącej łuszczycy i sarkoidozy, stosowanie produktu PegIntron u pacjentów z łuszczycą lub sarkoidozą jest zalecane tylko wtedy, gdy możliwa korzyść przewyższa potencjalne ryzyko.

Badania laboratoryjne.

U każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonywanie standardowych badań hematologicznych, badań chemicznych krwi i badań czynności tarczycy. Występujące przed rozpoczęciem leczenia produktem PegIntron wartości początkowe, które można traktować jako akceptowane wartości graniczne, przedstawiono poniżej:

- Płytki krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$
- Stężenie TSH musi pozostawać w granicach przyjętej normy

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

Ważne informacje o niektórych składnikach leku PegIntron

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,7 ml co znaczy, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

W badaniu klinicznym wykazano, że peginterferon alfa-2b podawany w niskiej dawce (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$) jest nieskuteczny w długotrwałej monoterapii podtrzymującej (trwającej średnio 2,5 roku) stosowanej w ramach zapobiegania progresji choroby u nieodpowiadających na leczenie pacjentów z wyrównaną marskością wątroby. W porównaniu z zaniechaniem leczenia nie obserwowano żadnego istotnego statystycznie wpływu na czas, jaki upłynął do momentu wystąpienia pierwszego zdarzenia klinicznego (dekompensacja czynności wątroby, rak wątrobowokomórkowy, zgon i (lub) przeszczep wątroby). Dlatego peginterferon nie powinien być stosowany w długotrwałej monoterapii podtrzymującej.

4.4.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

PegIntron można stosować u kobiet w wieku rozrodczym tylko wtedy, gdy podczas leczenia stosują skuteczną antykoncepcję.

Leczenie skojarzone z rybawiryną

Pacjentki oraz partnerki pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną powinny zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz ChPL rybawiryny).

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania interferonu alfa-2b u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Interferon alfa-2b wykazywał właściwości poronne u zwierząt z grupy naczelnych. Prawdopodobnie PegIntron ma także takie działanie.

Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. PegIntron można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Leczenie skojarzone z rybawiryną

Rybawiryna stosowana w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone, dlatego u kobiet w ciąży leczenie rybawiryną jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy składniki produktu przenikają do mleka u ludzi. Z uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych u karmionych niemowląt, należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia.

4.4.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W sondażowym badaniu dotyczącym wielokrotnego podawania związków metabolizowanych przez cytochrom P-450 u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, otrzymujących produkt PegIntron jeden raz w tygodniu (1,5 µg/ kg mc.) przez 4 tygodnie, wykazano zwiększenie

aktywności CYP2D6 i CYP2C8/9. Nie stwierdzono zmian aktywności CYP1A2, CYP3A4 lub N-acetylotransferazy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania peginterferonu alfa-2b z lekami metabolizowanymi przez CYP2D6 i CYP2C8/9, szczególnie lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak: warfaryna i fenytoina (CYP2C9) oraz flekainid (CYP2D6). Obserwowane zmiany mogą być częściowo związane z poprawą czynności metabolicznej w wyniku zmniejszenia stanu zapalnego wątroby u pacjentów leczonych produktem PegIntron. Z tego powodu należy zachować ostrożność rozpoczynając podawanie produktu PegIntron u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby leczonych lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, których metabolizm jest wrażliwy na niewielkie zmiany czynności wątroby.

W badaniach farmakokinetyki po podaniu wielokrotnym produktu PegIntron i rybawiryny nie obserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych między tymi lekami.

Metadon

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, otrzymujących metadon w stałej dawce podtrzymującej i wcześniej nieleczonych peginterferonem alfa-2b, podawanie podskórnie 1,5 mikrograma/kg mc./tydzień produktu PegIntron przez 4 tygodnie spowodowało zwiększenie o około 15% (95% przedział ufności, 103-128%) wartości AUC R-metadonu. Kliniczne znaczenie tych danych nie jest znane, należy jednak obserwować, czy u pacjentów nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy nasilonego działania uspokajającego oraz depresja oddechowa. Szczególnie u pacjentów otrzymujących duże dawki metadonu należy rozważyć ryzyko wydłużenia odstępu QTC. Jednoczesne zakażenie wirusem HCV i HIV analogi nukleozydowe. Zastosowanie analogów nukleozydowych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi nukleozydami powodowało wystąpienie kwasicy mleczanowej. W badaniu farmakologicznym in vitro rybawiryna zwiększa stężenie fosforylowanych metabolitów nukleozydów purynowych. Działanie to może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, wywołanej stosowaniem analogów nukleozydów purynowych (np. dydanozyny czy abakawiru). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i dydanozyny. Istnieją doniesienia o przypadkach toksyczności mitochondrialnej, w szczególności kwasicy mleczanowej i zapalenia trzustki. Niektóre z nich prowadziły do zgonu (patrz ChPL rybawiryny).

Podczas stosowania rybawiryny, kiedy jednocześnie stosowana była zydowudyna w leczeniu HIV, obserwowano zaostrzenie niedokrwistości, chociaż dokładny mechanizm tego działania wymaga wyjaśnienia. Nie zaleca się jednoczesnego leczenia produktami zawierającymi rybawirynę i zydowudynę, z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości. Należy rozważyć zastąpienie zydowudy-

ny, jeśli zdecydowano o leczeniu skojarzonym z leczeniem przeciwretrowirusowym (ARV). Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których z historii choroby wynika, że zydowudyna wywołała u nich niedokrwistość.

Wyniki badania klinicznego, w którym oceniano leczenie skojarzone telbiwudyną w dawce wynoszącej 600 mg na dobę i pegylowanym interferonem alfa-2a, podawanym raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych, w dawce wynoszącej 180 mikrogramów, wskazują na to, że takie leczenie skojarzone wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska jest nieznan. Ponadto nie wykazano bezpieczeństwa ani skuteczności skojarzonego leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B telbiwudyną i interferonami. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego PegIntron w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane.

4.4.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów leczonych produktem PegIntron należy ostrzec, że w przypadku wystąpienia zmęczenia, senności lub splątania powinni unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.5 Opis komparatora – Rebetol® (rybawiryna)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 15 grudnia 2011 roku (*ChPL Rebetol 2011*).

4.5.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: SP Europe 73, rue de Stalle B-1180 Bruxelles Belgia.

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

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

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

4.5.2 Grupa farmakoterapeutyczna

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

4.5.3 Kod ATC

J05A B04.

4.5.4 Dostępne preparaty

Rebetol 40 mg/ml roztwór doustny

Rebetol 200 mg kapsułki twarde

4.5.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

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

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

Przenikanie do płynu nasiennego

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

Wpływ pokarmu

Biodostępność rybawiryny po jednorazowym podaniu zwiększała się po jednoczesnym podaniu posiłku z dużą zawartością tłuszczu (AUC_{0-t} i C_{max} zwiększały się o 70%). Być może zwiększona biodostępność w tym badaniu była wynikiem opóźnionego pasażu leku lub zmiany pH. Znaczenie kliniczne wyników uzyskanych w badaniu po podaniu jednej dawki jest nieznane. W głównym badaniu oceniającym skuteczność kliniczną leku, pacjentów instruowano, aby przyjmowali rybawirynę w czasie posiłków w celu osiągnięcia maksymalnego stężenia rybawiryny w osoczu.

Czynność nerek

Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek była zmieniona (zwiększenie AUC_{0-t} i C_{max}) w porównaniu z grupą kontrolną (klirens kreatyniny > 90 ml/minutę). Najprawdopodobniej wynika to ze zmniejszonego klirensu leku u tych pacjentów. Hemodializa zasadniczo nie zmienia stężenia rybawiryny.

Czynność wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Analizę farmakokinetyki populacyjnej wykonano na podstawie wartości stężeń w próbkach surowicy pobranych oddzielnie w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych. Wykazano, że głównymi czynnikami wpływającymi na klirens leku były masa ciała, płeć, wiek oraz stężenie kreatyniny w surowicy. Klirens u mężczyzn był o około 20% większy niż u kobiet. Klirens zwiększał się proporcjonalnie do

masy ciała i zmniejszał się po przekroczeniu wieku 40 lat. Wpływ tych zmiennych na klirens rybawiry-ny wydaje się mieć ograniczone znaczenie kliniczne ze względu na istotną zmienność resztkową nie-uwzględnioną przez ten model.

4.5.6 Wskazania

Dorośli

Preparat Rebetol jest wskazany w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby wywołanego zakażeniem wirusem typu C (ang. *hepatitis C virus*) u dorosłych, dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz młodzieży. Może być stosowany tylko jako część schematu leczenia skojarzonego z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. Nie wolno stosować preparatu Rebetol w monoterapii.

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

Pacjenci wcześniej nieleczeni

Dorośli: Preparat Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, którzy nie byli wcześniej leczeni, bez cech dekompensacji czynności wątroby, ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) i obecnością kwasu rybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV-RNA). W skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b jest także wskazany w leczeniu pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby.

Pacjenci wcześniej leczeni

Dorośli: Preparat Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie interferonem alfa stosowanym w monoterapii (pod koniec leczenia stwierdzono normalizację aktywności AlAT), i u których następnie doszło do nawrotu choroby.

Preparat Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wcześniej stosowane leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, zakończyło się niepowodzeniem.

4.5.7 Dawkowanie i sposób podawania

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

Preparat Rebetol należy stosować w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b.

Należy zapoznać się także z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa-2b.

Stosowana dawka

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

Dorośli

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

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

Tabela 211. Dawka preparatu Rebetol, w przeliczeniu na masę ciała, u pacjentów zakażonych wirusem HCV lub zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, niezależnie od genotypu.

Masa ciała (kg)	Rybawiryne w postaci kapsułek	
	Całkowita dawka dobową (mg)	Liczba kapsułek (200 mg)
< 65	800	4*
65-80	1000	5**
81-105	1200	6***
> 105	1400	7

* 2 rano, 2 wieczorem;

** 2 rano, 3 wieczorem;

*** 3 rano, 3 wieczorem;

3 rano, 4 wieczorem.

Preparat Rebetol kapsułki w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b:***Czas trwania leczenia - pacjenci wcześniej nieleczeni***

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

Genotyp 1

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

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

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

Genotypy 2 lub 3

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

Genotyp 4

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

Czas trwania leczenia - jednoczesne zakażenie wirusem HCV i HIV

Zalecany czas trwania leczenia preparatem Rebetol, w przeliczeniu na masę ciała (patrz tabela poniżej), pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV wynosi 48 tygodni, niezależnie od genotypu.

Przewidywalność uzyskania lub braku odpowiedzi wirusologicznej

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

Czas trwania terapii – ponowne leczenie

Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej: Wszyscy pacjenci bez względu na genotyp, u których w 12 tygodniu leczenia miano HCV-RNA w surowicy jest poniżej granicy oznaczalności, powinni otrzymać terapię 48-tygodniową. U pacjentów z nawrotem choroby (np. HCV-RNA poniżej granicy oznaczalności) w 12. tygodniu leczenia, jest mało prawdopodobne uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 48 tygodniach terapii (patrz także punkt 5.1).

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

Preparat Rebetol kapsułki w skojarzeniu z interferonem alfa-2b:***Czas trwania leczenia***

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

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

Modyfikacja dawkowania u wszystkich pacjentów

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych w czasie leczenia preparatem Rebetol i peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b, należy, w razie potrzeby, zmodyfikować dawkowanie każdego z leków, aż do ustąpienia działań niepożądanych. Zasady modyfikacji dawkowania opracowano na podstawie badań klinicznych dotyczących dostosowania dawkowania (patrz Zasady modyfikowania dawkowania, tabela poniżej 3). Dokładne zastosowanie się do zaleceń może mieć wpływ na wyniki leczenia, dlatego też dawka powinna być jak najbardziej zbliżona do zalecanej dawki standardowej. Nie można wykluczyć potencjalnego niekorzystnego wpływu zmniejszenia dawki rybawiryny na skuteczność leczenia.

Tabela 212. Zasady modyfikowania dawkowania na podstawie wyników badań laboratoryjnych.

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć tylko dobową dawkę rybawiryny, jeśli:	Zmniejszyć tylko dawkę peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa -2b, jeśli:	Przerwać leczenie skojarzone, jeśli wystąpiły poniższe wartości badanych parametrów**
Hemoglobina	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Dorośli: hemoglobina u pacjentów ze stabilną chorobą serca w wywiadzie Dzieci i młodzież: nie dotyczy	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl w ciągu dowolnego, 4-tygodniowego okresu w trakcie trwania leczenia (stałe zmniejszenie dawki)		< 12 g/dl po 4 tygodniach od zmniejszenia dawki
Leukocyty	-	< 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofile	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Płytki krwi	-	50 x 10 ⁹ /l (dorośli)	< 25 x 10 ⁹ /l (dorośli)
Bilirubina związana	-	-	2,5 x GGN*
Bilirubina niezwiązana	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (przez > 4 tygodnie)
Kreatynina surowicy	-	-	> 2,0 mg/dl
Klirens kreatyniny	-	-	Należy przerwać leczenie preparatem Rebetol, jeśli klirens kreatyniny < 50

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć tylko dobową dawkę rybawiryny, jeśli:	Zmniejszyć tylko dawkę peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa -2b, jeśli:	Przerwać leczenie skojarzone, jeśli wystąpiły poniższe wartości badanych parametrów**
Aminotransferaza alaninowa (AlAT) lub Aminotransferaza asparagianowa (AspAT)	-	-	ml/minutę 2 x wartość początkowa i 10 x GGN* 2 x wartość początkowa i 10 x GGN*

* górna granica normy;

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie w niewydolności nerek:

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

Stosowanie w niewydolności wątroby

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV

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

4.5.8 Przeciwwskazania

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

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

- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie

4.5.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie

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

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

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych

U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich, itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa.

Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

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

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

Hemoliza

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

Układ sercowo-naczyniowy

Dorośli pacjenci z zastoinową chorobą serca, zawałem serca i (lub) zaburzeniami rytmu serca stwierdzonymi obecnie lub w wywiadzie muszą być dokładnie monitorowani. U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności serca zaleca się wykonywanie badań elektrokardiograficznych przed i w trakcie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) odpowiadają zazwyczaj

na konwencjonalne leczenie, ale mogą wymagać zaprzestania leczenia. Brak danych o dzieciach i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Ostre reakcje nadwrażliwości

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

Zmiany dotyczące narządu wzroku

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

Czynność wątroby

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

Potencjalne nasilenie immunosupresji

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

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

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

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

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

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej (ang. HAART, *highly active anti-retroviral therapy*), może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów. Do innych czynników usposabiających, które mogą być związane z wystąpieniem większego ryzyka dekompensacji czynności wątroby u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, należą leczenie didanozyną oraz podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy krwi.

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

Hematologiczne nieprawidłowości u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV

U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie peginterferonem alfa-2b i rybawiryną oraz HAART, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowości hematologicznych (takich jak neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość) w porównaniu z grupą pacjentów zakażonych tylko wirusem

HCV. Pomimo, że większość tych zaburzeń może być korygowana poprzez zmniejszenie dawki, w tej grupie pacjentów powinno być prowadzone dokładne monitorowanie parametrów hematologicznych (patrz poniżej „Testy laboratoryjne”).

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

Pacjenci z małą liczbą limfocytów CD4+

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

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

Zaburzenia zębów i przyzębia

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

Badania laboratoryjne

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

- Hemoglobina Dorośli: ≥ 12 g/dl (kobiety); ≥ 13 g/dl (mężczyźni)

- Płytki krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

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

Stosowanie u pacjentów z rzadko występującymi chorobami wrodzonymi: Każda kapsułka preparatu Rebetol zawiera 40 mg laktozy. Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego preparatu.

4.5.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie preparatu Rebetol jest przeciwwskazane w czasie ciąży.

Dane przedkliniczne:

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

Pacjentki

Kobietom ciężarnym nie wolno podawać preparatu Rebetol. Należy zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę przez pacjentkę. Nie wolno rozpoczynać leczenia preparatem

Rebetol do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. W tym okresie należy wykonywać rutynowe, co-miesięczne testy ciążowe. Jeżeli w okresie leczenia lub w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu, kobieta zajdzie w ciążę, musi być poinformowana o znacznym ryzyku uszkodzenia płodu przez rybawiryne.

Pacjenci i ich partnerki

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

Okres karmienia piersią

Nie wiadomo, czy rybawiryne wydalana jest z mlekiem matki. Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia rybawiryne.

4.5.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Rybawiryne, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), który wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną.

Należy unikać stosowania pegylowanych interferonów alfa i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. W indywidualnych przypadkach, w których korzyści z podawania rybawiryny jednocześnie z azatiopryną uzasadniają potencjalne ryzyko, zaleca się ścisłą kontrolę hematologiczną podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności i w razie ich wystąpienia zakończyć leczenie tymi lekami.

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

Interferon alfa-2b

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

Leki zobojętniające

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

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

Podczas stosowania rybawiryny, kiedy jednocześnie stosowana była zydowudyna jako część schematu leczenia zakażenia wirusem HIV, obserwowano nasilenie niedokrwistości, chociaż dokładny mechanizm tego działania wymaga wyjaśnienia. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i zydowudyny, z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości. Należy rozważyć zastąpienie zydowudyny, jeśli zdecydowano o skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowym (ang. *anti-*

retroviral treatment, ART). Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie niedokrwistość wywołaną stosowaniem zydowudyny.

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

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

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

4.5.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.7 Opis skal uwzględnionych w raporcie

4.7.1 ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

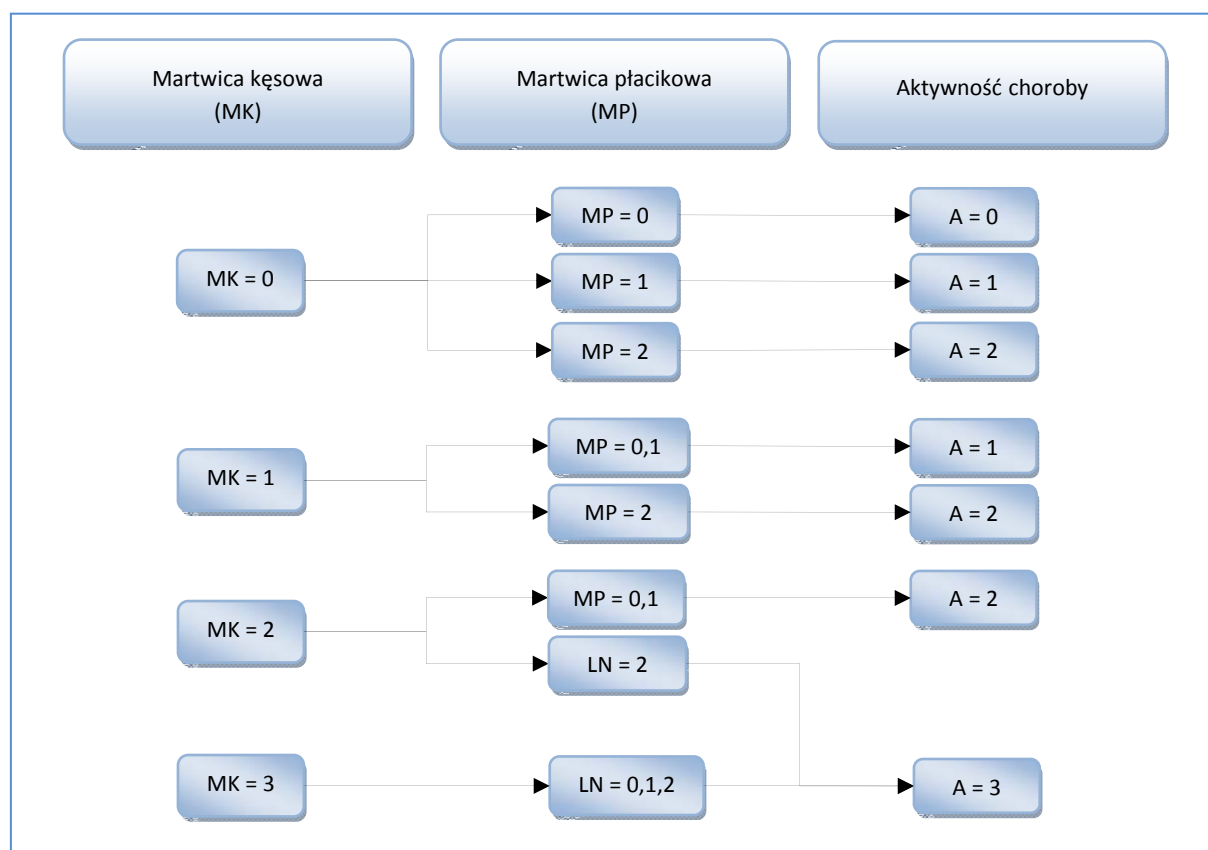
Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 to system diagnozy nozologicznej opracowywany przez WHO (*World Health Organization*) w 1994; w Polsce obowiązuje od 1996 roku.

Każda jednostka nozologiczna posiada oznaczenie alfanumeryczne o schemacie: LCC.X, gdzie C to cyfra, L to litera, X to jej podtyp. X przyjmuje wartości od 0 do 7, 8 oznacza „inne”, a cyfra 9 – „bliżej nie określone” (*WHO 2010*).

4.7.2 Opis skal histopatologicznej oceny zmian w przebiegu WZW C

4.7.2.1 Skala METAVIR

Wykres 52. 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 wątroby (MK) oraz martwica płacikowa (MP). Nasilenie poszczególnych cech z przyporządkowanymi wartościami punktowymi zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 213. Ocena punktowa martwicy według skali Metavir (Guido 2011).

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

4.7.2.2 Skala Scheuer'a

Tabela 214. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuer'a (Guido 2011).

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

4.7.2.3 Skala Ishaka

Tabela 215. Kryteria histopatologiczne oceny wg Ishaka (Guido 2011).

Cecha	Charakterystyka obrazu	ocena punktowa
	Brak	0
Okołowrotne zapalenie wątroby (martwica kęsowa)	Łagodna (ogniskowa, pojedyncze przestrzenie wrotne)	1
	Łagodna/umiarkowana (ogniskowa, większość przestrzeni wrotnych)	2

Cecha	Charakterystyka obrazu	ocena punktowa
	Umiarkowana (ciągła, poniżej 50% dróg żółciowych lub przegród)	3
	Ciężka (ciągła, ponad 50% dróg żółciowych lub przegród)	4
Martwica zlewna (z ang. <i>confluent necrosis</i>)	Brak	0
	Ogniskowa martwica zlewna	1
	Martwica strefy 3 w części obszarów	2
	Martwica strefy 3 w większości obszarów	3
	Martwica strefy 3 oraz miejscowo mostki wrotno-centralne (z ang. <i>portal-central bridging</i>)	4
	Martwica strefy 3 oraz mnogie mostki wrotno-centralne (z ang. <i>portal-central bridging</i>)	5
	Martwica całego zrazika lub mnogich zrazików	6
Ogniskowa martwica rozplywna, apoptoza oraz ogniskowy stan zapalny	Brak	0
	1 lub mniej ognisk na 10 pól widzenia	1
	2-4 ognisk na 10 pól widzenia	2
	5-10 ognisk na 10 pól widzenia	3
	ponad 10 ognisk na 10 pól widzenia	4
Stan zapalny w przestrzeniach wrotnych (z ang. <i>portal inflammation</i>)	Brak	0
	Łagodny w pojedynczych lub wszystkich przestrzeniach wrotnych	1
	Umiarkowany w pojedynczych lub wszystkich przestrzeniach wrotnych	2
	Umiarkowany/zaznaczony (z ang. <i>marked</i>) we wszystkich przestrzeniach wrotnych	3
	Zaznaczony (z ang. <i>marked</i>) we wszystkich przestrzeniach wrotnych	4
Włóknienie	Brak	0
	Rozrost tkanki włóknistej w niektórych przestrzeniach wrotnych, bez lub z krótkimi przegrodami włóknistymi	1
	Rozrost tkanki włóknistej w większości przestrzeniach wrotnych, bez lub z krótkimi przegrodami włóknistymi	2
	Rozrost tkanki włóknistej w większości przestrzeniach wrotnych, z pojedynczymi przegrodami międzywrotnymi (z ang. <i>portal to portal</i>)	3
	Rozrost tkanki włóknistej w większości przestrzeniach wrotnych, z przegrodami międzywrotnymi (z ang. <i>portal to portal</i>) oraz wrotno-centralnymi (z ang. <i>portal to central</i>)	4
	Zaznaczone włóknienie międzywrotne oraz wrotno-centralne z pojedynczymi guzkami regeneracyjnymi (z ang. <i>nodules</i>)	5
	Marskość prawdopodobna lub pewna	6

4.8 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

4.8.1 Badania oceniające efektywność kliniczną telaprewiru

Populacja chorych z HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – badania z randomizacją

Manns 2010 (badanie PROVE3)	Manns MP, Muir AJ, Adda N, McHutchison JG, Terrault N, Bengtsson L, George S, Bisceglie AM. Improved sustained virologic response (SVR) rates in “difficult-to-cure” patients treated with telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin: an analysis from the PROVE3 study. <i>Journal of Hepatology</i> 2010;52:S59-S182, abstract 274.
McHutchison 2010 (badanie PROVE3)	McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2010;362(14):1292-1303.
McHutchison 2009a (badanie PROVE3)	McHutchison JG, Manns MP, Muir A, et al. PROVE 3 final results and 1 year durability of SVR with telaprevir regimen in hepatitis C genotype-1-infected patients with prior non-response, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and Ribavirin therapy. <i>Hepatology</i> 2009;50(Suppl):334-5A.
Zeuzem 2011 (badanie REALIZE)	Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Mullhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. <i>N Engl J Med</i> 2011; 364(25):2417-2428.

Populacja chorych z HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – badania bez randomizacji

Hayashi 2011	Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. <i>J Viral Hepat</i> 2011.
Muir 2011	Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, Shiffman ML, Berg T, Ferenci P, Heathcote EJ, Pawlotsky JM, Zeuzem S, Reesink HW, Dusheiko G, Martin EC, George S, Kauffman RS, Adda N. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. <i>Hepatology</i> 2011; 54(5):1538-1546.

Populacja mieszana – badania bez randomizacji

Chayama 2011	Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. <i>J Infect Dis</i> 2011; 204(1):84-93.
Suzuki 2011	Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. <i>Hepatology.</i> 2011;53(2):415-421.

4.8.2 Badania oceniające efektywność kliniczną boceprewiru

Populacja chorych z HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – badania z randomizacją

Bacon 2011 (badanie RESPOND-2)	Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. <i>N Engl J Med</i>
---------------------------------------	---

2011; 364(13):1207-1217.

4.8.3 Badania porównujące efektywność kliniczną dwóch rodzajów interferonów

Populacja chorych z HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – badania z randomizacją

Scotto 2008 Scottó G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *J Interferon Cytokine Res* 2008; 28(10):623-629.

4.8.4 Badania wtórne oceniające efektywność kliniczną telaprewiru lub boceprewiru

Publikacje odnalezione w ramach głównego wyszukiwania

- Dang 2011** Dang S-S, Wang W-J, Wang X-F, et al. Telaprevir for Chronic Hepatitis C with Genotype 1: A Meta-Analysis. *Hepatogastroenterology*. 2011;59(114): DOI 10.5754/hge11312.
- Foote 2011** Foote BS, Spooner LM, Belliveau PP. Boceprevir: a protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother*. 2011;45(9):1085-1093.
- Fowell 2010** Fowell AJ, Nash KL. Telaprevir: a new hope in the treatment of chronic hepatitis C? *Adv Ther*. 2010;27(8):512-522.
- Gentile 2010** Gentile I, Carleo MA, Borgia F, Castaldo G, Borgia G. The efficacy and safety of telaprevir - a new protease inhibitor against hepatitis C virus. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(1):151-159.
- Klibanov 2011** Klibanov OM, Williams SH, Smith LS, Olin JL, Vickery SB. Telaprevir: a novel NS3/4 protease inhibitor for the treatment of hepatitis C. *Pharmacotherapy*. 2011;31(10):951-974.
- Lange 2010** 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.
- Smith 2011** Smith LS, Nelson M, Naik S, Woten J. Telaprevir: an NS3/4A protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother*. 2011;45(5):639-648.
- Tungol 2011** Tungol A, Rademacher K, Schafer JA. Formulary management of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C virus. *J Manag Care Pharm*. 2011;17(9):685-694.

Publikacje odnalezione w wyniku uaktualnionego wyszukiwania

- Cooper 2012** Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, Nachega JB, El Khoury AC, O'Regan C, Mills EJ. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2012;8:105-130.
- Klibanov 2012** Klibanov OM, Vickery SB, Olin JL, Smith LS, Williams SH. Boceprevir: a novel NS3/4 protease inhibitor for the treatment of hepatitis C. *Pharmacotherapy*. 2012;32(2):173-190.

4.1 Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych na podstawie oceny pełnych tekstów i przyczyny wykluczeni – wyszukiwanie 23 listopada 2011 r.

Adiwijaya BS, Hare B, Caron PR, Randle JC, Neumann AU, Reesink HW, Zeuzem S, Herrmann E. Rapid decrease of wild-type hepatitis C virus on telaprevir treatment. *Antivir Ther* 2009; 14(4):591-595.

Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. Amino Acid Substitution in HCV Core Region and Genetic Variation near the IL28B Gene Affect Viral Dynamics during Telaprevir, Peginterferon and Ribavirin Treatment. *Intervirology* 2011.

Bartels DJ, Zhou Y, Zhang EZ, Marcial M, Byrn RA, Pfeiffer T, Tigges AM, Adiwijaya BS, Lin C, Kwong AD, Kieffer TL. Natural prevalence of hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to NS3(middle dot)4A protease inhibitors in treatment-naive subjects. *Journal of Infectious Diseases* 2008; 198(6):800-807.

Bruno R, Sacchi P, Ciappina V, Zochetti C, Patruno S, Maiocchi L, Filice G. Viral dynamics and pharmacokinetics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in naive patients with chronic hepatitis c: a randomized, controlled study. *Antivir Ther* 2004; 9(4):491-497.

Bruno R, Sacchi P, Maiocchi L, Zocchetti C, Ciappina V, Patruno S, Filice G. Area-under-the-curve for peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b is not related to body weight in treatment-naive patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2005; 10(2):201-205.

Bruno R, Sacchi P, Scagnolari C, Torriani F, Maiocchi L, Patruno S, Bellomi F, Filice G, Antonelli G. Pharmacodynamics of peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b in interferon-naive patients with chronic hepatitis C: A randomized, controlled study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2007; 26(3):369-376.

Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM, Rustgi VK. Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2007; 14(10):721-729.

Friedrich-Rust M, Forestier N, Sarrazin C, Reesink HW, Herrmann E, Zeuzem S. Ultrasound evaluation of perihepatic lymph nodes during antiviral therapy with the protease inhibitor telaprevir (VX-950) in patients with chronic hepatitis C infection. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33(9):1362-1367.

Gelderblom HC, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, McNair L, Purdy S, Dijkgraaf MG, Jansen PL, Reesink HW. Inflammatory markers neopterin and alanine aminotransferase in HCV patients treated with HCV NS3.4A protease inhibitor telaprevir (VX-950) and/or peginterferon alfa-2a. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(9):1122-1127.

Guedj J, Perelson AS. Second phase HCV RNA decline during telaprevir based therapy increases with drug effectiveness: Implications for treatment duration. *Hepatology* 2011.

Rodzaj badania – analiza dynamiki wirusów u pacjentów uczestniczących w dwóch innych badaniach (*Reesink 2006* i *Forestier 2007*), ocena wpływu telaprewiru na zmniejszenie stężenia wirusów typu dzikiego.

Rodzaj badania – dodatkowe analizy czynników predykcyjnych w subpopulacji z badania *Akuta 2010*.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza poszczególnych genotypów wirusa i ich odpowiedzi na leczenie, wyniki skuteczności jedynie w podziale na poszczególne warianty genetyczne wirusa

Brak poszukiwanych punktów końcowych – głównie ocena farmakokinetyki obu leków, nie przedstawiono osobnych wyników SVR dla populacji chorych z HCV-1 (badanie *Bruno 2004*).

Brak poszukiwanych punktów końcowych – jedynie ocena zależności pomiędzy masą ciała a ekspozycją leku, dodatkowa analiza w grupie chorych z badania *Bruno 2004*.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza farmakodynamiczna obu leków, kontynuacja badania *Bruno 2004*.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak oceny SVR.

Rodzaj badania – analiza podgrupy pacjentów z badania *Reesink 2006*, ocena ultrasonograficzna węzłów chłonnych wokół wątroby.

Rodzaj badania – analiza pacjentów uczestniczących w dwóch innych badaniach (*Reesink 2006* i *Forestier 2007*), ocena markerów stanu zapalnego.

Rodzaj badania – analiza pacjentów uczestniczących w dwóch innych badaniach (*Reesink 2006* i *Forestier 2007*) – ocena czasu do usunięcia wirusów przeprowadzona w opar-

Herrmann E, Lee JH, Marinos G, Modi M, Zeuzem S. Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology* 2003; 37(6):1351-1358.

Kamal SM, Ahmed A, Mahmoud S, Nabegh L, El Gohary I, Obadan I, Hafez T, Ghoraba D, Aziz AA, Metaoei M. Enhanced efficacy of pegylated interferon alpha-2a over pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4A randomized trial and quality of life analysis. *Liver Int* 2011; 31(3):401-411.

Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, Bonet L, Vidal F, Milinkovic A, Bassa A, Villalonga C, Perez I, Tural C, Martinez-Rebollar M, Calvo M, Blanco JL, Martinez E, Sanchez-Tapias JM, Gatell JM, Mallolas J. Randomized trial comparing pegylated interferon -2b versus pegylated interferon -2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 2009; 49(1):22-31.

Lange CM, Susser S, Herrmann E, Karey U, Kieffer TL, Kwong AD, Schinkel J, Reesink HW, Zeuzem S, Sarrazin C. HVR-1 heterogeneity during treatment with telaprevir with or without pegylated interferon alfa-2a. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46(11):1362-1368.

Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, Vinelli F, Scotto G, Montalto G, Romano M, Cristofaro G, Mottola L, Spirito F, Andriulli A. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology* 2008; 47(1):43-50.

Muir AJ, Hu KQ, Gordon SC, Koury K, Boparai N, Noviello S, Albrecht JK, Sulkowski MS, McCone J. Hepatitis C treatment among racial and ethnic groups in the IDEAL trial. *J Viral Hepat* 2011; 18(4):e134-143.

Neri S, Pulvirenti D, Bertino G. Psychiatric symptoms induced by antiviral therapy in chronic hepatitis C: comparison between interferon-alpha-2a and interferon-alpha-2b. *Clin Drug Investig* 2006; 26(11):655-662.

Rumi MG. Pegylated interferon (alpha)2b versus pegylated interferon (alpha)2a for chronic hepatitis C: The unreached goal of superiority. *J Hepatol* 2009; 51(6):1097-1099.

Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, Forestier N, Larrey D, Gupta SK, Hussain M, Shah A, Cutler D, Zhang J, Zeuzem S. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology* 2007; 132(4):1270-1278.

Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G. Early and sustained virological response in non-responders with chronic hepatitis C: a randomized open-label study of pegylated interferon-alpha-2a versus pegylated interferon-alpha-2b. *Drugs* 2008; 68(6):791-801.

Silva M, Poo J, Wagner F, Jackson M, Cutler D, Grace M, Bordens R, Cullen C, Harvey J, Laughlin M. A randomised trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE). *J Hepatol* 2006; 45(2):204-213.

Sporea I, Danila M, Sirli R, Popescu A, Laza A, Baditoiu L. Comparative study concerning the efficacy of Peg-IFN alpha-2a versus Peg-IFN alpha-2b on the

ciu o nowy model kinetyki wirusa HCV.

Nieprawidłowy komparator – brak porównania pegylowanego interferonu alfa 2a z alfa 2b

Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV o genotypie 4.

Nieprawidłowa populacja – włączono chorych z różnymi genotypami, brak wyników w podgrupie chorych z genotypem 1.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena heterogeniczności regionu HVR-1 podczas terapii telaprewirem w grupie chorych z badania *Kieffer 2007*.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania SVR dla obu interferonów w populacji chorych z HCV-1.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – wyniki analizy w podgrupach ze względu na pochodzenie etniczne chorych z badania *IDEAL*.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak oceny SVR.

Opracowanie wtórne

Nieprawidłowa interwencja – boceprewir podawany w zbyt krótkim okresie czasu, schemat podawania leku uniemożliwiający przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak wyników dla SVR w grupie chorych z HCV-1.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak wyników porównania interferonów pod kątem SVR.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie wykonano oceny SVR.

early virological response (EVR) in patients with chronic viral C hepatitis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006; 15(2):125-130.

Vermehren J, Susser S, Lange CM, Forestier N, Karey U, Hughes E, Ralston R, Tong X, Zeuzem S, Sarrazin C. Mutations selected in the hepatitis C virus NS3 protease domain during sequential treatment with boceprevir with and without pegylated interferon alfa-2b. *J Viral Hepat* 2011.

Zeuzem S. Telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2008; 49(2):157-159.

Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marino-Marsilia G, Fontanella L, Leandro G. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 138(1):116-122.

McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, GALTi JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361(6):580-593.

Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010; 138(1):108-115.

Yenice N, Mehtap O, Gumrah M, Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17(2):94-98.

Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376(9742):705-716.

Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(13):1195-1206.

Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region of genotype 1b affect very early viral dynamics during treatment with telaprevir, peginterferon, and ribavirin. *J. Med. Virol.* 2010;82(4):575-582.

Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010;52(2):421-429.

Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, et al. Rapid loss of hepatitis C virus genotype 1b from serum in patients receiving a triple treatment with telaprevir (MP-424), pegylated interferon and ribavirin for 12 weeks. *Hepatol. Res.* 2009;39(11):1056-1063.

Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(18):1839-1850.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza mutacji wirusa i identyfikacja wariantów opornych na leczenie.

Opracowanie wtórne

Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV wcześniej nieleczeni.

Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV wcześniej nieleczeni (badanie *IDEAL*).

Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV wcześniej nieleczeni.

Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV wcześniej nieleczeni.

Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV wcześniej nieleczeni.

Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV wcześniej nieleczeni.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – chorzy otrzymywali telaprewir w dawce 500 lub 750 mg, nie podano oddzielnych wyników dla dawki 750 mg (badanie *Akuta 2010*).

Brak poszukiwanych punktów końcowych – chorzy otrzymywali telaprewir w dawce 500 lub 750 mg, nie podano oddzielnych wyników dla dawki 750 mg.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – wyróżniono 2 grupy, w których telaprewir podawano w dawce 500 lub 750 mg, ale nie przedstawiono oddzielnych wyników dla dawki 750 mg.

Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV wcześniej nieleczeni.

- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25):2405-2416.
- Kumada H, Toyota J, Okanou T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2011.
- Marcellin P, Forns X, Goeser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140(2):459-468.e1; quiz e14.
- McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360(18):1827-1838.
- Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365(11):1014-1024.
- Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Muir AJ, et al. Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients. *J. Hepatol*. 2008;49(2):163-169.
- Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, McNair L, Kieffer TL, Chu HM, Purdy S, Jansen PL, Zeuzem S. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46(3):640-648.
- Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, Welker MW, Forestier N, Reesink HW, Kwong AD, Zeuzem S. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. *Hepatology* 2007; 46(3):631-639.
- Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, van Vliet A, van de Wetering de Rooij J, McNair L, Purdy S, Kauffman R, Alam J, Jansen PL. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006; 131(4):997-1002.
- Susser S, Vermehren J, Forestier N, Welker MW, Grigorian N, Fuller C, Perner D, Zeuzem S, Sarrazin C. Analysis of long-term persistence of resistance mutations within the hepatitis C virus NS3 protease after treatment with telaprevir or boceprevir. *J Clin Virol* 2011; 52(4):321-327.
- Susser S, Welsch C, Wang Y, Zettler M, Domingues FS, Karey U, Hughes E, Ralston R, Tong X, Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2009; 50(6):1709-1718.
- Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Muh U, Welker M, Wincheringer D, Zhou Y, Chu H, Lin C, Weegink C, Reesink H, Zeuzem S, Kwong AD. Dynamic Hepatitis C Virus Genotypic and Phenotypic Changes in Patients Treated With the Protease Inhibitor Telaprevir. *Gastroenterology* 2007; 132(5):1767-1777.
- Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV wcześniej nieleczeni.
- Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV wcześniej nieleczeni.
- Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV wcześniej nieleczeni.
- Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV wcześniej nieleczeni.
- Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV wcześniej nieleczeni.
- Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV wcześniej nieleczeni.
- Nieprawidłowa interwencja – w ramach próby RCT telaprewir podawano bez interferonu oraz rybawiryny (badanie *Forestier 2007*).
- Nieprawidłowa interwencja – w ramach próby RCT telaprewir podawano bez interferonu oraz rybawiryny (badanie *Kieffer 2007*).
- Nieprawidłowa interwencja – w ramach próby RCT telaprewir podawano bez interferonu oraz rybawiryny (badanie *Reesink 2006*).
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena mutacji proteazy wirusowej po leczeniu boceprewirem lub telaprewirem.
- Nieprawidłowa interwencja - brak standardowej dawki boceprewiru (800 mg trzy razy dziennie).
- Nieprawidłowa interwencja – w ramach próby RCT telaprewir podawano bez interferonu oraz rybawiryny.

4.2 Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych na podstawie oceny pełnych tekstów i przyczyny wykluczeni – aktualizacja wyszukiwania 29 lutego 2012 r.

- Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. Amino Acid Substitution in HCV Core Region and Genetic Variation near the IL28B Gene Affect Viral Dynamics during Telaprevir, Peginterferon and Ribavirin Treatment. *Intervirology* 2012; 55(6):417-425.
- Bacon BR, Khalid O. Triple therapy with boceprevir for HCV genotype 1 infection: phase III results in relapsers and nonresponders. *Liver Int* 2012; 32 Suppl 1:51-53.
- Beinhardt S, Staettermayer AF, Rutter K, Maresch J, Scherzer TM, Steindl-Munda P, Hofer H, Ferenci P. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 patients at an academic center in Europe involved in prospective, controlled trials: Is there a selection bias? *Hepatology* 2012; 55(1):30-38.
- Berenguer M, Ortiz-Canto C, Abellan JJ, Aguilera V, Rubin A, Prieto M, Lopez-Labrador FX. Hepatitis C virus viral kinetics during alpha-2a or alpha-2b pegylated interferon plus ribavirin therapy in liver transplant recipients with different immunosuppression regimens. *J Clin Virol* 2012; 53(3):231-238.
- Danta M. Telaprevir triple combination therapy, and dual peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy for 24 weeks for those with rapid-early response is not inferior to 48 weeks of therapy for treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Evid Based Med* 2012; 17(5):143-144.
- Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012; 19(2):e134-142.
- Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2012; 56(1):78-84.
- Prati GM, Aghemo A, Rumi MG, D'Ambrosio R, De Nicola S, Donato MF, Degasperis E, Colombo M. Hyporesponsiveness to PegIFNalpha2B plus ribavirin in patients with hepatitis C-related advanced fibrosis. *J Hepatol* 2012; 56(2):341-347.
- Duplikat w stosunku do głównego wyszukiwania (nowa referencja wynikająca z aktualizacji statusu „*ahead of print*”)
- Opracowanie wtórne
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie obserwacyjne, w którym część chorych co prawda otrzymywała telaprewir, jednak w ramach innej próby RCT i nie przedstawiono wyników osobno dla tych chorych - prezentowane są wyniki dla pacjentów z jednego ośrodka, ogółem dla różnych strategii leczenia bez podziału na konkretne preparaty.
- Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu co prawda wybrano 16 chorych losowo z kohorty randomizowanej do dwóch różnych rodzajów interferonów (chorzy po przeszczepie wątroby), oraz 4 chorych również randomizowanych do dwóch interferonów (bez przeszczepów wątroby), jednak nie przeprowadzono formalnego porównania jak w typowym badaniu RCT; wyniki przedstawiono oddzielnie dla wszystkich 20 chorych.
- Opracowanie wtórne - komentarz do badania ILLUMINATE
- Duplikat w stosunku do głównego wyszukiwania (nowa referencja wynikająca z aktualizacji statusu „*ahead of print*”)
- Duplikat w stosunku do głównego wyszukiwania (nowa referencja wynikająca z aktualizacji statusu „*ahead of print*”)
- Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV wcześniej nieleczeni.

4.3 Publikacje wykluczone z analizy badań wtórnych na podstawie oceny pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – wyszukiwanie 23 listopada 2011 r.

Alavian SM, Lankarani KB, Aalaei-Andabili SH, Pouryasin A, Daryani NE, Toosi MN, Malekzadeh R, Zali MR, Mohraz M. Treatment of chronic hepatitis C infection: Update of the recommendations from scientific leader's meeting-28th July 2011-Tehran, IR Iran. <i>Hepatitis Monthly</i> 2011; 11(9):703–713.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania); aktualizacja wytycznych leczenia zapalenia wątroby typu C
Asselah T, Marcellin P. New direct-acting antivirals' combination for the treatment of chronic hepatitis C. <i>Liver Int.</i> 2011;31 (Suppl 1):68–77.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Cacoub P, Bourlière M, Lübke J, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. <i>J. Hepatol.</i> 2012;56(2):455–463.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Chary A, Holodniy M. Recent advances in hepatitis C virus treatment: review of HCV protease inhibitor clinical trials. <i>Rev Recent Clin Trials.</i> 2010;5(3):158–173.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Dore GJ, Matthews GV, Rockstroh J. Future of hepatitis C therapy: development of direct-acting antivirals. <i>Curr Opin HIV AIDS.</i> 2011;6(6):508–513.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Gentile I, Viola C, Borgia F, Castaldo G, Borgia G. Telaprevir: a promising protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. <i>Curr. Med. Chem.</i> 2009;16(9):1115–1121.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Harrington PR, Zeng W, Naeger LK. Clinical relevance of detectable but not quantifiable hepatitis C virus RNA during boceprevir or telaprevir treatment. <i>Hepatology.</i> 2012;55(4):1048–1057.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Patel KP, Pauli MP, Abdelghany SP. Telaprevir: A novel, protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus. <i>Formulary.</i> 2011;46:205–226.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)

4.4 Publikacje wykluczone z analizy badań wtórnych na podstawie oceny pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – aktualizacja wyszukiwania 29 lutego 2012 r.

Dang S-S, Wang W-J, Wang X-F, et al. Telaprevir for chronic hepatitis C with genotype 1: a meta-analysis. <i>Hepatogastroenterology.</i> 2012;59(114):461–468.	duplikat, uaktualniona referencja do publikacji odnalezionej w wyszukiwaniu głównym: Dang S-S, Wang W-J, Wang X-F, et al. Telaprevir for Chronic Hepatitis C with Genotype 1: A Meta-Analysis. <i>Hepatogastroenterology.</i> 2011;59(114): DOI 10.5754/hge11312
Forestier N, Zeuzem S. Telaprevir for the treatment of hepatitis C. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2012;13(4):593–606.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Kim JJ, Culley CM, Mohammad RA. Telaprevir: an oral protease inhibitor for hepatitis C virus infection. <i>Am J Health Syst Pharm.</i> 2012;69(1):19–33.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Schneider MD, Sarrazin C. Hepatitis C triple therapy with boceprevir and telaprevir. <i>Verdauungskrankheiten</i> 2012; 30(1):23-34.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Tungol A, Rademacher K, Schafer JA. Formulary management of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C virus. <i>J Manag Care Pharm.</i> 2011;17(9):685–694.	duplikat do publikacji odnalezionej w wyszukiwaniu głównym
Wilby KJ, Greanya ED, Ford J-AE, Yoshida EM, Partovi N. A review of drug interactions with boceprevir and telaprevir: implications for HIV and transplant patients. <i>Ann Hepatol.</i> 2012;11(2):179–185.	przegląd systematyczny zawierający informacje na temat farmakokinetyki i interakcji bocepreviru i telaprewiru z innymi lekami, u pacjentów z HCV i koinfekcją HIV, po przeszczepie wątroby – brak informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa

boceprewiru i telaprewiru

4.5 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend – wyszukiwanie 23 listopada 2011 r.

Tabela 216. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z randomizacją, obserwacyjnych oraz pragmatycznych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	telaprevir[all]	202
2	Vx-950[all]	220
3	Vx950[all]	3
4	1-3/OR	222
5	boceprevir[all]	139
6	SCH-503034[all]	93
7	SCH503034[all]	86
8	5-7/OR	148
9	"peginterferon alfa-2a"[all]	2213
10	"peg-IFN alfa-2a"[all]	44
11	"pegylated interferon alfa-2a"[all]	105
12	"polyethylene glycol-interferon alfa-2a"[all]	0
13	"peginterferon alpha-2a"[all]	185
14	"peg-IFN alpha-2a"[all]	120
15	"pegylated interferon alpha-2a"[all]	200
16	"polyethylene glycol-interferon alpha-2a"[all]	0
17	"pegasys"[all]	102
18	9-17/OR	2366
19	"peginterferon alfa-2b"[all]	1595
20	"peg-IFN alfa-2b"[all]	42
21	"pegylated interferon alfa-2b"[all]	103
22	"polyethylene glycol-interferon alfa-2b"[all]	0
23	"peginterferon alpha-2b"[all]	123
24	"peg-IFN alpha-2b"[all]	135
25	"pegylated interferon alpha-2b"[all]	232

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
26	"polyethylene glycol-interferon alpha-2b"[all]	0
27	"Pegintron"[all]	20
28	"ViraferonPeg"[all]	2
29	"PEG-Intron"[all]	37
30	19-29/OR	1764
31	18 AND 30	786
32	randomized controlled trial[pt]	312928
33	random allocation[mh]	72139
34	random*[tiab]	579714
35	controlled[tiab]	396120
36	32-35/OR	950308
37	31 AND 36	129
38	4 OR 8 OR 37	398

Tabela 217. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z randomizacją, obserwacyjnych oraz pragmatycznych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	telaprevir AND [embase]/lim	901
2	'vx 950' AND [embase]/lim	385
3	vx950 AND [embase]/lim	6
4	1-3/OR	904
5	boceprevir AND [embase]/lim	641
6	'sch 503034' AND [embase]/lim	250
7	sch503034 AND [embase]/lim	16
8	5-7/OR	643
9	'peginterferon alfa-2a' AND [embase]/lim	644
10	'pegylated interferon alfa-2a' AND [embase]/lim	178
11	'peg-ifn alfa-2a' AND [embase]/lim	89
12	'polyethylene glycol-interferon alfa-2a' AND [embase]/lim	5

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
13	'peginterferon alpha-2a' AND [embase]/lim	125
14	'peg-ifn alpha-2a' AND [embase]/lim	58
15	'pegylated interferon alpha-2a' AND [embase]/lim	149
16	'polyethylene glycol-interferon alpha-2a' AND [embase]/lim	4
17	'pegasys' AND [embase]/lim	1415
18	9-17/OR	2295
19	'peginterferon alfa-2b' AND [embase]/lim	322
20	'peg-ifn alfa-2b' AND [embase]/lim	79
21	'pegylated interferon alfa-2b' AND [embase]/lim	147
22	'polyethylene glycol-interferon alfa-2b' AND [embase]/lim	4
23	'peginterferon alpha-2b' AND [embase]/lim	85
24	'peg-ifn alpha-2b' AND [embase]/lim	56
25	'pegylated interferon alpha-2b' AND [embase]/lim	148
26	'polyethylene glycol-interferon alpha-2b' AND [embase]/lim	2
27	'pegintron' AND [embase]/lim	753
28	'viraferonpeg' AND [embase]/lim	44
29	'peg-intron' AND [embase]/lim	366
30	19-29/OR	1729
31	18 AND 30	751
32	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	219510
33	random*:ab,ti AND [embase]/lim	558723
34	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	386270
35	randomization:de AND [embase]/lim	31579
36	32-35/OR	848996
37	31 AND 36	118
38	4 OR 8 OR 37	1145

Tabela 218. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z randomizacją, obserwacyjnych oraz pragmatycznych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	(telaprevir) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments	37
2	(Vx-950) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments	16
3	(Vx950) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments	12
4	1-3/OR	40
5	(boceprevir) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments	11
6	(SCH-503034) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments	4
7	(SCH503034) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments	1
8	5-7/OR	14
9	"peginterferon alfa-2a" in Clinical Trials	270
10	"peg-IFN alfa-2a" in Clinical Trials	34
11	"pegylated interferon alfa-2a" in Clinical Trials	44
12	"polyethylene glycol-interferon alfa-2a" in Clinical Trials	0
13	(pegasys) in Clinical Trials	91
14	"peg-IFN alpha-2a" in Clinical Trials	26
15	"pegylated interferon alpha-2a" in Clinical Trials	36
16	"polyethylene glycol-interferon alpha-2a" in Clinical Trials	0
17	(pegasys) in Clinical Trials	169
18	9-17/OR	495
19	"peginterferon alfa-2b" in Clinical Trials	82
20	"peg-IFN alfa-2b" in Clinical Trials	30
21	"pegylated interferon alfa-2b" in Clinical Trials	65
22	"polyethylene glycol-interferon alfa-2b" in Clinical Trials	0
23	"peginterferon alpha-2b" in Clinical Trials	48
24	"peg-IFN alpha-2b" in Clinical Trials	30
25	"pegylated interferon alpha-2b" in Clinical Trials	71
26	"polyethylene glycol-interferon alpha-2b" in Clinical Trials	0

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
27	(Pegintron) in Clinical Trials	27
28	(ViraferonPeg) in Clinical Trials	0
29	(PEG-Intron) in Clinical Trials	24
30	19-29/OR	303
31	18 AND 30	41
32	4 OR 8 OR 31	89

4.6 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej

4.6.1 Telaprewir

Tabela 219. Charakterystyka (critical appraisal) badania Chayama 2011.

Chayama 2011	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej
Zaślepienie	brak
Skala Jadad/NOS	nie dotyczy
Liczba ośrodków	3 (Japonia)
Okres obserwacji	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie obserwacji po zakończeniu trójlekowej terapii
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) – niewykrywalne stężenie RNA HCV po 24 tygodniach od zakończenia leczenia obniżenie stężenia hemoglobiny podczas terapii trójlekowej (ocena bezpieczeństwa)
Interwencja i komparatory	

T12PR24:

- telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 \times dziennie przez 12 tygodni
- peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 \times dziennie przez kolejne 12 tygodni

Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzana przez > 6 miesięcy obecność RNA HCV genotyp 1 • stężenie RNA HCV \geq 5,0 log₁₀IU/ml • wiek 20-65 lat • masa ciała > 40, ale < 120 kg w momencie zgłoszenia udziału w badaniu

Chayama 2011

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • marskość wątroby • stwierdzenie obecności antygenu HBs lub przeciwciał anti-HIV w surowicy • obecny lub występujący wcześniej rak wątrobowokomórkowy • możliwa współwystępująca inna choroba wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, hemochromatoza, choroba Wilsona, alkoholowa choroba wątroby • choroba nerek (wyściowy klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) • stężenie hemoglobiny < 12 g/dl • liczba neutrofilów $< 1500/\text{mm}^3$ • liczba płytek krwi $< 100000/\text{mm}^3$ 					
	Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana stężenia RNA HCV (zakres) [\log_{10} IU/ml]	Mediana stężenia hemoglobiny (zakres) [g/dl]
łącznie	94	52 (55,3%)	57 (23-65)	6,7 (5,1-7,7)	14,3 (12,3-16,6)	brak: 25 (27%) nawrót: 44 (47%) bez odpowiedzi: 25 (27%)

Liczba chorych:	podgrupa (wyróżniona na podstawie wcześniejszego leczenia)	Populacja włączona do badania	Ocena skuteczności klinicznej	Kończący pełny okres obserwacji
cała populacja	-	94 (100%)	94 (100%)	bd.
	brak wcześniejszego leczenia (z ang. <i>treatment naïve</i>):	25 (27%)	25 (27%)	bd.
	nawrót wiremii (z ang. <i>relapse</i>):	44 (47%)	44 (47%)	bd.
	chorzy bez odpowiedzi (z ang. <i>non-responders</i>):	25 (27%)	25 (27%)	bd.

Wyniki
Skuteczność kliniczna

- **SVR:** 69/94 (73%):
 - podgrupa chorych bez wcześniejszego leczenia (*treatment naïve*): 20/25 (80%), pozostałych 5 chorych odnotowało nawrót wiremii
 - podgrupa chorych po wcześniejszym leczeniu (*treatment experienced*): 49/69 (71%)

Chayama 2011

- podgrupa chorych z nawrotem wiremii po wcześniejszym leczeniu: 41/44 (93%)
- podgrupa chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: 8/25 (32%)
- 2/25 (8%) chorych było bez odpowiedzi zarówno na wcześniejsze leczenie, jak również na terapię trójlekową
- przełom wirusologiczny: 4/94 (4%)
 - we wszystkich przypadkach przełom wirusologiczny wystąpił u wcześniej leczonych chorych
 - podgrupa chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: 3/25 (12%)

Bezpieczeństwo

- terapia trójlekowa spowodowała spadek stężenia hemoglobiny u wszystkich leczonych chorych
- nie zaobserwowano wpływu redukcji dawki rybawiryny na odsetek chorych uzyskujących SVR

Uwagi

- 93 pacjentów zakażonych było podtypem 1b HCV, 1 chory zakażony był innym typem HCV
- analizy SVR przeprowadzono w populacji ITT
- stężenie RNA HCV mierzono za pomocą testu COBAS TaqMan (Roche Diagnostics KK) o zakresie wykrywalności 1,2-7,8 IU/ml
- chorzy bez odpowiedzi na wcześniejszą terapię – wykrywalna wiremii w trakcie całego okresu leczenia
- nawrót wiremii (lub odpowiedź przejściowa, z ang. *transient response*) – niewykrywalne stężenie RNA HCV przed zakończeniem leczenia, ale wykrywalne w trakcie okresu obserwacji
- przełom wirusologiczny – niewykrywalne stężenie RNA HCV podczas okresu leczenia, ale wykrywalne ponownie przed jego zakończeniem
- całkowite lub tymczasowe zakończenie terapii trójlekowej – gdy stężenie Hb < 8,5 g/dl; jeżeli w trakcie 2 tygodni od wycofania leków odnotowano zwiększenie stężenia do ≥ 8,5 g/dl wznowiano leczenie peg-IFN i RBV
- redukcja dawki RBV o 200 mg/dzień (lub o 400 mg u chorych otrzymujących lek w dawce 1000 mg/dzień) – gdy stężenie Hb < 12 g/dl i redukcja o dodatkowe 200 mg/dzień, gdy stężenie Hb < 10 g/dl
- redukcja dawki RBV o 200 mg/dzień następowała również u chorych z wyjściowym stężeniem Hb < 13 g/dl lub w przypadku zmniejszenia stężenia o 1 g/dl w trakcie jednego tygodnia do poziomu < 13 g/dl
- redukcja dawki peg-IFN o połowę – gdy liczba leukocytów < 1500/mm³, neutrofilów < 750/mm³ lub płytek krwi < 8 × 10⁴/mm³
- zakończenie podawania peg-IFN – gdy liczba leukocytów < 1000/mm³, neutrofilów < 500/mm³ lub płytek krwi < 5 × 10⁴/mm³
- redukcja dawki telaprewiru była zabroniona; lek całkowicie wycofywano i kontynuowano terapię standardową w przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych
- stosowanie erytropoetyny w celu kontroli stężenia Hb było zabronione

Tabela 220. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hayashi 2011.

Hayashi 2011	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie otwarte, typu <i>pretest/posttest</i> , bez grupy kontrolnej, fazy III
Zaślepienie	brak
Skala Jadad/NOS	nie dotyczy
Liczba ośrodków	17
Okres obserwacji	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie obserwacji
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności < 0,05
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR – niewykrywalne stężenie RNA HCV po 24 tygodniach od przyjęcia ostatniej dawki leków <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z nawrotem wirerii lub przełomem wirusologicznym odsetek chorych bez odpowiedzi odsetek chorych z niewykrywalnym RNA HCV na końcu okresu leczenia (ETR, z ang. <i>end of treatment response</i>) odsetek chorych z szybką odpowiedzią wirusologiczną (RVR, z ang. <i>rapid virological response</i>) ocena bezpieczeństwa
Interwencja	
<ul style="list-style-type: none"> T12PR24: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2b, rybawiryna + 12 tygodni peg-IFN α-2b, rybawiryna <p>telaprewir podawany w dawce 750 mg co 8 godzin (po posiłku), peg-IFN α-2b podawany podskórnie w dawce 1,5 µg/kg m.c., rybawiryna podawana w dawce 600-1000 mg/dzień (w zależności od masy ciała)</p>	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> chorzy na HCV-1, leczeni wcześniej interferonem lub pegylowanym interferonem (w tym również schematami w skojarzeniu z rybawiryną) wiek 20-65 lat masa ciała 40-120 kg stężenie RNA HCV ≥ 5 log₁₀ IU/ml wyrażenie zgody na ≥ 2-tygodniową hospitalizację przed przyjęciem pierwszej dawki leku

Hayashi 2011
Kryteria wykluczenia

- w przypadku kobiet gotowość do stosowania środków antykoncepcyjnych w okresie od rozpoczęcia skryningu do 24 tygodni po ostatniej dawce leku
- liczba neutrofilów < 1500 na mm³, płytek krwi < 100000/mm³
- stężenie hemoglobiny < 12 g/dl
- zakażenie HBV i HIV
- przewlekła niewydolność nerek lub klirens kreatyniny ≤ 50ml/min.
- niewyrównana marskość wątroby, autoimmunizacyjne zapalenie wątroby
- choroba alkoholowa wątroby, hemochromatoza
- rak wątrobowokomórkowy lub inne nowotwory (lub ich obecność w wywiadzie)
- depresja, schizofrenia, próby samobójcze
- ciąża

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn, n (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana (zakres) log ₁₀ stężenia RNA HCV [IU/mol]	Wcześniejsza terapia, n (%)	
podgrupa (wyróżniona na podstawie wcześniejszej odpowiedzi)	nawrót wiremii	109	66 (60,6%)	57 (20-65)	6,75 (5,2-7,6)	IFN 13 (11,9%)
						IFN + RBV 14 (12,8%)
chorzy bez odpowiedzi na leczenie	32	17 (53,1%)	57,5 (40-65)	6,78 (6,0-7,7)	peg-IFN 3 (2,8%)	
					peg-IFN + RBV 79 (72,5%)	
						IFN 1 (3,1%)
						IFN + RBV 2 (6,3%)
						peg-IFN 0 (0,0%)
						peg-IFN + RBV 29 (90,6%)

Liczba chorych:

	Populacja włączona do badania	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa
chorzy z nawrotem wiremii (badanie NCT00780910)	109 (100%)	109 (100%)	109 (100%)
chorzy bez odpowiedzi na leczenie (badanie NCT00781274)	32 (100%)	32 (100%)	32 (100%)
168 (skryning)	141 (100%)	141 (100%)	141 (100%)

Hayashi 2011

Wyniki

Skuteczność kliniczna

- **SVR:** u 88,1% chorych z nawrotem wirerii i u 34,4% chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie
- nie zaobserwowano różnic w częstości występowania SVR w podgrupach wyróżnionych na podstawie rodzaju odpowiedzi na wcześniejszą terapię
- **RVR:** u 95/109 (87,2%) w podgrupie pacjentów z nawrotem wirerii i u 23/32 (71,9%) bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie
- **ETR:** 94,5% i 59,4% odpowiednio w podgrupach chorych włączonych do badań NCT00780910 i NCT00781274
- **przełom wirusologiczny:** u 0,9% (1/109) pacjentów z nawrotem wirerii, u 18,8% (6/32) pacjentów bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie
- **chorzy bez odpowiedzi na reterapię:** u 0,9% i 6,3% pacjentów odpowiednio z nawrotem wirerii lub bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie
- **nawrót wirerii:** 7,3% i 40,6% pacjentów leczonych odpowiednio w badaniach NCT00780910 i NCT00781274

Bezpieczeństwo

- częstość występowania AEs była zbliżona w obu podgrupach pacjentów
- większość obserwowanych AEs miało łagodne lub umiarkowane nasilenie
- SAEs: u 11,9% (13/109) i 9,4% (3/32) chorych odpowiednio z nawrotem (badanie NCT00780910) i bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (NCT00781274)
- odsetek chorych z nawrotem po wcześniejszej terapii, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie w 2 linii wyniósł 17,4%, a w podgrupie bez odpowiedzi – 12,5%
- niedokrwistość była częstą przyczyną zakończenia stosowania wszystkich leków: u 11/109 (10,1%) i 3/32 (9,4%) chorych odpowiednio z nawrotem wirerii i bez odpowiedzi na wcześniejszą terapię
- odnotowano 1 zgon z powodu zatorowości płucnej (w podgrupie pacjentów z nawrotem wirerii), z dużym lub umiarkowanym prawdopodobieństwem został on uznany za związany odpowiednio z terapią peg-IFN i RBV lub telaprewirem
- u 116/141 (82,3%) pacjentów wystąpiły zaburzenia związane ze skórą, w tym u > 10% chorych odnotowano: wysypkę (39%), wysypkę polekową (24,1%), reakcje związane z miejscem iniekcji leku (12,8%) i rumień w miejscu iniekcji (12,8%)
- zaburzenia skórne były przyczyną zakończenia podawania wszystkich leków u 4/109 (3,7%) pacjentów z nawrotem wirerii, w podgrupie chorych bez odpowiedzi na leczenie nie odnotowano żadnego takiego przypadku
- większość zaburzeń skórnych kontrolowano za pomocą leków przeciwhistaminowych i/lub maści steroidowych
- zaburzenia skórne 3. stopnia wystąpiły u 6,4% (7/109) i 6,3% (2/32) pacjentów odpowiednio z nawrotem wirerii i bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie
- częstość występowania zmian wartości parametrów hematologicznych była zbliżona w obu podgrupach pacjentów
- w trakcie pierwszych 4 tygodni odnotowano gwałtowną redukcję liczby neutrofilów i płytek krwi, później redukcja liczby była stopniowa – żaden z chorych nie przerwał leczenia z powodu obniżonej liczby neutrofilów
- pomimo modyfikacji dawki RBV mediana stężenia Hb w 12. tygodniu wyniosła 10,6 g/dl w podgrupie chorych z nawrotem wirerii oraz 10,4 g/dl w podgrupie bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie
- na końcu okresu obserwacji poziom parametrów hematologicznych powrócił do wartości odnotowanych na początku badania

Hayashi 2011

Uwagi

- do badania włączano pacjentów z nawrotem wiremii lub bez odpowiedzi na leczenie, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków odpowiednio w badaniach NCT00780910 lub NCT00781274
- odpowiedź na wcześniejsze leczenie IFN, peg-IFN (monoterapia lub w skojarzeniu z RBV): chorzy bez odpowiedzi – brak niewykrywalnego stężenia RNA HCV w całym okresie 24-tygodniowego leczenia; nawrót wiremii – niewykrywalne stężenie w trakcie leczenia, ale wykrywalne w trakcie okresu obserwacji
- większość pacjentów włączonych do badania otrzymywała wcześniej leczenie peg-IFN w skojarzeniu z RBV (72,5% i 90,6% odpowiednio w podgrupach z nawrotem wiremii lub bez odpowiedzi)
- odpowiedź na reterapię: nawrót, przełom i chorzy bez odpowiedzi zdefiniowani według wytycznych AA-SLD odpowiednio jako: niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia i wykrywalne w trakcie okresu obserwacji; przejściowe niewykrywalne stężenie RNA HCV w trakcie okresu leczenia; wiremii stale obecna w trakcie leczenia
- szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR): brak obecności RNA HCV w 4. tygodniu leczenia
- redukcja dawki rybawiryny o 200 mg/dzień: wyjściowe stężenie hemoglobiny < 13 g/dl lub stężenie < 13 g/dl przy redukcji o ≥ 1 g/dl w trakcie 1. tygodnia leczenia
- stężenie Hb < 12 g/dl: redukcja dawki RBV o 200 mg/dzień (dla wyjściowej dawki 600-800 mg/dzień) lub o 400 mg/dzień (dla dawki 1000 mg/dzień); redukcja o kolejne 200 mg/dzień u wszystkich pacjentów w przypadku stężenia Hb < 10 g/dl
- stężenie hemoglobiny $< 8,5$ g/dl: zakończenie leczenia telaprewirem; czasowe przerwanie leczenia peg-IFN α -2b i RBV
- leczenie telaprewirem zakańczano z powodu poważnych działań niepożądanych; modyfikacja dawki lub czasowe przerwanie leczenia było zabronione
- modyfikacja dawki peg-IFN α -2b: zgodnie ze standardem najlepszej dostępnej opieki (SOC, z ang. *standard-of-care*)
- w badaniu stosowano reguły przerwania leczenia (z ang. *stopping rules*) w przypadku: stężenia Hb $< 8,5$ g/dl, liczby leukocytów $< 1000/\text{mm}^3$, neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$ lub płytek krwi $< 50000/\text{mm}^3$; stwierdzenia 2 \times z rzędu: wzrostu stężenia RNA HCV $> 2 \log_{10}$ IU/ml względem najniższej obserwowanej wartości i wystąpienia stężenia $> 2,0 \log_{10}$ IU/ml po wcześniejszym jego spadku poniżej $1,2 \log_{10}$ IU/ml; braku redukcji stężenia RNA HCV w 13. tygodniu leczenia względem wartości początkowej o $> 2 \log_{10}$ IU/ml
- nasilenie wysypki oceniano według 3-stopniowej skali
- stosowanie erytropoetyny w celu zwiększenia stężenia Hb był zabronione

Tabela 221. Charakterystyka (critical appraisal) badania Muir 2011.

Muir 2011			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie otwarte, typu <i>pretest/posttest</i> , bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	nie dotyczy	Klasyfikacja AOTM	IVC
Liczba ośrodków	28	Sponsor	Vertex Pharmaceuticals Inc. i Tibotec
Okres obserwacji	24 lub 48 tygodni leczenia + 48 tygodni obserwacji		
Oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono		
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności < 0,05		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR – niewykrywalne stężenie RNA HCV po 24 tygodniach od przyjęcia ostatniej dawki leków odsetek chorych z nawrotem wirerii lub przełomem wirusologicznym odsetek chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie ocena bezpieczeństwa 		
Interwencja			
<ul style="list-style-type: none"> T12PR48: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 36 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna (podgrupa chorych z zerową odpowiedzią; podgrupa chorych z nawrotem, przełomem lub częściową odpowiedzią, niezyskujących eRVR) T12PR24: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 12 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna (podgrupa chorych z nawrotem, przełomem lub częściową odpowiedzią uzyskujących eRVR) <p>telaprewir podawany w dawce 750 mg co 8 godzin, <u>peg-IFN α-2a</u> podawany podskórnie w dawce 180 µg/tydzień, <u>rybawiryna</u> podawana 2×/dobę w całkowitej dawce 1000 mg (m.c. < 75 kg) lub 1200 mg (m.c. ≥ 75 kg)</p>			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z HCV-1 uczestniczący w grupach kontrolnych w jednym z 3 badań RCT: <i>PROVE1</i>, <i>PROVE2</i>, <i>PROVE3</i> liczba neutrofilów ≥ 1500/mm³, liczba płytek krwi ≥ 9 × 10⁴/mm³ prawidłowe stężenie hemoglobiny 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie HBV i HIV marskość wątroby 		

Muir 2011

Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (zakres) [lata]	Średnie BMI (zakres) [kg/m ²]	Liczba chorych ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml n (%)	Wcześniejsza terapia peg-IFN + RBV n (%)
	117	81 (69%)	50 (19-63)	28 (18-57)	97 (83%)	117 (100%)
zerowa odpowiedź	51	37 (73%)	bd.	bd.	50 (98%)	51 (100%)
podgrupa (wyróżniona na podstawie wcześniejszej odpowiedzi)						
częściowa odpowiedź	29	22 (76%)	51 (27-62)	28 (20-37)	25 (86%)	29 (100%)
przełom	8	4 (50%)	50 (46-55)	25 (18-28)	3 (38%)	8 (100%)
nawrót	29	18 (62%)	50 (31-60)	26 (19-39)	19 (66%)	29 (100%)

Liczba chorych:	Populacja włączona do badania	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji
łącznie	117 (100%)	117 (100%)	117 (100%)	79 (68%)

Wyniki
Skuteczność kliniczna

- **SVR:** 69/117 (59%);
 - podgrupa chorych z nawrotem wirerii: 97%,
 - podgrupa chorych z przełomem wirusologicznym: 75%
 - podgrupa chorych z częściową odpowiedzią: 55%
 - podgrupa chorych z brakiem odpowiedzi: 37%; SVR obecne u 4/24 (17%) i 15/27 (56%) pacjentów otrzymujących leczenie odpowiednio według schematu T12PR24 i T12PR48; różnice między tymi schematami obserwowano w 4. tygodniu leczenia (częstość występowania niewykrywalnego stężenia RNA HCV odpowiednio u 21% vs 59%)
- **nawrót wirerii:** w większości u pacjentów z brakiem odpowiedzi lub z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie; do 24. tygodnia obserwacji po zakończeniu leczenia odnotowano jeden przypadek nawrotu po reterapii w podgrupie chorych z nawrotem po wcześniejszym leczeniu, a u chorych z przełomem nie raportowano tego punktu końcowego
- **przełom wirusologiczny:** u 3%, 4%, 6% i 10% pacjentów odpowiednio w 4., 8., 12. i 24. tygodniu leczenia
- **zakończenie leczenia (kryterium *stopping rule*):** u 9% i 8% chorych odpowiednio w 4. i 12. tygodniu leczenia

Bezpieczeństwo

- profil bezpieczeństwa ocenianych schematów terapeutycznych był zbliżony do profilu obserwowanego w badaniach RCT (*PROVE1*, *PROVE2*, *PROVE3*)
- wysypka i świąd były częstymi AEs

Muir 2011

- wysypka wystąpiła u 32/117 (27%) pacjentów w trakcie pierwszych 12. tygodni leczenia (trójlekowa terapia: telaprewir, peg-IFN α -2a, RBV) oraz dodatkowo u 5 pacjentów w trakcie okresu leczenia peg-IFN α -2a i RBV
- ciężką wysypkę odnotowano u 6/117 (5%) pacjentów; wszystkie przypadki wystąpiły w trakcie pierwszych 12. tygodni i ustąpiły po przerwaniu leczenia
- zaburzenia dermatologiczne w postaci objawów podobnych do wysypki (z ang. *rash events*) wystąpiły u 50/117 (43%) chorych
- w trakcie fazy leczenia z telaprewirem wystąpienie świądu raportowało 50/117 (43%) chorych, a w trakcie dwulekowej terapii (peg-IFN α -2a + RBV) dodatkowo jeszcze u 4/117 (3%) pacjentów
- obserwowane zmiany parametrów hematologicznych były typowe dla terapii peg-IFN α -2a i rybawiryną; w trakcie trójlekowej terapii występowały: redukcja stężenia Hb, zwiększenie stężenia kwasu moczowego i bilirubiny
- AEs były jedną z najczęstszych przyczyn przedwczesnego zakończenia leczenia – u 10/117 (9%) chorych, w tym u 8 pacjentów w trakcie trójlekowej terapii z udziałem telaprewiru
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia (u ≥ 2 chorych): objawy podobne do wysypki (n = 6, w tym świąd u 2), niedokrwistość (n = 2), gorączka (n = 2)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia u 1 chorego: pokrzywka, pancytopenia, powiększenie węzłów chłonnych, astenia, obrzęk twarzy lub obwodowy, wysypka w miejscu iniekcji leku, ból, infekcyjne zapalenie kaletki, odwodnienie, hipokaliemia, zapalenie połączenia i chrząstki żebrowej (z ang. *costochondritis*), ból głowy, zapalenie opłucnej i niedociśnienie
- jeden chory raportował wystąpienie wysypki polekowej z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS, z ang. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) prowadzącą do hospitalizacji i zakończenia leczenia
- zmęczenie, depresja i rabdomioliza były przyczyną przedwczesnego zakończenia dwulekowej terapii (po wycofaniu telaprewiru) u 2 chorych

Uwagi

- do badania włączano pacjentów włączonych w badaniach RCT (*PROVE1*, *PROVE2*, *PROVE3*) do grup kontrolnych (bez telaprewiru), którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków
- na podstawie danych z próby *PROVE3* i wstępnych wyników z badania wprowadzono modyfikację protokołu: zmiana pierwotnego schematu leczenia (T12PR24 – 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α -2a, rybawiryna + 12 tygodni peg-IFN α -2a, rybawiryna) na terapię zależną od odpowiedzi, zmiana kryteriów przedwczesnego zakończenia leczenia (z ang. *stopping rule*)
- 18 chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ukończyło 24-tygodniową terapię przed modyfikacją protokołu, a 6 pacjentów odmówiło przyjęcia wydłużonego leczenia; u pozostałych 27 zastosowano zmodyfikowany protokół leczenia (według schematu T12PR48)
- odpowiedź na wcześniejsze leczenie w badaniach RCT (peg-IFN α -2a + RBV): brak odpowiedzi (z ang. *null response*) – redukcja stężenia RNA HCV $< 1 \log_{10}$ lub $2 \log_{10}$ odpowiednio w 4. i 12. tygodniu; częściowa odpowiedź (z ang. *partial response*) – redukcja stężenia RNA HCV w 12. tygodniu $> 2 \log_{10}$, ale wykrywalne stężenie w 24. tygodniu; przełom wirusologiczny – wykrywalne stężenie RNA HCV po uzyskaniu niewykrywalnego stężenia w trakcie leczenia; nawrót wirerii – niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu okresu leczenia, ale wykrywalne w trakcie 24-tygodni od jego zakończenia
- poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (eRVR, z ang. *extended rapid virological response*): niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. i 12. tygodniu trójlekowej terapii
- kryteria przedwczesnego zakończenia leczenia obejmowały (z ang. *stopping rule*):
 - stwierdzenie przełomu wirusologicznego definiowanego jako wzrost powyżej $1 \log_{10}$ w porównaniu z wartością nadir lub RNA HCV > 100 IU/ml u chorego z niewykrywalnym stężeniem w poprzednich pomiarach;
 - sytuacje, gdy kontynuacja leczenia nie prowadziła do uzyskania odpowiedzi (według początkowego protokołu): stężenie RNA HCV w osoczu krwi > 25 IU/ml w 4. tygodniu lub zmniejszenie

Muir 2011

- szenie stężenia w 12. tygodniu terapii poniżej niż $2 \log_{10}$ w porównaniu do wartości wyjściowej
- sytuacje, gdy kontynuacja leczenia nie prowadziła do uzyskania odpowiedzi (po zmianie protokołu): w 4. tygodniu leczenia stężenie RNA HCV większe niż 100 IU/ml; w 4. tygodniu stężenie RNA HCV w zakresie 25-100 IU/ml, a powtórny pomiar w ciągu 4 tygodni wykazał wartość większą niż 100 IU/ml; w 12. tygodniu terapii stężenie RNA HCV było większe niż 25 IU/ml lub mniejsze niż 25 IU/ml, ale na poziomie powyżej progu wykrywalności
 - jedną z najczęstszych przyczyn przedwczesnego zakończenia leczenia było spełnienie kryteriów *stopping rule* – u 26/117 (22%) pacjentów
 - pomiędzy zakończeniem leczenia w próbach RCT a włączeniem do badania nie wymagano okresu wymywania (z ang. *washout period*); średni okres między powyższymi badaniami: 7 (zakres: 1-17) miesięcy

Tabela 222. Charakterystyka (critical appraisal) badania PROVE3.

PROVE3 (badanie McHutchison 2010)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą placebo, fazy II		
Zaślepienie	częściowo podwójne (przez pierwsze 24 tygodnie badania, patrz uwagi)		
Skala Jadad/NOS	5 (R 2; B 2; W 1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	53	Sponsor	Vertex Pharmaceuticals
Okres obserwacji	24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji (w przypadku pacjentów, którzy ukończyli pełny okres przypisanego leczenia w grupach telaprewiru, oceny stężenia RNA HCV dokonywano również w 48. tygodniu po przyjęciu ostatniej dawki leku)		
Oszacowanie wielkości próby	liczebność planowana po 110 chorych w każdej z grup		
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) leczenia schematami zawierającymi telaprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstotliwości występowania SVR; przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05		
Punkty końcowe	<p>Główny punkt końcowy: odsetek chorych uzyskujących SVR – niewykrywalne stężenie RNA wirusa HCV w osoczu po 24 tygodniach od momentu przyjęcia ostatniej dawki leków stosowanych w badaniu</p> <p>Dodatkowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z odpowiedzią wirusologiczną – zmniejszenie stężenia HCV RNA o przynajmniej 2 log₁₀ jednostek • odsetek chorych z przełomem • odsetek chorych z nawrotem wiremii • ocena bezpieczeństwa 		
Interwencja i komparatory			

- grupa T12Pbo12PR24: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, + 12 tygodni placebo, peg-IFN α-2a, rybawiryna
- grupa T24PR48: 24 tygodnie telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 24 tygodnie peg-IFN α-2a, rybawiryna
- grupa T24P24: 24 tygodnie telaprewir, peg-IFN α-2a
- grupa Pbo24PR48 (kontrola): 24 tygodnie placebo, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 24 tygodnie peg-IFN α-2a, rybawiryna

telaprewir podawany doustnie, dawka inicjująca 1125 mg, a następnie 750 mg co 8 godzin, peg-IFN α-2a podawany podskórnie w dawce 180 µg/tydzień, rybawiryna podawana doustnie 2 razy dziennie, dzienna dawka: 1000 mg/dzień u chorych o masie ciała < 75 kg, 1200 mg/dzień u pacjentów ważących ≥ 75 kg

PROVE3 (badanie McHutchison 2010)

Populacja

Kryteria włączenia

- chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1, bez trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) po wcześniejszym leczeniu peg-IFN α i rybawiryną
- wiek 18-70 lat
- ujemny wynik testu na obecność antygenu powierzchniowego wirusa HBV oraz w kierunku przeciwciał przeciwko ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności (HIV, z ang. *Human Immunodeficiency Virus*) typu 1 i 2
- liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$ oraz liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$
- prawidłowe stężenie bilirubiny
- biopsja wątroby w okresie 3 lat przed rozpoczęciem badania

Kryteria wykluczenia

- niewyrównana choroba wątroby, rak wątrobowokomórkowy lub inna, klinicznie istotna choroba wątroby

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych	Liczba mężczyzn, n (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Średnia \log_{10} stężenia HCV RNA (SD) [IU/ml]	Stężenie HCV RNA $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml, n (%)	Wcześniejsza odpowiedź wirusologiczna, n (%)
grupa T12Pbo12PR24	115	78 (68%)	51 (22-65)	6,7 (0,5)	106 (92%)	brak odp. 66 (57%) przełom 7 (6%) nawrót 42 (37%)
grupa T24PR48	113	80 (71%)	52 (31-66)	6,7 (0,6)	104 (92%)	brak odp. 64 (57%) przełom 8 (7%) nawrót 41 (36%)
grupa T24P24	111	72 (65%)	53 (19-69)	6,7 (0,5)	104 (94%)	brak odp. 62 (56%) przełom 11 (10%) nawrót 38 (34%)
grupa Pbo24PR48	114	76 (67%)	50 (18-65)	6,6 (0,5)	104 (91%)	brak odp. 68 (60%) przełom 5 (4%) nawrót 41 (36%)

Wyjściowe różnice między grupami

istotne statystycznie różnice między poszczególnymi grupami terapeutycznymi i grupą kontrolną w medianie wieku chorych ($p = 0,01$)

Liczba chorych:

	Chorzy poddani randomizacji	Chorzy otrzymujący leczenie (≥ 1 dawka)	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji
grupa T12Pbo12PR24	116	115 (99%)	115 (99%)	115 (99%)	86 (74%)
grupa T24PR48	117	113 (97%)	113 (97%)	113 (97%)	55 (47%)
grupa T24P24	115	111 (97%)	111 (97%)	111 (97%)	58 (50%)

PROVE3 (badanie McHutchison 2010)

grupa Pbo24PR48	117	114 (97%)	114 (97%)	114 (97%)	36 (31%)
łącznie	465	453 (97%)	453 (97%)	453 (97%)	235 (51%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna

- SVR odnotowano u 51% chorych w grupie T12Pbo12PR24, u 53% w grupie T24PR48, u 24% w grupie T24P24 u 24% i u 14% w grupie kontrolnej (Pbo24PR48), dla wszystkich grup z telaprewirem wykazano istotne statystycznie różnice w częstości SVR w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio: $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,02$)
- odsetek pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA był większy w grupach z telaprewirem niż w grupie kontrolnej, zarówno w 4 i 12 tygodniu, jak również na końcu badania
- odpowiedź wirusologiczną (zmniejszenie stężenie RNA HCV o co najmniej 2 \log_{10} w porównaniu z pomiarami wyjściowymi) po 12 tygodniach badania odnotowano u wszystkich chorych, u których stosowano telaprewir
- po 12 tygodniach badania u 9 (8%) chorych z grupy kontrolnej stwierdzono wczesną odpowiedź wirusologiczną
- całkowity odsetek nawrotów choroby wynosił 30% w grupie T12Pbo12PR24, 13% w grupie T24PR48 oraz 53% zarówno w grupie T24P24, jak i w grupie kontrolnej
- w 24 tygodniu leczenia przełom stwierdzono u 13% chorych w grupie T12Pbo12PR24, 12% w grupie T24PR48, 32% w grupie T24P24 oraz 3% w grupie kontrolnej

Bezpieczeństwo

- jednym z najczęściej obserwowanych działań niepożądanych z grupach z telaprewirem była wysypka, wystąpiła u 50%, 60%, 41% chorych odpowiednio w grupach T12Pbo12PR24, T24PR48 i T24P24, podczas gdy w grupie kontrolnej odnotowano ją u 20% pacjentów
- ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 17%, 24%, 18% i 11% pacjentów odpowiednio z grup T12Pbo12PR24, T24PR48, T24P24 i Pbo24PR48
- chorzy z grup, w których podawano telaprewir częściej kończyli przedwcześnie leczenie z powodu działań niepożądanych (10%, 26%, 9% odpowiednio w grupach T12Pbo12PR24, T24PR48, T24P24) w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej (4%)
- obserwowane zmiany parametrów laboratoryjnych były zgodne ze zgłaszanymi wcześniej podczas terapii peg-IFN/rybawiryną

Uwagi

- odpowiedź na wcześniejsze leczenie (ocena na podstawie kartotek medycznych): grupa bez odpowiedzi – brak niewykrywalnego stężenia RNA HCV w trakcie lub na końcu okresu leczenia; nawrót – niewykrywalne stężenie RNA HCV w trakcie leczenia (terapia musiała trwać ≥ 42 tygodnie), ale wykrywalne w trakcie okresu obserwacji, brak wystąpienia SVR; przełom wirusologiczny – niewykrywalne stężenie RNA HCV w trakcie leczenia, ale wykrywalne przed jego zakończeniem
- chorzy w wyniku randomizacji włączeni do jednej z 4 grup: T12Pbo12PR24, T24P24, T24PR28, Pbo24PR48 (kontrola)
- randomizacja: stratyfikacja ze względu na rasę (czarna vs inne) i wcześniejszą odpowiedź wirusologiczną (wykrywalny vs niewykrywalny HCV RNA)
- podwójne zaślepienie: utrzymywane przez 24 tygodnie w grupach T12Pbo12PR24, T24PR48 i Pbo12PR48 (kontrola), nie zastosowano go w grupie T24P24
- zaślepienie ocena RNA HCV była utrzymywana do 24. tygodnia badania

PROVE3 (badanie McHutchison 2010)

- pomiary RNA HCV wykonywano za pomocą testu COBAS TaqMan 1.0 (Roche Molecular Systems) o dolnej granicy zakresu pomiaru ilościowego wynoszącej 30 IU/ml oraz o progu wykrywalności wynoszącym 10 IU/ml
- chorym z grupy kontrolnej (Pbo24PR48) bez SVR zaproponowano leczenie telaprewirem, peg-IFN α oraz rybawiryną w innym badaniu
- okres obserwacji po zakończeniu leczenia: 24 tygodnie u chorych z niewykrywalnym HCV RNA na końcu leczenia lub 48 tygodni u pacjentów z grup z telaprewirem, którzy ukończyli przydzieloną terapię w całości; ocena bezpieczeństwa obejmowała okres 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki leków
- populacja uwzględniona w analizie głównego punktu końcowego: chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków
- kryteria przerywania leczenia:
 - stwierdzenie przełomu pomiędzy 4. a 24. tygodniem leczenia (potwierdzony wzrost stężenia RNA HCV powyżej 1 \log_{10} [10-krotnie] jednostki w porównaniu z wartością nadir, lub poziom stężenia RNA HCV > 100 IU/ml, w przypadku pacjentów, którzy charakteryzowali się niewykrywalnym poziomem RNA HCV w poprzednim pomiarze)
 - brak odpowiedzi w 4. tygodniu terapii (nie stwierdzenie spadku stężenia RNA HCV przynajmniej 10-krotnie w porównaniu do wartości początkowej, w przypadku pacjentów z grupy kontrolnej Pbo24PR48, lub poziomu stężenia RNA HCV < 30 IU/ml w pozostałych trzech grupach terapeutycznych)
 - brak odpowiedzi na 12. tygodniu terapii – brak przynajmniej 100-krotnego spadku RNA HCV
 - brak odpowiedzi na 24. tygodniu terapii w grupie terapeutycznej Pbo24PR48 oraz w grupie kontrolnej PR48 – nie osiągnięcie niewykrywalnego stężenia RNA HCV
- 151 (33%) chorych było wykluczonych z powodu nie spełnienia któregoś z czterech kryteriów protokołu (w końcowej analizie dane od tych chorych zakwalifikowano jako brak odpowiedzi) – odpowiednio 17 (15%) w grupie T12Pbo12PR24, 41 (37%) w T24P24, 26 (23%) w T24PR28 oraz 67 (59%) w grupie Pbo24PR48
- 3 chorych (0,7%) – 2 z grupy T24PR24 i 1 z grupy Pbo24PR48 – zostało utraconych z obserwacji (*lost to follow-up*)
- z wyjątkiem jednego chorego utraconego z obserwacji, wszyscy, którzy ukończyli leczenie telaprewirem i uzyskali SVR, wykazywali odpowiedź wirusologiczną także w 48. tygodniu okresu obserwacji
- w trakcie badania zabronione było przyjmowanie środków stymulujących erytropoezę

Tabela 223. Charakterystyka (critical appraisal) badania REALIZE .

REALIZE (Zeuzem 2011, NCT00703118)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą placebo, fazy III		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad/NOS	5 (R 2; B 2; W 1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (w 17 krajach)	Sponsor	Tibotec i Vertex Pharmaceuticals
Okres obserwacji	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji		
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie wcześniejszych prób klinicznych (PROVE3) – liczebność planowana 650 chorych		
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) leczenia schematami zawierającymi telaprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstotliwości występowania SVR; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Punkty końcowe	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR – niewykrywalne stężenie RNA HCV 24 tygodnie po ostatniej planowanej dawce leku <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wpływ 4-tygodniowej fazy wstępnej (peg-IFN α-2a i rybawiryna) na wystąpienie SVR odsetek chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 4. i 8. tygodniu leczenia zmiana stężenia RNA HCV odsetek chorych z nawrotem wiremii odsetek chorych z przełomem odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia (z ang. <i>virologic failure</i>) ocena bezpieczeństwa 		
Interwencja i komparatory			

- grupa T12Pbo4PR48: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α -2a, rybawiryna + 4 tygodnie placebo, peg-IFN α -2a, rybawiryna + 32 tygodnie peg-IFN α -2a, rybawiryna
- grupa liPbo4T12PR48: 4 tygodnie placebo, peg-IFN α -2a, rybawiryna + 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α -2a, rybawiryna + 32 tygodnie peg-IFN α -2a, rybawiryna
- grupa Pbo16PR48 (kontrola): 16 tygodni placebo, peg-IFN α -2a, rybawiryna + 32 tygodnie peg-IFN α -2a, rybawiryna

telaprewir podawany doustnie, dawka 750 mg co 8 godzin, peg-IFN α -2a podawany podskórnie w dawce 180 μ g raz w tygodniu, rybawiryna podawana doustnie w dawce 1000-1200 mg dziennie

REALIZE (Zeuzem 2011, NCT00703118)
Populacja
Kryteria włączenia

- chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1, niewykazujący trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) na wcześniejsze leczenie peg-IFN α -2a i rybawiryną, pomimo przyjęcia $\geq 80\%$ zaplanowanych dawek leków, z dostępnymi danymi dotyczącymi leczenia
- wykrywalne stężenie RNA HCV
- wiek 18-70 lat
- liczba neutrofilów $\geq 1200/\text{mm}^3$ oraz płytek krwi $\geq 90000/\text{mm}^3$
- stężenie hemoglobiny $\geq 12 \text{ g/dl}$ (kobiety) lub $\geq 13 \text{ g/dl}$ (mężczyźni)
- biopsja wątroby w ciągu 18 miesięcy przed rozpoczęciem skryningu

Kryteria wykluczenia

- niewyrównana choroba wątroby lub inna, klinicznie istotna choroba wątroby
- choroba nowotworowa w aktywnym stadium

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych	Liczba mężczyzn, n (%)	Średnia wieku (zakres) [lata]	Średnia \log_{10} stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]	Chorzy ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml (%)	Wcześniejsza odpowiedź wirusologiczna (%)
grupa T12PPbo4R48	266	183 (69%)	51 (23-69)	6,6 (0,03)	238 (89%)	brak częściowa nawrót 72 (27%) 49 (18%) 145 (55%)
grupa liPbo4T12PR48	264	189 (72%)	51 (24-70)	6,6 (0,04)	234 (89%)	brak częściowa nawrót 75 (28%) 48 (18%) 141 (53%)
grupa Pbo16PR48	132	88 (67%)	50 (21-69)	6,6 (0,05)	114 (86%)	brak częściowa nawrót 37 (28%) 27 (20%) 68 (52%)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:

	Chorzy poddani randomizacji	Chorzy otrzymujący leczenie (≥ 1 dawka)	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji
grupa T12Pbo4PR48	266 (100%)	266 (100%)	266 (100%)	266 (100%)	166 (62,4%)
grupa liPbo4T12PR48	264 (100%)	264 (100%)	264 (100%)	264 (100%)	185 (70,1%)
grupa Pbo16PR48	133 (100%)	132 (99,2%)	132 (99,2%)	132 (99,2%)	50 (37,6%)
833 (skryning)	663 (100%)	662 (99,8%)	662 (99,8%)	662 (99,8%)	401 (60,5%)

REALIZE (Zeuzem 2011, NCT00703118)**Wyniki****Skuteczność kliniczna**

- stężenie RNA HCV uległo większej redukcji w grupach z telaprewirem niż w grupie kontrolnej
- w grupach z telaprewirem odnotowano podobny odsetek chorych z SVR w podgrupach z nawrotem lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (brak lub częściowa odpowiedź)
- odsetek chorych z SVR w podgrupie z nawrotem był wyższy w grupach otrzymujących telaprewir niż w grupie kontrolnej ($p < 0,001$); wynosił on 83%, 88% i 24% odpowiednio w grupie T12Pbo4PR48, liPbo4T12PR48 i Pbo16PR48
- SVR w podgrupie chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie występowało częściej w grupach z telaprewirem niż w grupie kontrolnej ($p < 0,001$); odsetek wynosił 41% i 9% odpowiednio w obu grupach chorych otrzymujących telaprewir i w grupie kontrolnej
- odsetek chorych z SVR wynosił 64% i 66% odpowiednio w grupach T12Pbo4PR48 i liPbo4T12PR48, a w grupie kontrolnej u 17% chorych
- różnice w odsetku chorych z SVR pomiędzy grupą T12Pbo4PR48 a grupą kontrolną wynosiły 47 punktów procentowych (95% CI: 37; 57), $p < 0,001$; ta sama różnica pomiędzy grupą liPbo4T12PR48 a kontrolą wynosiła 50 punktów procentowych (95% CI: 40; 60), $p < 0,001$
- nawroty choroby występowały rzadziej w grupach z telaprewirem niż w grupie kontrolnej
- 73% przypadków nawrotu choroby lub niepowodzenia leczenia na stosowane leczenie miało związek z wariantami wirusa HCV o zmniejszonej wrażliwości na telaprewir

Bezpieczeństwo

- najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w grupach z telaprewirem były: zmęczenie, świąd, nudności, objawy grypopodobne, niedokrwistość oraz biegunka ($> 25\%$ chorych)
- poważne działania niepożądane oraz działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia (głównie niedokrwistość) występowały częściej w grupach z telaprewirem niż w grupie kontrolnej; ich odsetek wynosił odpowiednio 12% i 13% łącznie w obu grupach z telaprewirem, oraz odpowiednio 5% i 3% w grupie kontrolnej
- poważne działania niepożądane w trakcie badania (3. stopnia, głównie niedokrwistość, neutropenia i leukopenia) stwierdzano częściej w grupach z telaprewirem niż w grupie kontrolnej, odpowiednio u 37% i 22% chorych
- odsetek chorych z wysypką lub świądem (3. stopnia) otrzymujących telaprewir wynosił odpowiednio 3% i 1%, w grupie kontrolnej nie stwierdzono tych działań niepożądanych
- z powodu wysypki telaprewir wycofano u 4% chorych, a u 1% chorych z grup telaprewiru wycofano wszystkie leki, w grupie kontrolnej wysypka nie była przyczyną zakończenia leczenia u żadnego z pacjentów

Uwagi

- randomizacja: w stosunku 2:2:1 za pomocą generowanych blokowo list; stratyfikacja ze względu na wyjściowe stężenie RNA HCV (< 800000 lub ≥ 800000 IU/ml) i rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź, nawrót)
- odpowiedź na wcześniejsze leczenie (po 12 tygodniach terapii): brak odpowiedzi – spadek stężenia RNA HCV o $< 2 \log_{10}$; częściowa odpowiedź – wykrywalne RNA HCV, przy spadku stężenia o $\geq 2 \log_{10}$; nawrót wirerii – niewykrywalne RNA HCV na końcu leczenia, ale wykrywalne po jego zakończeniu
- przełom wirusologiczny definiowano jako wzrost RNA HCV o co najmniej $1 \log_{10}$ od wartości nadir uzyskanej podczas leczenia lub wartość powyżej 100 IU/ml, gdy wcześniej w trakcie leczenia była ona mniejsza niż 25 IU/ml
- podwójne zaślepienie: utrzymywane przez 72 tygodnie, do momentu zakończenia zaplanowanego schematu leczenia i okresu obserwacji chorych z poszczególnych grup
- zaślepienie oceny RNA HCV do 24. tygodnia badania

REALIZE (Zeuzem 2011, NCT00703118)

- oceny RNA HCV dokonywano za pomocą COBAS TaqMan 2.0 (Roche) o dolnej granicy zakresu pomiaru ilościowego wynoszącej 25 IU/ml oraz o progu wykrywalności wynoszącym 10 IU/ml
- w badaniu zastosowano następujące kryteria wcześniejszego przerwania leczenia (z ang. *stopping rule*): chorzy ze stężeniem RNA HCV > 100 IU/ml w 4., 6. i 8. tygodniu terapii telaprewirem przerywali jego stosowanie, jednak kontynuowali leczenie peg-IFN i rybawiryną, natomiast wszyscy chorzy ze zmniejszeniem stężenia RNA HCV w 12. tygodniu leczenia względem wartości początkowej (a w grupie kontrolnej w 16. tygodniu) wynoszącym mniej niż 2 log₁₀ przerywali terapię, leczenie przerywano również w przypadku stwierdzenia obecności RNA HCV w 24. lub 36. tygodniu leczenia – u takich pacjentów stwierdzano niepowodzenie leczenia (z ang. *treatment failure*)
- telaprewir wycofywany był także w przypadku wystąpienia poważnej wysypki (rybawiryna kontynuowana lub wycofywana, gdy wysypka nie ustępowała po odstawieniu telaprewiru); w przypadku niedokrwistości zmniejszano dawkę rybawiryny
- ocena bezpieczeństwa wykonywana w trakcie badania, jak również przez 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki leków; ocena poważnych działań niepożądanych kontynuowana przez cały okres obserwacji
- w trakcie badania zabronione było przyjmowanie środków stymulujących erytropoezę, jak również redukcja dawki telaprewiru
- w analizie uwzględniono wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
- 1 chory wycofał zgodę na udział w badaniu przed rozpoczęciem podawania leków
- w badaniu wzięło udział 5 badaczy z Polski – nie podano dokładnych danych na temat współpracujących ośrodków i liczebności populacji włączonej do badania

Tabela 224. Charakterystyka (critical appraisal) badania Suzuki 2011.

Suzuki 2011	
Metodyka	
Rodzaj badania	retrospektywne badanie otwarte, typu <i>pretest/posttest</i> , bez grupy kontrolnej
Zaślepienie	brak
Skala Jadad/NOS	nie dotyczy
Liczba ośrodków	brak danych
Okres obserwacji	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie obserwacji po zakończeniu trójlekowej terapii
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> SVR u chorych z poszczególnymi genotypami oszacowanie korelacji poszczególnych parametrów wyjściowych z niskim stężeniem hemoglobiny zmniejszenie stężenia hemoglobiny podczas terapii trójlekowej (ocena bezpieczeństwa)
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> telaprewir (750 mg) dawkowany 3 razy dziennie co 8 godzin po posiłku, peg-IFN α-2b podawany podskórnie, mediana dawki 1,5 (zakres: 1,32-1,71) μg/kg raz w tygodniu oraz rybawiryna podawana po śniadaniu i kolacji w dawce dopasowanej do masy ciała: 600 mg (masa ciała \leq 60kg), 800 mg (60 kg < masa ciała < 80 kg) i 1000 mg (masa ciała \geq 80kg) 12 tygodni trójlekowej terapii + 12 tygodni bez telaprewiru 	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie przewlekłego WZW C potwierdzony poprzez analizę sekwencji regionu NS5B genotyp 1 wirusa HCV stężenie RNA HCV \geq 5,0 \log_{10} IU/ml oceniony za pomocą testu COMBAS TaqMan HCV japońskie pochodzenie (rasa żółta) wiek 20-65 lat masa ciała 40-120 kg w momencie zgłoszenia udziału w badaniu
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> marskość niewyrównana wątroby marker zapalenia wątroby typu B w surowicy krwi nowotwory wątroby w wywiadzie

Suzuki 2011

Charakterystyka populacji	<ul style="list-style-type: none"> • autoimmunologiczne zapalenie wątroby, choroba alkoholowa, hemochromatoza oraz inne przewlekłe choroby wątroby (poza zapaleniem typu C) w wywiadzie • przewlekła choroba nerek lub wyjściowy klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min • wyjściowe stężenie hemoglobiny ≤ 12 g/dl, liczba neutrofilów $\leq 1500/\text{mm}^3$, płytek krwi $\leq 100000/\text{mm}^3$ 			Mediana	Mediana	Wcześniejsze leczenie n (%)
	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	log ₁₀ stężenia RNA HCV (zakres) [IU/ml]	Mediana stężenia hemoglobiny (zakres) [g/dl]	
genotyp CC	49	28 (57,1%)	55 (23,65)	6,8 (5,7-7,6)	14,4 (12,5-16,6)	brak: 12 (24%) nawrót: 23 (47%) brak odpowiedzi: 14 (29%)
podgrupy (wyróżnione na podstawie genotypu)						
genotyp CA/AA	12	6 (50,0%)	58 (28,62)	6,6 (5,1-7,5)	14,2 (12,8-16,3)	brak: 5 (42%) nawrót: 6 (50%) brak odpowiedzi: 1 (8%)
łącznie	61	34 (55,7%)	56 (23-65)	6,7 (5,1-7,6)	14,4 (12,5-16,6)	brak: 17 (27,9%) nawrót: 29 (47,5%) brak odpowiedzi: 15 (24,6%)

Wyjściowe różnice między grupami

wyjściowe aktywności ALT i AST były wyższe w grupie zainfekowanych wirusem o genotypie CC

Liczba chorych:	Populacja włączona do badania	Ocena skuteczności klinicznej	Kończący pełny okres obserwacji
genotyp CC		44	44
genotyp CA/AA	61	11	11
łącznie	61 (100%)	55 (90,2%)	55 (90,2%)

Suzuki 2011

Wyniki

Skuteczność kliniczna

- SVR uzyskało 35 z 49 (71%) chorych z genotypem CC oraz 8 z 12 (67%) pacjentów z genotypem CA/AA; po 24 tygodniach od zakończenia trójlekowej terapii stężenie hemoglobiny nie różniło się w obrębie podgrup wyróżnionych ze względu na genotyp wirusa, zmiany wynosiły odpowiednio -0,57 (SD: 1,1) oraz -0,17 (SD: 0,87) g/dl, $p = 0,271$

Bezpieczeństwo

- stężenie hemoglobiny w grupie chorych zakażonych wirusem o genotypie CC po 12 tygodniach względem wartości wyjściowych zmniejszyło się o 3,9 g/dl natomiast w grupie CA/AA o 4,1 g/dl, a po 24 tygodniach odpowiednio o 2,9 (SD: 1,1) g/dl i 2,0 (SD: 0,85) g/dl, $p = 0,013$

Uwagi

- peg-IFN oraz rybawiryna mogły zostać wstrzymane lub ich dawka zredukowana w przypadku stwierdzenia zmniejszenia stężenia hemoglobiny, liczby leukocytów, neutrofilów lub płytek krwi
- dawka telaprewiru nie zmieniała się w trakcie badania, jednak w razie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lek był wycofywany, podczas gdy kontynuowano leczenie peg-IFN i rybawiryną
- na podstawie angielskich nazw podgrup przyjęto, że w badaniu wyróżniono chorych z brakiem odpowiedzi (z ang. *null responders*) i nawrotem wirerii (z ang. *relapse*) po wcześniejszej terapii
- redukcja dawki RBV o 200 mg/dzień (lub o 400 mg dla wyjściowej dawki 1000 mg/dzień) – gdy stężenie Hb < 12 g/dl i redukcja o dodatkowe 200 mg/dzień, gdy stężenie Hb < 10 g/dl
- redukcja dawki RBV o 200 mg/dzień następowała również u chorych z wyjściowym stężeniem Hb < 13 g/dl lub w przypadku zmniejszenia stężenia o 1 g/dl w trakcie jednego tygodnia do poziomu < 13 g/dl
- redukcja dawki peg-IFN o połowę – gdy liczba leukocytów < 1500/mm³, neutrofilów < 750/mm³ lub płytek krwi < 8×10^4 /mm³
- zakończenie podawania peg-IFN – gdy liczba leukocytów < 1000/mm³, neutrofilów < 500/mm³ lub płytek krwi < 5×10^4 /mm³
- całkowite lub tymczasowe zakończenie terapii trójlekowej – gdy stężenie Hb < 8,5 g/dl; jeżeli w trakcie 2 tygodni od wycofania leków odnotowano zwiększenie stężenia do $\geq 8,5$ g/dl wznawiano leczenie peg-IFN i RBV
- redukcja dawki telaprewiru nie była dozwolona; stosowanie leku całkowicie przerywano i kontynuowano leczenie peg-IFN i RBV w momencie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych
- stosowanie erytropoetyny w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny było zabronione

4.6.2 Boceprewir

Tabela 225. Charakterystyka (critical appraisal) badania RESPOND-2.

RESPOND-2 (Bacon 2011, NCT00708500)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, kontrolą placebo, w układzie równoległym, fazy III
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R 2; B 2; W 1)
Liczba ośrodków	80 (Ameryka Północna i Europa)
Okres obserwacji	faza wstępna (4 tygodnie) + 44 tygodnie leczenia + 24 tygodnie obserwacji po zakończeniu trójlekowej terapii (łącznie do 72 tygodni od rozpoczęcia fazy wstępnej)
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie oszacowania SVR
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) leczenia schematami zawierającymi boceprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstotliwości występowania SVR; przyjęto poziom istotności < 0,05
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR – niewykrywalne HCV RNA w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z wczesną odpowiedzią wirusologiczną – niewykrywalne HCV RNA w 8. tygodniu leczenia odsetek chorych z nawrotem wirerii odsetek chorych z niecałkowitą odpowiedzią wirusologiczną i efektem odbicia ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> 4-tygodniowa <u>faza wstępna PR4</u> (wszystkie grupy): peg-IFN α-2b + rybawiryna przez 4 tygodnie przed wprowadzeniem boceprewiru lub placebo <u>grupa PR4/PboPR44</u>: placebo, peg-IFN α-2b, rybawiryna przez 44 tygodnie <u>grupa PR4/PRB32</u>: boceprewir, peg-IFN α-2b, rybawiryna przez 32 tygodnie, następnie obserwacja (niewykrywalne HCV RNA w 8. i 12. tygodniu) lub placebo z peg-IFN i rybawiryną przez 12 tygodni (wykrywalne HCV RNA w 8., ale niewykrywalne w 12. tygodniu) <u>grupa PR4/PRB44</u>: boceprewir, peg-IFN α-2b, rybawiryna przez 44 tygodnie <p><u>boceprewir</u> (tabletki 200 mg) podawany doustnie w dawce 800 mg 3 razy dziennie (co 7-9 godzin wraz z jedzeniem), <u>peg-IFN α-2b</u> podawany podskórnie w dawce 1,5 μg/kg masy ciała raz w tygodniu, <u>rybawiryna</u></p>	

RESPOND-2 (Bacon 2011, NCT00708500)

podawana w dziennej dawce 600-1400 mg (na podstawie masy ciała), placebo dopasowane do boceprewiru

Populacja							
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> udokumentowane przewlekłe zakażenie wirusem HCV-1 niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem (czas terapii ≥ 12 tygodni), zdefiniowane jako: odpowiedź częściowa lub nawrót wiremii liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$ (rasa inna niż czarna) lub $\geq 1200/\text{mm}^3$ (rasa czarna) i liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$ stężenie hemoglobiny $\geq 12 \text{ g/dl}$ (mężczyźni) lub $\geq 13 \text{ d/dl}$ (kobiety) 						
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie HBV lub HIV niewyrównana choroba wątroby lub jakakolwiek inna, klinicznie istotna choroba wątroby źle kontrolowana cukrzyca ciężkie zaburzenia psychiatryczne obecne uzależnienie od leków 						
Charakterystyka populacji	Liczba chorych	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek [lata]	Chorzy ze stężeniem HCV RNA $> 8 \times 10^5$ IU/ml n (%)	Chorzy z ALT $> \text{GGN}$ n (%)	Wcześniejsze leczenie peg-IFN α -2a/2b n (%)	Odpowiedź na wcześniejsze leczenie n (%)
grupa PR4/PboPR44 (kontrola)	80	58 (72%)	52,9	65 (81%)	55 (69)	42 (53%)/ 38 (48%)	OC: 29 (36%) nawrót: 51 (64%)
grupa PR4/PRB32	162	98 (60%)	52,9	147 (91%)	109 (67)	79 (49%)/ 83 (51%)	OC: 57 (35%) nawrót: 105 (65%)
grupa PR4/PRB44	161	112 (70%)	52,3	141 (88%)	115 (71)	68 (42%)/ 93 (58%)	OC: 58 (36%) nawrót: 103 (64%)
Wyjściowe różnice między grupami	istotne statystycznie różnice w liczbie chorych ze stężeniem HCV RNA $> 8 \times 10^5$ między grupami PR4/PboPR44 i PR4/PRB32, $p = 0,04$						

RESPOND-2 (Bacon 2011, NCT00708500)

Liczba chorych:	Populacja włączona do badania	Ocena skuteczności klinicznej (ITT)	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji
grupa PR4/PboPR44 (kontrola)	80 (100%)	80 (100%)	80 (100%)	23 (28,8%)
grupa PR4/PRB32	162 (100%)	162 (100%)	162 (100%)	104 (64,2%)
grupa PR4/PRB44	162 (100%)	161 (99,4%)	161 (99,4%)	105 (64,8%)
łącznie	404 (100%)	403 (99,8%)	403 (99,8%)	232 (57,4%)

Wyniki
Skuteczność kliniczna

- SVR odnotowano u 21%, 59% i 66% odpowiednio w grupach PR4/PboPR44, PR4/PRB32 i PR4/PRB44 ($p < 0,001$ dla porównania obydwu grup z boceprewirem vs grupa kontrolna; główna analiza)
- nawrót wirerii zaobserwowano u 1 (32%), 17 (15%) i 14 (12%) odpowiednio w grupach PR4/PboPR44, PR4/PRB32 i PR4/PRB44 (główna analiza)
- niecałkowita odpowiedź wirusologiczna i efekt odbicia wystąpiła u 1 (1%), 9 (6%) i 7 (4%) chorych odpowiednio z grup PR4/PboPR44, PR4/PRB32 i PR4/PRB44 (główna analiza)

Bezpieczeństwo

- 61%, 22% i 18% chorych odpowiednio w grupach PR4/PboPR44, PR4/PRB32 i PR4/PRB44 zakończyło leczenie zgodnie z regułą przerywania leczenia, mediana czasu ekspozycji na lek wynosiła w tych grupach odpowiednio 104, 252 i 336 dni
- występowanie poważnych działań niepożądanych oraz zakończenia i modyfikacji dawek leków z powodu działań niepożądanych było częstsze w grupach otrzymujących boceprewir niż w grupie kontrolnej
- jakiegokolwiek działania niepożądane odnotowano u 96%, 99% i 100% chorych odpowiednio w grupach PR4/PboPR44, PR4/PRB32 i PR4/PRB44, $p = 0,04$ dla PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44 i $p = 0,34$ dla PR4/PRB32 vs PR4/PboPR44
- 1 chory popełnił samobójstwo (w grupie PR4/PRB32) 18 tygodni po zakończeniu badania, zgon ten był niezwiązany z leczeniem
- 2 chorych (2%) zakończyło leczenie z powodu działań niepożądanych w grupie kontrolnej, natomiast w grupach PR4/PRB32 i PR4/PRB44 odpowiednio 13 (8%) i 20 (12%), $p = 0,02$ dla PR4/PRB44 i $p = 0,15$ dla PR4/PRB32 vs PR4/PboPR44
- poważne działania niepożądane odnotowano u 4 (5%) chorych w grupie PR4/PboPR44, 16 (10%) pacjentów w grupie PR4/PRB32 i u 23 (14%) chorych w grupie PR4/PRB44, $p = 0,03$ dla PRB44 i $p = 0,23$ dla PR4/PRB32 vs PR4/PboPR44
- istotnie statystycznie różnice w częstości występowania działań niepożądanych odnotowano w przypadku niedokrwistości i zaburzeń smaku ($p < 0,001$, porównanie grup leczonych boceprewirem z kontrolą), suchości skóry ($p = 0,009$ dla PR4/PRB32; $p = 0,004$ dla PR4/PRB44) i wysypki ($p = 0,01$ dla PR4/PRB32 i $p = 0,05$ dla PR4/PRB44)

Uwagi

- randomizacja: w stosunku 1:2:2 (grupa PR4/PboPR44, PR4/PRB32, PR4/PRB44) za pomocą interaktywne-

RESPOND-2 (Bacon 2011, NCT00708500)

go systemu głosowego, stratyfikacja ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (odpowiedź częściowa vs nawrót wirerii), podtyp HCV (1a vs 1b)

- podwójne zaślepienie: utrzymane dla boceprewiru/placebo, peg-IFN α -2b i rybawiryna podawane bez zaślepienia
- odpowiedź na wcześniejsze leczenie interferonem (przez ≥ 12 tygodni): odpowiedź częściowa (OC) – redukcja stężenia RNA HCV o $\geq 2 \log_{10}$ w 12. tyg., ale wykrywalne stężenie w trakcie terapii; nawrót wirerii – wykrywalne stężenie RNA HCV w trakcie okresu obserwacji
- pomiarów stężenia RNA HCV dokonywano za pomocą testu TaqMan 2.0 (Roche Diagnostics) o dolnej granicy zakresu pomiaru ilościowego wynoszącej 25 IU/ml i dolnym progu wykrywalności wynoszącym 9,3 IU/ml
- niecałkowita odpowiedź wirusologiczna i efekt odbicia: zwiększenie stężenia RNA HCV względem najniższej odnotowanej wartości (z ang. *nadir*) o $1 \log_{10}$ IU/mm³, ale stężenie > 1000 IU/mm³ dla dwóch pomiarów wykonanych na podstawie próbek pobranych w takich samych interwałach czasowych od przyjęcia ostatniej iniekcji peg-IFN, w przeciwnym przypadku powyższe kryterium zdefiniowane jako: zwiększenie stężenia RNA HCV o $2 \log_{10}$ IU/mm³
- przełom wirusologiczny: uzyskanie niewykrywalnego stężenia RNA HCV a następnie odnotowanie stężenie RNA HCV > 1000 IU/ml
- boceprewir mógł być wstrzymany a terapia pozostałymi lekami kontynuowana do 48. tygodnia z zastosowaniem właściwego okresu obserwacji u chorych z niecałkowitą odpowiedzią wirusową i efektem odbicia lub przełomem wirusologicznym
- w przypadku stwierdzenia zmniejszenia stężenia hemoglobiny boceprewir, peg-IFN oraz rybawiryna mogły zostać wstrzymane lub ich dawka zredukowana
- główna analiza uwzględniała dane pochodzące od wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę jakiegokolwiek leku (populacja ITT), w dodatkowej analizie uwzględniono dane od pacjentów, którzy ukończyli fazę wstępną i otrzymali ≥ 1 dawkę boceprewiru lub placebo (zmodyfikowana ITT)
- dla 13 chorych, w przypadku których nie uzyskano wyników pomiaru stężenia RNA HCV wykonanego w momencie zakończenia leczenia, w celu oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej wykorzystywano wyniki pomiarów przeprowadzonych w 12. tygodniu okresu obserwacji; spośród nich, SVR wystąpiła w przypadku 2 chorych (u jednego grupach PR4/PRB32 lub PR4/PRB44)
- w badaniu zastosowano regułę przerwania leczenia (z ang. *stopping rule*): zakończenie podawania wszystkich leków u chorych z RNA HCV wykrywalnym w 12. tygodniu leczenia
- włóknienie wątroby oceniano według skali Metavir – ocena w skali od 0 do 4 punktów, gdzie: 0 punktów – brak włóknienia, 1 – włóknienie wrotne bez przęsłowego, 2 – włóknienie wrotne i nieliczne przęsłowe, 3 – liczne włóknienie przęsłowe bez marskości, 4 – marskość wątroby
- chorym z grupy kontrolnej bez SVR zaproponowano leczenie boceprewirem i standardową terapią w dodatkowej fazie badania
- ogółem badania nie ukończyło 55 (68,75%) chorych w grupie kontrolnej, 52 (32,1%) w grupie PR4/PRB32 i 55 (33,95%) w grupie PR4/PRB44, odpowiednio 1 (1,25%), 10 (6,2%) i 19 (11,7%) chorych przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, 49 (61,25%), 36 (22,2%) i 29 (17,9%) z powodu niepowodzenia leczenia oraz 5 (6,25%), 6 (3,7%) i 7 (4,3%) z innych przyczyn

4.6.3 Interferon

Tabela 226. Charakterystyka (critical appraisal) badania Scotto 2008.

Scotto 2008		
Metodyka		
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją i aktywną kontrolą	
Zaślepienie	brak	
Skala Jadad	3 (R 2; B 0; W 1)	Klasyfikacja AOTM IIA Sponsor brak
Liczba ośrodków	1 (Włochy)	
Okres obserwacji	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji	
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono	
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) – badanie miało na celu oszacowanie różnic pomiędzy terapiami opartymi na dwóch różnych rodzajach interferonów (peg-IFN α -2a i peg-IFN α -2b); przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$	
Punkty końcowe	Główny: <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR – niewykrywalne stężenie RNA HCV przez 24 tygodnie po zakończeniu leczenia Dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z trwałą odpowiedzią biochemiczną – normalizacja aktywności ALT w 24 tygodniu po zakończeniu leczenia czynniki predykcyjne SVR ocena bezpieczeństwa <i>compliance</i> 	
Interwencja i komparatory		
<ul style="list-style-type: none"> <u>grupa P-2aR48</u>: peg-IFN α-2a, rybawiryna <u>grupa P-2bR48 (aktywna kontrola)</u>: peg-IFN α-2b, rybawiryna peg-IFN α -2a podawany podskórnie w dawce 180 μ g 1x/tydz., peg-IFN α -2b podawany podskórnie w dawce 1,5 μ g/kg m.c. 1x/tydz., rybawiryna podawana w dawce 15mg/kg m.c./dzień		
Populacja		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z wyrównanym przewlekłym zakażeniem HCV po niepowodzeniu wcześniejszej ≥ 3-miesięcznej terapii standardowym interferonem i rybawiryną aktywność ALT w surowicy $> 2 \times$ GGN w ≥ 3 pomiarach w trakcie 6 miesięcy przed skryningiem wykrywalne stężenie RNA HCV w ilościowym PCR (czułość 100 IU/ml) 	

Scotto 2008

Kryteria wykluczenia

- biopsja wątroby wykonana w ciągu roku przed rozpoczęciem badania potwierdzająca przewlekłe zakażenie wątroby w skali Knodell
- USG wątroby w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania wykluczające raka wątrobowokomórkowego
- brak leczenia przeciwwirusowego lub immunosupresyjnego w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania
- stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dl (mężczyźni) i ≥ 13 g/dl (kobiety)
- liczba leukocytów $\geq 4000/\text{mm}^3$, neutrofilów $\geq 1800/\text{mm}^3$, płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$
- stężenie α -fetoproteiny < 50 $\mu\text{g/ml}$
- ujemny wynik testu ciążyowego
- stosowanie powszechnie akceptowalnych metod antykoncepcyjnych w trakcie badania
- choroba wątroby o innej przyczynie (HBV, choroba Wilsona, niedobór alfa-1-antytrypsyny, hemochromatoza, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym, jatrogennym, zespół dysmetaboliczny)
- zakażenie wirusem HIV
- nadużywanie narkotyków
- obecne zaburzenia kliniczne (padaczka, ciężka depresja) i/lub społeczne
- przebyte przypadki dekompensacji wątroby (wodobrzusze, krwawienia z żyłaków przełyku, encefalopatia)
- karmienie piersią

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie stężenie RNA HCV (SD) [IU/ml]	Liczba chorych z marskością wątroby, n (%)	Genotyp HCV, n (%)
grupa P-2aR48	71	42 (59%)	45,86 (9,33)	$2,4 \times 10^6$ (5×10^6)	13 (18%)	1: 45 (63%) 2: 6 (8%) 3: 8 (11%) 4: 12 (17%)
grupa P-2bR48	72	40 (56%)	47,82 (9,61)	$2,1 \times 10^6$ (3×10^6)	13 (18%)	1: 47 (65%) 2: 5 (7%) 3: 9 (13%) 4: 11 (15%)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:

Chorzy poddani randomizacji	Chorzy otrzymujący leczenie (ITT)	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji
-----------------------------	-----------------------------------	-------------------------------	----------------------	---------------------------------

Scotto 2008

grupa P-2aR48	71 (100%)	71 (100%)	71 (100%)	71 (100%)	54 (76%)
grupa P-2bR48	72 (100%)	72 (100%)	72 (100%)	72 (100%)	60 (83%)
łącznie	143 (100%)	143 (100%)	143 (100%)	143 (100%)	114 (80%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna

- SVR: 8/45 (18%) i 6/47 (13%) chorych leczonych odpowiednio peg-IFN α -2a i peg-IFN α -2b w skojarzeniu z rybawiryną

Bezpieczeństwo

- z uwagi na sposób prezentacji wyników (łącznie dla chorych z różnymi genotypami HCV) nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianych leków

Uwagi

- randomizacja: stratyfikacja numeryczna
- nie zastosowano zaślepienia
- w celu kontroli działań niepożądanych o ostrym przebiegu zredukowano dawkę leków; dawka mogła być zwiększona do zaplanowanego poziomu w przypadku normalizacji parametrów klinicznych i/lub laboratoryjnych
- chorzy z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV po 12 tygodniach leczenia kontynuowali terapię do 48. tygodnia
- chorzy z wykrywalnym stężeniem RNA HCV po 12 tygodniach, ale ze zmniejszeniem wirerii względem wartości początkowej o $\geq 2 \log_{10}$ kontynuowali leczenie do 24. tygodnia; w przypadku utrzymującego się wysokiego stężenia RNA HCV w 24. tygodniu przerywano leczenie, natomiast u chorych z brakiem wirerii w 24. tygodniu terapię kontynuowano do 48. tygodnia
- zakończenie leczenia w 12. tygodniu: brak zmniejszenia stężenia RNA HCV względem wartości początkowej o $\geq 2 \log_{10}$
- wszyscy pacjenci, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie byli włączani do 24-tygodniowego okresu obserwacji
- wszystkie analizy przeprowadzono w obrębie populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków
- ogółem (bez względu na genotyp HCV) 10 pacjentów z grupy P-2aR48 i 8 z grupy P-2bR48 zakończyło leczenie z powodu ciężkich (*severe*) działań niepożądanych, dodatkowo odpowiednio 7 i 4 chorych wycofało się z badania na własne życzenie

4.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]

4.8 Spis tabel

[Redacted Table of Contents]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

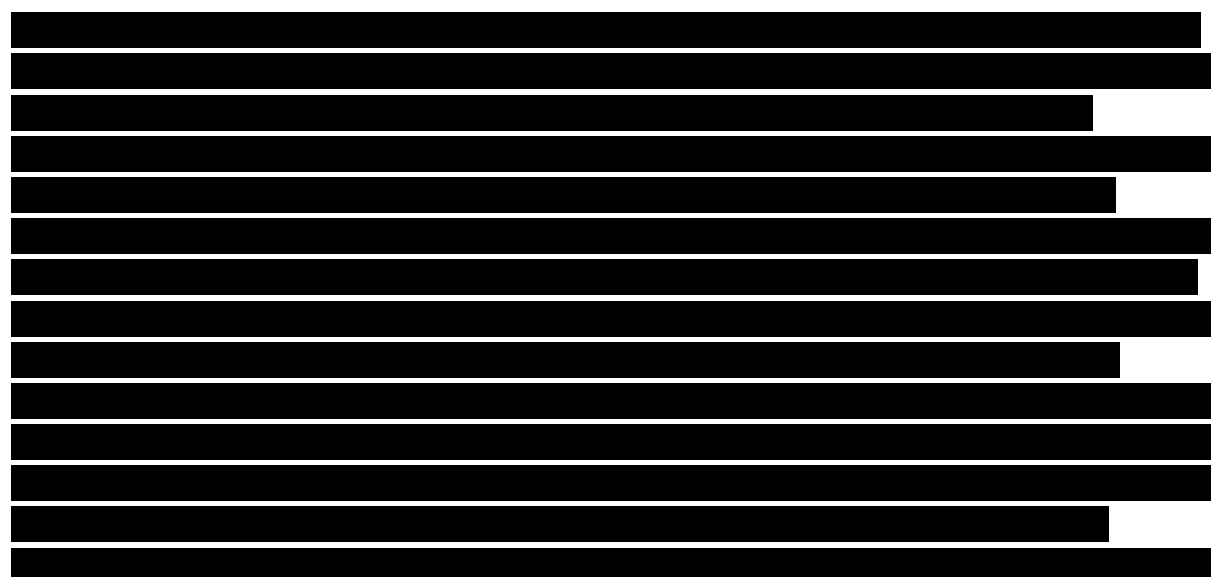


Tabela 189. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie <i>clinicaltrials.gov</i> , dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania telaprewiru.....	386
Tabela 190. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie <i>clinicaltrials.gov</i> , dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania boceprewiru.	389
Tabela 191. Charakterystyka demograficzno-kliniczna w populacji polskiej (dane SMPT) oraz badaniach REALIZE i RESPOND-2.....	394
Tabela 192. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia.	410
Tabela 193. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.	411
Tabela 194. Charakterystyka metodyki badania włączonego do oceny efektywności klinicznej peg-IFN; pacjenci po niepowodzeniu leczenia interferonem i rybawiryngą; badanie Scotto 2008.	436
Tabela 195. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania z randomizacją w zależności od grupy terapeutycznej; populacja chorych po niepowodzeniu leczenia interferonem i rybawiryngą; badanie Scotto 2008.....	438
Tabela 196. Szczegółowy opis interwencji w badaniu włączonym do oceny efektywności klinicznej peg-IFN; populacja chorych po niepowodzeniu leczenia interferonem i rybawiryngą; badanie Scotto 2008.	439
Tabela 197. Odsetek chorych z SVR; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; populacja chorych po niepowodzeniu leczenia interferonem i rybawiryngą; badanie Scotto 2008.	440
Tabela 198. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu ciężkich działań niepożądanych; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; populacja chorych po niepowodzeniu leczenia interferonem i rybawiryngą; badanie Scotto 2008.....	441
Tabela 199. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; populacja chorych po niepowodzeniu leczenia interferonem i rybawiryngą; badanie Scotto 2008.	442
Tabela 200. Czas trwania leczenia na podstawie terapii zależnej od odpowiedzi (RGT, z ang. Response-Guided Therapy) u pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych lub u których wcześniejsze leczenie interferonem i rybawiryngą zakończyło się niepowodzeniem.....	449
Tabela 201. Dane o interakcjach farmakokinetycznych boceprewiru.....	457
Tabela 202. Zalecane dawkowanie w terapii skojarzonej u pacjentów zakażonych wirusem HCV. ...	466

<i>Tabela 203. Wartość prognostyczna odpowiedzi wirusologicznej po 12. tygodniu w przypadku stosowania zalecanego schematu dawkowania produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną.</i>	<i>468</i>
<i>Tabela 204. Dawkowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.</i>	<i>470</i>
<i>Tabela 205. Dawkowanie peginterferonu alfa 2b w leczeniu skojarzonym.</i>	<i>488</i>
<i>Tabela 206. Dawkowanie peginterferonu alfa 2b w monoterapii.</i>	<i>490</i>
<i>Tabela 207. Zasady modyfikowania dawkowania w leczeniu skojarzonym (z rybawiryną) na podstawie wyników badań laboratoryjnych.</i>	<i>491</i>
<i>Tabela 208. Dwustopniowe zmniejszenie dawki produktu PegIntron w leczeniu skojarzonym u dorosłych.</i>	<i>492</i>
<i>Tabela 209. Zasady modyfikowania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii u dorosłych pacjentów na podstawie wyników badań laboratoryjnych.</i>	<i>493</i>
<i>Tabela 210. Zmniejszenie dawki produktu PegIntron do 1,0 Mg/kg mc. w monoterapii u dorosłych.</i>	<i>493</i>
<i>Tabela 211. Dawka preparatu Rebetol, w przeliczeniu na masę ciała, u pacjentów zakażonych wirusem HCV lub zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, niezależnie od genotypu.</i>	<i>509</i>
<i>Tabela 212. Zasady modyfikowania dawkowania na podstawie wyników badań laboratoryjnych. ...</i>	<i>512</i>
<i>Tabela 213. Ocena punktowa martwicy według skali Metavir (Guido 2011).</i>	<i>538</i>
<i>Tabela 214. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuer'a (Guido 2011).</i>	<i>538</i>
<i>Tabela 215. Kryteria histopatologiczne oceny wg Ishaka (Guido 2011).</i>	<i>538</i>
<i>Tabela 216. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z randomizacją, obserwacyjnych oraz pragmatycznych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.</i>	<i>549</i>
<i>Tabela 217. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z randomizacją, obserwacyjnych oraz pragmatycznych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.</i>	<i>550</i>
<i>Tabela 218. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z randomizacją, obserwacyjnych oraz pragmatycznych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.</i>	<i>552</i>
<i>Tabela 219. Charakterystyka (critical appraisal) badania Chayama 2011.</i>	<i>554</i>
<i>Tabela 220. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hayashi 2011.</i>	<i>557</i>
<i>Tabela 221. Charakterystyka (critical appraisal) badania Muir 2011.</i>	<i>561</i>
<i>Tabela 222. Charakterystyka (critical appraisal) badania PROVE3.</i>	<i>565</i>
<i>Tabela 223. Charakterystyka (critical appraisal) badania REALIZE.</i>	<i>569</i>
<i>Tabela 224. Charakterystyka (critical appraisal) badania Suzuki 2011.</i>	<i>573</i>
<i>Tabela 225. Charakterystyka (critical appraisal) badania RESPOND-2.</i>	<i>576</i>
<i>Tabela 226. Charakterystyka (critical appraisal) badania Scotto 2008.</i>	<i>580</i>

4.9 Spis wykresów

[Redacted content]

[Redacted text block]



*Wykres 51. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w próbie klinicznej
Scotto 2008..... 435*

Wykres 52. Algorytm oceny histologicznej aktywności WZW C Metavir (Guido 2011)..... 537