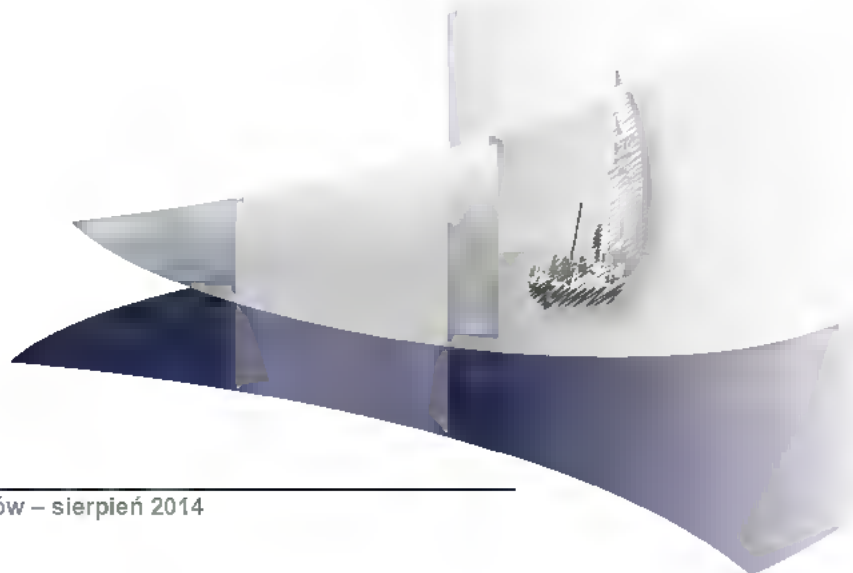


## **PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY**

### **ANALIZA KLINICZNA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA BOCEPREWIRU DODANEGO DO TERAPII PODSTAWOWEJ W PORÓWNANIU Z TERAPIĄ PODSTAWOWĄ W LECZENIU PRZEWLEKŁEGO WZW-C**

Wersja 1.1



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

Projekt zakończono: 29 sierpnia 2014

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] korekta strategii wyszukiwania, włączenie/wykluczenie badań do/z analizy, ocena wiarygodności badań, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy, wnioski, streszczenie, dyskusja

[REDACTED] przeszukanie baz danych, włączenie/wykluczenie badań do/z analizy, ocena wiarygodności badań, ekstrakcja wyników, obliczenia, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukanie baz danych, włączenie/wykluczenie badań do/z analizy, ocena wiarygodności badań, ekstrakcja wyników, obliczenia, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] przeszukanie baz danych, ocena wiarygodności badań, ekstrakcja wyników, obliczenia, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] włączenia/wykluczenie badań do/z analizy, ekstrakcja wyników, obliczeni, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] nadzór merytoryczny

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**MSD Polska Dystrybucja Sp z o.o.**

ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>6</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>12</b>
1.1. Cel.....	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	12
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>14</b>
<b>3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW .....</b>	<b>16</b>
3.1. Boceprewir (Victrelis) .....	16
3.2. Interferony pegylowane.....	18
3.2.1. Pegylowany interferon $\alpha$ 2a (Pegasys) .....	18
3.2.2. Pegylowany interferon $\alpha$ 2b (PegIntron, ViraferonPeg).....	19
3.3. Rybawiryna .....	22
3.4. Telaprewir (Incivo).....	25
<b>4. METODYKA .....</b>	<b>27</b>
4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	27
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	27
4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy .....	27
4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	28
4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	28
4.3.1. Strategia wyszukiwania.....	29
4.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej .....	30
4.3.3. Selekcja badań klinicznych .....	30
4.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	31
4.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	31
4.6. Analiza statystyczna.....	32
4.7. Ocena siły dowodów naukowych .....	32
<b>5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>33</b>
5.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	33
5.2. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	35
5.3. Charakterystyka badań klinicznych przeprowadzonych na populacjach specjalnych.....	38

<b>6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>40</b>
6.1. Analiza skuteczności.....	40
6.1.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR).....	40
6.1.2. Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT).....	42
6.1.3. Nawrót choroby.....	44
6.1.4. Przełom wirusologiczny.....	46
6.2. Analiza skuteczności boceprewiru w populacji docelowej.....	48
6.2.1. Dostępność dowodów naukowych.....	49
6.2.2. Pacjenci nieleczeni.....	50
6.2.3. Pacjenci wcześniej leczeni.....	53
6.3. Analiza bezpieczeństwa.....	54
6.3.1. Działania niepożądane ogółem.....	54
6.3.2. Ciężkie działania niepożądane.....	56
6.3.3. Przerwanie leczenia ogółem.....	58
6.3.4. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych.....	60
6.3.5. Modyfikacja dawki terapii z powodu działań niepożądanych.....	62
6.3.6. Zgon.....	64
6.3.7. Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia.....	66
<b>7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>74</b>
<b>8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>78</b>
<b>9. WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>90</b>
<b>10. DYSKUSJA .....</b>	<b>92</b>
<b>11. OGRANICZENIA.....</b>	<b>97</b>
<b>12. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>98</b>
<b>13. SPIS TABEL .....</b>	<b>104</b>
<b>14. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>106</b>
<b>15. ANEKS.....</b>	<b>108</b>
15.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	108
15.2. Badania kliniczne w toku.....	109
15.3. Formularze do oceny wiarygodności badań.....	111
15.4. Formularze do ekstrakcji danych.....	111
15.5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	112
15.6. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej.....	112
15.6.1. Badania przeprowadzone na populacji ogólnej.....	112

15.6.2. Badania przeprowadzone na populacjach specjalnych.....	121
15.7. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej .....	127
15.7.1. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności.....	127
15.7.2. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa.....	130
15.7.3. Wyniki metaanaliz do analizy bezpieczeństwa.....	154
15.8. Wyniki analizy klinicznej boceprewiru w populacjach specjalnych .....	167
15.8.1. Boceprewiru w populacji osób z niskim wyjściowym poziomem HCV RNA uzyskujących RVR.....	167
15.8.2. Boceprewir w populacji chorych z WZW-C oraz koinfekcją HIV.....	168
15.9. Wyniki badania PROVIDE dotyczące skuteczności boceprewiru u pacjentów po całkowitej nieskuteczności wcześniejszej terapii opartej na interferonach.....	169
15.10. Badania wykluczone z analizy klinicznej na etapie analizy pełnych tekstów .....	170

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine Aminotransferase</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała ( <i>Body Mass Index</i> )
<b>BOC</b>	Boceprewir
<b>CI95%</b>	95-procentowy przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>EOT</b>	Odpowiedź wirusologiczna na końcu okresu leczenia ( <i>End of Treatment Response</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GRADE</b>	Skala oceny siły dowodów naukowych ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HBV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B ( <i>Hepatitis B Virus</i> )
<b>HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu C ( <i>Hepatitis C Virus</i> )
<b>HCV RNA</b>	Materiał genetyczny (RNA) wirusa zapalenia wątroby typu C ( <i>Hepatitis C Viral RNA</i> )
<b>HIV</b>	Ludzki wirus niedoboru odporności ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>IFN</b>	Interferon
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention-To-Treat Analysis</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem ( <i>Modified Intention-To-Treat Analysis</i> )

<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie. ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego zdarzenia u jednego z nich w określonym czasie. ( <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>NS</b>	Wynik/różnica nieistotna statystycznie ( <i>Not Significant</i> )
<b>p</b>	Wartość p, czyli miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd $\alpha$ ) ( <i>p value</i> )
<b>PegIFN<math>\alpha</math></b>	Pegylowany Interferon $\alpha$ ( <i>Pegylated Interferon <math>\alpha</math></i> )
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2a</b>	Pegylowany Interferon $\alpha$ 2a ( <i>Pegylated Interferon <math>\alpha</math>2a</i> )
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2b</b>	Pegylowany Interferon $\alpha$ 2b ( <i>Pegylated Interferon <math>\alpha</math>2b</i> )
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol Analysis</i> )
<b>P05685</b>	Symbol badania klinicznego ( <i>Boceprevir in combination with peginterferon alpha2a and ribavirin in subjects with chronic hepatitis C Genotype 1 who failed prior treatment peginterferon/ribavirin</i> )
<b>RB</b>	Korzyść względna ( <i>Relative Benefit</i> )
<b>RBV</b>	Rybawiryna ( <i>Ribavirin</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RESPOND-2</b>	Akronim badania klinicznego ( <i>Retreatment with HCV Serine Protease Inhibitor Boceprevir and PegIntron/Rebetol 2</i> )
<b>RNA</b>	Kwas rybonukleinowy ( <i>Rybonucleic Acid</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )

- SPRINT-1** Akronim badania klinicznego  
(*Serine Protease Inhibitor Therapy-1*)
- SPRINT-2** Akronim badania klinicznego  
(*Serine Protease Inhibitor Therapy-2*)
- SVR** Trwała odpowiedź wirusologiczna  
(*Sustained Virologic Response*)
- tid** Trzy razy na dobę  
(*ter in die*)
- ULN** Górna granica normy  
(*Upper Limit of Normal Range*)
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
(*Registry Office for Medical Products, Medical Devices and Biocides*)
- WZW-C** Wirusowe zapalenie wątroby typu C



## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Aktualny program lekowy (PL) określający zasady leczenia przewlekłego WZW-C w Polsce dopuszcza stosowanie boceprewiru u części pacjentów odnoszących wysokie korzyści z tej terapii, przy czym jednocześnie wyklucza pewne grupy chorych, które również mogłyby odnieść podobne korzyści, a dla których nie ma aktualnie żadnej dostępnej terapii refundowanej, jak w przypadku chorych po nieskutecznej terapii pegylovanym interferonem  $\alpha$  (PegIFN $\alpha$ ) i niskim poziomem włóknienia), lub istniejące terapie cechują się niską skutecznością (nowozdiagnozowani pacjenci z genotypem CT IL 28-B rs 12979860). Wobec powyższego niniejsza analiza kliniczna została ukierunkowana na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dodania boceprewiru (BOC) do leczenia podstawowego (tj. peginterferonu alfa i rybawiryny) w subpopulacjach aktualnie nie objętych PL, a które mogłyby odnieść wysokie korzyści z tej terapii, czyli:

- pacjentów dotychczas nieleczonych przeciw WZW-C z genotypem CT IL 28-B rs 12979860 ze stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera,
- pacjentów z niskim stopniem włóknienia wątroby (stopień  $\leq 1$  w skali Scheuera) po nieskuteczności uprzedniego leczenia przeciw WZW C w tym osób z częściową i całkowitą nieskutecznością wcześniejszej terapii, a także z nawrotem choroby.

### ■ Metodyka

Porównanie zostało wykonane na podstawie badań z randomizacją odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgonie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz minimalnymi wymogami dla analiz HTA określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym MEDLINE, CENTRAL, EMBASE i inne). Przed rozpoczęciem prac zdefiniowano kryteria włączenia i wykluczenia badań. Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez dwóch analityków pracujących w sposób niezależny. Poszukiwano badań z randomizacją (RCT), w których porównywano terapię boceprewirem dodanym do terapii podstawowej z terapią podstawową w populacji pacjentów z przewlekłym WZW-C.

### ■ Wyniki przeszukania systematycznego

W wyniku przeszukania systematycznego źródeł informacji medycznej obejmującego okres do sierpnia 2014 roku zidentyfikowano łącznie 1831 publikacji naukowych po eliminacji powtórzeń. Do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów zakwalifikowano 58 pozycji, spośród których kryteria włączenia do analizy spełniło 6 badań RCT. Cztery prace ukierunkowane były na porównanie obu strategii terapeutycznych w populacji ogólnej chorych na WZW-C, natomiast 2 kolejne RCT przeprowadzono na populacjach specjalnych, z których pierwsze rekrutowało chorych z koinfekcją HIV, natomiast do drugiego włączano pacjentów z niską wyjściową wiremią, którzy uzyskali remisję wirusologiczną po 4-tygodniowej terapii skojarzonej z wykorzystaniem PegIFN $\alpha$ +RBV. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy wahała się od średniej (3 punkty w skali Jadad) do wysokiej (5 punktów w skali Jadad). Dodatkowo, odnaleziono i opisano również 15 opracowań wtórnych dotyczących farmakoterapii WZW-C.

## ■ Wyniki analizy skuteczności

We włączonych badaniach oceniano leczenie boceprewirem stosowanym w sześciu różnych schematach terapeutycznych (patrz Tabela 6), z których dwa, oparte na odpowiedzi pacjentów były najbardziej podobne do schematów rejestracyjnych. Dla wszystkich ocenianych schematów boceprewir zwiększał skuteczność terapii podstawowej w odniesieniu do głównego punktu końcowego, SVR. W populacji osób nieleczonych zaobserwowano wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia SVR w zakresie od 1,45 do 1,99 razy, natomiast u osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wzrost ten był niemal 3-krotny. We wszystkich ocenianych schematach boceprewir zwiększał również prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi EOT. Zastosowanie boceprewiru według schematów opartych na uzyskiwanej odpowiedzi skutecznie redukowało ryzyko nawrotu choroby i nie wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia przełomu wirusologicznego zarówno u pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo, jak i u osób po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Boceprewir stosowany w schematach PRB48 oraz PR4/PRB44 może natomiast powodować wzrost ryzyka wystąpienia przełomu wirusologicznego.

## ■ Skuteczność boceprewiru w populacji docelowej

Żadne z włączonych badań nie oceniało efektywności klinicznej boceprewiru w populacji identycznej z definicją populacji docelowej, natomiast w oparciu o dane z analiz stratyfikacyjnych przeprowadzono ocenę skuteczności interwencji w populacji zbliżonych do docelowej.

W populacji osób niepoddanych dotychczas leczeniu przeciw WZW-C dodanie boceprewiru do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową pozwala na uzyskanie najwyższej korzyści klinicznej u chorych z genotypem CT IL 28-B prowadząc do wzrostu odsetka osób uzyskujących SVR przeciętnie o 129-151%. Z kolei w populacji TT skuteczność terapii z wykorzystaniem BOC w porównaniu do terapii PegIFN $\alpha$ +RBV pozwalała na zwiększenie odsetka chorych uzyskujących SVR przeciętnie o 103-119%, natomiast u pacjentów z genotypem CC dodanie boceprewiru do schematu leczenia podstawowego nie przyniosło dodatkowej korzyści.

Boceprewir u osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia podstawowego zarówno u osób z częściową odpowiedzią na uprzednie leczenie, jak i u chorych z nawrotem choroby. Ponadto, włączenie boceprewiru do leczenia pozwala uzyskać SVR u 41% chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie skojarzone PegIFN $\alpha$ +RBV. Analiza w warstwach ze względu na stopień zwłóknienia wątroby wykazała, że dodanie boceprewiru do terapii podstawowej niemal 3-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F0/1/2.

## ■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Stosowanie boceprewiru według schematów opartych na uzyskiwanej odpowiedzi nie powodowało wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem ani ciężkich działań niepożądanych, a także nie przyczyniało się do przedwczesnego przerwania leczenia u pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo oraz u osób po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Pacjenci leczeni według schematu PR4/PRB44 częściej doświadczali działań niepożądanych ogółem (RR = 1,02 CI95%[1,003; 1,03]; NNH = 61 CI95%[33; 481]) oraz ciężkich działań niepożądanych (RR = 1,57 CI95%[1,10; 2,25]; NNH = 21 CI95%[12; 85]). Boceprewir, bez względu na długość stosowania, zwiększa ryzyko konieczności modyfikacji dawki leku z powodu działań niepożądanych (RR = 1,84 CI95%[1,36; 2,50]; NNH = 4 CI95%[3; 10]). Pacjenci leczeni boceprewirem znamiennej częściej doświadczali również niektórych hematologicznych działań niepożądanych, w tym anemii (RR = 1,71 CI95% [1,48; 1,98];

NNH = 4 CI95%[3; 6]), neutropenii (RR = 1,66 CI95%[1,03; 2,65]; NNH = 8 CI95%[4; 57]), trombocytopenii (RR = 2,98 [1,15; 7,76]; NNH = 42 [23; 247]) i leukopenii (RR = 2,47 [1,10; 5,58], NNH = 15 [8; 61]). W grupie boceprewiru leczonej według schematu PR4/PRB44 częściej obserwowano również przypadki suchej skóry (RR = 1,32 [1,05; 1,67], NNH = 19 [10; 98]), duszności (RR = 1,31 [1,05; 1,63] NNH = 19 [10; 100]), biegunki (RR = 1,39 [1,13; 1,70]; NNH = 13 [8; 34]) oraz zaburzeń smaku (RR = 2,70 [2,19; 3,33]; NNH = 3 [3; 4]).

## ■ Wnioski

Dodanie boceprewiru do leczenia podstawowego istotnie statystycznie zwiększa skuteczność terapii i pozwala na skrócenie okresu farmakoterapii przy zachowaniu lepszych efektów leczenia. Terapia z wykorzystaniem boceprewiru posiada potwierdzoną skuteczność u chorych z genotypem CT IL 28-B, a także u pacjentów z niskim i umiarkowanym stopniem włóknienia wątroby. Profil bezpieczeństwa boceprewiru różni się pomiędzy stosowanymi schematami leczenia i zależy od długości czasu podawania leku. W zależności od stosowanego schematu leczenia boceprewir w porównaniu z terapią podstawową może zwiększać ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych, a także niektórych innych zdarzeń niehematologicznych, w tym występowania suchej skóry, duszności, biegunki, oraz zaburzeń smaku.

## 1. WSTĘP

### 1.1. Cel

Aktualny program lekowy (PL) określający zasady leczenia przewlekłego WZW-C w Polsce dopuszcza stosowanie boceprewiru u pacjentów odnoszących wysokie korzyści z terapii, przy czym jednocześnie wyklucza pewne grupy chorych, które mogłyby odnieść podobne korzyści kliniczne, a dla których albo nie ma aktualnie żadnej dostępnej terapii refundowanej (tj. chorzy po nieskutecznej terapii PegIFN $\alpha$  z niskim stopniem włóknienia wątroby) lub istniejące terapie cechują się niską skutecznością (nowozdiagnozowani pacjenci z genotypem CT IL 28-B rs 12979860). Wobec powyższego niniejsza analiza kliniczna została zaprojektowana w celu oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa dodania boceprewiru (BOC) do leczenia podstawowego (tj. peginterferonu alfa i rybawiryny) w tych właśnie subpopulacjach obejmujących:

- pacjentów dotychczas nieleczonych przeciw WZW-C z genotypem CT IL 28-B rs 12979860 ze stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera,
- pacjentów z niskim stopniem włóknienia wątroby (stopień  $\leq 1$  w skali Scheuera) po nieskuteczności uprzedniego leczenia przeciw WZW-C w tym osób z częściową i całkowitą nieskutecznością wcześniejszej terapii, a także z nawrotem choroby.

### 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres tematyczny analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator oraz wyniki/punkty końcowe) zdefiniowanym na etapie analizy problemu decyzyjnego (Tabela 1).

Tabela 1.  
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO

Obszar	Definicja
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli pacjenci chorzy na przewlekłe WZW-C z genotypem 1 HCV:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ uprzednio nieleczeni z włóknieniem wątroby w stopniu <math>\geq 2</math> w skali Scheuera i genotypem CT IL 28-B oraz</li> <li>○ po nieskutecznym leczeniu interferonami i niskim stopniem włóknienia (<math>\leq 1</math> w skali Scheuera)</li> </ul> </li> </ul>
Oceniana interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BOC 800 mg 3 razy na dobę w terapii skojarzonej z terapią podstawową (PegIFN<math>\alpha</math> i RBV)</li> </ul>
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia podstawowa:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PegIFN<math>\alpha</math>2b + RBV</li> <li>○ PegIFN<math>\alpha</math>2a + RBV</li> </ul> </li> </ul>

Obszar	Definicja
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź wirusologiczna:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR),</li> <li>○ odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT),</li> </ul> </li> <li>• nawrót choroby,</li> <li>• przełom wirusologiczny,</li> <li>• modyfikacja dawki terapii,</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,</li> <li>• działania niepożądane ogółem oraz z podziałem na rodzaj zdarzenia, w tym:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ hematologiczne,</li> <li>○ skórne,</li> <li>○ żołądkowo-jelitowe,</li> <li>○ psychiatryczne,</li> <li>○ kardiologiczne,</li> <li>○ inne.</li> </ul> </li> </ul>

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C) to choroba wywołana przetrwałym zakażeniem wirusem HCV (hepatitis C virus), prowadząca do zmian martwiczo-zapalnych wątroby. Zakażenie HCV przebiega zazwyczaj bezobjawowo, stąd większość osób nie jest świadoma nosicielstwa i pozostaje w stanie niezdiagnozowanym przez wiele lat. [1] Szacuje się, że u ok. 75-85% osób zakażonych wirusem HCV dochodzi do przejścia w przewlekłą formę choroby, która jest jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości i niewydolności wątroby oraz pierwotnego raka wątrobowokomórkowego. Tempo rozwoju formy przewlekłej choroby jest zależne od czynników wirusowych, środowiskowych oraz indywidualnej podatności. [1, 2] Raportowana częstość powikłań WZW-C waha się w zależności od strategii zbierania danych, jednak szacuje się, że u około 20% chorych rozwija się marskość wątroby. [2] Pacjenci z marskością wątroby mogą przez długi czas nie mieć żadnych objawów, ale po kilku latach od jej wystąpienia znacznie wzrasta ryzyko poważnych powikłań, takich jak: krwotok z przewodu pokarmowego, encefalopatia, wodobrzusze i rak wątrobowokomórkowy. [3] Przewlekłe WZW-C jest związane również z licznymi powikłaniami pozawątrobowymi, wśród których można wyróżnić objawy dermatologiczne, hematologiczne, reumatologiczne oraz nefrologiczne. [4] Najpowszechniejszym powikłaniem jest krioglobulinemia, występująca nawet u 50% chorych, ale tylko u 25-30% pacjentów daje ona objawy kliniczne. [5]

Podstawowymi kryteriami rozpoznania przewlekłego WZW-C są obecność HCV RNA we krwi utrzymująca się przez ponad 6 miesięcy oraz zmiany zapalno-martwicze, którym może towarzyszyć włóknienie wątroby w obrazie histopatologicznym wycinka biopsyjnego wątroby. Postępowanie diagnostyczne zwykle rozpoczyna się od testu na obecność przeciwciał anti-HCV, przy czym wynik wymaga potwierdzenia przez najbardziej miarodajny test HCV RNA, ponieważ może być fałszywie ujemny u chorych z upośledzoną odpornością lub u pacjentów z ostrą postacią zapalenia. Ponadto do badań pomocniczych należy test na aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), jednak nawet u osób zakażonych poziom ALT może przyjmować prawidłowe wartości, natomiast u niektórych pacjentów podlega okresowym wahaniom. [6]

Należy również oznaczyć genotyp wirusa, który jest ściśle związany z odpowiedzią na terapię przeciwwirusową. Wyróżnia się 6 genotypów wirusa (1–6). Pacjenci zakażeni genotypem 1 słabiej odpowiadają na leczenie interferonami niż chorzy zakażeni wirusem o genotypie 2 czy 3. Stwierdzono również, że zakażenie podtypem 1b wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia marskości i pierwotnego raka wątroby. [7] W Polsce najbardziej rozpowszechniony jest genotyp 1b. [8–11]

Do zakażenia wirusem HCV dochodzi najczęściej drogą parenteralną (pozajelitową). Obecnie w Polsce do zakażeń HCV dochodzi najczęściej w wyniku wykonywania procedur medycznych (pobieranie krwi, iniekcja, badanie endoskopowe, zabiegi operacyjne, hemodializa), w szczególności u osób z przewlekłymi chorobami, tj. hemofilią, przewlekłą niewydolnością nerek, chorobami

nowotworowymi. [12] Ponadto do zakażenia może dojść podczas dożylnych wstrzyknięć narkotyków, zdarzeń okołoporodowych, kontaktów seksualnych i zabiegów kosmetycznych. [13]

Według WHO na świecie żyje ok. 150 mln osób zarażonych wirusem HCV, natomiast na terenie Europy wartość ta waha się w przedziale od 2 do 5 milionów. [6] W Polsce liczbę zarażonych WZW typu C szacuje się na 750 tys., przy czym corocznie diagnozuje się ok. 2 tys. nowych zachorowań. [6, 14] Według danych epidemiologicznych w 2013 roku zdiagnozowano 2692 nowych zachorowań, co odpowiadało zapadalności na poziomie 6,99/100 tys. mieszkańców. [15] Zapadalność na WZW-C, jak i rozwój choroby do formy przewlekłej są zróżnicowane w zależności od wieku oraz płci. Współczynniki zachorowalności wskazują na zdecydowanie wyższe ryzyko zachorowania wśród mężczyzn niż wśród kobiet oraz głównie w grupie wiekowej od 50 do 54 lat. [16]

Schematy leczenia chorób wywołanych HCV są systematycznie modyfikowane, a ze względu na brak możliwej profilaktyki w postaci szczepień dąży się do jak najwcześniejszego wykrycia i wdrożenia leczenia. [17] Przed zakwalifikowaniem pacjenta do terapii należy oznaczyć genotyp HCV, jak również stężenie HCV RNA. [12] Aktualne wytyczne praktyki klinicznej jako terapię pierwszoliniową WZW-C u pacjentów z GT1 HCV zalecają leczenie skojarzone przy użyciu leku o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w skojarzeniu z dotychczasowym leczeniem podstawowym z wykorzystaniem PegIFN $\alpha$ 2a lub PegIFN $\alpha$ 2b oraz RBV. [18, 18–24] W Polsce u większości pacjentów aktualnie stosowana jest terapia skojarzona pegylowanym interferonem  $\alpha$  z rybawiryną, która podstawowo trwa 48 tygodni w przypadku zakażenia wirusem o genotypie 1 i 4. W przypadku przeciwwskazań, działań niepożądanych oraz braku skuteczności wcześniejszej terapii dopuszczalne jest zastosowanie innych, zarejestrowanych w Polsce interferonów w terapii dwulekowej z rybawiryną lub w monoterapii. Zgodnie z aktualnym programem lekowym odzwierciedlającym praktykę kliniczną w Polsce dostęp do leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, z których dostępne są BOC i telaprewir (TVR) jest ograniczony do dorosłych pacjentów z włóknieniem w stopniu, co najmniej 2 w skali Scheuera, którzy albo nie byli wcześniej leczeni przeciwwirusowo i posiadają genotyp TT IL 28-B albo byli nieskutecznie leczeni za pomocą interferonów. [25] Skuteczne leczenie prowadzi do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), definiowanej jako brak HCV RNA w surowicy po 24 tygodniach od zakończenia terapii (SVR). [26]

### 3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorów

#### 3.1. Boceprewir (Victrelis)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: J05AE12, leki działające bezpośrednio na wirusy, inhibitory proteazy. [27]

**Mechanizm działania:** Boceprewir (BOC) jest inhibitorem proteazy HCV NS3. W miejscu aktywnym NS3 proteazy boceprewir wiąże się kowalencyjnie (ale odwracalnie) z seryną w pozycji 139 (Ser 139) i poprzez alfa-ketoamid hamuje replikację wirusa w komórkach gospodarza zainfekowanych HCV, co prowadzi do eliminacji wirusa. [27]

**Wskazania do stosowania:** preparat przeznaczony jest do leczenia osób dorosłych, cierpiących na WZW-C o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby, dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Victrelis stosuje się wyłącznie w terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$  i RBV. [27]

**Dawkowanie:** preparat podawany doustnie z posiłkiem w dawce 800 mg 3 razy na dobę. Czas trwania terapii uzależniony jest od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby (Tabela 2). Terapię należy przerwać, jeśli w 8 tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi  $>1000$  j.m./ml lub gdy w 12. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi  $>100$  j.m./ml lub jeśli w 24. tygodniu leczenia wykryto HCV RNA. [27]

Tabela 2.  
Schemat dawkowania boceprewiru

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV RNA		Czas trwania terapii
	w 8 tyg.	w 24 tyg.	
<b>Pacjenci bez marskości wątroby</b>			
Nieleczeni	NIE	NIE	<b>28 tygodni</b> PegIFN $\alpha$ + RBV przez 4 tygodnie, następnie PegIFN $\alpha$ + RBV + BOC przez 24 tygodni (do 28. tygodnia)
	TAK	NIE	<b>48 tygodni<sup>a</sup></b> PegIFN $\alpha$ + RBV przez 4 tygodnie, następnie PegIFN $\alpha$ + RBV + BOC przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie PegIFN $\alpha$ + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)
Po niepowodzeniu terapii	NIE	NIE	<b>48 tygodni</b> PegIFN $\alpha$ + RBV przez 4 tygodnie, następnie PegIFN $\alpha$ + RBV + BOC przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie PegIFN $\alpha$ + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)
	TAK	NIE	



Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV RNA		Czas trwania terapii
	w 8 tyg.	w 24 tyg.	
<b>Pacjenci z marskością wątroby i niereagujący na leczenie</b>			
<b>Nieleczeni i po wcześniejszym leczeniu</b>	–		<b>48 tygodni</b> PegIFN $\alpha$ + RBV przez 4 tygodnie, następnie PegIFN $\alpha$ + RBV + BOC przez 44 tygodnie (nie krócej niż 32 tygodnie) lub w przypadku złej tolerancji leczenia PegIFN $\alpha$ + RBV + BOC przez 32 tygodnie a następnie PegIFN $\alpha$ + RBV przez ostatnie 12 tygodni

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

**Działania niepożądane:** Do najczęstszych należą: zapalenie oskrzeli, zapalenie tkanki łącznej, opryszczka, grypa, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zapalenie zatok, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, wole, niedoczynność tarczycy, zmniejszony apetyt, odwodnienie, hiperglikemia, hipertriglicydemia, hiperurykemia, niepokój, depresja, bezsenność, drażliwość, labilność emocjonalna, pobudzenie, zaburzenia libido, zmiany nastroju, zaburzenia snu, zawroty głowy, ból głowy, hipestezja, parestezje, omdlenia, amnezja, zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, migrena, spontaniczne odczuwanie nieprzyjemnych zapachów, drżenie, zawroty głowy, suche oko, wysięk podsiatkówkowy, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, szумы uszne, kołatanie, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, kaszel, duszność, krwawienie z nosa, zatkanie nosa, ból jamy ustnej i gardła, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, sapanie, biegunka, nudności, wymioty, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, zaburzenia smaku, ból brzucha, ból nadbrzusza, zaparcia, choroba refluksowa przełyku, guzki krwawnicze, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia brzucha, dyskomfort odbytowo-odbytniczy, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, niestrawność, wzdęcia, ból języka, owrzodzenie jamy ustnej, ból w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia dotyczące zębów, łysienie, sucha skóra, świąd, wysypka, zapalenie skóry, wyprysk, rumień, nadmierne pocenie, nocne poty, obrzęk obwodowy, łuszczyca, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, zmiany skórne, ból stawów, ból mięśni, ból pleców, ból kończyn, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból szyi, częstomocz, zaburzenia erekcji, astenia, dreszcze, zmęczenie, gorączka, objawy grypopodobne, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, uczucie zmiany temperatury ciała, suchość śluzówek, ból, zmniejszenie masy ciała. [27]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym, ciąża, jednoczesna terapia produktami leczniczymi, których metabolizm w wysokim stopniu zależy od CYP3A4/5 oraz których podwyższone stężenie osoczowe związane jest z ciężkimi lub zagrażającymi życiu zdarzeniami (midazolam, triazolam, beprydyl, pimozyd, lumefantryna, halofantryna, inhibitory kinazy tyrozynowej, pochodne sporyszu – dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergotamina). [27]

**Podmiot odpowiedzialny:** Merck Sharp & Dohme Ltd.

**Status rejestracyjny:** 18 lipca 2011 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu boceprewiru w leczeniu skojarzonym WZW-C pod nazwą handlową Victrelis na terenie całej Unii Europejskiej. [27, 28].

**Refundacja:** Boceprewir jest obecnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce i jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego. [25]

## 3.2. Interferony pegylowane

### 3.2.1. Pegylowany interferon $\alpha$ 2a (Pegasys)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L03AB11, lek immunostymulujący/cytokina, interferony. [30]

**Mechanizm działania:** PegIFN $\alpha$ 2a to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej, sprzężone z glikolem polietylenowym. Pegasys posiada właściwości przeciwwirusowe charakterystyczne dla ludzkiego IFN $\alpha$ 2a. [30] IFN $\alpha$  są wytwarzane w trakcie procesów zapalnych przez leukocyty oraz fibroblasty. Należą do rodziny cytokin i wykazują właściwości przeciwwirusowe, cytotoksyczne i immunomodulujące. [31] Uczestniczą w hamowaniu procesu biosyntezy białek koniecznych do rozwoju patogenów wirusowych. IFN $\alpha$  nie mają zdolności zapobiegania zakażeniom wirusowym, ale dzięki aktywacji różnorodnych procesów metabolicznych w komórkach prowadzą do wytworzenia odpowiedzi przeciwwirusowej. [32]

**Wskazania do stosowania:** Preparat został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych cierpiących na przewlekłe WZW-C ze stwierdzonym HCV RNA, a także z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym stabilnym zakażeniem HIV. Pegasys stosuje się w terapii skojarzonej z RBV lub w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do rybawiryny. Ponadto PegIFN $\alpha$ 2a zarejestrowany jest do stosowania w przewlekłym WZW-B. [30]

**Dawkowanie i długość trwania terapii:** W terapii WZW-C preparat podawany podskórnym, w dawce 180 mg raz na tydzień zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej. Leczenie terapią skojarzoną z RBV prowadzi się przez okres od 16–72 tygodni, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta, natomiast czas trwania monoterapii wynosi 48 tygodni. U pacjentów z genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie, terapię powinno się prowadzić przez 72 tyg. [30]

**Działania niepożądane:** Do najczęstszych działań niepożądanych należą: anoreksja, depresja, niepokój, bezsenność, ból głowy, zawroty, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie, świąd, suchość skóry, bóle mięśni i stawów, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej, małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione

powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność lub nadczynność tarczycy, zaburzenia emocjonalne, zmiany nastroju, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, niewyraźne widzenie, ból i zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek, zawroty głowy, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienie, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła, wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, potliwość, łuszczyca, pokrzywka, egzema, , zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni, impotencja, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała. Po wprowadzeniu preparatu do obrotu zaobserwowano również inne zdarzenia niepożądane, obejmujące: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, aplazja czerwonych krwinek, zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia wzroku, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczkom interferonów, zaburzenia wyników badań czynności tarczycy. [30]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym, noworodki i dzieci poniżej 3. roku życia (z uwagi na obecność alkoholu benzylowego w składzie preparatu), współistniejące zakażenie HIV/HCV i marskością wątroby lub zmianami  $\geq 6$  w skali Child-Pugh (chyba, że stężenie bilirubiny pośredniej było wywołane przez atazanawir i indynawir), niewyrównana marskość lub zaburzenia czynności wątroby, obciążenie ciężką chorobą serca, w tym niestabilną i niewystarczająco kontrolowaną chorobą serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, leczenie skojarzone z telbivudyną. [30]

**Status rejestracyjny:** 20 czerwca 2002 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację pegylowanej formy IFN $\alpha$ 2a w WZW-C pod nazwą handlową Pegasys na terenie całej Unii Europejskiej. Pozwolenie odnowiono 20 czerwca 2007 roku. [30]

**Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration Limited.

**Refundacja:** PegIFN $\alpha$ 2a jest obecnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce i jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego. [25]

### 3.2.2. Pegylowany interferon $\alpha$ 2b (PegIntron, ViraferonPeg)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L03AB10, interferony. [33, 34]

**Mechanizm działania:** PegIFN $\alpha$ 2b to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej, sprzężone z glikolem monometoksy polietylenowym. PegIFN $\alpha$ 2b wykazuje właściwości przeciwwirusowe. [33, 34] IFN $\alpha$  są wytwarzane w trakcie procesów zapalnych przez leukocyty oraz fibroblasty. Należą do rodziny cytokin i wykazują właściwości przeciwwirusowe, cytotoksyczne i immunomodulujące. [31] Uczestniczą w hamowaniu procesu biosyntezy białek koniecznych do rozwoju patogenów wirusowych. IFN $\alpha$  nie mają zdolności zapobiegania zakażeniom wirusowym, ale dzięki aktywacji różnorodnych procesów metabolicznych w komórkach prowadzą do wytworzenia odpowiedzi przeciwwirusowej. [32]

**Wskazania do stosowania:** Preparat został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych cierpiących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, ze stwierdzonym HCV RNA, a także z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym stabilnym zakażeniem HIV. Preparat może być także stosowany u dzieci  $\geq 3$  lat, które nie były wcześniej leczone. PegIFN $\alpha$ 2b stosuje się w terapii skojarzonej z RBV lub w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do przyjmowania rybawiryny. [33, 34]

#### Dawkowanie i długość trwania terapii w WZW-C:

**Dorośli** – preparat podawany podskórnym, w dawce 1,5  $\mu$ g/kg mc na tydzień w terapii skojarzonej z RBV przez okres od 12–48 tygodni, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta. Natomiast w monoterapii zalecana jest dawka 0,5 lub 1,0  $\mu$ g/kg masy ciała na tydzień przez okres od 6 miesięcy do roku, w zależności od odpowiedzi wirusologicznej i innych czynników prognostycznych, takich jak wiek  $>40$  lat, płeć męska, zwłóknienie mostkowe (Tabela 3). Szczegółowe informacje dotyczące sposobu dawkowania oraz długości czasu trwania terapii dostępne w ChPL.

**Dzieci:** podawany podskórnym, w dawce 60  $\mu$ g/m<sup>2</sup> pc na tydzień w skojarzeniu z RBV. Czas trwania terapii wynosi od 6 miesięcy do roku, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta na zastosowane leczenie. [33, 34]

Tabela 3.  
Schemat dawkowania PegIFN $\alpha$ 2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii

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

a) Dawka dobierana indywidualnie na podstawie masy ciała pacjenta.

**Działania niepożądane:** Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u **dorosłych** należą: zakażenia wirusowe, zapalenie gardła, zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, niedokrwistość, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, niedoczynność i nadczynność tarczycy, jądłowstręt, hiperurykemia, hipokalcemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, depresja, lęk, labilność emocjonalna, zaburzenia koncentracji, bezsenność, agresja, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, osłabienie popędu płciowego, niezwykle sny, płaczliwość, ból głowy, zawroty głowy, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, splątanie, nerwoból, osłabienie wrażliwości na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenia uwagi, drżenia, parestezje, zaburzenie smaku, zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, suche oko, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie lub utrata słuchu, szum w uszach, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie i nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, duszność, kaszel, dysfonia, krwawienia z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, suche usta, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej języka i warg, krwawienia z dziąseł, zaparcia, wzdęcia, guzy krwawnicowe, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, zaburzenia dotyczące zębów, hiperbilirubinemia, powiększenie wątroby, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, łuszczyca, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowato-plamkowa, zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, wyprysk, poty nocne, nadmierne pocenie, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy, zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, zaburzenia czynności seksualnych, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość, ból, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, ból w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie, zmniejszenie masy ciała. W populacji **dzieci** bardzo często obserwowano: niedokrwistość, leukopenię, neutropenię, ból głowy, zawroty głowy, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, wymioty, nudności, łysienie, suchość skóry, ból stawów, ból mięśni, rumień w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, gorączkę, zeszywnienie, objawy grypopodobne, osłabienie, ból, złe samopoczucie, drażliwość, zmniejszenie wskaźnika wzrostu (zmniejszenie wzrostu i/lub masy ciała w stosunku do wieku). Pozostałe, rzadziej obserwowane działania niepożądane dostępne są w ChPL. [33, 34]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich

6 miesięcy, ciężkie wyniszczające choroby zasadnicze, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym lub inne choroby autoimmunologiczne w wywiadzie, ciężkie zaburzenia czynności lub niewyrównana marskość wątroby, choroby tarczycy niepoddające się leczeniu, padaczka i/lub zaburzenia OUN, pacjenci z koinfekcją HCV-HIV, z marskością wątroby i liczbą  $\geq 6$  punktów wg skali Child-Pugh, stosowanie produktu leczniczego w skojarzeniu z telbivudyną. U dzieci i młodzieży również występujące obecne lub w wywiadzie zaburzenia psychiczne, zwłaszcza ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze. [33, 34]

**Status rejestracyjny:** Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację pegyłowanej formy IFN $\alpha$ 2b w leczeniu przewlekłego WZW-C pod nazwą handlową PegIntron (w dniu 25 maja 2000 roku) oraz pod nazwą ViraferonPeg (w dniu 29 maja 2000 roku) na terenie całej Unii Europejskiej. Oba pozwolenia odnowiono w 2010 roku. [33, 34]

**Podmiot odpowiedzialny:** Merck Sharp & Dohme Ltd.

**Refundacja:** PegIFN $\alpha$ 2b jest obecnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce i jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego. [25]

### 3.3. Rybawiryna

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: J05A B04; leki działające bezpośrednio na wirusy; nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy). [35–40]

**Mechanizm działania:** Rybawiryna to syntetyczny analog nukleozydu, który w warunkach in vitro wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Nieznany jest mechanizm działania rybawiryny w skojarzeniu z interferonami na wirusa HCV. Monoterapia RBV nie wpływa na eliminację wirusa HCV, czy też poprawę histologiczną po 6–12 miesiącach leczenia, jak i po 6 miesiącach od jego zakończenia. [35–40]

**Wskazania do stosowania:** Preparat został zarejestrowany do leczenia osób cierpiących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, wyłącznie jako element terapii skojarzonej z interferonem (PegIFN $\alpha$ 2a, PegIFN $\alpha$ 2b, IFN $\alpha$ 2a oraz IFN $\alpha$ 2b). Preparaty: Rebetol, Ribavirin Mylan, Ribavirin Teva, Ribavirin Teva Pharma B.V., Ribavirin BioPartners mogą być stosowane u dorosłych i dzieci  $\geq 3$  roku życia, natomiast preparat Copegus wyłącznie u osób dorosłych. [35–40]

**Dawkowanie i czas trwania terapii:** Podawana doustnie, w dwóch dawkach podzielonych (rano i wieczorem), z posiłkiem. Dobowa dawka rybawiryny uzależniona jest od masy ciała pacjenta i dla preparatu podawanego wraz z PegIFN $\alpha$ 2b i IFN $\alpha$ 2b wynosi od 600–1200 mg, natomiast dla preparatu podawanego z IFN $\alpha$ 2a i PegIFN $\alpha$ 2a waha się od 800–1200 mg. Dodatkowo w przypadku PegIFN $\alpha$ 2a w doborze dawki uwzględnia się także genotyp wirusa. Czas trwania terapii wynosi od 24–48/52 tygodni (16–72 tyg. w przypadku rybawiryny podawanej z PegIFN $\alpha$ 2a) w zależności od genotypu wirusa i/lub odpowiedzi wirusologicznej, a w niektórych przypadkach również od innych czynników

takich jak: wiek >40 lat, płeć męska, włóknienie z powstawaniem mostków. Szczegółowe informacje dotyczące sposobu dawkowania dostępne są w ChPL. [35–40]

**Działania niepożądane:** W terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$ 2a i IFN $\alpha$ 2a do najczęściej raportowanych należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, niedokrwistość, małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, anoreksja, depresja, bezsenność, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, niepokój, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczułica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenia, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, zaburzenia ostrości wzroku, ból oczu, zapalenie oczu, zeskrótnienie spojówek, zawroty głowy, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienia, duszność, kaszel, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosa i gardła, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, ból gardła, biegunka, nudności, ból brzucha, wymioty, niedokrwistość, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, wysypka, wzmożone pocenie, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, bóle mięśni i stawów, ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśniowe, impotencja, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała. [41] Natomiast w terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$ 2b i IFN $\alpha$ 2b u **dorośli** do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą: zakażenia wirusowe, zapalenie gardła, zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenia dróg moczowych, nieokreślone nowotwory, niedokrwistość, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia, niedoczynność i nadczynność tarczycy, jadłowstręt, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokalcemia, odwodnienie, zwiększenie lub zmniejszenie łaknienia, depresja, lęk, labilność emocjonalna, bezsenność, myśli samobójcze, psychoza, zachowanie agresywne, splątanie, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego, niezwykle sny, apatia, płaczliwość, ból głowy, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia koncentracji, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, parestezje, dysfonia, utrata smaku, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenie uwagi, drżenia, zaburzenie smaku, zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, suche oko, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie lub utrata słuchu, szum w uszach, ból ucha, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie i nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, duszność, kaszel, krwawienia z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie

wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, suchy kaszel, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie okrężnicy, ból w prawym górnym podżebrzu, dyspepsja, zapalenie języka, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, krwawienia z dziąseł, luźne stolce, zaburzenia dotyczące zębów, zaparcia, wzdęcia, powiększenie wątroby, żółtaczką, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, łuszczyca, zaostrzenie łuszczyca, wyprysk, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka rumieniowata, poty nocne, nadmierne pocenie, zapalenie skóry, trądzik, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia dotyczące skóry, wybroczyny, nadmierna potliwość, zaburzenia struktury włosów, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy, zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, krwotok miesięczkowy, zaburzenia miesiączkowania, bolesne miesiączki, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, impotencja, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, ból w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie, zmniejszenie masy ciała. U **dzieci** bardzo często obserwowano: zakażenia wirusowe, zapalenie gardła, niedokrwistość, neutropenię, niedoczynność tarczycy, jadłowstręt, zwiększenie/zmniejszenie łaknienia, depresję, bezsenność, labilność emocjonalną, ból głowy, zawroty głowy, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, wymioty, biegunkę, nudności, łysienie, wysypkę, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy, zapalenie/odczyn/rumień/ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączkę, objawy grypopodobne, osłabienie, złe samopoczucie, drażliwość, zmniejszenie wskaźnika wzrostu (zmniejszenie wzrostu i/lub masy ciała w stosunku do wieku). Pozostałe działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu rybawiryny dostępne są w ChPL. [36–40]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciąża, laktacja, ciężka choroba serca, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, zaburzenia czynności wątroby (Child-Pugh B lub C), niewyrównana marskość wątroby, hemoglobinopatia (np. talasemia, anemia sierpowata), jednoczesne zakażenie wirusem HCV i HIV z marskością wątroby i liczbą  $\geq 6$  punktów w skali Child-Pugh, a także pozostałe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem interferonów. [41–46] Dodatkowymi przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny są: ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze, przewlekła niewydolność nerek, pacjenci z klirensiem kreatyniny  $< 50$  ml/min i/lub pacjenci poddawani hemodializie. Ponadto przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie rybawiryny z PegIFN $\alpha$ 2b lub IFN $\alpha$ 2b u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby lub inną chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie. U dzieci i młodzieży również występujące obecnie lub w wywiadzie zaburzenia psychiczne, zwłaszcza ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze. [36–40]

**Status rejestracyjny:** Dnia 7 maja 1999 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację rybawiryny na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Rebetol do leczenia pacjentów z przewlekłym WZW-C w terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$ 2b i IFN $\alpha$ 2b. Poczawszy od 31 marca 2009



roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu otrzymywały preparaty generyczne takie jak: Ribavirin Teva, Ribavirin Teva Pharma B.V., Ribavirin BioPartners, Ribavirin Mylan. Natomiast w dniu 5 kwietnia 2007 roku zgodę na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski otrzymała rybawiryna Copegus do leczenia pacjentów z przewlekłym WZW-C w terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$ 2a i IFN $\alpha$ 2a. [35–40]

**Podmiot odpowiedzialny:** Schering-Plough (Rebetol) Teva (Ribavirin Teva Pharma B.V. Ribavirin Teva), Biopartners (Ribavirin BioPartners), Penn Pharmaceutical Services (Ribavirin Mylan), Roche Polska (Copegus).

**Refundacja:** Rybawiryna jest obecnie objęta refundacją ze środków publicznych w Polsce i jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego. [25]

### 3.4. Telaprewir (Incivo)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: J05AE11, leki działające bezpośrednio na wirusy. [47]

**Mechanizm działania:** Telaprewir (TVR) jest inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3 – enzymu kluczowego w procesie replikacji wirusa. [47]

**Wskazania do stosowania:** Preparat przeznaczony jest do leczenia osób dorosłych, cierpiących na WZW-C o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Incivo stosuje się wyłącznie w terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$  i RBV. [47]

**Dawkowanie:** Preparat podawany doustnie z posiłkiem w dawce 750 mg co 8 h lub dwa razy na dobę w dawce 1125 mg (łącznie 2 250 mg/dobę). Aby uniknąć niepowodzenia leczenia, nie należy zmniejszać dawki ani przerywać podawania Incivo. Czas trwania terapii uzależniony jest od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby. Terapię należy przerwać, jeśli w 4. lub 12. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >1000 j.m./ml lub jeśli w 24. lub 36. tygodniu leczenia wykryto HCV RNA. [47] Schemat dawkowania PegIFN $\alpha$ 2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii

Tabela 4.  
Schemat dawkowania telaprewiru [47]

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV RNA		Czas trwania terapii
	w 4 tyg.	w 12 tyg.	
<b>Pacjenci bez marskości wątroby</b>			
Nieleczeni i po nawrocie choroby	NIE	NIE	24 tygodni PegIFN $\alpha$ + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFN $\alpha$ + RBV przez 12 tygodni (do 24. tygodnia)
	TAK	TAK	
	NIE	TAK	48 tygodni PegIFN $\alpha$ + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV RNA		Czas trwania terapii
	w 4 tyg.	w 12 tyg.	
	TAK	NIE	PegIFN $\alpha$ + RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)
Pacjenci z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi	Bez względu na wynik		48 tygodni PegIFN $\alpha$ + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFN $\alpha$ + RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)
<b>Pacjenci z marskością wątroby</b>			
Nieleczeni i po nawrocie choroby	Bez względu na wynik		48 tygodni PegIFN $\alpha$ + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFN $\alpha$ + RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)

**Działania niepożądane:** Do najczęstszych należą: kandydoza jamy ustnej, niedokrwistość, trombocytopenia, limfopenia, niedoczynność tarczycy, hiperurykemia, hipokaliemia, zaburzenia smaku, omdlenie, nudności, biegunka, wymioty, żylaki odbytu, ból odbytnicy, świąd odbytu, krwawienie z odbytnicy, szczelina odbytu, hiperbilirubinemia, świąd skóry, wysypka, wyprysk, obrzęk twarzy, wysypka złuszcząca, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie smaku. Obserwowano także nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych z co najmniej umiarkowanym nasileniem (stopień  $\geq 2$ ), takie jak: zwiększenie stężenia kwasu moczowego, stężenia bilirubiny, stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia lipoprotein małej gęstości, stężenia kreatyniny oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi, całkowitej liczby limfocytów oraz stężenia potasu. [47]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, jednoczesne podawanie substancji metabolizowanych przez cytochrom CYP3A i których zwiększone stężenie w osoczu związane jest z występowaniem ciężkich i/lub zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (np.: alfuzosyna, amiodaron, beprydyl, chinidyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina, lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, syldenafil, doustnie midazolam lub triazolam, tadalafil), jednoczesne podawanie produktu z lekami przeciwaritmicznymi klasy Ia lub III, z wyjątkiem lidokainy podawanej dożylnie, jednoczesne podawanie produktu z aktywatorami cytochromu CYP3A, (np. rafampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), karbamazepina, fenytoina, fenobarbital). [47]

**Podmiot odpowiedzialny:** Janssen Cilag International.

**Status rejestracyjny:** W dniu 19 września 2011 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu telaprewiru w leczeniu skojarzonym WZW-C pod nazwą handlową Incivo na terenie całej Unii Europejskiej. [48].

**Refundacja:** Telaprewir jest obecnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce i jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego. [25]

## 4. METODYKA

### 4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona na podstawie wyników badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego, wykonanego zgodnie z poniższym schematem:

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

### 4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej zostały włączone badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki, uwzględniające co najmniej jeden z przedstawionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### 4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

##### Populacja

- dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C, zakażeni wirusem o genotypie 1, zarówno:
  - nieleczeni przeciwwirusowo z włóknieniem wątroby w stopniu  $\geq 2$  w skali Scheuera i genotypem CT IL 28-B, jak i
  - po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i niskim stopniem włóknienia ( $\leq 1$  w skali Scheuera)

Z uwagi na brak badań przeprowadzonych w tak ściśle zdefiniowanej populacji, do analizy klinicznej kwalifikowano wszystkie próby randomizowane dla chorych z przewlekłym WZW-C, bez względu na genotyp IL 28-B oraz wyjściowy poziom włóknienia.

##### Interwencja

- BOC w dawce 800 mg 3 razy na dobę w skojarzeniu z terapią podstawową

## Komparator

- terapia podstawowa:
  - PegIFNa2a + RBV
  - PegIFNa2b + RBV

## Punkty końcowe

- odpowiedź wirusologiczna:
  - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR),
  - odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT),
  - szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR),
  - wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR),
- przełom wirusologiczny,
- nawrót choroby,
- przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych,
- modyfikacja dawki terapii z powodu działań niepożądanych,
- działania niepożądane ogółem oraz z podziałem na zdarzenia,
- ciężkie działania niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  chorych.

## Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia

## Pozostałe kryteria włączenia

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

### 4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Z analizy klinicznej wykluczano badania, w których BOC stosowano niezgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym (np. w monoterapii, w populacji zakażonej genotypem innym niż 1).

## 4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

### 4.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji (Tabela 5). Odpowiednie słowa połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując w ten sposób strategię wyszukiwania, która posłużyła do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W żadnej z przeszukanych baz nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji, co umożliwiło odnalezienie wszystkich doniesień naukowych aż do dnia wyszukiwania.

Z uwagi na fakt, że BOC jest zarejestrowany wyłącznie do leczenia chorych na WZW-C w strategii wyszukiwania nie stosowano słów kluczowych odnoszących się do populacji. Nie zawężano również wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, punktów końcowych i metodyki, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie dostępne komparatory, jak również wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W projektowaniu strategii wyszukiwania uczestniczyło dwóch analityków (AS, PW). W przypadku niezgodności w trakcie projektowania strategii ostateczne stanowisko uzyskiwano w drodze konsensusu. Wyszukiwanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden z analityków (MD). Przebieg przeszukania systematycznego w poszczególnych bazach informacji medycznej w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.1).

Tabela 5.  
Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania

Obszar wyszukiwania	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej wszystkich doniesień naukowych, bez względu na rodzaj populacji
Rodzaj interwencji	Boceprevir, "Sch 503034", "Sch503034", "Sch-503034", "N-(3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl)-3-(2-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)amino)-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo(3.1.0)hexan-2-carboxamide"
Komparator	Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o wszystkich komparatorach, bez względu na stosowane nazewnictwo.
Punkty końcowe	Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych, również tych ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy.
Metodyka	Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej wszystkich badań, bez względu na zastosowaną metodykę.

#### **4.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej**

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie źródeł informacji medycznej zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTM. [49]

Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- konsultacji z Zamawiającym.

Przeszukano następujące elektroniczne źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE przez Ovid,
- The Cochrane Library:
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- The Cochrane Database of Systematic Reviews,
- rejestry badań klinicznych ([www.clinicalstudyresults.org](http://www.clinicalstudyresults.org), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, MHRA, URPL),
- strony towarzystw naukowych zajmujących się problematyką gastrologiczną i hepatologiczną (EASL, AASLD, CASL/ACEF, GESA),
- strony producentów ocenianych opcji terapeutycznych,
- sieć Internet.

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano dnia 28 sierpnia 2014 roku (baza Central, PubMed, EMBASE). Szczegółowe zestawienie przeszukanych źródeł danych wraz z wynikami wyszukiwania znajduje się w Aneksie (Rozdział 15.1).

#### **4.3.3. Selekcja badań klinicznych**

Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych doniesień naukowych dokonywana była przez dwóch analityków (AG, MD) pracujących w sposób niezależny. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie publikacje naukowe uznane za przydatne przez co najmniej jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty (etap II), ostateczne stanowisko przyjmowano na drodze konsensusu.

#### 4.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności randomizowanych prób klinicznych wykonano przy wykorzystaniu skali Jadad (Rozdz.15.3), w oparciu o którą współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5, w zależności od spełnienia poniższych kryteriów:

- obecność i prawidłowość metody randomizacji,
- obecność i prawidłowość metody zaślepienia,
- opis utraty pacjentów z badania.

Przyjęta skala do oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Prawidłowo przeprowadzona randomizacja oraz zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne ograniczenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, rasa, stan zaawansowania choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna itp.). Przedstawienie pełnego opisu utraty pacjentów z badania umożliwia zastosowanie analizy zgodnej z intencją leczenia (ITT – intention-to-treat). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom poprzez nieuzasadnione wykluczenie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie lub oceniających wyniki.

Badania randomizowane scharakteryzowano pod względem:

- populacji (liczebność, wiek, płeć, rasa, genotyp, stopień zwłóknienia wątroby, poziom HCV RNA),
- rodzaju interwencji w grupie kontrolnej i w grupie badanej (dawka, częstość stosowania, czas trwania terapii, kointerwencje),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki:
  - rodzaju badania (równoległe/skrzyżowane, zaślepienie, ukrycie kodu alokacji),
  - analizy wyników (ITT, PP),
  - typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM).

#### 4.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych włączonych do analizy klinicznej dokonywało, co najmniej dwóch analityków (AG, MM, MD) według opracowanego formularza zamieszczonego w Aneksie (Rozdz. 15.4). Sprawdzenie poprawności wyekstrahowanych danych oraz kontrola obliczeń zostały przeprowadzone przez trzeciego analityka (SS lub AR-S), niezaangażowanego w pracę nad projektem. W przypadku niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków, rozbieżności wyjaśniano na drodze konsensusu.

## 4.6. Analiza statystyczna

Wyniki porównania danych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR – ryzyko względne, RB – korzyść względna) oraz wartości bezwzględnych: RD (BD) i NNT (NNH). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawione zostały z 95-procentowymi przedziałami ufności [CI95%]. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Przed dokonaniem kumulacji wyników w metaanalizach przeprowadzono ocenę heterogeniczności pomiędzy poszczególnymi badaniami, spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Wyboru modelu stosowanego do metaanaliz dokonywano na podstawie wyniku testu heterogeniczności badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p$  była mniejsza od 0,1 ( $p < 0,1$ ). W przypadku niestwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p \geq 0,1$ ), przeprowadzono kumulację przy użyciu modelu stałego (metoda fixed effect model) Mantel-Haenszel. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację przy użyciu modelu losowego DerSimonian-Laird (metoda random effect model). Poziom heterogeniczności oceniano za pomocą współczynnika  $I^2$ .

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności pomiędzy badaniami włączonymi do metaanalizy, w celu wyjaśnienia jej przyczyn przeprowadzono dodatkowo analizę w predefiniowanych podgrupach. Badania stratyfikowano do poszczególnych podgrup ze względu na rodzaj terapii podstawowej (PegIFN $\alpha$ 2b lub PegIFN $\alpha$ 2b) oraz wcześniejsze leczenie przeciw WZW-C (lub jego brak). Różnice w wielkości uzyskiwanego efektu pomiędzy podgrupami oceniano przy użyciu testu interferencji zaproponowanego przez Borensteina. [36]

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

## 4.7. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego rozważanego w analizie klinicznej punktu końcowego, we wszystkich porównaniach. Siłę dowodów oceniano w skali GRADE, zgodnie z metodologią programu GradePro. [50]



## 5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

### 5.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

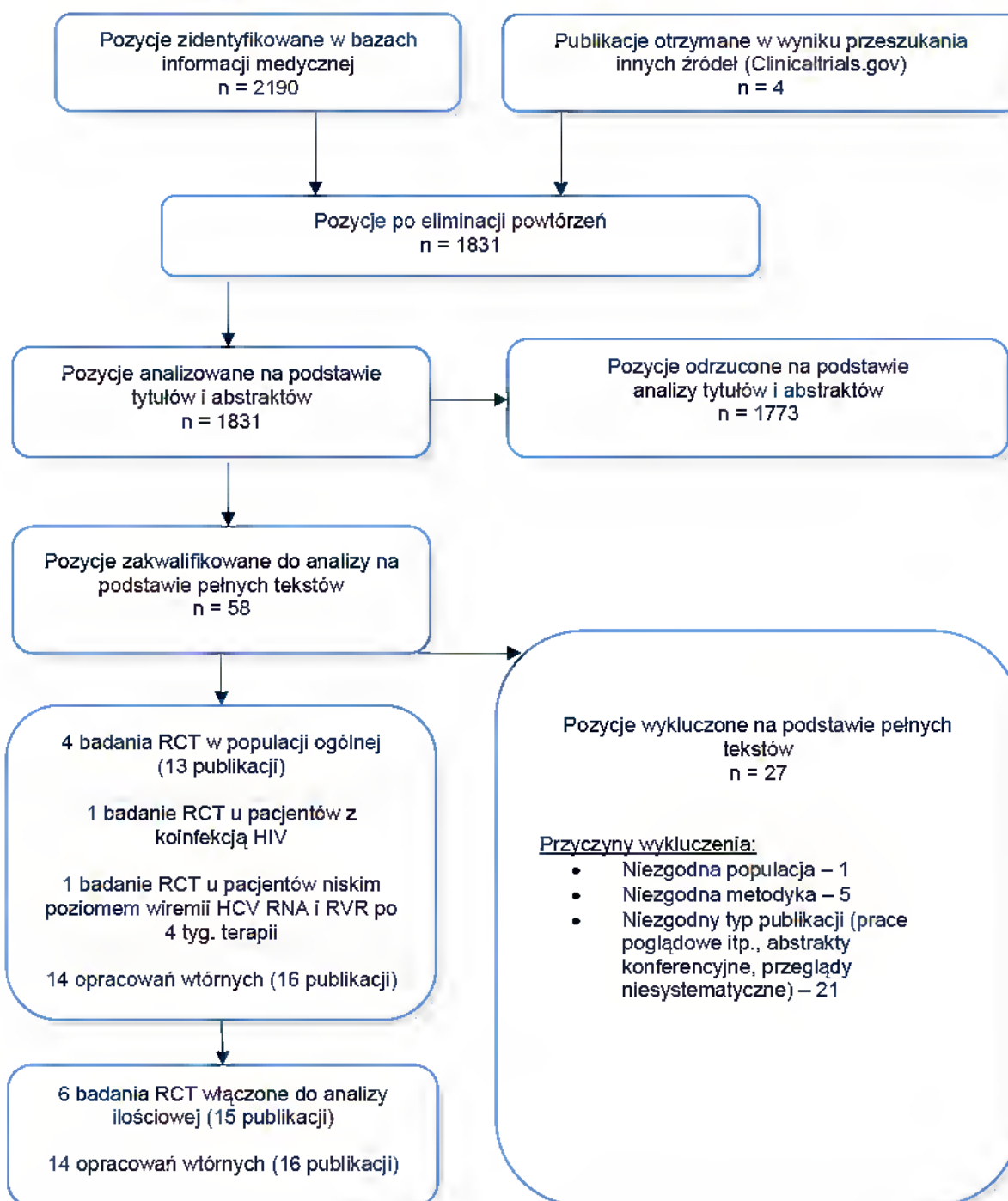
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 2190 rekordów, w tym powtarzające się tytuły, z których po automatycznej eliminacji powtórzeń pozostało 1831 pozycji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych, w wyniku której do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 58 pozycji, spośród których, kryteria włączenia do analizy spełniło łącznie 6 badań RCT. Spośród nich 4 RCT, opisane w 13 publikacjach, przeprowadzone zostały w populacji ogólnej dorosłych chorych z WZW-C. Z kolei w dwa pozostałe ukierunkowano na ocenę skuteczności BOC w wyselekcjonowanych populacjach szczególnych. Pierwsze z badań stanowiło randomizowaną próbę kliniczną oceniającą skuteczność boceprewiru w porównaniu z leczeniem podstawowym u pacjentów z koinfekcją HIV [51], natomiast w drugiej z prac populacja docelowa została zawężona do chorych o niskim wyjściowym poziomie wirerii HCV RNA z niewykrywalną wirëmią po 4 tygodniach stosowania terapii podstawowej [52].

Zawężenie populacji docelowej do wąskiej grupy osób o szczególnych charakterystykach klinicznych osłabia reprezentatywność badań, a tym samym obniża wiarygodność zewnętrzną ich wyników. Tym samym wykorzystanie wyników badań przeprowadzonych w populacjach szczególnych do wnioskowania odnośnie efektywności ocenianej interwencji w populacji ogólnej może być nieuprawnione. Wobec powyższego, w ramach niniejszej analizy, przedstawiono jedynie wyniki badań oceniających boceprewir w populacji ogólnej (Rozdz. 6.2 i 6.2), zaś w Aneksie zaprezentowano wyniki badań analizujących skuteczność boceprewiru w populacjach specjalnych (Rozdz. 15.8). Wszystkie badania zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności.

Do analizy włączono również 14 opracowań wtórnych, których skrócona charakterystyka wraz z wynikami została przedstawiona Rozdziale 8.

Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA**



## 5.2. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Wszystkie cztery zidentyfikowane badania zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne, obejmujące pacjentów z przewlekłym WZW-C, zakażonych genotypem 1 wirusa, w których porównywano schematy zawierające boceprewir ze podstawową terapią. W jednym z badań (SPRINT-1 [53–55]) dokonano również oddzielnego porównania pomiędzy terapią skojarzoną, zawierającą boceprewir dodany do leczenia opartego na PegIFN $\alpha$ 2b ze podstawową lub obniżoną dawką rybawiryny. Porównanie to zostało przeprowadzone w oparciu o odrębną randomizację, przy czym nie spełniało kryteriów włączenia, gdyż nie posiadało grupy kontrolnej z leczeniem podstawowym, co stanowiło przyczynę wykluczenia z niniejszej analizy. W dwóch badaniach (SPRINT-1 [53–55], SPRINT-2 [56–59]) populację stanowili chorzy uprzednio nieleczeni z powodu WZW-C za pomocą interferonów, natomiast w pozostałych dwóch pracach włączano pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (RESPOND-2 [60–62], P05685 [63–65]). Liczebność badań wahała się od 202 (P05685) do 1099 pacjentów (SPRINT-2), natomiast łącznie we wszystkich badaniach uczestniczyło 2228 chorych. W jednym badaniu (P05685) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w charakterystyce wyjściowej pacjentów, natomiast w innej pracy (RESPOND-2) pacjenci w grupie kontrolnej (PR48) cechowali się znamienne niższym wyjściowym poziomem wirerii niż chorzy zrandomizowani do jednej z grup badanych (PR4/PRB32+PR12). W dwóch pozostałych pracach (SPRINT-1, SPRINT-2) nie zamieszczono informacji na temat istotności statystycznej różnic w charakterystyce wyjściowej pomiędzy grupami.

W ramach terapii podstawowej pacjenci otrzymywali PegIFN $\alpha$ 2b (RESPOND-2, SPRINT-1, SPRINT-2) w dawce 1,5  $\mu$ g/kg na tydzień lub PegIFN $\alpha$ 2a (P05685) w dawce 180  $\mu$ g/tydz. oraz rybawirynę w dawkach 600-1400 mg/dobę, (RESPOND-2, SPRINT-2), 800-1400 mg/dobę (SPRINT-1) lub w dawce 1000-1200 mg/dobę (P05685). We wszystkich badaniach boceprewir podawano w dawce 800 mg trzy razy na dobę, a czas jego stosowania wahał się od 24 do 44 tygodni, w zależności od ocenianego schematu. W grupach kontrolnych wszystkich badań włączonych do analizy terapię podstawową stosowano przez 48 tygodni (PR48), po czym rozpoczynano 24-tygodniowy okres obserwacji. Długość okresu leczenia oraz następującej po nim obserwacji w grupach stosujących boceprewir zależała od przyjętych w badaniu schematów terapeutycznych, których szczegółowy opis zamieszczono poniżej (Tabela 6). Tym niemniej, niezależnie od schematu łączny czas trwania leczenia oraz następującej po nim obserwacji wynosił 72 tygodnie.

Ocenę wiarygodności włączonych badań przeprowadzono wg skali Jadad. Wiarygodność jednej pracy oceniono na bardzo dobrą (5 punktów, P05685), dwóch prac jako dobrą (4 punkty, SPRINT-2, RESPOND-2), natomiast wiarygodność pracy SPRINT-1 oceniono na średnią (3 punkty). We wszystkich czterech pracach zastosowano prawidłową metodę randomizacji (kody randomizacyjne generowane komputerowo lub przy wykorzystaniu automatycznego systemu głosowego), zapewniającą ukrycie kody randomizacji. Punkty w skali Jadad odejmowano za brak podwójnego zaślepienia (SPRINT-1) lub za niepełny opis przyczyn utraty pacjentów z badania (RESPOND-2, SPRINT-2). Liczba pacjentów przedwcześnie przerywających leczenie była wysoka we wszystkich

badaniach, przy czym w każdej z prac najwięcej pacjentów przerywało leczenie w grupie kontrolnej, nieotrzymującej boceprewiru. W obu badaniach po niepowodzeniu wcześniejszej terapii odsetek osób przedwcześnie przerywających leczenie w grupie kontrolnej wynosił około 70%, podczas gdy u pacjentów leczonych boceprewirem wartość ta znajdowała się w zakresie od 32% do 41%. W badaniach rekrutujących pacjentów nowo zdiagnozowanych odsetek osób przedwcześnie przerywających leczenie w grupie kontrolnej wahał się od 50% do 55% i również był wyższy niż w grupach boceprewiru (26% do 40%). Dodatkowo w jednym z badań (P05685) większość pacjentów z grupy kontrolnej (57%) przerwała swój udział w fazie *follow-up*, podczas gdy w grupie badanej ich odsetek wynosił zaledwie 8%. Dominującą przyczyną przerwania udziału w okresie *follow-up* było rozpoczęcie innego leczenia, co świadczy o tym iż osoby te nie uzyskały zadowalającej odpowiedzi, a ich utrata nie wpływa w znaczący sposób na wyniki skuteczności w analizie ITT. Uznano także, iż wysoka liczba pacjentów przedwcześnie przerywających leczenie nie stanowiła czynnika mogącego w sposób istotny zakłócić uzyskiwane wyniki, gdyż znacząca większość pacjentów przerywała leczenie z obiektywnych powodów, takich jak niepowodzenie terapeutyczne oraz wystąpienie działań niepożądanych, których kryteria były ujednolicone we wszystkich grupach. Dodatkowo większość pacjentów po przerwaniu leczenia nadal była obserwowana w ramach badania, zatem ryzyko błędu systematycznego związane z niekompletnością obserwacji należy ocenić jako niewielkie. Odsetek osób utraconych z badania raportowano jedynie w dwóch pracach (SPRINT-1 oraz P05685) i był on stosunkowo niewielki w porównaniu z ogółem osób przerywających leczenie. W pracy P05685 nie przekraczało on 3%, natomiast w badaniu SPRINT-1, przeprowadzonym w reżimie otwartej próby, był on nieco wyższy i w zależności od schematu wahał się od 2% do 12%. W żadnym z badań nie stwierdzono ryzyka błędu związanego z nieprawidłowym lub selektywnym raportowaniem wyników. W każdej z prac punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa raportowane były dla pełnego okresu obserwacji.

We wszystkich badaniach (P05685, RESPOND-2, SPRINT-1, SPRINT-2) analizę skuteczności i bezpieczeństwa zaprojektowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), polegającą na uwzględnieniu pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Stwierdzono jedynie pojedyncze przypadki osób, które nie otrzymały leczenia po randomizacji (1 pacjent w badaniu SPRINT-2 oraz 2 pacjentów w badaniu RESPOND-2), w związku z czym można uznać, iż analiza statystyczna została przeprowadzona poprawnie, a ryzyko błędu systematycznego jest niewielkie. Wszystkie badania zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*) terapii trójlekowej z wykorzystaniem boceprewiru nad leczeniem podstawowym.

Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań klinicznych włączonych do analizy (Tabela 6). Szczegółową charakterystykę wyjściową populacji, kryteria włączenia i wykluczenia, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań opublikowanych w formie pełnego tekstu zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 15.6).

**Tabela 6.**  
Charakterystyka schematów zawierających boceprewir, ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do analizy

Schemat	Czas trwania terapii	Okres leczenia BOC	Opis schematu	Badania
<b>Populacja nieleczona interferonami z powodu WZW-C</b>				
PR4/PRB24	28 tyg.	24 tyg.	1. PegIFN $\alpha$ + RBV (4 tyg.) 2. PegIFN $\alpha$ + RBV + BOC (24 tyg.) 3. Okres obserwacji (24 tyg.)	SPRINT-1
PR4/PRB24+ PR20	28-48 tyg.	tyg.	1. PegIFN $\alpha$ + RBV (4 tyg.) 2. PegIFN $\alpha$ + RBV + BOC (24 tyg.) 3. PegIFN $\alpha$ + RBV (4 tyg.) a. 0 tyg. (brak wiremii w 8.-24. tyg) b. 20 tyg (wiremii w 8.-24. tyg) 4. Okres obserwacji: c. 44 tyg.(brak wiremii w 8.-24.tyg) d. 24 tyg. (wiremii w 8.-24.tyg)	SPRINT-2
PRB28	28 tyg.	28 tyg.	1. PegIFN $\alpha$ + RBV + BOC (28 tyg.) 2. okres obserwacji (24 tyg.)	SPRINT-1
PR4/PRB44	48 tyg.	44 tyg.	1. PegIFN $\alpha$ + RBV (4 tyg.) 2. PegIFN $\alpha$ + RBV + BOC (44 tyg.) 3. okres obserwacji (24 tyg.)	SPRINT-1 SPRINT-2
PRB48	48 tyg.	48 tyg.	1. PegIFN $\alpha$ + RBV + BOC (44 tyg.) 2. okres obserwacji (24 tyg.)	SPRINT-1
<b>Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami</b>				
PR4/PRB32+ PR12	36-48 tyg.	32 tyg.	1. PegIFN $\alpha$ + RBV (4 tyg.) 2. PegIFN $\alpha$ + RBV + BOC (32 tyg.) 3. PegIFN $\alpha$ + RBV (4 tyg.) c. 0 tyg.(brak wiremii w 8. i 24.tyg) d. 12 tyg (wiremii w 8. lub 24. tyg) 4. Okres obserwacji: e. 36 tyg.(brak wiremii w 8. i 24.tyg) f. 24 tyg.(wiremii w 8. lub 24. tyg.)	RESPOND-2
PR4/PRB44	48 tyg.	44 tyg.	1. PegIFN $\alpha$ + RBV (4 tyg.) 2. PegIFN $\alpha$ + RBV + BOC (44 tyg.) 3. okres obserwacji (24 tyg.)	P05685 RESPOND-2

**Tabela 7.**  
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Badanie	Liczebność próby	Rodzaj interferonu	Okres leczenia [tyg.]	Okres follow-up [tyg.]	Podwójne zaślepienie	Analiza danych	Jadad
<b>Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami</b>							
P05685 <sup>a</sup>	201	PegIFN $\alpha$ 2b	48	24	TAK	mITT	5/5
RESPOND-2	403	PegIFN $\alpha$ 2b	36-48	24-36	TAK	mITT	4/5
<b>Populacja nieleczona interferonami z powodu WZW-C</b>							
SPRINT-1 <sup>a</sup>	520	PegIFN $\alpha$ 2b	28-48	24	NIE	mITT	3/5
SPRINT-2	1097	PegIFN $\alpha$ 2b	28-48	24-44	TAK	mITT	4/5

a) Populacja mITT.

### 5.3. Charakterystyka badań klinicznych przeprowadzonych na populacjach specjalnych

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania (Pearlman 2014 i Sulkowski 2013) porównujące terapią skojarzoną, zawierającą boceprewir dodany do leczenia opartego na PegIFN $\alpha$ 2b z terapią podstawową w wyselekcjonowanych populacjach chorych z WZW-C, zakażonych genotypem 1 HCV, uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo, obejmujących:

- pacjentów ze stabilną infekcją HIV (Sulkowski 2013), [66]
- pacjentów z niskim wyjściowym poziomem wirerii HCV RNA (600 000 IU/ml), którzy uzyskali remisję wirusologiczną po 4-tygodniowej terapii podstawowej (RVR) (Pearlman 2014). [52]

Oba badania zaprojektowano jako randomizowane, wielośrodkowe próby kliniczne przeprowadzone w układzie równoległym, z których jedno przeprowadzono z zastosowaniem podwójnego zaślepienia (Sulkowski 2013), natomiast drugie metodą otwartej próby (Pearlman 2014). Liczebność badań była w obu przypadkach niewielka i wynosiła odpowiednio 101 pacjentów (Pearlman 2014) oraz 99 pacjentów (Sulkowski 2013).

W ramach terapii podstawowej pacjenci obu badań otrzymywali PegIFN $\alpha$ 2b w dawce 1,5  $\mu$ g/kg na tydzień w skojarzeniu z rybawiryną w dawkach 600-1400 mg/dobę (Sulkowski 2013) lub 1000-1200 mg/dobę (Pearlman 2014). W pracy rekrutującej chorych z koinfekcją HIV (Sulkowski 2013) pacjentów przydzielono w sposób losowy do poszczególnych grup przed rozpoczęciem badania. W grupie badanej pacjenci otrzymywali 4-tygodniowe leczenie inicjujące z wykorzystaniem PegIFN $\alpha$ +RBV po czym włączano terapię trójlekową z wykorzystaniem boceprewiru, którą prowadzono przez kolejne 44 tygodnie (PR4/PRB44), Natomiast w grupie kontrolnej pacjenci przez 48 tygodni otrzymywali leczenie podstawowe (PR48) oraz placebo imitujące boceprewir. W drugiej z prac (Pearlman 2014) randomizację przeprowadzono dopiero po 4 tygodniowym okresie leczenia podstawowego i objęto nią jedynie tych chorych, którzy osiągnęli RVR. Dalsze leczenie w grupie badanej obejmowało 24-tygodniową terapię trójlekową z wykorzystaniem boceprewiru (łącznie PR4/PRB24), zaś w grupie kontrolnej podawano terapię podstawową przez kolejnych 20 tygodni (łącznie PR24) (Tabela 8).

Wiarygodność w skali Jadad jednej z prac oceniono jako niską (2 na 5 punktów; Pearlman 2014), natomiast w przypadku drugiego badania była ona wysoka (5 na 5 punktów; Sulkowski 2013). W badaniu Sulkowski 2013 zastosowano prawidłową metodę randomizacji z wykorzystaniem automatycznego systemu głosowego oraz w sposób adekwatny opisano metodę podwójnego zaślepienia. Z kolei w pracy Pearlman 2014 nie przedstawiono informacji na temat zastosowanej metody randomizacji, a jedynie podano informację o metodzie stratyfikacji pacjentów. Punkty w skali Jadad odejmowano także za brak podwójnego zaślepienia. Liczba pacjentów przerywających leczenie była wysoka w przypadku populacji pacjentów z koinfekcją HIV (34%-64%), natomiast w przypadku pacjentów z niskim wyjściowym poziomem wirerii odsetek pacjentów przedwcześnie przerywających leczenie wyniósł 12% w grupie kontrolnej, podczas gdy u pacjentów leczonych boceprewirem wartość ta wyniosła jedynie 6%. W żadnym z badań nie stwierdzono ryzyka błędu związanego

z nieprawidłowym lub selektywnym raportowaniem wyników. W obu pracach punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa raportowane były dla pełnego okresu obserwacji. W obu badaniach analizę wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), polegającą na uwzględnieniu pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, przy czym w jednym badaniu (Sulkowski 2013) jeden pacjent nie otrzymał leczenia po randomizacji, a zatem ryzyko błędu systematycznego jest niewielkie.

Badanie Sulkowski 2013 zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*) terapii trójlekowej nad leczeniem podstawowym w odniesieniu do odsetka osób uzyskujących SVR24. Badanie Pearlman 2014 również miało na celu wykazanie różnic pomiędzy interwencjami (*superiority*), przy czym w pracy tej nie dokonano formalnej kalkulacji próby.

Poniżej zaprezentowano najważniejsze informacje dotyczące badań klinicznych włączonych do analizy (Tabela 9). Szczegółową charakterystykę wyjściową populacji, kryteria włączenia i wykluczenia, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań opublikowanych w formie pełnego tekstu zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 15.6).

**Tabela 8.**  
Charakterystyka schematów ocenianych w badaniach klinicznych dotyczących populacji specjalnych.

Badania	Schemat	Populacja	Czas trwania terapii	Opis schematu
Pearlman 2014	PR4/PRB24 <sup>a</sup>	Pacjenci z niskim poziomem HCV RNA ( $\leq 600\ 000$ IU/ml) uzyskujący RVR po 4-tygodniowej terapii PegIFN $\alpha$ +RBV	28 tyg.	1. PegIFN $\alpha$ + RBV (4 tyg.) 2. PegIFN $\alpha$ + RBV + BOC (24 tyg.) 3. okres obserwacji (12 tyg.)
	PR24 <sup>a</sup>		24 tyg.	1. PegIFN $\alpha$ + RBV (4 tyg.) 2. PegIFN $\alpha$ + RBV + BOC (20 tyg.) 3. okres obserwacji (12 tyg.)
Sulkowski 2013	PR4/PRB44	Pacjenci ze stabilną koinfekcją HIV	48 tyg.	1. PegIFN $\alpha$ + RBV (4 tyg.) 2. PegIFN $\alpha$ + RBV + BOC (44 tyg.) 3. okres obserwacji (24 tyg.)
	PR48			1. PegIFN $\alpha$ + RBV (48 tyg.) 2. okres obserwacji (24 tyg.) 3.

a) w tym 4 pierwsze tygodnie leczenia PegIFN $\alpha$ +RBV przed randomizacją.

**Tabela 9.**  
Charakterystyka badań klinicznych dotyczących populacji specjalnych

Badanie	Liczebność próby	Rodzaj interferonu	Okres leczenia [tyg.]	Okres follow-up [tyg.]	Podwójne zaślepienie	Analiza danych	Jadad
<b>Populacja z koinfekcją wirusem HIV</b>							
Pearlman 2014	101	PegIFN $\alpha$ 2b	24-28	12	NIE	mITT	2/5
<b>Populacja z niskim wyjściowym poziomem wirerii HBV RNA</b>							
Sulkowski 2013	99	PegIFN $\alpha$ 2b	48	24	TAK	mITT	5/5

## 6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

### 6.1. Analiza skuteczności

#### 6.1.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

##### Kumulacja jakościowa

We wszystkich badaniach wykazano istotną statystycznie przewagę schematów zawierających boceprewir nad schematem PR48 w odniesieniu do wystąpienia głównego punktu końcowego dotyczącego skuteczności, jakim jest SVR (Tabela 10).

Wyniki badań dotyczących populacji nieleczonej uprzednio interferonami sugerują zależność pomiędzy czasem stosowania boceprewiru a prawdopodobieństwem uzyskania SVR, które wynosiło około 55% (od 54% do 56%) w grupach leczonych przez okres od 24 do 28 tygodni oraz około 70% (od 66% do 75%) dla schematów zakładających leczenie boceprewirem przez 44-48 tygodni. SVR powyżej 60% uzyskano również w przypadku schematu zakładającego obowiązkowe stosowanie BOC przez 24 tygodnie oraz opcjonalną (uzależnioną od wiremii w 8. tygodniu) kontynuację terapii podstawowej przez kolejne 20 tygodni. W populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami dodanie boceprewiru do leczenia podstawowego pozwalało uzyskać SVR u 59% do 66% pacjentów, w zależności od stosowanego schematu (Tabela 10).

Tabela 10.  
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT <sub>572 tyg.</sub> [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
	BOC	kontrola				
<b>Populacja nieleczona interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB24	58/103 (56)	39/104 (38)	1,50 [1,11; 2,03]	6 [4; 19]	W	[53]
PRB28	58/107 (54)	39/104 (38)	1,45 [1,07; 1,96]	6 [4; 29]	W	[53]
PR4/PRB24 + PR20	233/368 (63)	137/363 (38)	1,68 [1,44; 1,96]	4 [4; 6]	W	[57]
PR4/PRB44	77/103(75)	39/104 (38)	1,99 [1,52; 2,62]	3 [3; 5]	W	[53]
	242/366 (66)	137/363 (38)	1,75 [1,51; 2,04]	4 [3; 5]		[57]
PRB48	69/103 (67)	39/104 (38)	1,79 [1,35; 2,37]	4 [3; 7]	W	[53]
<b>Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB32 + PR12	95/162 (59)	17/80 (21)	2,76 [1,78; 4,29]	3 [3, 4]	W	[61]
PR4/PRB44	107/161 (66)	17/80 (21)	3,13 [2,02; 4,84]	3 [2; 3]	W	[61]
	86/134 (64)	14/67(21)	3,07 [1,90; 4,98]	3 [2; 4]		[64]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.



## Kumulacja ilościowa wyników dla schematu PR4/PRB44

Metaanaliza 4 badań wykazała istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 niż w grupie kontrolnej (RB = 2,26 [1,70; 3,00]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy badaniami, której przyczyną mogą być różnice w populacji odnośnie wcześniejszej terapii interferonami. Wydaje się natomiast, że różnice pomiędzy badaniami pod względem rodzaju interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego w niewielkim stopniu odpowiadają za zaobserwowaną heterogeniczność (Tabela 11).

W populacji nieleczonej uprzednio z powodu WZW-C dodanie boceprewiru do terapii podstawowej przyczyniało się do niespełna 2-krotnego wzrostu prawdopodobieństwa uzyskania SVR (RB = 1,81 [1,58; 2,06]), podczas gdy w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wzrost ten był ponad 3-krotny (RB = 3,10 [2,24; 4,29]). Różnica w wielkości efektu terapeutycznego pomiędzy podgrupami była istotna statystycznie (p dla interakcji 0,003) i wynikała z wyższej bezwzględnej skuteczności terapii podstawowej (mierzonej odsetkiem pacjentów z SVR) w podgrupie nieleczonej uprzednio interferonami niż w podgrupie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej (38% vs 21%). Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że bezwzględna skuteczność schematu zawierającego boceprewir była zbliżona w obu subpopulacjach (68% vs 65%) (Tabela 11).

Wykazano, że efekty terapeutyczne związane z dodaniem boceprewiru do terapii podstawowej są niezależne od rodzaju zastosowanego PegIFN $\alpha$ , o czym świadczy wartość p = 0,177, uzyskana w teście statystycznym dla interakcji między podgrupami. Odsetek pacjentów uzyskujących SVR w grupie kontrolnej stosującej PegIFN $\alpha$ 2b był wyższy niż w grupie kontrolnej stosującej PegIFN $\alpha$ 2a, ale wynika to z faktu, że w podgrupie PegIFN $\alpha$ 2b większość stanowili pacjenci nieleczeni interferonami, podczas gdy podgrupa PegIFN $\alpha$ 2a złożona była wyłącznie z pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (Tabela 11).

**Wykres 1.**  
**Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną**

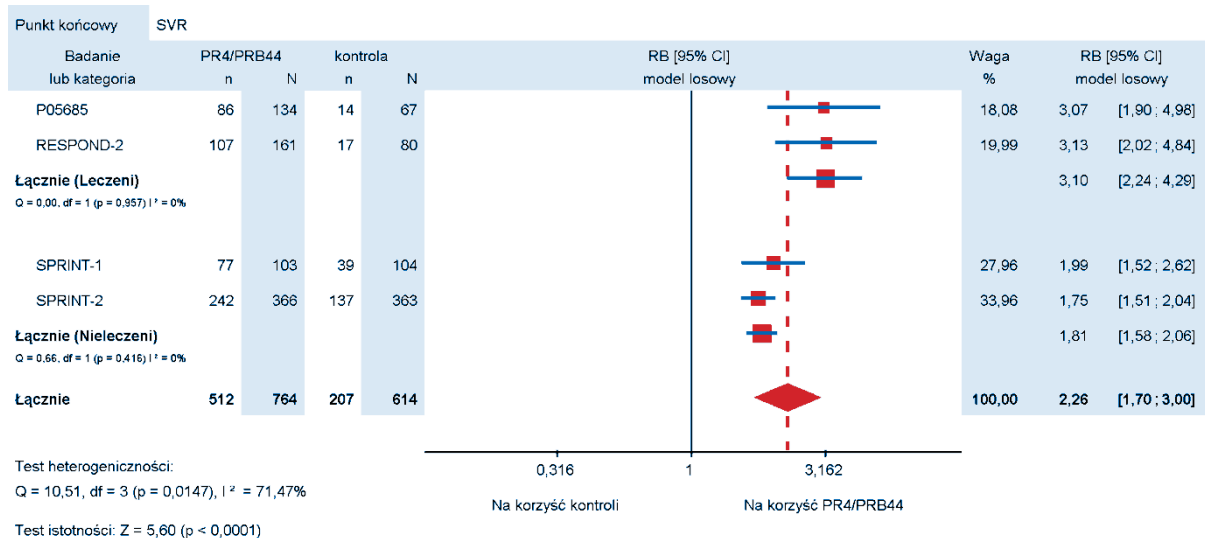


Tabela 11.  
Wyniki analizy w warstwach dla porównania schematu PR4/PRB44 z grupą kontrolną odnośnie SVR

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT <sub>72tyg</sub> [95% CI]	TH <sup>a</sup>	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
<b>Wcześniejsze leczenie interferonami z powodu WZW-C</b>							
NIE	2	319/469 (68)	176/467 (38)	1,81 [1,58; 2,06]	4 [3; 5]	I <sup>2</sup> = 0% <sup>b</sup>	0,003
TAK	2	193/295 (65)	311/147 (21)	3,10 [2,24; 4,29]	3 [2; 3]	I <sup>2</sup> = 0% <sup>b</sup>	
<b>Rodzaj interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego</b>							
PegIFNα2b	3	426/630 (68)	193/547 (35)	2,09 [1,58; 2,76]	3 [3; 4]	I <sup>2</sup> = 69% <sup>c</sup>	0,177
PegIFNα2a	1	86/134 (64)	14/67 (21)	3,07 [1,90; 4,98]	3 [2; 4]	–	

a) Test heterogeniczności;

b) Wartość p > 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności;

c) Wartość p < 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności.

## 6.1.2. Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT)

### Kumulacja jakościowa

We wszystkich badaniach wykazano istotną statystycznie przewagę schematów zawierających boceprewir nad schematem PR48 w odniesieniu do wystąpienia EOT (Tabela 12).

Wyniki badań dotyczących populacji nieleczonej wykazały, iż prawdopodobieństwo uzyskania EOT w grupach otrzymujących boceprewir wahało się w granicach od 71% do 79%. Porównywalne efekty terapeutyczne uzyskano również w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami, w której dodanie boceprewiru do leczenia podstawowego pozwalało uzyskać EOT u 70% do 77% pacjentów, w zależności od stosowanego schematu (Tabela 12).

Tabela 12.  
Prawdopodobieństwo wystąpienia EOT dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT <sub>572 tyg</sub> [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
	BOC	kontrola				
<b>Populacja nieleczona interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB24	79/103 (77)	53/104 (51)	1,51 [1,21, 1,87]	4 [3, 8]	W	[53]
PRB28	84/107 (79)	53/104 (51)	1,54 [1,24, 1,91]	4 [3, 7]	W	[53]
PR4/PRB24 + PR20	261/368 (71)	191/363 (53)	1,35 [1,20; 1,52]	6 [4; 9]	W	[57]
PR4/PRB44	81/103 (79)	53/104 (51)	1,54 [1,25, 1,91]	4 [3; 7]	W	[53]
	277/366 (76)	191/363 (53)	1,44 [1,28; 1,61]	5 [4; 7]		[57]
PRB48	76/103 (74)	53/104 (51)	1,45 [1,16, 1,81]	5 [3, 10]	W	[53]
<b>Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB32 + PR12	114/162 (70)	25/80 (31)	2,25 [1,60; 3,16]	3 [2; 4]	W	[61]
PR4/PRB44	99/134 (74)	28/67 (42)	1,77 [1,31; 2,39]	4 [3; 6]	W	[64]
	124/161 (77)	25/80 (31)	2,46 [1,76; 3,45]	3 [2; 3]		[61]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

## Kumulacja ilościowa wyników dla schematu PR4/PRB44

Metaanaliza 4 badań wykazała istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania EOT w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 niż w grupie kontrolnej (RB = 1,69 [1,38; 2,09]). Stwierdzono znacznego stopnia heterogeniczność pomiędzy badaniami, której przyczyną mogą być różnice w populacji odnośnie wcześniejszej terapii interferonami. Różnice pomiędzy badaniami pod względem rodzaju interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego najprawdopodobniej w niewielkim stopniu odpowiadają za zaobserwowaną heterogeniczność (Wykres 2).

W populacji nieleczonej uprzednio z powodu WZW-C dodanie boceprewiru do terapii podstawowej przyczyniało się do niespełna 50-procentowego wzrostu prawdopodobieństwa uzyskania EOT (RB = 1,46 [1,32; 1,61]), podczas gdy w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wzrost ten przekraczał 100% (RB = 2,07 [1,49; 2,87]). Różnica w wielkości efektu terapeutycznego pomiędzy podgrupami była istotna statystycznie (p dla interakcji 0,047) i wynikała z wyższej bezwzględnej skuteczności terapii podstawowej (mierzonej odsetkiem pacjentów z EOT) u pacjentów nieleczonych uprzednio interferonami niż u osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej (52% vs 36%). Jednocześnie bezwzględna skuteczność schematu zawierającego boceprewir była niemal identyczna w obu subpopulacjach i wynosiła około 76% (Tabela 13).

Wykazano, że efekty terapeutyczne związane z dodaniem boceprewiru do terapii podstawowej są niezależne od rodzaju zastosowanego PegIFN $\alpha$ , o czym świadczy wartość p = 0,821, uzyskana w teście dla interakcji między podgrupami (Wykres 2; Tabela 13).

**Wykres 2.**  
**Prawdopodobieństwo wystąpienia EOT dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną**

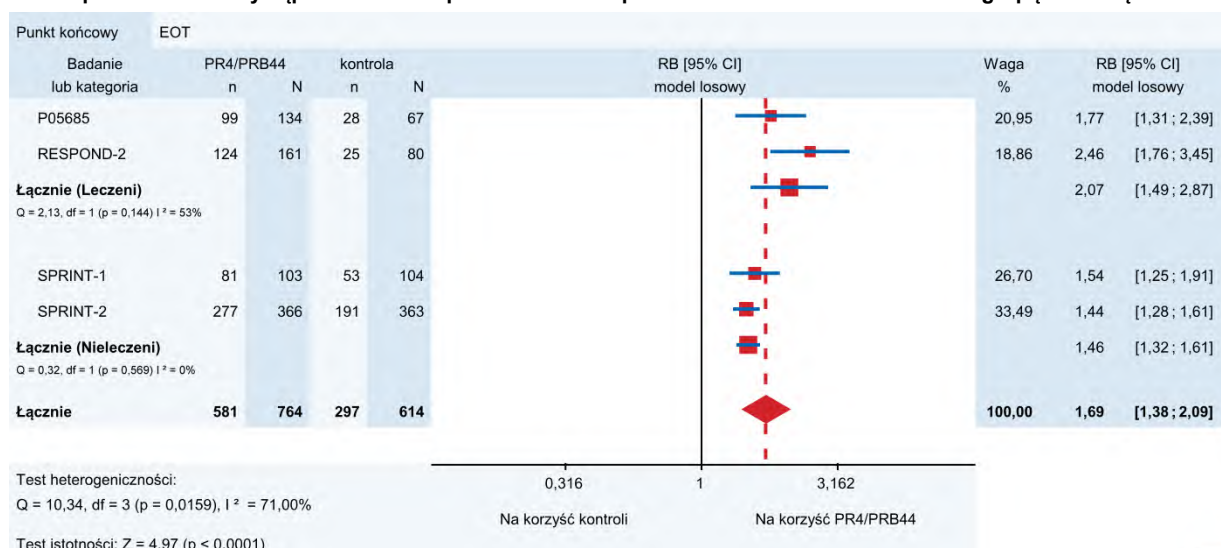


Tabela 13.  
Wyniki analizy w warstwach dla EOT w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT <sub>72 tyg.</sub> [95% CI]	TH <sup>a</sup>	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
<b>Wcześniejsze leczenie interferonami z powodu WZW-C</b>							
NIE	2	358/469 (76)	244/467 (52)	1,46 [1,32; 1,61]	5 [4; 6]	I <sup>2</sup> = 0% <sup>b</sup>	0,047
TAK	2	223/295 (76)	53/147 (36)	2,07 [1,49; 2,87]	3 [2; 4]	I <sup>2</sup> = 53% <sup>b</sup>	
<b>Rodzaj interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego</b>							
PegIFNα2b	3	482/630 (77)	269/547 (49)	1,69 [1,30; 2,20]	4 [3; 6]	I <sup>2</sup> = 79% <sup>c</sup>	0,821
PegIFNα2a	1	99/134 (74)	28/67 (42)	1,77 [1,31; 2,39]	4 [3; 6]	ND	

a) Test heterogeniczności;

b) p > 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności;

c) Wartość p < 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności.

### 6.1.3. Nawrót choroby

#### Kumulacja jakościowa

Większość schematów zawierających boceprewir przyczyniała się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu choroby w porównaniu z terapią podstawową (Tabela 14).

Wyniki badań dotyczących populacji nieleczonej uprzednio interferonami sugerują zależność pomiędzy czasem stosowania boceprewiru a ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby. Ryzyko to wynosiło około 30% (od 24% do 30%) w grupach leczonych przez okres 24-28 tygodni oraz niespełna 10% (od 3% do 9%) dla schematów zakładających leczenie boceprewirem przez 44-48 tygodni, jak również dla schematu zakładającego obowiązkowe stosowanie boceprewiru przez 24 tygodnie z opcjonalną (w przypadku stwierdzenia wirerii w 8. tygodniu) kontynuacją terapii podstawowej przez dalsze 20 tygodni (Tabela 14). W populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami nawrót choroby występował u 12% do 15% pacjentów, w zależności od rodzaju schematu (Tabela 14).

Tabela 14.  
Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT <sub>≤72 tyg.</sub> [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
	BOC	kontrola				
<b>Populacja nieleczonej interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB24	18/75 (24)	12/50 (24)	1,00 [0,53; 1,89]	NS	Ś	[53]
PRB28	24/80 (30)	12/50 (24)	1,25 [0,69; 2,27]	NS	Ś	[53]
PR4/PRB24 + PR20	24/257 (9)	39/176 (22)	0,42 [0,26; 0,67]	8 [6; 18]	W	[57]
PR4/PRB44	2/67 (3)	12/50 (24)	0,12 [0,03; 0,53]	5 [3; 12]	W	[53]
	24/265 (9)	39/176 (22)	0,41 [0,26; 0,65]	8 [5; 17]		[57]
PRB48	5/71 (7)	12/50 (24)	0,29 [0,11; 0,78]	6 [4; 27]	W	[53]

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT <sub>≤72 tyg.</sub> [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
	BOC	kontrola				
<b>Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB32 + PR12	17/111 (15)	8/25 (32)	0,48 [0,23; 0,98]	NS	W	[61]
PR4/PRB44	11/95 (12)	7/21 (33)	0,35 [0,15; 0,79]	5 [3; 170]	W	[64]
	14/121 (12)	8/25 (32)	0,36 [0,17; 0,77]	5 [3; 79]		[61]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

### Kumulacja ilościowa

Metaanaliza 4 badań wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia nawrotu choroby w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 0,35 [0,24; 0,49]). Nie stwierdzono heterogeniczności pomiędzy badaniami (Wykres 3).

Analiza w podgrupach wykazała, że uzyskane różnice pomiędzy grupami są stabilne, niezależnie od rodzaju interferonu stosowanego w ramach terapii podstawowej (p dla interakcji 1,000), jak również od wcześniejszego niepowodzenia leczenia interferonami (p dla interakcji 0,938). We wszystkich podgrupach dodanie boceprewiru do terapii podstawowej przyczyniało się do niemal 3-krotnej redukcji ryzyka nawrotu choroby (Tabela 15).

### Wykres 3.

Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

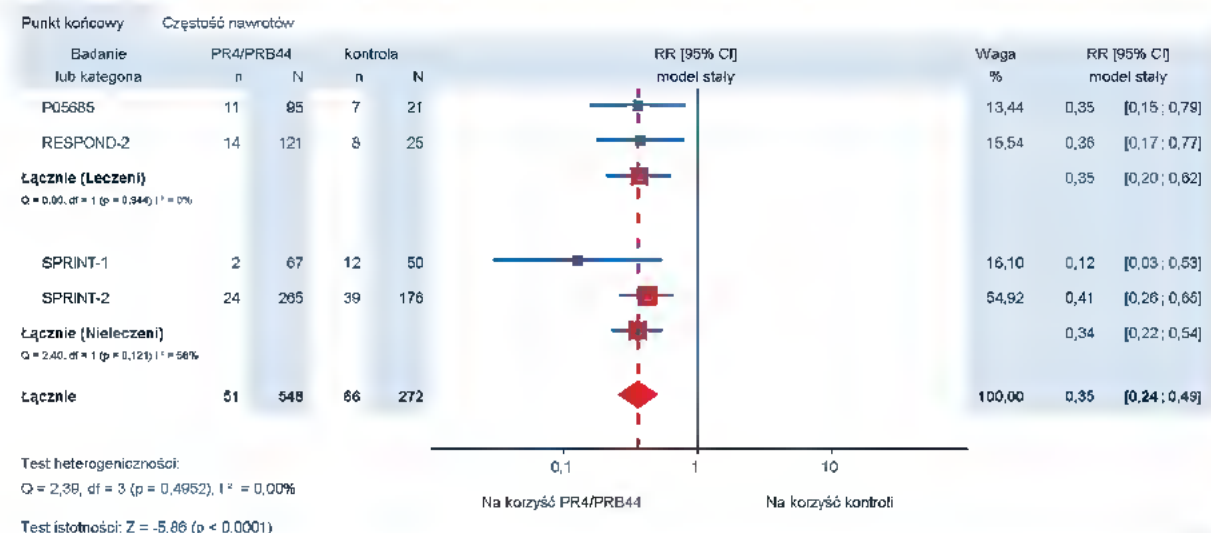


Tabela 15.

Wyniki analizy w warstwach dla nawrotu choroby w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT <sub>72 tyg.</sub> [95% CI]	TH <sup>a</sup>	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
<b>Wcześniejsze leczenie interferonami z powodu WZW-C</b>							
NIE	2	26/332 (8)	51/226 (23)	0,34 [0,22; 0,54]	7 [5; 12]	I² = 58% <sup>b</sup>	0,938
TAK	2	25/216 (12)	15/46 (33)	0,35 [0,20; 0,62]	5 [3; 15]	I² = 0% <sup>b</sup>	

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT <sub>72 tyg.</sub> [95% CI]	TH <sup>a</sup>	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
<b>Rodzaj interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego</b>							
<b>PegIFNα2b</b>	3	40/453 (9)	59/251 (24)	<b>0,35 [0,24; 0,51]</b>	7 [5; 11]	I <sup>2</sup> = 16% <sup>b</sup>	1,000
<b>PegIFNα2a</b>	1	11/95 (12)	7/21 (33)	<b>0,35 [0,15; 0,79]</b>	5 [3; 170]	ND	

a) Test heterogeniczności;

b) p > 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności;

#### 6.1.4. Przełom wirusologiczny

##### Kumulacja jakościowa

Dane dotyczące przełomu wirusologicznego raportowano w 2 badaniach z randomizacją, przy czym w obu pracach przyjęto odmienną definicję punktu końcowego. W jednej z prac (SPRINT-1) przełom wirusologiczny zdefiniowano jako trwały wzrost HCV RNA ponad wartość minimalną (nadir) o co najmniej 2 log<sub>10</sub> oraz powyżej wartości bezwzględnej 50 000 IU/ml. W drugiej z prac (RESPOND-2) przełom wirusologiczny (wzrost HCV RNA o ponad 1000 IU/ml po wcześniejszym zaniku wirerii) raportowano łącznie z niekompletną odpowiedzią wirusologiczną (wzrost wirerii o > 1 log<sub>10</sub> IU ponad nadir przy bezwzględnym poziomie HCV RNA > 1000 IU).

W subpopulacji nieleczoney uprzednio interferonami ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego wahało się od 4% do 12% i było najwyższe dla schematu PRB48, zakładającego najdłuższe, 48-tygodniowe podawanie boceprewiru. Istotny statystycznie wzrost ryzyka wirusologicznego w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono dla schematu PRB48 (RR = 25,24 [1,51; 420,78]). W przypadku dwóch innych schematów, zakładających podawanie boceprewiru przez okres 28 tygodni (PRB28) lub 44 tygodnie (PR4/PRB44), uzyskano niejednoznaczne wyniki – nieistotne dla parametrów względnych oraz istotne statystycznie w przypadku parametrów bezwzględnych. W przypadku schematu zakładającego najkrótszy okres podawania boceprewiru (PR4/PRB24) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic względem terapii podstawowej (Tabela 16).

W populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami przełom wirusologiczny występował u 4% do 6% pacjentów, w zależności od stosowanego schematu. W żadnym z dwóch ocenianych schematów nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w ocenie parametrów względnych, natomiast w przypadku parametrów bezwzględnych obserwowano przewagę terapii podstawowej nad schematem PR4/PRB32+PR12 (NNH = 23 [11; 5092]). Należy jednak podkreślić, iż w związku z niewielką liczbą zaobserwowanych zdarzeń uzyskane wyniki cechowały się niską precyzją, co obniża ich wiarygodność (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
Ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

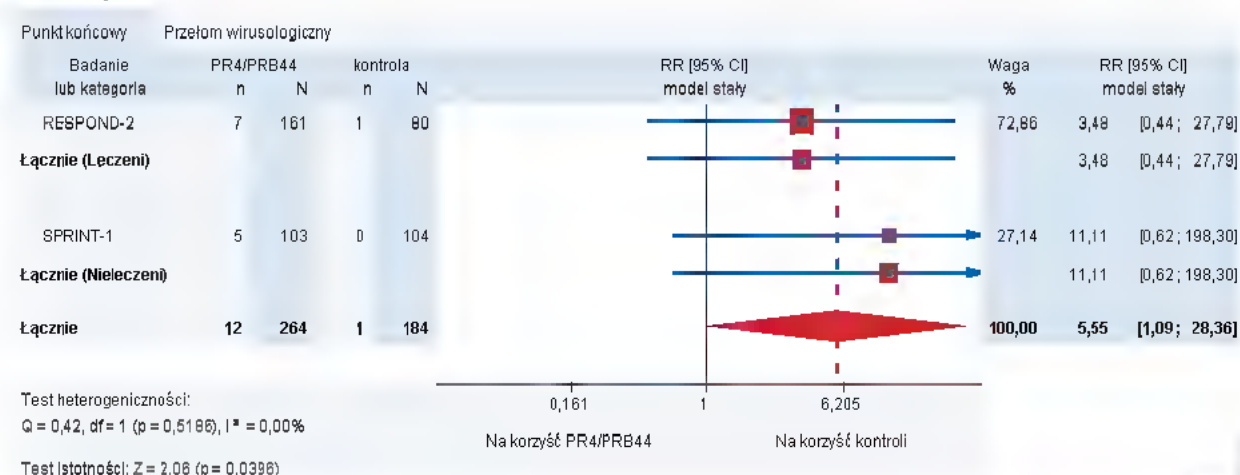
Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNH <sub>72 tyg.</sub> [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
	BOC	kontrola				
<b>Populacja nieleczonej interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB24	4/103 (4)	0/104 (0)	9,09 [0,50; 166,66]	NS	Ś	[53]
PRB28	7/107 (6)	0/104 (0)	14,58 [0,84; 252,13]	15 [8; 63]	Ś	[53]
PR4/PRB44	5/103 (5)	0/104 (0)	11,11 [0,62; 198,30]	20 [10; 280]	Ś	[53]
PRB48	12/103 (12)	0/104 (0)	<b>25,24 [1,51; 420,78]</b>	8 [5; 19]	W	[53]
<b>Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB32 + PR12	9/162 (6)	1/80 (1)	4,44 [0,57; 34,47]	23 [11; 5092]	Ś	[61]
PR4/PRB44	7/161 (4)	1/80 (1)	3,48 [0,44; 27,79]	NS	S	[61]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski.

### Kumulacja ilościowa

Metaanaliza 2 badań wykazała istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia przełomu wirusologicznego w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 5,55 [1,09; 28,36]). Nie stwierdzono heterogeniczności pomiędzy badaniami (Wykres 4). Różnica w wielkości efektu zdrowotnego pomiędzy podgrupami była nieistotna statystycznie, o czym świadczy wartość p dla interakcji wynosząca 0,522 (Tabela 17).

**Wykres 4.**  
Ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



**Tabela 17.**  
Wyniki analizy w warstwach dla przełomu wirusologicznego w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNH <sub>72tyg.</sub> [95% CI]	TH <sup>a</sup>	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
<b>Wcześniejsze leczenie interferonami z powodu WZW-C</b>							

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNH <sub>rztyg.</sub> [95% CI]	TH <sup>a</sup>	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
NIE	1	5/103 (5)	0/104 (0)	11,11 [0,62; 198,30]	NS	ND	0,522
TAK	1	7/161 (4)	1/80 (1)	3,48 [0,44; 27,79]	NS]	ND	

a) Test heterogeniczności.

## 6.2. Analiza skuteczności boceprewiru w populacji docelowej

Obecne kryteria kwalifikacji do terapii boceprewirem zdefiniowane w ramach PL zakładają możliwość stosowania boceprewiru w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną u pacjentów powyżej 18 roku życia z genotypem 1 HCV, ze stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, którzy dodatkowo spełniają następujące warunki:

- pacjenci dotychczas nie leczeni przeciw WZW-C z genotypem rs 12979860 IL 28-B 28 TT,
- pacjenci uprzednio leczeni przeciw WZW-C:
  - leczeni nieskutecznie PegIFNα i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej,
  - z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie PegIFNα z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie),
  - z nawrotem zakażenia po terapii PegIFNα z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu),
  - z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie PegIFNα z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne).

Powyższe wskazanie refundacyjne, mające charakter zawężający w stosunku do wskazania rejestracyjnego, oparte jest wprawdzie o kryteria kliniczne i obejmuje pacjentów odnoszących wysokie korzyści z terapii, niemniej jednak wyklucza pewne grupy chorych, dla których nie ma aktualnie żadnej dostępnej terapii refundowanej (chorzy po nieskutecznej terapii PegIFNα) lub istniejące terapie cechują się niską skutecznością (nowozdiagnozowani pacjenci z genotypem CT IL 28-B rs 12979860). Wobec powyższego populacja docelowa niniejszej analizy ukierunkowana jest na tę właśnie subpopulację i obejmuje:

- pacjentów dotychczas nieleczonych przeciw WZW-C z genotypem CT IL 28-B rs 12979860 ze stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera,
- pacjentów z niskim stopniem włóknienia wątroby (stopień ≤1 w skali Scheuera) po nieskuteczności uprzedniego leczenia przeciw WZW-C w tym osób z częściową i całkowitą nieskutecznością wcześniejszej terapii, a także z nawrotem choroby.



### **6.2.1. Dostępność dowodów naukowych**

Na podstawie dowodów naukowych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego nie jest możliwe przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru w populacjach identycznych z populacją docelową niniejszej analizy klinicznej (Rozdział 6.2). Można jednak zaprezentować wyniki analizy w subpopulacjach, których definicja jest zbliżona do definicji populacji docelowej.

#### **6.2.1.1. Pacjenci nieleczeni**

##### **Stopień zwłóknienia wątroby**

W żadnym z badań włączonych do analizy nie stosowano skali Scheuera w celu oceny stopnia zwłóknienia wątroby. W badaniu III fazy SPRINT-2 zastosowano w tym celu skalę METAVIR, której wyniki w sposób ścisły korelują z uzyskiwanymi w skali Scheuera, w taki sposób, iż u większości pacjentów wartości punktowe oceny zwłóknienia w obu skalach są identyczne. [67]

W badaniu SPRINT-2 wyniki dla głównego punktu końcowego (SVR) przedstawiono dla podgrup obejmujących pacjentów ze zwłóknieniem 0-2 oraz 3-4 w skali METAVIR. Przyjęty podział na podgrupy jest zbliżony, aczkolwiek nie identyczny z definicją populacji docelowej obejmującą pacjentów z zwłóknieniem wątroby w stopniu  $\geq 2$  w skali Scheuera.

##### **Polimorfizm IL 28-B rs12979860**

Próbki do analizy polimorfizmu rs12979860 IL 28-B zebrane zostały w jednym badaniu włączonym do analizy od pacjentów dotychczas nieleczonych (SPRINT-2), którzy wyrazili zgodę na badanie markerów farmakogenomicznych: 653 (62%) pacjentów z badania SPRINT-2. Dostępne wyniki dla głównego punktu końcowego (SVR) pozwalają na wnioskowanie o efektywności boceprewiru względem leczenia podstawowego w każdej z podgrup pacjentów w zależności od genotypu IL 28-B rs12979860, tj. CC, CT oraz TT.

#### **6.2.1.2. Pacjenci wcześniej leczeni**

##### **Stopień zwłóknienia wątroby**

Podobnie jak w przypadku dowodów naukowych dotyczących pacjentów nieleczonych w żadnym z badań dla terapii II-liniowej (po niepowodzeniu INF) włączonych do analizy nie stosowano skali Scheuera. W badaniu III fazy RESPOND-2 zastosowano natomiast skalę METAVIR, której wyniki są wysoce zbieżne z uzyskiwanymi w ocenie Scheuera. [67] W badaniu RESPOND-2 wyniki dla głównego punktu końcowego (SVR) przedstawiono dla podgrup obejmujących pacjentów ze zwłóknieniem 0-2 oraz 3-4 w skali METAVIR. Przyjęty podział na podgrupy jest zbliżony, aczkolwiek nie identyczny z definicją populacji docelowej obejmującą pacjentów z zwłóknieniem wątroby w stopniu  $\leq 1$  w skali Scheuera.

## Rodzaj odpowiedzi w leczeniu I linii

Dostępne dane z dwóch badań randomizowanych (RESPOND-2 oraz P05685) oceniających pacjentów po wcześniejszych terapiach pozwalają na ocenę skuteczności boceprewiru w dwóch spośród czterech subpopulacji zdefiniowanych w ramach projektu programu lekowego:

- o z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne tj. 100-krotnie, ale przez cały czas było wykrywalne),
- o z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu).

Dowody wskazujące na skuteczność boceprewiru u osób po całkowitym niepowodzeniu wcześniejszej terapii podstawowej (null responders) zdefiniowanym jako obniżenie wirerii HCV RNA o mniej niż 2 log<sub>10</sub> po 12. tygodniach leczenia pochodzą z jednoramiennego badania PROVIDE [68, 69], którego wyniki przedstawiono w aneksie (Rozdz. 15.8).

### 6.2.2. Pacjenci nieleczeni

#### 6.2.2.1. Analiza ze względu na polimorfizm IL 28-B rs12979860

Szczegółowa analiza prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w podgrupach pacjentów w zależności od genotypu IL 28-B rs12979860 wykazała, iż dodanie boceprewiru do terapii podstawowej w istotny statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u pacjentów z genotypami TT oraz CT, podczas gdy u pacjentów z genotypem CC dodanie boceprewiru do schematu leczenia PR nie przyniosło dodatkowej korzyści (Tabela 18). Dla każdego ze schematów terapeutycznych w teście interakcji obejmującym wszystkie trzy podgrupy (tj. CC, CT, TT) wykazano znamiennej statystycznie zależność pomiędzy genotypem IL 28-B oraz efektywnością względną boceprewiru ( $p < 0,0001$ ).

Terapia trójlekowa z wykorzystaniem BOC przynosi szczególnie wysoka korzyść kliniczną w populacji osób z genotypem CT, u których pozwala na zwiększenie odsetka osób uzyskujących SVR w zależności od schematu leczenia średnio o 129-151% w porównaniu z terapią podstawową. W populacji TT skuteczność terapii z wykorzystaniem BOC w porównaniu do terapii PegIFN $\alpha$ +RBV pozwalała na zwiększenie odsetka chorych uzyskujących SVR przeciętnie o 103-119%, natomiast w subpopulacji CC nie odnotowano korzyści z dodania boceprewiru do terapii dwulekowej (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnych genotypach IL 28-B

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT <sub>≤72 tyg.</sub> [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
	BOC	PR48				
<b>Genotyp TT</b>						
PR4/PRB24+PR20	23/42 (55)	10/37 (27)	2,03 [1,12; 3,68]	4 [3; 15]	Ś	[70]
PR4/PRB44	26/44 (59)	10/37 (27)	2,19 [1,22; 3,92]	4 [2; 9]	Ś	[70]
<b>Genotyp CT</b>						
PR4/PRB24+PR20	67/103 (65)	33/116 (28)	2,29 [1,66; 3,15]	4 [3; 5]	Ś	[70]
PR4/PRB44	82/115 (71)	33/116 (28)	2,51 [1,84; 3,42]	3 [2; 4]	Ś	[70]
<b>Genotyp CC</b>						
PR4/PRB24+PR20	63/77 (82)	50/64 (78)	1,05 [0,89; 1,24]	–	Ś	[70]
PR4/PRB44	44/55 (80)	50/64 (78)	1,02 [0,85; 1,23]	–	Ś	[70]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni.

#### 6.2.2.2. Analiza ze względu na stopień zwłóknienia

Analiza w warstwach ze względu na stopień zwłóknienia wątroby w skali METAVIR przeprowadzona w podgrupie pacjentów badania SPRINT-2, którzy wyrazili zgodę na badanie farmakogenomiczne wykazała, że dodanie boceprewiru do terapii podstawowej w istotny statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F0/1/2. U pacjentów ze stopniem zwłóknienia F3/4 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi boceprewir a grupami kontrolnymi, przy czym może to wynikać ze stosunkowo małej liczebności podgrupy pacjentów w tym stadium zaawansowania (Tabela 19). Wyniki przeprowadzonego testu interakcji nie wykazały znamiennego statystycznie wpływu stopnia zwłóknienia wątroby na efektywność względną boceprewiru, zarówno w przypadku schematu P4/PRB24+PR20 ( $p = 0,086$ ), jak i dla schematu PR4/PRB44 ( $p = 0,369$ ).

Opisane powyżej wyniki są zbieżne z analizą stratyfikacyjną uzyskaną w pełnej populacji badania SPRINT-2, obejmującej również pacjentów, którzy nie wyrazili zgody na badanie farmakogenomiczne. Boceprewir zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania SVR jedynie u osób ze zwłóknieniem w stopniu 1-2 w skali METAVIR (67% zarówno w przypadku schematu PR4/PRB24+PR20 oraz PR4/PRB44 i 38% w przypadku PR48;  $p$  dla porównania obu schematów leczenia trójlekowego z PR48  $<0,001$ ). [56] Analogicznie, w teście interakcji dla pełnej populacji badania SPRINT-2 nie wykazano znamiennego statystycznie wpływu stopnia zwłóknienia wątroby na efektywność względną boceprewiru, zarówno w przypadku schematu PR4/PRB24+PR20 ( $p = 0,160$ ), jak i dla schematu PR4/PRB44 ( $p = 0,4,19$ ).

**Tabela 19.**  
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali METAVIR

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT <sub>≤72 tyg.</sub> [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
	BOC	PR48				
<b>F0/1/2</b>						
PR4/PRB24+PR20	140/192 (73)	82/182 (45)	1,62 [1,35; 1,94]	4 [3; 6]	Ś	[70]
	213/319 (67)	123/328 (38)	1,78 [1,52; 2,09]	4 [3; 5]	Ś	[56]
PR4/PRB44	139/191 (73)	82/182 (45)	1,62 [1,35; 1,94]	4 [3; 6]	Ś	[70]
	211/313 (67)	123/328 (38)	1,80 [1,53; 2,11]	4 [3; 5]	Ś	[56]
<b>F3/4</b>						
PR4/PRB24+PR20	7/19 (37)	7/15 (47)	0,79 [0,35; 1,76]	–	N	[70]
	14/34 (41)	9/24 (38)	1,10 [0,57; 2,11]	–	N	[56]
PR4/PRB44	11/20 (55)	7/15 (47)	1,18 [0,60; 2,30]	–	N	[70]
	22/42 (52)	7/15 (47)	1,40 [0,77; 2,52]	–	N	[56]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski.

### 6.2.2.3. Analiza ze względu na polimorfizm IL 28-B oraz stopień zwłóknienia

Analiza w warstwach ze względu na stopień zwłóknienia wątroby w skali METAVIR oraz ze względu na genotyp IL 28-B rs12979860 przeprowadzona w podgrupie pacjentów badania SPRINT-2, którzy wyrazili zgodę na badanie farmakgenomiczne wskazuje na brak możliwości wiarygodnego wnioskowania ze względu na stopień zwłóknienia wątroby. Wnioskowanie odnośnie populacji pacjentów z genotypem CT w zaawansowanych stadiach zwłóknienia (stopień 3/4 w skali METAVIR) obarczone jest dużym ryzykiem błędu ze względu na małą liczebność próby.

W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź SVR w zależności od genotypu rs12979860 oraz stopnia zwłóknienia (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali METAVIR oraz o różnych genotypach IL28-B

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		Liczebność n/N (%)		Liczebność n/N (%)		Ref.
	F0/1/2	F3/4	F0/1/2	F3/4	F0/1/2	F3/4	
		Genotyp CC		Genotyp CT		Genotyp TT	
PR48	43/56 (77)	5/6 (83)	31/103 (30)	1/8 (12)	8/35 (23)	1/1 (100)	[70]
PR4/PRB24+PR20	61/71 (86)	1/4 (25)	59/89 (66)	5/10 (50)	20/32 (62)	1/5 (20)	[70]
PR4/PRB44	38/49 (78)	5/5 (100)	79/104 (76)	2/9 (22)	22/38 (58)	4/6 (67)	[70]

### 6.2.3. Pacjenci wcześniej leчени

Dostępne dowody naukowe dotyczące osób wcześniej leczonych przeciw WZW-C zostały przedstawione dla dwóch podgrup pacjentów zdefiniowanych w ramach projektu programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-1- B 18.2):

- z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną – stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne (ang. *prior nonresponse*)
- z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA - HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu (ang. *prior relapse*).

#### 6.2.3.1. Analiza ze względu na odpowiedź na wcześniejsze leczenie

Analiza w warstwach ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie przeprowadzona na podstawie badania RESPOND-2 wykazała, iż dodanie boceprewiru do terapii podstawowej w istotny statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SVR zarówno u pacjentów z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie, jak również u osób z nawrotem choroby. Analogiczne rezultaty uzyskano w analizie stratyfikacyjnej na podstawie badania P05685 (Tabela 21). W teście interakcji nie wykazano znamiennej statystycznie zależności pomiędzy przyczyną nieskuteczności wcześniejszego leczenia a efektywnością względną boceprewiru w przypadku schematu P4/PRB24+PR20 ( $p = 0,316$ ), natomiast u osób leczonych według schematu PR4/PRB44 lepsze efekty kliniczne uzyskiwano w podgrupie pacjentów z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie ( $p = 0,049$ ).

Tabela 21

Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 u pacjentów z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie oraz z nawrotem zakażenia po terapii PR

Badanie	Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT $\leq$ 72 tyg. [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
		BOC	PR48				
<b>Częściowa odpowiedź na wcześniejsze leczenie PR</b>							
RESPOND-2	PR4/PRB32+PR12	23/57 (40)	2/29 (7)	5,85 [1,48; 23,12]	3 [3; 6]	Ś	[61]
RESPOND-2	PR4/PRB44	30/58 (52)	2/29 (7)	7,50 [1,92; 29,23]	3 [2; 4]	Ś	[61]
P05685		17/36 (47)	1/20 (5)	9,44 [1,36; 65,81]	3 [2; 5]	Ś	[63]
<b>Nawrót choroby po terapii PR</b>							
RESPOND-2	PR4/PRB32+PR12	72/105 (69)	15/51 (29)	2,33 [1,49; 3,64]	3 [2; 5]	Ś	[61]
RESPOND-2	PR4/PRB44	77/103 (75)	15/51 (29)	2,54 [1,64; 3,95]	3 [2; 4]	Ś	[61]
P05685		69/98 (70)	13/47 (28)	2,55 [1,58; 4,11]	3 [2; 4]	Ś	[63]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni.

### 6.2.3.2. Analiza ze względu na zwłóknienie

Analiza w warstwach ze względu na stopień zwłóknienia wątroby w skali METAVIR przeprowadzona na podstawie badania RESPOND-2 wykazała, że dodanie boceprewiru do terapii podstawowej w istotny statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F0/1/2. Analogiczne rezultaty uzyskano u pacjentów ze stopniem zwłóknienia F3/4 w przypadku stosowania schematu PR4/PRB44 (RB = 5,08 [1,37; 18,88]). W przypadku schematu PR4/PRB32+PR12 prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi SVR w grupie boceprewiru było numerycznie wyższe niż w grupie kontrolnej, jednak różnica nie uzyskała poziomu istotności statystycznej (Tabela 22). Wyniki przeprowadzonego testu interakcji nie wykazały znamiennej statystycznie wpływu stopnia zwłóknienia wątroby na efektywność względną boceprewiru zarówno w przypadku schematu PR4/PRB24+PR20 (p = 0,855), jak i dla schematu PR4/PRB44 (p = 0,451).

**Tabela 22**  
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali METAVIR

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT <sub>572 tyg.</sub> [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
	BOC	PR48				
<b>F0/1/2</b>						
PR4/PRB32+PR12	77/117 (66)	14/61(23)	2,87 [1,78; 4,62]	3 [2; 4]	Ś	[61]
PR4/PRB44	81/119 (68)	14/61(23)	2,97 [1,84; 4,77]	3 [2; 4]	Ś	[61]
<b>F3/4</b>						
PR4/PRB32+PR12	14/32 (44)	2/15 (13)	3,28 [0,85; 12,64]	-	N	[61]
PR4/PRB44	21/31 (68)	2/15 (13)	5,08 [1,37; 18,88]	2 [2; 4]	Ś	[61]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski.

## 6.3. Analiza bezpieczeństwa

### 6.3.1. Działania niepożądane ogółem

#### Kumulacja jakościowa

W żadnym z badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy którymkolwiek ze schematów zawierających boceprewir a grupą kontrolną w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem (Tabela 23).

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem było wysokie zarówno w populacji otrzymującej boceprewir (99-100%), jak również w grupie kontrolnej (96-100%). Uzyskane wyniki były niezależne od czasu trwania terapii oraz wcześniejszej terapii interferonami (Tabela 23).

Tabela 23.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH <sub>72 tyg.</sub> [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
	BOC	kontrola				
<b>Populacja nie leczona interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB24	102/103 (99)	102/104 (98)	1,01 [0,98; 1,04]	NS	W	[55]
PRB28 <sup>b</sup>	106/107 (99)	102/104 (98)	1,01 [0,98; 1,04]	NS	W	[55]
PR4/PRB24+PR20	365/368 (99)	356/363 (98)	1,01 [0,99; 1,03]	NS	W	[57]
PR4/PRB44	364/366 (99)	356/363 (98)	1,01 [0,998; 1,03]	NS	W	[57]
	102/103 (99) <sup>b</sup>	102/104 (98) <sup>b</sup>	1,01 [0,98; 1,04]	NS	W	[55]
PRB48 <sup>b</sup>	103/103 (100)	102/104 (98)	1,02 [0,99; 1,05]	NS	W	[55]
<b>Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB32+PR12	160/162 (99)	77/80 (96)	1,03 [0,98; 1,08]	NS	W	[61]
PR4/PRB44	134/134 (100)	67/67 (100)	1,00 [0,98; 1,03]	NS	W	[64]
	161/161 (100)	77/80 (96)	1,04 [0,99; 1,09]	NS	W	[61]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

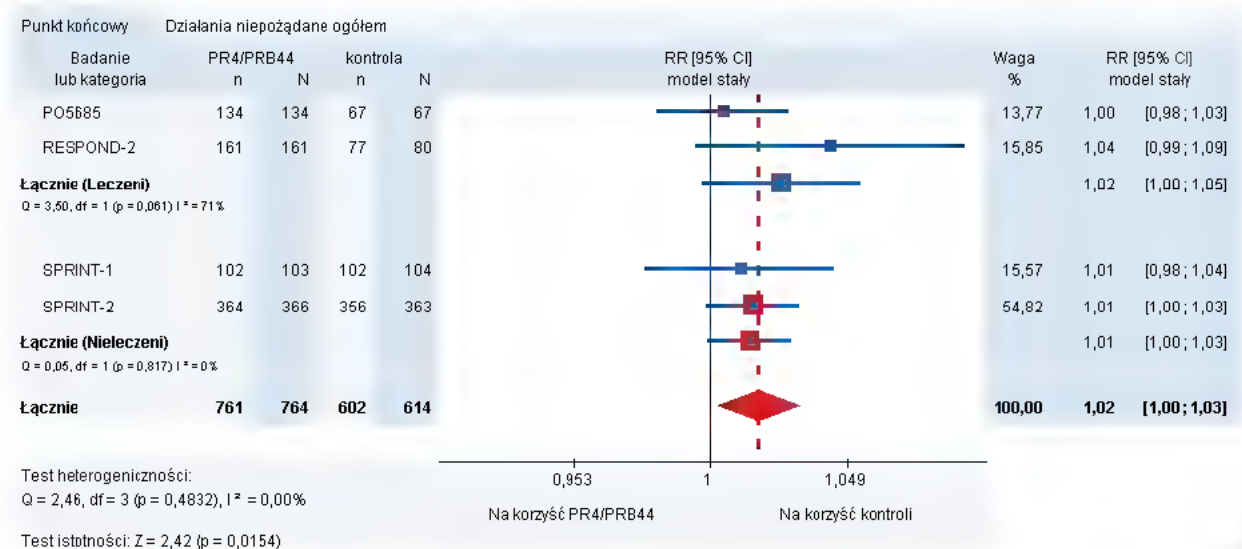
b) bez uwzględnienia ciężkich działań niepożądanych

### Kumulacja ilościowa

Metaanaliza 4 badań wykazała istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 niż w grupie kontrolnej (RR = 1,02 [1,003; 1,03]), przy czym różnica pomiędzy grupami jest niewielka i może być klinicznie nieistotna o czym świadczą również wysokie wartości parametru bezwzględnego (NNH<sub>72 tyg.</sub> = 66 [35; 454]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 5).

Analiza w warstwach nie wykazała zależności pomiędzy uzyskanymi wynikami a rodzajem stosowanego interferonu w ramach terapii podstawowej (wartość p dla interakcji 0,212), jak również wcześniejszym stosowaniem terapii interferonami (wartość p dla interakcji 0,581).

**Wykres 5.**  
**Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną**



**Tabela 24.**  
**Wyniki analizy w warstwach dla działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44**

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH <sub>72 tyg.</sub> [95% CI]	TH <sup>a</sup>	p dla inter.
		BOC	kontrola				
<b>Wcześniejsze leczenie interferonami z powodu WZW-C</b>							
NIE	2	466/469 (99)	458/467 (98)	1,01 [0,998; 1,03]	NS	I <sup>2</sup> = 0% <sup>b</sup>	0,581
TAK	2	295/295 (100)	144/147 (98)	1,02 [0,996; 1,05]	NS	I <sup>2</sup> = 71% <sup>c</sup>	
<b>Rodzaj interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego</b>							
PegIFNα2b	3	627/630 (99)	535/547 (98)	1,02 [1,003; 1,03]	57 [31; 335]	I <sup>2</sup> = 0% <sup>b</sup>	0,212
PegIFNα2a	1	134/134 (100)	67/67 (100)	1,00 [0,98; 1,03]	NS	ND	

a) Test heterogeniczności;  
b) p > 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności;  
c) Wartość p < 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności.

### 6.3.2. Ciężkie działania niepożądane

#### Kumulacja jakościowa

W jednym z badań dla schematu PR4/PRB44 rekrutującym pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii stwierdzono istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w grupie leczonej boceprewirem. W pozostałych przypadkach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi boceprewir a grupami kontrolnymi.

W populacji nieleczonej uprzednio interferonami ciężkie działania niepożądane występowały u 8–12% chorych leczonych boceprewirem oraz u 8–9% osób z grupy kontrolnej. Z kolei wśród chorych po wcześniejszej nieskutecznej terapii interferonami ciężkie działania niepożądane odnotowywano u 10-14% dla schematów z boceprewirem oraz 5-10% dla terapii podstawowej (Tabela 25).



**Tabela 25.**  
Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH <sub>72 tyg.</sub> [95% CI]	G <sup>a</sup>
		BOC	kontrola			
<b>Populacja nieleczonej interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB24	1	8/103 (8)	8/104 (8)	1,01 [0,39; 2,59]	NS	Ś
PRB28	1	10/107 (9)	8/104 (8)	1,21 [0,50; 2,96]	NS	Ś
PR4/PRB24+PR20	1	42/368 (12)	31/363 (9)	1,34 [0,86; 2,08]	NS	Ś
PR4/PRB44	2	51/469 (11)	39/467 (8)	1,30 [0,87; 1,93]	NS	Ś
PRB48	1	10/103 (10)	8/104 (8)	1,26 [0,52; 3,07]	NS	Ś
<b>Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB32+PR12	1	16/162 (10)	4/80 (5)	1,98 [0,68; 5,72]	NS	Ś
PR4/PRB44	1	18/134 (13)	7/67 (10)	1,29 [0,56; 2,93]	NS	Ś
	1	23/161 (14)	4/80 (5)	2,86 [1,02; 7,98]	10 [6; 48]	

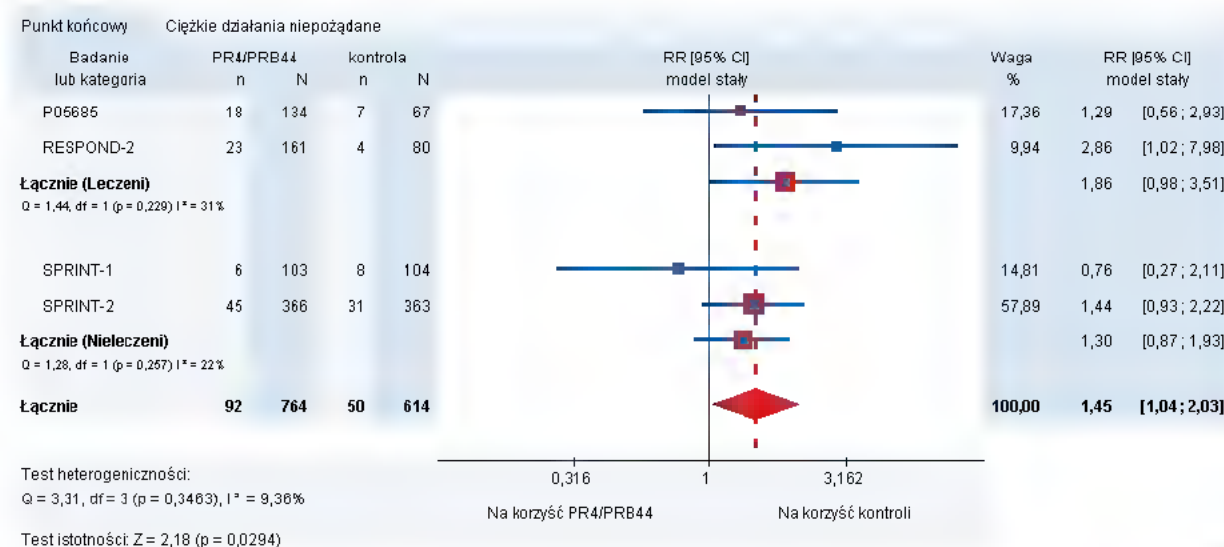
a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

#### Kumulacja ilościowa dla schematu PR4/PRB44

Metaanaliza 4 badań wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 niż w grupie kontrolnej (RR = 1,45 [1,04; 2,03]; NNH<sub>72 tyg.</sub> = 27 [14; 195]), bez istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami (Wykres 6).

Uzyskane wyniki były spójne pomiędzy podgrupami. Nie zależały ani od rodzaju stosowanego interferonu w ramach terapii podstawowej (wartość p dla interakcji 0,753), ani od wcześniejszego stosowania terapii interferonami (wartość p dla interakcji 0,348) (Tabela 26).

**Wykres 6.**  
Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



**Tabela 26.**  
Wyniki analizy w warstwach dla ciężkich działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNH <sub>72 tyg.</sub> [95% CI]	TH <sup>a</sup>	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
<b>Wcześniejsze leczenie interferonami z powodu WZW-C</b>							
NIE	2	51/469 (11)	39/467 (8)	1,30 [0,87; 1,93]	NS	I <sup>2</sup> = 22% <sup>b</sup>	0,348
TAK	2	41/295 (14)	11/147 (7)	1,86 [0,98; 3,51]	15 [8; 158]	I <sup>2</sup> = 31% <sup>b</sup>	
<b>Rodzaj interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego</b>							
PegIFNa2b	3	74/630 (12)	43/547 (8)	1,49 [1,03; 2,15]	26 [14; 234]	I <sup>2</sup> = 38% <sup>b</sup>	0,753
PegIFNa2a	1	18/134 (13)	7/67 (10)	1,29 [0,56; 2,93]	NS	ND	

a) Test heterogeniczności;  
b) p > 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności.

### 6.3.3. Przerwanie leczenia ogółem

#### Kumulacja jakościowa

We wszystkich badaniach zaobserwowano, iż terapia trójlekowa z wykorzystaniem boceprewiru w porównaniu z leczeniem podstawowym przyczynia się około 50% redukcji ryzyka przedwczesnego przerwania leczenia. W przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych w grupie boceprewiru leczenie przerwało od 44% do 48% mniej chorych niż w ramieniu otrzymującym terapię podstawową. Z kolei w populacji chorych po niepowodzeniu terapii względna redukcja ryzyka przerwania leczenia po włączeniu boceprewiru wynosiła średnio od 41% do 53% (Tabela 27).

**Tabela 27.**  
Ryzyko przerwania leczenia ogółem dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNT <sub>572 tyg.</sub> [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
	BOC	kontrola				
<b>Populacja nieleczona interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB24	27/103 (26)	52/104 (50)	0,52 [0,36; 0,76]	5 [3; 10]	W	[53]
PRB28	30/107 (28)	52/104 (50)	0,56 [0,39; 0,80]	5 [3; 11]	W	[53]
PR4/PRB44	27/103 (26)	52/104 (50)	0,52 [0,36; 0,76]	5 [3; 10]	W	38]
<b>Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB32+PR12	52/162 (32)	55/80 (69)	0,47 [0,36; 0,61]	3 [3; 5]	W	[61]
PR4/PRB44	55/134 (41)	47/67 (70)	0,59 [0,45; 0,76]	4 [3; 7]	W	[64]
	55/161 (34)	55/80 (69)	0,50 [0,38; 0,64]	3 [3; 5]		[61]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

### Kumulacja ilościowa wyników dla schematu PR4/PRB44

Skumulowane wyniki 3 badań dla schematu PR4/PRB44 wskazują na istotną statystycznie różnicę pomiędzy interwencjami (RR = 0,53 [0,45; 0,63]; Wykres 8). Analiza jednoznacznie wskazuje, iż w grupie boceprewiru ryzyko przerwania leczenia było niemal 50% niższe niż w przypadku pacjentów poddanych terapii standardowej.

Uzyskane wyniki były spójne pomiędzy podgrupami. Nie zależały ani od rodzaju stosowanego interferonu w ramach terapii podstawowej (wartość p dla interakcji 0,387), ani od wcześniejszego stosowania terapii interferonami (wartość p dla interakcji 0,861). (Tabela 30).

**Wykres 7.**  
Ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

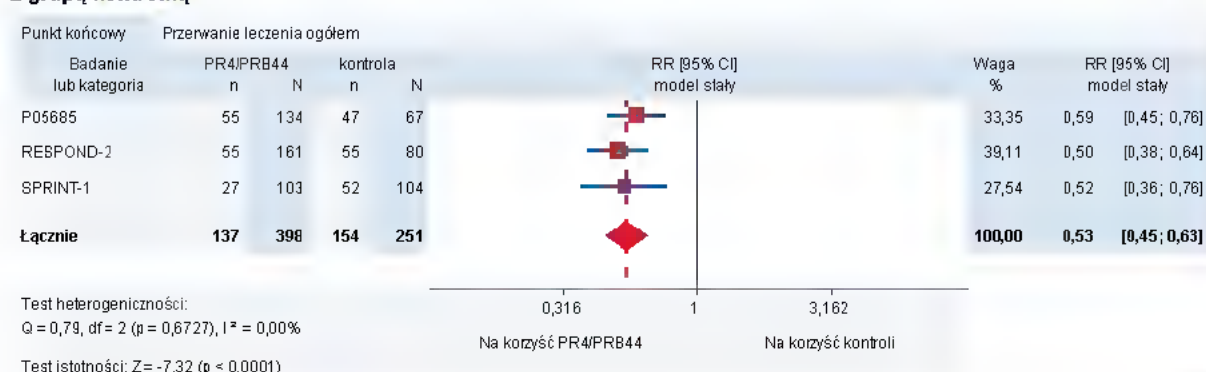


Tabela 28.

Wyniki analizy w warstwach dla przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNT <sub>72tyg.</sub> [95% CI]	TH <sup>a</sup>	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
<b>Wcześniejsze leczenie interferonami z powodu WZW-C</b>							
NIE	1	27/103 (26)	52/104 (50)	0,52 [0,36; 0,76]	5 [3; 10]	ND	0,861
TAK	2	110/295 (37)	5/147 (69)	0,54 [0,45; 0,65]	4 [3; 5]	I <sup>2</sup> = 0% <sup>b</sup>	
<b>Rodzaj interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego</b>							
PegIFNα2b	2	82/264 (31)	107/184 (58)	0,51 [0,41; 0,63]	4 [3; 5]	I <sup>2</sup> = 0% <sup>b</sup>	0,387
PegIFNα2a	1	55/134 (41)	47/67 (70)	0,59 [0,45; 0,76]	4 [3; 7]	ND	

a) Test heterogeniczności.

b) p > 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności.

### 6.3.4. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych

#### Kumulacja jakościowa

W subpopulacji nieleczonej uprzednio interferonami jedynie schemat PRB48, zakładający najdłuższe, 48-tygodniowe podawanie boceprewiru, przyczyniał się do istotnego statystycznie wzrostu ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, podczas gdy w przypadku pozostałych schematów, zawierających boceprewir, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic względem terapii podstawowej.

W subpopulacji obejmującej chorych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami odsetek osób przerywających badanie z powodu działań niepożądanych w przypadku schematu PR4/PRB44 wynosił około 15% (od 12% do 17%) i był prawie 2-krotnie wyższy niż w schemacie PR4/PRB32+PR12, zakładającym krótsze stosowanie boceprewiru. W porównaniu z terapią podstawową, oba schematy związane były ze wzrostem ryzyka działań niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia, przy czym w przypadku schematu PR4/PRB44 różnica była istotna statystycznie, natomiast dla schematu PR4/PRB32+PR12 wynik jest niejednoznaczny – nieistotny statystycznie dla parametru względnego (RR = 3,21 [0,74; 13,88]) oraz istotny dla parametru bezwzględnego (NNH = 18 [9; 830]).

Tabela 29.

Ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH <sub>572 tyg.</sub> [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
	BOC	kontrola				
<b>Populacja nieleczonej interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB24	15/103 (15)	8/104 (8)	1,89 [0,84; 4,27]	NS	Ś	[53]
PRB28	12/107 (11)	8/104 (8)	1,46 [0,62; 3,42]	NS	Ś	[53]

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH <sub>52 tyg.</sub> [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
	BOC	kontrola				
PR4/PRB24+PR20	45/368 (12)	57/363 (16)	0,78 [0,54; 1,12]	NS	Ś	[57]
PR4/PRB44	9/103 (9)	8/104 (8)	1,14 [0,46; 2,83]	NS	Ś	[38]
	60/366 (16)	57/363 (16)	1,04 [0,75; 1,46]	NS		[57]
PRB48	20/103 (19)	8/104 (8)	2,52 [1,16; 5,47]	8 [4; 39]	W	[53]
<b>Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB32+PR12	13/162 (8)	2/80 (3)	3,21 [0,74; 13,88]	18 [9; 830]	Ś	[61]
PR4/PRB44	23/134 (17)	3/67 (4)	3,83 [1,19; 12,31]	7 [4; 21]	W	[64]
	20/161 (12)	2/80 (3)	4,97 [1,19; 20,73]	10 [6; 26]		[61]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – Średni; N – niski; bN – bardzo niski.

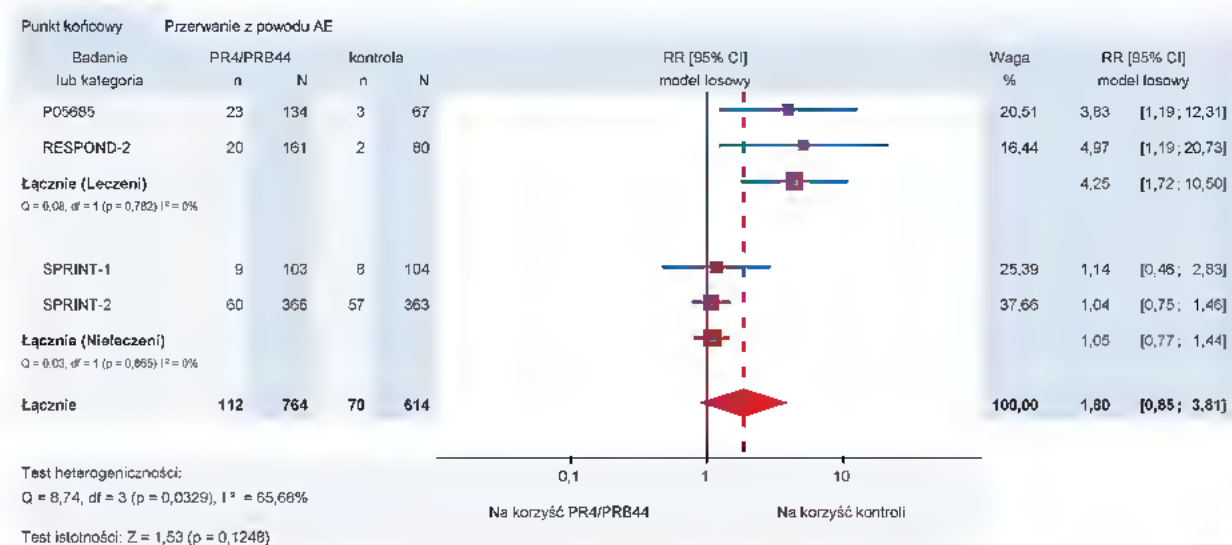
### Kumulacja ilościowa wyników dla schematu PR4/PRB44

Skumulowane wyniki 4 badań dla schematu PR4/PRB44 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (RR = 1,80 [0,85; 3,81]; Wykres 8), jednakże stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy badaniami, której przyczyną mogą być różnice w populacji odnośnie wcześniejszej terapii interferonami (wartość p dla interakcji 0,004), podczas gdy rodzaj interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego wydaje się mieć mniejszy wpływ na obserwowaną różnorodność (wartość p dla interakcji 0,152; Tabela 30).

W subpopulacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z powodu WZW-C dodanie boceprewiru do terapii podstawowej związane było z ponad 4-krotnym wzrostem ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, podczas gdy wśród pacjentów nieleczonych dotychczas interferonami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy boceprewirem a grupą kontrolną. Różnica w wielkości efektu zdrowotnego pomiędzy podgrupami różniącymi się wcześniejszą terapią była istotna statystycznie (p dla interakcji 0,004) i wynikała z faktu, że odsetek pacjentów przerywających terapię podstawową z powodu działań niepożądanych w subpopulacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii był niższy niż w subpopulacji dotychczas leczonej z powodu WZW-C (3% vs 14%; Tabela 30).

W analizie w warstwach nie wykazano, aby rodzaj stosowanego interferonu w ramach terapii podstawowej wpływał na różnice pomiędzy interwencjami pod względem ryzyka występowania działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Stwierdzona heterogeniczność w metaanalizie obejmującej 3 badania dla PegIFNα2b + RBV wynika z różnic pomiędzy populacjami włączonych badań odnośnie wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego, gdyż w dwóch badaniach uczestniczyli pacjenci nieleczeni interferonami, natomiast w jednym chorzy po niepowodzeniu tej terapii (Tabela 30).

**Wykres 8.**  
**Ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną**



**Tabela 30.**  
**Wyniki analizy w warstwach dla przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44**

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH <sub>72tyg.</sub> [95% CI]	TH <sup>a</sup>	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
<b>Wcześniejsze leczenie interferonami z powodu WZW-C</b>							
<b>NIE</b>	2	69/469 (15)	65/467 (14)	1,05 [0,77; 1,44]	NS	I <sup>2</sup> = 0% <sup>b</sup>	0,004
<b>TAK</b>	2	43/295 (15)	5/147 (3)	<b>4,25 [1,72; 10,50]</b>	9 [6; 16]	I <sup>2</sup> = 0% <sup>b</sup>	
<b>Rodzaj interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego</b>							
<b>PegIFNα2b</b>	3	89/630 (14)	67/547 (12)	1,41 [0,69; 2,87]	NS	I <sup>2</sup> = 56% <sup>b</sup>	0,152
<b>PegIFNα2a</b>	1	23/134 (17)	3/67 (4)	<b>3,83 [1,19; 12,31]</b>	7 [4; 21]	ND	

a) Test heterogeniczności.

b) p > 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności.

### 6.3.5. Modyfikacja dawki terapii z powodu działań niepożądanych

#### Kumulacja jakościowa

We wszystkich badaniach wykazano, że odsetek pacjentów wymagających modyfikacji dawki z powodu wystąpienia AE był wyższy w grupie leczonej boceprewirem niż w grupie kontrolnej (Tabela 31).

W subpopulacji obejmującej chorych dotychczas nieleczonych interferonami modyfikacja dawki leku z powodu działań niepożądanych konieczna była u 35% do 64% osób stosujących schemat z boceprewirem oraz u mniej niż 30% chorych (od 26% do 29%) otrzymujących terapię podstawową.

W subpopulacji obejmującej chorych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami odsetek osób, którym zmodyfikowano dawkę leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych, był najniższy dla schematu PR4/PRB32+PR12 i wynosił 29%, podczas gdy w przypadku schematu zakładającego dłuższe podawanie boceprewiru odsetek ten, w zależności od badania, wahał się od 33% do 43%. W porównaniu z terapią podstawową, oba schematy zawierające boceprewir związane były z istotnie statystycznie częstszą koniecznością zmiany dawki z powodu działań niepożądanych.

Tabela 31. Ryzyko modyfikacji dawki z powodu działań niepożądanych dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH <sub>1,572 tyg.</sub> [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
	BOC	kontrola				
<b>Populacja nieleczona interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB24	57/103 (55)	30/104 (29)	1,92 [1,35; 2,72]	3 [2; 7]	W	[53]
PRB28	56/107 (52)	30/104 (29)	1,81 [1,28; 2,58]	4 [2; 9]	W	[53]
PR4/PRB24+PR20	146/368 (40)	94/363 (26)	1,53 [1,24; 1,90]	7 [4; 14]	W	[57]
PR4/PRB44	66/103 (64)	30/104 (29)	2,22 [1,59; 3,10]	3 [3; 5]	W	[38]
	129/366 (35)	94/363 (26)	1,36 [1,09; 1,70]	11 [7; 38]		[57]
PRB48	58/103 (56)	30/104 (29)	1,95 [1,38; 2,76]	3 [2; 6]	W	[53]
<b>Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB32+PR12	47/162 (29)	11/80 (14)	2,11 [1,16; 3,84]	6 [3; 20]	W	[61]
PR4/PRB44	58/134 (43)	15/67 (22)	1,93 [1,19; 3,14]	5 [3; 13]	W	[64]
	53/161 (33)	11/80 (14)	2,39 [1,33; 4,33]	6 [4; 12]		[61]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

#### Kumulacja ilościowa wyników dla schematu PR4/PRB44

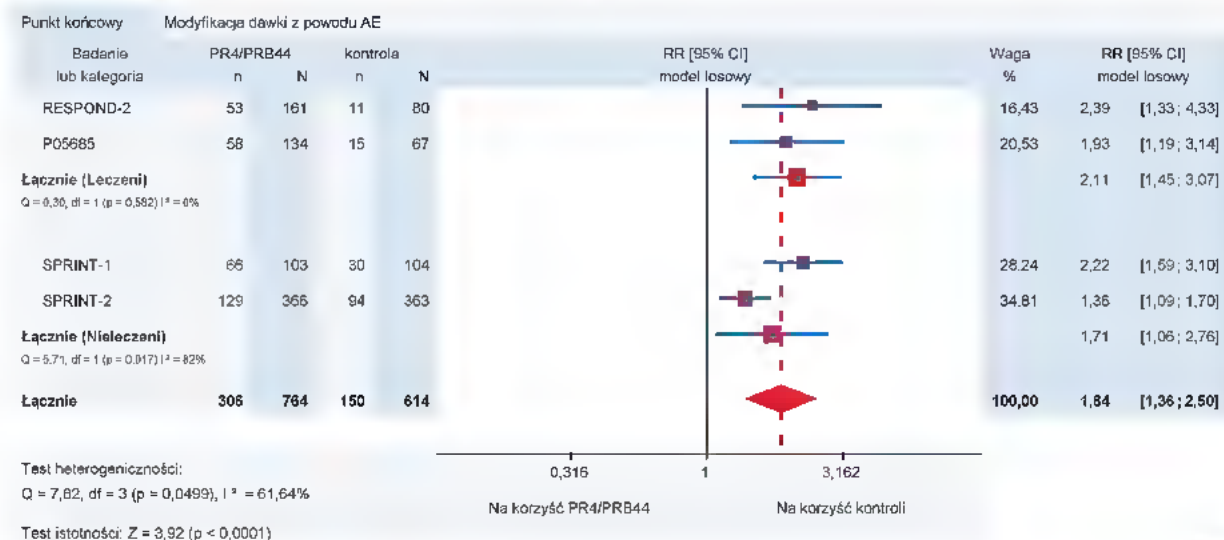
Kumulacja ilościowa 4 badań dla porównania schematu PR4/PRB44 z kontrolą wskazała, że boceprewir dodany do podstawowej terapii zwiększał ryzyko modyfikacji dawki z powodu AE (RR = 1,84 [1,36; 2,50]; Wykres 9). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność badań, której przyczyn nie udało się wyjaśnić. Stratyfikacje wyników ze względu na wcześniejsze leczenie lub jego brak oraz ze względu na rodzaj terapii podstawowej (PegIFNα2b lub PegIFNα2a) nie doprowadziły do znaczącej redukcji heterogeniczności (Tabela 32).

W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia dodanie boceprewiru do terapii podstawowej przyczyniło się do ponad 2-krotnego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do modyfikacji podawanej dawki leków (RR = 2,11 [1,45; 3,07]), bez istotnej statystycznie heterogeniczności badań. W populacji pacjentów dotychczas nieleczonych interferonami uzyskano niejednoznaczne wyniki. Dla parametrów względnych dodanie boceprewiru do terapii podstawowej wiązało się z ponad 70%-procentowym wzrostem ryzyka wystąpienia ocenianego zdarzenia (RR = 1,71 [1,06; 2,76]), natomiast dla parametrów bezwzględnych uzyskany rezultat był nieistotny statystycznie. Stwierdzono wysoki poziom heterogeniczności badań, którego nie udało się

wytłumaczyć. Analiza w warstwach ze względu na rodzaj stosowanego interferonu wykazała, iż boceprewir zwiększał ryzyko działań niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki zarówno w połączeniu z PegIFN $\alpha$ 2a, jak też z PegIFN $\alpha$ 2b, przy czym w tym drugim przypadku również zaobserwowano istotną statystycznie heterogeniczność wyników (Tabela 32).

**Wykres 9.**

**Ryzyko modyfikacji dawki z powodu działań niepożądanych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną**



**Tabela 32.**

**Wyniki analizy w warstwach dla modyfikacji dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44**

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH <sub>72tyg.</sub> [95% CI]	TH <sup>a</sup>	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
<b>Wcześniejsza terapia</b>							
NIE	2	195/469 (42)	124/467 (27)	1,71 [1,06; 2,76]	NS	I <sup>2</sup> = 83% <sup>b</sup>	0,498
TAK	2	111/295 (38)	26/147 (18)	2,11 [1,45; 3,07]	5 [3;8]	I <sup>2</sup> = 0% <sup>c</sup>	
<b>Rodzaj terapii podstawowej</b>							
PegIFN $\alpha$ 2b	3	248/630 (39)	135/547 (25)	1,85 [1,24; 2,74]	4 [2; 16]	I <sup>2</sup> = 73% <sup>b</sup>	0,894
PegIFN $\alpha$ 2a	1	58/134 (43)	15/67 (22)	1,93 [1,19; 3,14]	4 [2; 12]	ND	

a) Test heterogeniczności.

b) Wartość p < 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności;

c) p > 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności.

### 6.3.6. Zgon

#### Kumulacja jakościowa

W żadnym z badań, dla których dostępne były dane, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami leczenia zawierającymi boceprewir a grupą kontrolną w odniesieniu do wystąpienia zgonu (Tabela 33).



W populacji pacjentów dotychczas nieleczonych otrzymujących boceprewir obserwowano po jednym zgonie zarówno w przypadku schematu opartego na uzyskiwanych wynikach leczenia, jak i zakładającego przyjmowanie boceprewiru przez 44 tygodnie. W grupie kontrolnej zmarło natomiast 4 pacjentów. W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami w grupie boceprewiru zaobserwowano od 0 do 2 zgonów, w zależności od stosowanego schematu leczenia. W grupach kontrolnych zgonów nie obserwowano, przy czym liczebność grup kontrolnych była niższa niż grup stosujących boceprewir (Tabela 33).

Tabela 33.  
Ryzyko zgonu dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z podziałem na schematy terapeutyczne

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH <sub>72 tyg.</sub> [95% CI]	G <sup>a</sup>	Ref.
	BOC	kontrola				
<b>Populacja nieleczona interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB24+PR20	1/368 (<1)	4/363 (1)	0,25 [0,03; 2,20]	NS	Ś	[57]
PR4/PRB44	1/366 (<1)	4/363 (1)	0,25 [0,03; 2,21]	NS	Ś	[57]
<b>Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW-C</b>						
PR4/PRB32+PR12	1/162 (1)	0/80 (0)	1,49 [0,06; 36,19]	NS	Ś	[61]
PR4/PRB44	2/134 (1)	0/67 (0)	2,52 [0,12; 51,73]	NS	Ś	[64]
	0/161 (0)	0/80 (0)	0,50 [0,01; 24,97]	NS		[61]

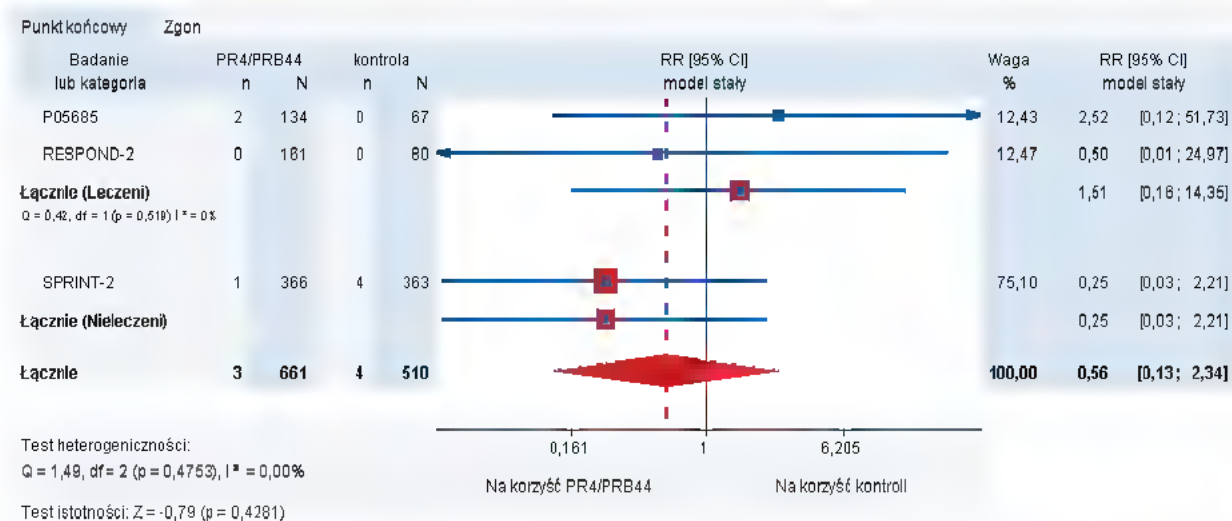
a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

### Kumulacja ilościowa wyników dla schematu PR4/PRB44

Metaanaliza wyników trzech badań dla porównania schematu terapeutycznego PR4/PRB44 z grupą kontrolną nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 0,56 [0,13; 2,34]; Wykres 10). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności badań w przeprowadzonej metaanalizie.

Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą leczoną boceprewirem a grupą kontrolną zarówno w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych przeciw WZW-C, jak również w grupie chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Dodatkowo nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami różniącymi się wcześniejszą terapią o czym świadczy wartość dla interakcji wynosząca 0,261 (Wykres 10, Tabela 34). Analiza w warstwach ze względu na stosowany interferon również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno dla PegIFNα2a oraz PegIFNα2b. Nie wykazano wpływu stosowanego w ramach terapii podstawowej interferonu na ryzyko zgonu, o czym świadczy wartość p dla interakcji 0,229 (Tabela 34).

**Wykres 10.**  
Ryzyko zgonu dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



**Tabela 34.**  
Wyniki analizy w warstwach dla zgonu w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH <sub>72tyg.</sub> [95% CI]	TH <sup>a</sup>	p dla interakcji
		BOC	kontrola				
<b>Wcześniejsza terapia</b>							
NIE	1	1/366 (<1)	4/363 (1)	0,25 [0,03; 2,21]	NS	ND	0,261
TAK	2	2/295 (1)	0/147 (0)	1,51 [0,16; 14,35]	NS	I <sup>2</sup> = 0% <sup>b</sup>	
<b>Rodzaj terapii podstawowej</b>							
PegIFNα2b	2	1/527 (<1)	4/443 (1)	0,28 [0,04; 1,90]	NS	I <sup>2</sup> = 0% <sup>b</sup>	0,229
PegIFNα2a	1	2/134 (0)	0/67 (0)	2,52 [0,12; 51,73]	NS	ND	

a) Test heterogeniczności;  
b) p > 0,1 w teście Cochrane Q dla heterogeniczności.

### 6.3.7. Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia

#### Kumulacja jakościowa

We wszystkich badaniach, dla których dostępne były dane, wykazano, że odsetek pacjentów, u których zdiagnozowano anemię, był wyższy w grupie leczonej boceprewirem niż w grupie kontrolnej, przy czym ryzyko wystąpienia ciężkiej anemii (hemoglobina <8,5 g/dl) było podwyższone jedynie u pacjentów leczonych schematem PR4/PRB44. Dla pozostałych schematów zaobserwowano jedynie niedobory o umiarkowanym nasileniu (8,5-10 g/dl). W większości prac pacjenci leczeni boceprewirem częściej doświadczali neutropenii niż osoby leczone terapią podstawową, przy czym redukcję poziomu neutrofilii o ciężkim nasileniu (<500/mm<sup>3</sup>) obserwowano dla schematu PR4/PRB44 oraz PRB28. W jednym z badań odsetek pacjentów, u których zdiagnozowano leukopenię, był wyższy w grupie leczonej boceprewirem (schemat PR4/PRB44) niż w grupie kontrolnej. W żadnym z badań

włączonych do analizy terapia zawierająca boceprewir nie zwiększała ryzyka trombocytopenii (Tabela 35).

Spośród niehematologicznych działań niepożądanych u pacjentów leczonych boceprewirem (niezależnie od rodzaju schematu) znamienne statystycznie częściej raportowano zaburzenia smaku. Podobną zależność raportowano w większości badań odnośnie ryzyka występowania wymiotów. W pojedynczych badaniach w grupie boceprewiru obserwowano ponadto wzrost ryzyka biegunki, dreszczy, suchej skóry, duszności, suchości w ustach. Wzrost ryzyka wystąpienia wysypki i bólu mięśni był raportowany przez autorów dwóch prac. W jednym z badań mniej pacjentów leczonych boceprewirem według schematu PR4/PRB24+PR20 doświadczało nadmiernego łysienia w porównaniu z grupą kontrolną, z kolei w innym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni schematem PR4/PRB44 zaobserwowano zależność odwrotną. W większości prac odsetek pacjentów z kaszlem był porównywalny, jedynie w przypadku pacjentów leczonych schematem PR4/PRB24+PR20 był niższy niż w grupie kontrolnej. (Tabela 36).

Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających pozostałych działań niepożądanych, dla których szczegółowe wyniki zaprezentowano w Aneksie (Tabela 46).

### Kumulacja ilościowa

Kumulacja ilościowa wyników badań dla schematu terapeutycznego PR4/PRB44 wykazała, że boceprewir dodany do terapii podstawowej w sposób istotny statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną zwiększał ryzyko wystąpienia:

- anemii (RR = 1,71 [1,48; 1,98]; NNH72 tyg. = 4 [3;6])
- neutropenii (RR = 1,66 [1,03; 2,65]; NNH72 tyg. = 8 [4; 57]),
- trombocytopenii z poziomem płytek krwi od 25 do 50 tys./mm<sup>3</sup> (RR = 2,98 [1,15; 7,76]; NNH72 tyg. = 42 [23; 247]),
- leukopenii (RR = 2,47 [1,10; 5,58], NNH72 tyg = 15 [8; 61]),
- suchej skóry (RR = 1,32 [1,05; 1,67], NNH72 tyg = 19 [10; 98]),
- duszności (RR = 1,31 [1,05; 1,63] NNH72 tyg = 19 [10; 100]),
- biegunki (RR = 1,39 [1,13; 1,70]; NNH72 tyg. = 13 [8; 34]) oraz
- zaburzeń smaku (RR = 2,70 [2,19; 3,33]; NNH72 tyg. = 3 [3; 4]).

Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających pozostałych działań niepożądanych. Szczegółowe wyniki metaanaliz w postaci wykresów leśnych (ang. forest plot) dla schematu PR4/PRB44 przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.7.2).

Istotną statystycznie heterogeniczność badań stwierdzono w przypadku kumulacji wyników dotyczących neutropenii (Wykres 17), bólu mięśni (Wykres 28), uczucia zmęczenia (Wykres 36), wysypki (Wykres 34) oraz wymiotów (Wykres 40). Wysoki poziom heterogeniczności zaobserwowano

również w metaanalizie badań dla bólu głowy, obniżenia hemoglobiny < 8,5 g/dl oraz leukopenii (Wykres 21, Wykres 13, Wykres 18).

W jednym przypadku (wysypka) zaobserwowana różnorodność wynika najpewniej z różnic pomiędzy populacjami odnośnie wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego, gdyż ryzyko względne związane z dodaniem boceprewiru do terapii podstawowej było wyższe w subpopulacji po niepowodzeniu terapii interferonami niż w podgrupie nieleczonych interferonami. Wynikało to z faktu, że wśród pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonami ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z terapią podstawową było niższe niż u pacjentów nieleczonych dotychczas przeciwwirusowo.

W pozostałych przypadkach nie udało się w sposób jednoznaczny wyjaśnić przyczyn heterogeniczności.

Tabela 35. Ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną

Schemat leczenia	Wcześniejsze leczenie IFN	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH <sub>1,572 tyg.</sub> [95% CI]	GR <sup>a</sup>
		BOC	kontrola			
<b>Anemia</b>						
PRB28	Nie	60/107 (56)	35/104 (34)	1,67 [1,21; 2,29]	4 [2; 10]	W
PRB48	Nie	54/103 (52)	35/104 (34)	1,56 [1,12; 2,16]	5 [3; 18]	W
PR4/PRB24	Nie	55/103 (53)	35/104 (34)	1,59 [1,15; 2,20]	5 [3; 15]	W
PR4/PRB44	Nie	58/103 (56)	35/104 (34)	1,67 [1,22; 2,30]	4 [2; 10]	W
	Nie	179/366 (49)	107/363 (29)	1,66 [1,37; 2,01]	5 [3; 8]	
	Tak	67/134 (50)	22/67 (33)	1,52 [1,04; 2,23]	5 [3; 32]	
	Tak	74/161 (46)	16/80 (20)	2,30 [1,44; 3,67]	3 [2; 6]	
PR4/PRB24+PR20	Nie	182/368 (49)	107/363 (29)	1,68 [1,39; 2,03]	5 [3; 7]	W
PR4/PRB32+PR12	Tak	70/162 (43)	16/80 (20)	2,16 [1,35; 3,47]	4 [2; 8]	W
<b>Hemoglobina &lt;8,5 g/dl</b>						
PRB28	Nie	5/107 (5)	0/104 (0)	10,69 [0,60; 191,00]	21 [11; 355]	Ś
PRB48	Nie	3/103 (3)	0/104 (0)	7,07 [0,37; 135,13]	NS	Ś
PR4/PRB24	Nie	1/103 (1)	0/104 (0)	3,03 [0,12; 73,50]	NS	Ś
PR4/PRB44	Nie	5/103 (5)	0/104 (0)	11,11 [0,62; 198,30]	20 [10; 280]	W
	Nie	33/366 (9)	15/363 (4)	2,18 [1,21; 3,95]	20 [11; 76]	
	Tak	23/161 (14)	1/80 (1)	11,43 [1,57; 83,11]	7 [5; 14]	
PR4/PRB24+PR20	Nie	18/368 (5)	15/363 (4)	1,18 [0,61; 2,31]	NS	Ś
PR4/PRB32+PR12	Tak	8/162 (5)	1/80 (1)	3,95 [0,50; 31,04]	NS	Ś
<b>Hemoglobina 8,5-10 g/dl</b>						
PRB28	Nie	52/107 (49)	25/104 (24)	2,02 [1,36; 3,00]	4 [2; 8]	W
PRB48	Nie	45/103 (44)	25/104 (24)	1,82 [1,21; 2,73]	5 [3; 14]	W

Schemat leczenia	Wcześniejsze leczenie IFN	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH <sub>≤72 tyg.</sub> [95% CI]	GR <sup>a</sup>
		BOC	kontrola			
PR4/PRB24	Nie	50/103 (49)	25/104 (24)	<b>2,02 [1,36; 3,00]</b>	4 [2; 8]	W
	Nie	43/103 (42)	25/104 (24)	<b>1,74 [1,15; 2,62]</b>	5 [3; 19]	
PR4/PRB44	Nie	150/366 (41)	94/363 (26)	<b>1,58 [1,28; 1,96]</b>	6 [4; 12]	W
	Tak	56/161 (35)	19/80 (24)	1,46 [0,94; 2,29]	NS	
PR4/PRB24+PR20	Nie	166/368 (45)	94/363 (26)	<b>1,74 [1,42; 2,14]</b>	5 [3; 8]	W
PR4/PRB32+PR12	Tak	70/162 (43)	19/80 (24)	1,82 [0,49; 1,33]	5 [3; 13]	Ś
<b>Leukopenia</b>						
PRB28	Nie	7/107 (7)	6/104 (6)	1,13 [0,39; 3,26]	NS	Ś
PRB48	Nie	5/103 (5)	6/104 (6)	0,84 [0,27; 2,67]	NS	Ś
PR4/PRB24	Nie	5/103 (5)	6/104 (6)	0,84 [0,27; 2,67]	NS	Ś
PR4/PRB44	Tak	20/134 (15)	2/67 (3)	<b>5,00 [1,20; 20,76]</b>	8 [5; 21]	W
	Nie	8/103 (8)	6/104 (6)	1,35 [0,48; 3,74]	NS	Ś
<b>Neutropenia</b>						
PRB28	Nie	25/107 (23)	12/104 (11)	<b>2,02 [1,08; 3,81]</b>	8 [4; 57]	W
PRB48	Nie	26/103 (25)	12/104 (11)	<b>2,19 [1,17; 4,10]</b>	7 [4; 30]	W
PR4/PRB24	Nie	17/103 (16)	12/104 (11)	1,43 [0,72; 2,84]	NS	Ś
PR4/PRB44	Nie	31/103 (30)	12/104 (12)	<b>2,61 [1,42; 4,79]</b>	5 [3; 12]	
	Nie	93/366 (25)	77/363 (21)	1,20 [0,92; 1,56]	NS	Ś
	Tak	42/134 (31)	12/67 (18)	1,75 [0,99; 3,10]	7 [3; 74]	
PR4/PRB24+PR20	Nie	92/368 (25)	77/363 (21)	1,18 [0,90; 1,54]	NS	Ś
<b>Liczba neutrofilii 500-750/mm<sup>3</sup></b>						
PRB28	Nie	22/107 (21)	15/104 (14)	1,43 [0,78; 2,59]	NS	Ś
PRB48	Nie	33/103 (32)	15/104 (14)	<b>2,22 [1,29; 3,84]</b>	5 [3; 15]	W
PR4/PRB24	Nie	13/103 (13)	15/104 (14)	0,88 [0,44; 1,75]	NS	Ś
PR4/PRB44	Nie	22/103 (21)	15/104 (14)	1,48 [0,82; 2,69]	NS	
	Nie	90/366 (25)	50/363 (14)	<b>1,79 [1,30; 2,44]</b>	9 [6; 19]	
	Tak	38/134 (28)	12/67 (18)	1,58 [0,89; 2,82]	NS	W
	Tak	32/161 (20)	7/80 (9)	<b>2,27 [1,05; 4,92]</b>	8 [5; 41]	
PR4/PRB24+PR20	Nie	87/368 (24)	50/363 (14)	<b>1,72 [1,25; 2,35]</b>	10 [6; 23]	W
PR4/PRB32+PR12	Tak	30/162 (18)	7/80 (9)	2,12 [0,97; 4,61]	10 [5; 86]	Ś
<b>Liczba neutrofilii &lt;500/mm<sup>3</sup></b>						
PRB28	Nie	14/107 (13)	3/104 (3)	<b>4,54 [1,34; 15,32]</b>	9 [5; 32]	W
PRB48	Nie	5/103 (5)	3/104 (3)	1,68 [0,41; 6,86]	NS	Ś
PR4/PRB24	Nie	8/103 (8)	3/104 (3)	2,69 [0,73; 9,87]	NS	Ś
PR4/PRB44	Nie	15/103 (15)	3/104 (3)	<b>5,05 [1,51; 16,92]</b>	8 [5; 24]	W

Schemat leczenia	Wcześniejsze leczenie IFN	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH <sub>s72 tyg.</sub> [95% CI]	GR <sup>a</sup>
		BOC	kontrola			
	Nie	29/366 (8)	16/363 (4)	1,80 [0,99; 3,25]	28 [14; 2862]	
	Tak	19/134 (14)	2/67 (3)	<b>4,75 [1,14; 19,79]</b>	8 [5; 24]	
	Tak	11/161 (7)	3/80 (4)	1,82 [0,52; 6,35]	NS	
<b>PR4/PRB24+PR20</b>	Nie	21/368 (6)	16/363 (5)	1,29 [0,69; 2,44]	NS	Ś
<b>PR4/PRB32+PR12</b>	Tak	10/162 (6)	3/80 (4)	1,65 [0,47; 5,82]	NS	Ś
<b>Liczba płytek krwi &lt;50 000/mm<sup>3</sup></b>						
<b>PRB28</b>	Nie	4/107 (4)	0/104 (0)	8,75 [0,48; 160,52]	NS	Ś
<b>PRB48</b>	Nie	1/103 (1)	0/104 (0)	3,03 [0,12; 73,50]	NS	Ś
<b>PR4/PRB24</b>	Nie	2/103 (2)	0/104 (0)	5,05 [0,25; 103,88]	NS	Ś
<b>PR4/PRB44</b>	Nie	4/103 (3)	0/104 (0)	9,09 [0,50; 166,66]	NS	W
	Nie	14/366 (4)	5/363 (1)	2,78 [1,01; 7,63]	NS	
<b>PR4/PRB24+PR20</b>	Nie	12/368 (3)	5/363 (1)	2,37 [0,84; 6,65]	NS	Ś

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski.

Tabela 36.

Ryzyko wystąpienia wybranych niehematologicznych działań niepożądanych dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z podziałem na rodzaj zdarzenia

Schemat leczenia	Wcześniejsze leczenie IFN	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH <sub>s72 tyg.</sub> [95% CI]	Ga
		BOC	kontrola			
<b>Biegunka</b>						
<b>PRB28</b>	Nie	28/107 (26)	23/104 (22)	1,18 [0,73; 1,91]	NS	Ś
<b>PRB48</b>	Nie	25/103 (24)	23/104 (22)	1,10 [0,67; 1,80]	NS	Ś
<b>PR4/PRB24</b>	Nie	27/103 (26)	23/104 (22)	1,19 [0,73; 1,92]	NS	Ś
<b>PR4/PRB44</b>	Nie	29/103 (28)	23/104 (22)	1,27 [0,79; 2,05]	NS	W
	Nie	100/366 (27)	79/363 (22)	<b>1,26 [0,97; 1,62]</b>	NS	
	Tak	30/134 (22)	5/67 (7)	<b>3,00 [1,22; 7,38]</b>	6 [4; 18]	
	Tak	37/161 (23)	12/80 (15)	1,53 [0,85; 2,77]	NS	
<b>PR4/PRB24+PR20</b>	Nie	80/368 (22)	79/363 (22)	1,00 [0,76; 1,32]	NS	Ś
<b>PR4/PRB32+PR12</b>	Tak	37/162 (23)	12/80 (15)	1,52 [0,84; 2,76]	NS	Ś
<b>Ból mięśni</b>						
<b>PRB28</b>	Nie	31/107 (29)	17/104 (16)	<b>1,77 [1,05; 3,00]</b>	7 [4; 67]	W
<b>PRB48</b>	Nie	21/103 (20)	17/104 (16)	1,25 [0,70; 2,22]	NS	Ś
<b>PR4/PRB24</b>	Nie	20/103 (19)	17/104 (16)	1,19 [0,66; 2,14]	NS	Ś
<b>PR4/PRB44</b>	Tak	25/134 (19)	5/67 (7)	<b>2,50 [1,002; 6,24]</b>	8 [4; 48]	W
	Tak	34/161 (21)	19/80 (24)	0,89 [0,54; 1,46]	NS	Ś
	Nie	27/103 (26)	17/104 (16)	1,60 [0,93; 2,76]	NS	S

Schemat leczenia	Wcześniejsze leczenie IFN	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH <sub>s72 tyg.</sub> [95% CI]	Ga
		BOC	kontrola			
	Nie	92/366 (25)	94/363 (26)	0,97 [0,76; 1,24]	NS	S
PR4/PRB24+PR20	Nie	78/368 (21)	94/363 (26)	0,82 [0,63; 1,06]	NS	Ś
PR4/PRB32+PR12	Tak	45/162 (28)	19/80 (24)	1,17 [0,73; 1,86]	NS	Ś
<b>Dreszcze</b>						
PRB28	Nie	31/107 (29)	35/104 (34)	0,86 [0,58; 1,29]	NS	Ś
PRB48	Nie	33/103 (32)	35/104 (34)	0,95 [0,64; 1,41]	NS	Ś
PR4/PRB24	Nie	31/103 (30)	35/104 (34)	0,89 [0,60; 1,33]	NS	Ś
PR4/PRB44	Nie	35/103 (34)	35/104 (34)	1,01 [0,69; 1,48]	NS	Ś
	Nie	121/366 (33)	102/363 (28)	1,18 [0,94; 1,47]	NS	
	Tak	14/134 (10)	8/67 (12)	0,88 [0,39; 1,98]	NS	
	Tak	49/161 (30)	24/80 (30)	1,01 [0,67; 1,53]	NS	
PR4/PRB24+PR20	Nie	134/368 (36)	102/363 (28)	<b>1,30 [1,05; 1,60]</b>	12 [6; 63]	W
PR4/PRB32+PR12	Tak	56/162 (35)	24/80 (30)	1,15 [0,78; 1,71]	NS	Ś
<b>Duszność</b>						
PRB28	Nie	18/107 (17)	15/104 (14)	1,17 [0,62; 2,19]	NS	Ś
PR4/PRB24	Nie	12/103 (12)	15/104 (14)	0,81 [0,40; 1,64]	NS	Ś
PR4/PRB44	Tak	26/134 (19)	16/67 (24)	0,81 [0,47; 1,41]	NS	Ś
	Tak	40/161 (25)	13/80 (16)	1,53 [0,87; 2,69]	NS	Ś
	Nie	20/103 (19)	15/104 (14)	1,35 [0,73; 2,48]	NS	Ś
	Nie	84/366 (23)	59/363 (16)	<b>1,41 [1,05; 1,91]</b>	14 [8; 104]	W
PR4/PRB24+PR20	Nie	68/368 (18)	59/363 (16)	1,14 [0,83; 1,56]	NS	Ś
PR4/PRB32+PR12	Tak	29/162 (18)	13/80 (16)	1,10 [0,61; 2,00]	NS	Ś
<b>Kaszel</b>						
PRB28	Nie	18/107 (17)	20/104 (19)	0,87 [0,49; 1,56]	NS	Ś
PRB48	Nie	17/103 (17)	20/104 (19)	0,86 [0,48; 1,54]	NS	Ś
PR4/PRB24	Nie	22/103 (21)	20/104 (19)	1,11 [0,65; 1,91]	NS	Ś
PR4/PRB44	Tak	22/134 (16)	13/67 (19)	0,85 [0,46; 1,57]	NS	Ś
	Tak	36/161 (22)	12/80 (15)	1,49 [0,82; 2,70]	NS	S
	Nie	19/103 (18)	20/104 (19)	0,96 [0,54; 1,69]	NS	Ś
	Nie	74/366 (20)	76/363 (21)	0,97 [0,73; 1,28]	NS	Ś
PR4/PRB24+PR20	Nie	56/368 (15)	76/363 (21)	<b>0,73 [0,53; 0,99]</b>	18 [9; 655] (NNT)	W
PR4/PRB32+PR12	Tak	27/162 (17)	12/80 (15)	1,11 [0,59; 2,08]	NS	Ś
<b>Łysienie</b>						
PRB28	Nie	36/107 (34)	27/104 (26)	1,30 [0,85; 1,97]	NS	Ś
PRB48	Nie	30/103 (29)	27/104 (26)	1,12 [0,72; 1,75]	NS	Ś

Schemat leczenia	Wcześniejsze leczenie IFN	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH <sub>572 tyg.</sub> [95% CI]	Ga
		BOC	kontrola			
PR4/PRB24	Nie	30/103 (29)	27/104 (26)	1,12 [0,72; 1,75]	NS	Ś
PR4/PRB44	Nie	35/103 (34)	27/104 (26)	1,31 [0,86; 2,00]	NS	Ś
	Nie	104/366 (28)	99/363 (27)	1,04 [0,82; 1,32]	NS	
	Tak	22/134 (16)	5/67 (7)	<b>2,20 [0,87; 5,55]</b>	11 [5; 1412]	
	Tak	29/161 (18)	13/80 (16)	1,11 [0,61; 2,01]	NS	
	Tak	29/161 (18)	13/80 (16)	1,11 [0,61; 2,01]	NS	
PR4/PRB24+PR20	Nie	75/368 (20)	99/363 (27)	<b>0,75 [0,57; 0,97]</b>	15 [8; 137] (NNT)	W
PR4/PRB32+PR12	Nie	42/162 (26)	13/80 (16)	1,60 [0,91; 2,80]	NS	Ś
<b>Sucha skóra</b>						
PRB28	Nie	12/107 (11)	17/104 (16)	0,69 [0,34; 1,37]	NS	Ś
PRB48	Nie	22/103 (21)	17/104 (16)	1,31 [0,74; 2,31]	NS	Ś
PR4/PRB24	Nie	9/103 (9)	17/104 (16)	0,53 [0,25; 1,14]	NS	Ś
PR4/PRB44	Nie	86/366 (23)	66/363 (18)	1,29 [0,97; 1,72]	NS	Ś
	Nie	17/103 (17)	17/104 (16)	1,01 [0,55; 1,87]	NS	
	Tak	20/134 (15)	11/67 (16)	0,91 [0,46; 1,79]	NS	
	Tak	36/161 (22)	6/80 (8)	<b>2,98 [1,31; 6,78]</b>	6 [4; 16]	
	Tak	36/161 (22)	6/80 (8)	<b>2,98 [1,31; 6,78]</b>	6 [4; 16]	
PR4/PRB24+PR20	Nie	67/368 (18)	66/363 (18)	1,00 [0,74; 1,36]	NS	Ś
PR4/PRB32+PR12	Tak	34/162 (21)	6/80 (7)	<b>2,80 [1,23; 6,39]</b>	7 [4; 20]	W
<b>Suchość w ustach</b>						
PRB28	Nie	14/107 (13)	5/104 (5)	<b>2,72 [1,02; 7,29]</b>	12 [6; 147]	W
PRB48	Nie	12/103 (12)	5/104 (5)	2,42 [0,89; 6,63]	NS	Ś
PR4/PRB24	Nie	8/103 (8)	5/104 (5)	1,62 [0,55; 4,77]	NS	Ś
PR4/PRB44	Tak	7/134 (5)	2/67 (3)	1,75 [0,37; 8,19]	NS	Ś
	Tak	26/161 (16)	7/80 (9)	1,85 [0,84; 4,07]	NS	Ś
	Nie	10/103 (10)	5/104 (5)	2,02 [0,71; 5,70]	NS	Ś
	Nie	43/366 (12)	40/363 (11)	1,07 [0,71; 1,60]	NS	Ś
	Nie	43/366 (12)	40/363 (11)	1,07 [0,71; 1,60]	NS	Ś
PR4/PRB24+PR20	Nie	39/368 (11)	40/363 (11)	0,96 [0,63; 1,46]	NS	Ś
PR4/PRB32+PR12	Tak	20/162 (12)	7/80 (9)	1,41 [0,62; 3,20]	NS	Ś
<b>Wysypka</b>						
PRB28	Nie	3/107 (3)	6/104 (6)	0,49 [0,12; 1,89]	NS	Ś
PRB48	Nie	9/103 (9)	6/104 (6)	1,51 [0,56; 4,10]	NS	Ś
PR4/PRB24	Nie	6/103 (6)	6/104 (6)	1,01 [0,34; 3,03]	NS	Ś
PR4/PRB44	Nie	88/366 (24)	83/363 (23)	1,05 [0,81; 1,37]	NS	S
	Nie	9/103 (9)	6/104 (6)	1,51 [0,56; 4,10]	NS	
	Tak	30/134 (22)	5/67 (7)	<b>3,00 [1,22; 7,38]</b>	6 [4; 18]	
	Tak	22/161 (14)	4/80 (5)	2,73 [0,97; 7,66]	11 [6; 65]	
	Tak	22/161 (14)	4/80 (5)	2,73 [0,97; 7,66]	11 [6; 65]	



Schemat leczenia	Wcześniejsze leczenie IFN	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH <sub>572 tyg.</sub> [95% CI]	Ga
		BOC	kontrola			
PR4/PRB24+PR20	Nie	93/368 (25)	83/363 (23)	1,11 [0,85; 1,43]	NS	Ś
PR4/PRB32+PR12	Tak	27/162 (17)	4/80 (5)	3,33 [1,21; 9,20]	8 [5; 23]	W
<b>Wymioty</b>						
PRB28	Nie	24/107 (22)	5/104 (5)	4,67 [1,85; 11,76]	5 [3; 11]	W
PRB48	Nie	25/103 (24)	5/104 (5)	5,05 [2,01; 12,68]	5 [3; 9]	W
PR4/PRB24	Nie	15/103 (15)	5/104 (5)	3,03 [1,14; 8,03]	10 [5; 55]	W
PR4/PRB44	Nie	17/103 (17)	5/104 (5)	3,43 [1,32; 8,96]	8 [5; 29]	N
	Nie	72/366 (20)	57/363 (16)	1,25 [0,91; 1,72]	NS	
	Tak	13/134 (10)	0/67 (0)	13,60 [0,82; 225,35]	10 [6; 23]	W
PR4/PRB24+PR20	Nie	75/368 (20)	57/363 (16)	1,30 [0,95; 1,77]	NS	Ś
<b>Zaburzenia smaku</b>						
PRB28	Nie	23/107 (21)	9/104 (9)	2,48 [1,21; 5,11]	7 [4; 29]	W
PRB48	Nie	33/103 (32)	9/104 (9)	3,70 [1,87; 7,34]	4 [2; 7]	W
PR4/PRB24	Nie	27/103 (26)	9/104 (9)	3,03 [1,50; 6,12]	5 [3; 13]	W
PR4/PRB44	Nie	28/103 (27)	9/104 (9)	3,14 [1,56; 6,32]	5 [3; 11]	W
	Nie	156/366 (43)	64/363 (18)	2,42 [1,88; 3,11]	4 [3; 5]	
	Tak	52/134 (39)	10/67 (15)	2,60 [1,41; 4,78]	4 [2; 8]	
	Tak	72/161 (45)	9/80 (11)	2,42 [1,88; 3,11]	4 [3; 5]	
PR4/PRB24+PR20	Nie	137/368 (37)	64/363 (18)	2,11 [1,63; 2,74]	5 [3; 7]	W
PR4/PRB32+PR12	Tak	69/162 (43)	9/80 (11)	3,79 [1,99; 7,19]	3 [2; 4]	W

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski.

## 7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania boceprewiru skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne przeprowadzono przeszukanie następujących stron internetowych:

- EMA,
- Med-Watch (FDA),
- MHRA (Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych),
- URPL.

W toku przeszukania strony internetowej URPL nie zidentyfikowano żadnych alertów bezpieczeństwa dotyczących stosowania boceprewiru.

Na stronie FDA odnaleziono informacje o zmianach w ulotce boceprewiru (Victrelis®). Zmiany te zostały zatwierdzone przez *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER). [71] W kwietniu 2012 roku do ulotki dodano informację, która dotyczyła stosowania boceprewiru jednocześnie z lekami antyretrowirusowymi Atazanawir, Darunawir oraz Lopinawir. Zmiana z lipca 2012 roku dotyczyła możliwych interakcji boceprewiru z innymi lekami. Jednoczesne stosowanie boceprewiru z cyklosporyną lub takrolimusem wymaga odpowiedniego dostosowania dawki, monitorowania stężenia cyklosporyny lub takrolimusu we krwi, częstego sprawdzania funkcjonowania nerek i monitorowania występowania działań niepożądanych. U pacjentów występuje zwiększenie ekspozycji ustrojowej na atorwastatynę lub prawastatynę w przypadku podawania jednocześnie z boceprewirem. W przypadku stosowania boceprewiru jednocześnie z escytalopramem stopień ekspozycji ustrojowej na escytalopram zmniejsza się nieznacznie. Na stronie FDA odnaleziono również informację dotyczącą możliwych interakcji pomiędzy boceprewirem oraz inhibitorami proteazy HIV (Atazanawir, Darunawir, Lopynawir/Rytonawir). Badania interakcji wykazały, że jednoczesne stosowanie boceprewiru z wymienionymi inhibitorami proteazy HIV zmniejszają ekspozycję na te leki, co może prowadzić do zmniejszenia ich skuteczności. [72][73]

W listopadzie 2012 roku do ulotki boceprewiru dodano informację o przeciwwskazaniach do stosowania u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na boceprewir. U osób tych trójlekowa terapia skojarzona boceprewirem, PegIFN $\alpha$  i RBV może prowadzić do poważnych, ostrych reakcji nadwrażliwości (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy).[74] W lutym 2013 roku do ulotki dodano kolejne informacje dotyczące ostrzeżeń i środków ostrożności. W terapii z zastosowaniem boceprewiru wraz z peginterferonem alfa i rybawiryną, w przypadku wystąpienia u pacjenta neutropenii, należy przerwać leczenie boceprewirem wraz z zaprzestaniem używania PegIFN $\alpha$  i RBV. W leczeniu anemii należy zakończyć stosowanie boceprewiru i PegIFN $\alpha$ , jeśli przerwano leczenie RBV. Ponadto przed rozpoczęciem terapii boceprewirem, PegIFN $\alpha$  i RBV należy wykonywać

u wszystkich pacjentów pełną morfologię krwi (wraz z rozmazem). Kolejne ostrzeżenie dotyczy pacjentek i partnerek pacjentów w kontekście toksyczności terapii na zarodki i płód. Rybawiryne może powodować wady wrodzone, a nawet śmierć płodu, dlatego konieczne jest wykazanie negatywnego wyniku testu ciążowego zarówno przed rozpoczęciem terapii, jak i w każdym kolejnym miesiącu jej trwania. Aby uniknąć zajścia w ciążę, zaleca się używanie co najmniej dwóch form antykoncepcji, w tym doustnej.[74] We wrześniu 2013 roku charakterystykę boceprewiru uzupełniono o informacje dotyczące możliwych interakcji boceprewiru z takimi lekami jak raltegrawir, ryliwiryne i sirolimus. Jednoczesne stosowanie każdego z tych związków wraz z boceprewirem może powodować obniżenie efektu terapeutycznego boceprewiru.[74] W styczniu 2014 roku pojawiła się w ulotce informacja o możliwości wystąpienia poważnych działań niepożądanych, takich jak nadciśnienie tętnicze i priapizm, będących efektem równoczesnego stosowania boceprewiru wraz z alfuzosyną, doksazosyną, sylodosyną lub tamsulosyną. Ponadto zaleca się zachować ostrożność i obserwację pacjentów, którym podaje się boceprewir wraz z blokerami kanałów wapniowych (amlodypina, diltiazem, nisoldypina i werapamil), ze względu na ryzyko wzrostu ich stężenia w osoczu i w konsekwencji możliwości powstania zdarzeń zagrażających zdrowiu lub życiu. Powyższe informacje zostały również dopisane w Poradniku Przyjmowania Leku.[74]

W lutym 2014 roku ulotkę leku uzupełniono o informacje dotyczące przypadków poważnej pancytopenii odnotowane po wprowadzeniu boceprewiru do obrotu w terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$  i RBV. Stąd zaleca się wykonywanie i monitorowanie wyników badań morfologicznych krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz w 2, 4, 8 i 12 tygodniu terapii. Ze względu na zgłaszanie przez pacjentów takich zdarzeń jak agranulocytopenia, pancytopenia i trombocytopenia oraz zapalenie płuc i sepsa, należy informować chorych o ryzyku wystąpienia wspomnianych zdarzeń i zalecać pełne badanie krwi.[74] W lipcu 2014 roku dokonano wpisu w Poradniku Przyjmowania Leku o konieczności poinformowania lekarza prowadzącego o ewentualnej niewydolności wątroby pacjenta. Ponadto wymagane jest wykonywanie badań hepatologicznych, biochemicznych (włączając badania czynności wątroby) oraz testów ciążowych zarówno przed, w trakcie jak i po zakończeniu terapii boceprewirem z peginterferonem alfa i rybawiryną. [74, 75]

W wyniku przeszukania strony internetowej EMA odnaleziono informację na temat interakcji pomiędzy boceprewirem oraz inhibitorami proteaz HIV. Na podstawie badań dotyczących interakcji wymienionych leków w ChPL zamieszczono informację, że jednoczesne stosowanie obniża ich skuteczność. Dobór leków u osób zainfekowanych HCV oraz HIV powinien uwzględniać dane o interakcjach leków stosowanych w terapii. [76] W lipcu 2012 roku uzupełniono charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) o informacje dotyczące interakcji pomiędzy boceprewirem a simwastatyną, lowastatyną, cyklosporyną, takrolimusem, sirolimusem, escitalopramem, atorwastatyną lub prawastatyną. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia leku we krwi, sprawność funkcjonowania nerek oraz występowanie działań niepożądanych podczas jednoczesnego podawania boceprewiru wraz z którymkolwiek z tych immunosupresantów. W celu uniknięcia wzajemnego oddziaływania atorwastatyny z boceprewirem, jej maksymalna dawka podczas podawania boceprewiru została obniżona do 20 mg.[77] We wrześniu 2013 roku zaktualizowano ChPL dodając

informację o interakcji lekowej pomiędzy boceprewirem a metadonem, buprenorfiną/naloksonem, omeprazolem, etrawiryną, raltegrawirem, digoksyną lub prednizonem. Nie ma konieczności specjalnego dopasowywania dawki boceprewiru w przypadku jednoczesnego podawania z każdym z powyższych związków, natomiast zaleca się obserwowanie pacjentów przyjmujących w/w związki. [77] W tym samym czasie wprowadzono do ChPL zapis odnoszący się do obowiązkowego informowania pacjenta o reakcjach nadwrażliwości i możliwości wystąpienia takich działań niepożądanych jak wysypka i obrzęk naczynioruchowy, którym towarzyszyć mogą eozynofilia i objawy ogólnoustrojowe. Zdarzenia te zostały zaobserwowane u chorych po wprowadzeniu boceprewiru do sprzedaży.[77] We wrześniu 2013 roku dodano również do ChPL informację o możliwości wystąpienia interakcji lekowej pomiędzy boceprewirem a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol i noretindron. Jednoczesne ich stosowanie nie obniża efektywności wspomnianej metody antykoncepcji, ale znacznie zmniejsza stężenie estradiolu w osoczu, w związku z czym zaleca się monitorowanie poziomu estrogenów pacjentkom stosującym estrogeny jako hormonalną terapię zastępczą. [77] Ponadto, we wrześniu 2013 podano informację o interakcji pomiędzy boceprewirem a inhibitorami proteaz HIV, w wyniku której poziom boceprewiru we krwi ulega obniżeniu, przy czym nie zaobserwowano oczywistych oznak utraty kontroli wirusologicznej HIV ani obniżonego tempa SVR, a profil bezpieczeństwa terapii trójlekowej boceprewir w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$  i RBV był podobny wśród pacjentów zarówno z koinfekcją HCV/HIV jak i zarażonych wyłącznie HCV. [77] W styczniu 2014 roku dodano również do ChPL boceprewiru informację dotyczącą interakcji z kwetiapiną, której toksyczność wzrasta, gdy jest podawana wraz z boceprewirem, co w efekcie może doprowadzić do śpiączki. [77] W lutym 2014 roku dokonano ponownego uaktualnienia ChPL na temat współdziałania pomiędzy boceprewirem a raltegrawirem, ryłpiwiryną lub sirolimusem. Na podstawie badań klinicznych w ChPL zawarto informację o braku konieczności dostosowywania dawki raltegrawiru i ryłpiwiryny podczas leczenia boceprewirem, natomiast w trakcie równoczesnego stosowania boceprewiru i raltegrawiru zaleca się monitorowanie wyników jego badań laboratoryjnych. W przypadku terapii boceprewirem i sirolimusem konieczna jest jednak redukcja dawki sirolimusu, a także wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami leku, kontrolowanie jego stężenia we krwi, częste monitorowanie pracy nerek oraz występowanie ewentualnych działań niepożądanych. [77] W lutym 2014 roku ChPL zarekomendowało również wzmocniony monitoring i częstsze wykonywanie pełnych badań morfologicznych (wraz z liczbą poszczególnych rodzajów białych krwinek), w kontekście możliwości wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak anemia i neutropenia. [77] Ponadto w lutym 2014 roku dodano do ChPL ostrzeżenie dla pacjentów leczonych terapią skojarzoną boceprewirem z PegIFN $\alpha$ +RBV o ryzyku powstania takich chorób krwi jak pancytopenia i agranulocytoza oraz choroby skórnej zwanej zespołem Stevensa-Johnsona. [77, 78] W sierpniu 2014 roku pojawiła się aktualizacja dotycząca pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby. W związku z tym, że jest to grupa bardziej narażona na cierpienie z powodu poważniejszych komplikacji, zostały zidentyfikowane czynniki, takie jak niska liczba płytek i hypoalbuminemia, które pozwalają je przewidzieć. Co więcej, te same czynniki pozwalają zaprognozować ryzyko powstania ciężkich infekcji czy też sepsy i związanych z nimi zdarzeniami niepożądanymi. Ponadto dodano do ChPL

przeciwwskazania dotyczące jednoczesnego stosowania boceprewiru i tamsulozyny lub doksazosyny.[77, 79]

### **Długookresowe badania dotyczące bezpieczeństwa**

Zidentyfikowano jedno badanie w toku rekrutujące pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych faz I-III dla boceprewiru lub narlaprewiru. Okres obserwacji w tym badaniu będzie wynosił 3,5 roku, a jego celem jest określenie prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi SVR oraz określenie profilu bezpieczeństwa w długim okresie czasu po stosowaniu obu interwencji. W trakcie trwania badania pacjenci nie będą otrzymywali boceprewiru ani narlaprewiru. Nie odnaleziono publikacji pełnotekstowej dotyczącej wyników śródkresowych badania. [80]

## 8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz sieci Internet odnaleziono łącznie czternaście opracowań wtórnych przedstawiających dostępność dowodów naukowych oraz oceniających efektywność kliniczną boceprewiru dodanego do terapii podstawowej (PegIFN $\alpha$ +RBV) u pacjentów z przewlekłym WZW-C zakażonych HCV o genotypie 1. [81–96]

W większości prac dokonano ilościowej oceny efektywności klinicznej boceprewiru w porównaniu z terapią podstawową, za wyjątkiem 3 badań, których przeprowadzono jedynie analizę jakościową dostępnych dowodów (Chang 2012, Foote 2011, Tungol 2011) oraz dwóch opracowań raportujących wyniki łącznie dla obu terapii trójlekowych bez wyszczególnienia rezultatów dla boceprewiru (Coppola 2014, Lanini 2014). Celem jednej z prac (Boła 2013) była ocena wpływu polimorfizmu IL 28-B na efektywność względną schematów zawierających boceprewir. Nie odnaleziono natomiast opracowań wtórnych pozwalających na wnioskowanie o skuteczności boceprewiru u pacjentów z niskim stopniem włóknienia.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych wskazują, iż dodanie boceprewiru do terapii podstawowej pozwala na uzyskanie lepszych efektów klinicznych w postaci wyższego odsetka osób uzyskujących SVR24. Ponadto, wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych z wykorzystaniem metod Bayesowskich nie wykazały różnic w efektywność klinicznej pomiędzy boceprewirem oraz telaprewirem (Cooper 2013, Kieran 2013, Cure 2012). Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w odnalezionych opracowaniach wtórnych (Chou 2012, Sitole 2013) wskazuje, iż dodanie boceprewiru do leczenia podstawowego może zwiększać ryzyko niektórych zdarzeń hematologicznych, w tym: neutropenii, anemii, trombocytopenii, a także zaburzeń smaku. W jednej z prac (Park 2014) stwierdzono również, iż boceprewir w porównaniu z terapią podstawową może prowadzić do zwiększonej utraty z powodu wystąpienia działań niepożądanych, z także może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń o ciężkim nasileniu.

Skróconą charakterystykę odnalezionych opracowań wtórnych wraz w podsumowaniem zaprezentowanych w nich wyników przedstawiono poniżej (Tabela 46).

Tabela 37.  
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Badanie	Przeszukane bazy i data przeszukania	Kryteria włączenia, wykluczenia, metodologia	Włączone badania	Liczba włączonych pacjentów	Wyniki
Bota [81]	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE</li> <li>Lilacs</li> <li>Scopus</li> <li>Ovid,</li> <li>Embase</li> <li>Cochrane</li> <li>Medscape</li> <li>EASL</li> <li>AASLD</li> <li>APASL</li> <li>DDW</li> <li>UEGW</li> </ul> <p>Data przeszukania: 15 Lipca 2012</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wszystkie rodzaje badań bez względu na rodzaj publikacji (abstrakt, pełny tekst)</li> <li>Pacjenci dotychczas nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii leczeni boceprewirem lub telaprewirem w skojarzeniu z terapią podstawową (PegIFN<math>\alpha</math> + RBV) przez 12-48 tygodni.</li> <li>Badania opublikowane w języku angielskim</li> <li>Wyniki SVR z uwzględnieniem polimorfizmu IL 28-B (rs12979860)</li> </ul> <p><b>Metodyka</b> Metaanaliza</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SPRINT-2</li> <li>RESPOND-2</li> <li>REALIZE</li> <li>ADVANCE</li> <li>Akuta 2010</li> <li>PROVE 2</li> </ul>	643	<p>Pacjenci nowozdiagnozowani z genotypem non-CC IL 28-B uzyskują większą korzyść z terapii trójlekowej boceprewirem w porównaniu z chorymi z genotypem CC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja ogólna (OR=2,11 [1,40; 3,19])</li> <li>Pacjenci uprzednio nieleczeni (OR=2,29 [1,39; 3,76])</li> <li>Pacjenci uprzednio leczeni (OR=1,75 [0,3; 3,70])</li> </ul>
Chang 2012 [82]	<ul style="list-style-type: none"> <li>PubMed</li> <li>EMBASE</li> <li>International Pharmaceutical Abstracts</li> <li>Google Scholar</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> brak <b>Kryteria wykluczenia:</b> brak <b>Metodyka:</b> analiza jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kwo 2010 (SPRINT-1)</li> <li>Poordad 2011 (SPRINT-2)</li> <li>Bacon 2011 (RESPOND-2)</li> <li>Badania bez grupy kontrolnej</li> <li>Opracowania wtórne, analizy <i>post-hoc</i></li> <li>Artykuły poglądowe</li> </ul>	bd	Nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników

Badanie	Przeszukane bazy i data przeszukania	Kryteria włączenia, wykluczenia, metodologia	Włączone badania	Liczba włączonych pacjentów	Wyniki
<p><b>Cooper 2012 [83]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE</li> <li>• EMBASE</li> <li>• Cochrane Central</li> <li>• AMED</li> <li>• CINAHL</li> <li>• TOXNET</li> <li>• Development and Reproductive Toxicology</li> <li>• Hazardous Substances Data Bank</li> <li>• PsycINFO</li> <li>• Web of Science</li> </ul> <p>Data przeszukania: 3-9 październik 2011</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opublikowane badania RCT II lub III fazy</li> <li>• Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C, zakażeni wirusem o genotypie 1</li> <li>• Pacjenci nieleczeni przeciwwirusowo jak również po niepowodzeniu wcześniejszej terapii</li> <li>• Boceprewir lub telaprewir w skojarzeniu z terapią podstawową (peginterferon alfa i rybawiryna)</li> <li>• Schemat leczenia uwzględniający odpowiedź pacjenta oraz nieuwzględniający odpowiedzi pacjenta</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania bez grupy kontrolnej</li> </ul>	<p>10 badań RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwo 2010 (SPRINT-1)</li> <li>• Poordad 2011 (SPRINT-2)</li> <li>• Bacon 2011 (RESPOND-2)</li> <li>• Flamm 2011</li> <li>• Hezode 2009</li> <li>• McHutchison 2009 (PROVE1)</li> <li>• Jacobson 2011 (ADVANCE)</li> <li>• Kumada 2012</li> <li>• McHutchison 2010</li> <li>• Zeuzem 2011 (REALIZE)</li> </ul>	<p>5072</p>	<p><b>Porównanie pośrednie boceprewir vs telaprewir (schematy nieuwzględniające odpowiedzi na leczenie):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trwała odpowiedź wirusologiczna <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci wcześniej nieleczeni: RR=1,14 [0,93; 1,37], p=0,20</li> <li>○ Pacjenci uprzednio lečení: RR=0,81 [0,52; 1,23], p=0,30</li> </ul> </li> <li>• Nawrót choroby <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci wcześniej nieleczeni: RR=0,80 [0,18; 3,45], p=0,77</li> <li>○ Pacjenci uprzednio lečení: RR=1,71 [0,90; 3,24], p=0,10</li> </ul> </li> <li>• Przerwanie leczenia <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci wcześniej nieleczeni: RR=0,80 [0,28; 2,29], p=0,72</li> <li>○ Pacjenci uprzednio lečení: RR=0,88 [0,69; 1,12], p=0,30</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Porównanie pośrednie boceprewir vs telaprewir (schematy uwzględniające odpowiedź na leczenie, I-linia leczenia):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trwała odpowiedź wirusologiczna <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RR=1,00 [0,82; 1,23], p=0,87</li> </ul> </li> <li>• Nawrót choroby <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RR=1,31 [0,84; 2,05], p=0,25</li> </ul> </li> <li>• Przerwanie leczenia <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RR=1,08 [0,90; 1,21], p=0,60</li> </ul> </li> </ul>



Badanie	Przeszukane bazy i data przeszukania	Kryteria włączenia, wykluczenia, metodologia	Włączone badania	Liczba włączonych pacjentów	Wyniki
<p>Cooper 2013 [84]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE via PubMed</li> <li>• EMBASE</li> <li>• Cochrane Central</li> <li>• AMED</li> <li>• CINAHL</li> <li>• TOXNET</li> <li>• Development and Reproductive Toxicology</li> <li>• Hazardous Substances Data Bank</li> <li>• PsycINFO</li> <li>• Web of Science</li> </ul> <p>Data przeszukania: 23-29 styczeń 2012</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opublikowane badania RCT II lub III fazy</li> <li>• Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C, zakażeni wirusem o genotypie 1</li> <li>• Pacjenci nieleczeni przeciwwirusowo jak również po niepowodzeniu wcześniejszej terapii</li> <li>• Badania porównujące terapie podstawowe lub badania porównujące terapię trójlekową boceprewirem lub telaprewirem z terapią podstawową</li> </ul>	<p>13 badań RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwo 2010 (SPRINT-1)</li> <li>• Poordad 2011 (SPRINT-2)</li> <li>• Bacon 2011 (RESPOND-2)</li> <li>• McHutchison 2009 (PROVE1)</li> <li>• Jacobson 2011 (ADVANCE)</li> <li>• McHutchison 2009</li> <li>• Zeuzem 2011 (REALIZE)</li> <li>• Flamm 2011</li> <li>• Ascione 2010</li> <li>• Rumi 2010</li> <li>• Scotto 2008a</li> <li>• Scotto 2008b</li> <li>• Yenice 2005</li> </ul>	<p>5851</p>	<p><b>Wyniki porównania bezpośredniego: Boceprewir vs SOC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trwała odpowiedź wirusologiczna <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci wcześniej nieleczeni: OR=2,65 [0,89; 7,06] vs terapia PegIFNα2a; OR=3,77 [1,69; 4,97] vs terapia PegIFNα2b</li> <li>○ Pacjenci uprzednio lecczeni: OR=7,17 [4,52; 11,5] vs SOC</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Porównanie pośrednie telaprewir vs boceprewir:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trwała odpowiedź wirusologiczna <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci wcześniej nieleczeni: OR=1,11 [0,23; 5,68]</li> <li>○ Pacjenci uprzednio lecczeni (założono, że efekty leczenia PegIFNα2a i PegIFNα2b są identyczne): OR=1,45 [0,70; 3,08]</li> </ul> </li> </ul>

Badanie	Przeszukane bazy i data przeszukania	Kryteria włączenia, wykluczenia, metodologia	Włączone badania	Liczba włączonych pacjentów	Wyniki
<p><b>Coppola 2014 [85]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE</li> <li>• Lilacs</li> <li>• Embase</li> <li>• Cochrane Central</li> </ul> <p>Data przeszukania: Czerwiec 2013</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT oraz analizy <i>post-hoc</i> badań RCT porównujące boceprewir lub telaprewir w skojarzeniu z terapią podstawową (PegIFNa + RBV) względem terapii podstawowej</li> <li>• Badania oceniające SVR24 w zależności od RVR, genotypu 1a lub 1b HCV, poziomu HCV RNA, genotypu IL 28-B, stopnia włóknienia.</li> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania obserwacyjna</li> <li>• Transplantacja wątroby</li> <li>• Koinfekcja HIV</li> <li>• Publikacje zduplikowane</li> </ul> <p><b>Metodyka</b> Metaanaliza</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwo 2010 (SPRINT-1)</li> <li>• Poordad 2011 (SPRINT-2)</li> <li>• Bacon 2011 (RESPOND-2)</li> <li>• Jacobson 2011 (ADVANCE)</li> <li>• Zeuzem 2011 (REALIZE)</li> <li>• Flamm 2011</li> <li>• Kumada</li> </ul>	<p>n/a</p>	<p>W badaniu nie przedstawiono wyników z wyszczególnieniem dla terapii boceprewirem</p>

Badanie	Przeszukane bazy i data przeszukania	Kryteria włączenia, wykluczenia, metodologia	Włączone badania	Liczba włączonych pacjentów	Wyniki
<p>Chou 2012 [86, 87]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE</li> <li>• Cochrane Central Register of Controlled Trials</li> <li>• clinical trial registries,</li> <li>• AHRQ GOLD</li> <li>• HSRPro</li> <li>• NIHRePORTE</li> <li>• Referencje włączonych badań</li> </ul> <p>Data przeszukania: Sierpień 2012</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT porównujące terapię podstawową z terapią trójlekową złożoną z PR i telaprewiru lub boceprewiru.</li> <li>• Badania raportujące SVR i AE</li> <li>• Badania randomizowane lub kohortowe raportujące wyniki dla porównania pacjentów osiągających SVR z pacjentami bez odpowiedzi wirusologicznej.</li> <li>• Pacjenci nieleczeni uprzednio przeciwwirusowo</li> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim</li> <li>• Badania wykonane na ludziach</li> <li>• Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wstępne</li> <li>• Wykluczono badania na pacjentach z koinfekcją HIV, z niewydolnością nerek, po przeszczepie oraz na kobietach w ciąży,</li> </ul>	<p>Do przeglądu zakwalifikowano 90 badań dotyczących pacjentów z WZW C bez względu na genotyp.</p> <p><b>Badania dotyczące boceprewiru:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwo 2010 (SPRINT-1)</li> <li>• Poordad 2011 (SPRINT-2)</li> </ul>	<p>bd</p>	<p><b>Wyniki porównania bezpośredniego u chorych z genotypem 1 HCV:</b></p> <p><b>PR4/BPR44 vs SOC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trwała odpowiedź wirusologiczna <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RR=1,81 [1,58; 2,06];</li> <li>○ Boceprewir zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR o 31% [23; 39]</li> </ul> </li> </ul> <p><b>PRB48 (niskie dawki RBV) vs PR48:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trwała odpowiedź wirusologiczna RR=0,71[0,39; 1,3]</li> </ul> <p><b>PR4/BPR44 vs SOC zwiększa ryzyko:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenii (RR=1,8 [1,5; 2,3]),</li> <li>• Zaburzeń smaku (RR=2,5 [2,0; 3,2])</li> <li>• Anemii (RR=2,0 [1,4; 2,8])</li> <li>• Trombocytopenii (3,2 [1,2; 8,2])</li> </ul>

Badanie	Przeszukane bazy i data przeszukania	Kryteria włączenia, wykluczenia, metodologia	Włączone badania	Liczba włączonych pacjentów	Wyniki
Cure 2012 [88]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE</li> <li>• EMBASE</li> <li>• Cochrane Central</li> <li>• Centre for Review and Dissemination</li> </ul> <p>Data przeszukania: Lipiec 2011</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C, zakażeni wirusem o genotypie 1</li> <li>• Pacjenci nieleczeni przeciwwirusowo jak również po niepowodzeniu wcześniejszej terapii</li> <li>• Badania RCT porównujące różne PegIFN<math>\alpha</math> lub terapie podstawową z terapią trójlekową złożoną z PegIFN<math>\alpha</math> i telaprewiru lub boceprewiru.</li> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim</li> <li>• Badania raportujące SVR24</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania przeprowadzone na dzieciach,</li> <li>• Pacjenci z koinfekcją HIV lub HBV,</li> <li>• Genotyp HCV inny niż 1 lub nieznyany.</li> </ul> <p><b>Metodyka</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Porównanie pośrednie metodą Bayesowską</li> </ul>	<p>8 badań RCT na pacjentach dotąd nieleczonych :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwo 2010 (SPRINT-1)</li> <li>• Poordad 2011 (SPRINT-2)</li> <li>• McHutchison 2009 (PROVE1)</li> <li>• Hezode 2011 (PROVE2)</li> <li>• Jacobson 2011 (ADVANCE)</li> <li>• Rumi 2010</li> <li>• Yenice 2006</li> <li>• McHutchison 2010</li> </ul> <p>3 badania RCT na pacjentach po niepowodzeniu terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacon 2011 (RESPOND-2)</li> <li>• Flamm 2011</li> <li>• Zeuzem 2011 (REALIZE)</li> </ul>	n/a	<p><b>Wyniki porównania pośredniego dla SVR24 przy użyciu metod Bayesowskich:</b></p> <p><b>Boceprewir vs SOC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFN<math>\alpha</math>2a             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci wcześniej nieleczeni: OR=2,68 [1,92; 3,77]</li> <li>○ Pacjenci uprzednio leczeni: p(OR&gt;1)=1</li> </ul> </li> <li>• PegIFN<math>\alpha</math>2b             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci wcześniej nieleczeni: OR=2,99 [2,23; 4,01]</li> <li>○ Pacjenci uprzednio leczeni: OR=2,99 [2,23; 4,01]</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Telaprewir vs boceprewir:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci wcześniej nieleczeni: OR=1,42 [0,89; 2,25] lub OR=1,20 [0,77; 1,88] w zależności od schematu BOC</li> <li>○ Pacjenci uprzednio leczeni: prawdopodobieństwo wyższej skuteczności telaprewiru p(OR&gt;1) = 0,931</li> </ul>

Badanie	Przeszukane bazy i data przeszukania	Kryteria włączenia, wykluczenia, metodologia	Włączone badania	Liczba włączonych pacjentów	Wyniki
Kieran 2013 [89, 90]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE/PubMed</li> <li>• EMBASE</li> <li>• Cochrane Central</li> <li>• Science Citation Index</li> <li>• EASL</li> <li>• AASLD</li> </ul> <p>Data przeszukania: 3 październik 2011</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT</li> <li>• Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C, zakażeni wirusem o genotypie 1</li> <li>• Pacjenci nieleczeni przeciwwirusowo jak również po niepowodzeniu wcześniejszej terapii</li> <li>• Interwencja: boceprewir lub telaprewir w skojarzeniu z terapią podstawową (peginterferon alfa i rybawiryina)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia telaprewirem lub boceprewirem według niezarejestrowanego schematu</li> </ul> <p><b>Metodyka</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Porównanie pośrednie metodą Bayesowską</li> </ul>	<p>10 badań RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwo 2010 (SPRINT-1)</li> <li>• Poordad 2011 (SPRINT-2)</li> <li>• Bacon 2011 (RESPOND-2)</li> <li>• Flamm 2011</li> <li>• Hezode 2009</li> <li>• McHutchison 2009 (PROVE1)</li> <li>• Jacobson 2011 (ADVANCE)</li> <li>• Kumada 2012</li> <li>• McHutchison 2010</li> <li>• Zeuzem 2011 (REALIZE)</li> </ul>	<p style="text-align: center;">4211</p>	<p><b>Wyniki porównania pośredniego przy użyciu metod Bayesowskich:</b></p> <p><b>Boceprewir vs SOC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trwała odpowiedź wirusologiczna <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci wcześniej nieleczeni: OR=3,06 [2,43; 3,87]</li> <li>○ Pacjenci uprzednio leczeni: OR=6,53 [4,20; 10,32]</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Telaprewir vs boceprewir:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trwała odpowiedź wirusologiczna <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci wcześniej nieleczeni: OR=1,06 [0,75; 1,47]</li> <li>○ Pacjenci uprzednio leczeni: OR=1,27 [0,71; 2,30]</li> </ul> </li> </ul>

Badanie	Przeszukane bazy i data przeszukania	Kryteria włączenia, wykluczenia, metodologia	Włączone badania	Liczba włączonych pacjentów	Wyniki
Lanini 2014 [91]	<ul style="list-style-type: none"> <li>PubMed</li> <li>Cochrane Central</li> <li>Clinicaltrials.gov</li> </ul> <p>Data przeszukania: 15 kwietnia 2013</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT opublikowane w języku angielski, hiszpańskim, francuskim, niemieckim lub włoskim</li> <li>• Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C, zakażeni wirusem o genotypie 1</li> <li>• Badania porównujące boceprewir lub telaprewir w skojarzeniu z terapią podstawową (peginterferon alfa i rybawiryna) względem terapii podstawowej</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizy śródkresowe</li> <li>• Badania post-hoc</li> <li>• Koinfekcja HIV i HBV</li> </ul> <p><b>Metodyka</b> Metaanaliza</p>	<p>10 badań RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwo 2010 (SPRINT-1)</li> <li>• Poordad 2011 (SPRINT-2)</li> <li>• Bacon 2011 (RESPOND-2)</li> <li>• Flamm 2011</li> <li>• Hezode 2009</li> <li>• McHutchison 2009 (PROVE1)</li> <li>• Jacobson 2011 (ADVANCE)</li> <li>• Kumada 2012</li> <li>• McHutchison 2010</li> <li>• Zeuzem 2011 (REALIZE)</li> </ul>	5312	W badaniu nie przedstawiono wyników z wyszczególnieniem dla terapii boceprewirem
Lee 2012 [92]	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE</li> <li>EMBASE</li> <li>EASL</li> <li>AASLD</li> <li>Digestive Disease Week and Asian Pacific Association for the study of the Liver</li> </ul> <p>Data przeszukania: BD</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci (&gt;18 r.ż.)</li> <li>• Zdiagnozowane zakażenie WZW-C</li> <li>• Leczeni</li> <li>• Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SVR</li> <li>○ EVR</li> <li>○ RVR</li> <li>○ Odsetek zmniejszenia poziomu HCV RNA</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci zakażeni WZW-B lub HIV</li> </ul> <p><b>Metodyka</b> Analiza jakościowa</p>	<p>118 badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rybawiryna lub analogi interferonu – 9 badań</li> <li>• Szczepionki – 3 badania</li> <li>• Nowe leki immunomodulacyjne – 7 badań</li> <li>• Inhibitory proteazy serynowej NS3/NS4a – 18 badań</li> <li>• Inhibitory cyklofityn – 4 badania</li> <li>• Inhibitory NPI w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną – 4 badania</li> <li>• NNPI – 11 badań</li> <li>• NS5a – 2 badania</li> </ul>	bd	<p>W pracy przedstawiono wyniki uzyskane w badaniach RCT dla telaprewiru oraz boceprewiru.</p> <p><b>Telaprewir:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADVANCE - częstość SVR 69-75% vs. 44%, p &lt; 0,0001</li> <li>• ILLUMINATE – częstość SVR 88-92%</li> <li>• REALISE – SVR u osób z nawrotem choroby 88%, nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie – 41%, częściową odpowiedzią – 59%, p &lt; 0,001</li> </ul> <p><b>Boceprewir</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SPRINT-2 – częstość SVR 63-66% vs. 38%, p &lt; 0,0001</li> <li>• RESPOND-2 – częstość SVR 59-66% vs. 21%</li> </ul>

Badanie	Przeszukane bazy i data przeszukania	Kryteria włączenia, wykluczenia, metodologia	Włączone badania	Liczba włączonych pacjentów	Wyniki
<p>Park 2014 [93]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE</li> <li>• Clinicaltrials.gov</li> <li>• Clinicalstudyresults.org</li> </ul> <p>Data przeszukania: Listopad 2012</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorosli pacjenci z przewlekłym WZW-C, zakażeni wirusem o genotypie 1</li> <li>• Badania RCT porównujące boceprewir z telaprewirem dodane do PegIFN<math>\alpha</math> + RBV.</li> <li>• Badania raportujące SVR24</li> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim.</li> </ul> <p><b>Metodyka</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meta-analiza</li> </ul>	<p>10 badań RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwo 2010 (SPRINT-1)</li> <li>• Poordad 2011 (SPRINT-2)</li> <li>• Bacon 2011 (RESPOND-2)</li> <li>• Flamm 2011</li> <li>• Hezode 2009</li> <li>• McHutchison 2009 (PROVE1)</li> <li>• Jacobson 2011 (ADVANCE)</li> <li>• Kumada 2012</li> <li>• McHutchison 2010</li> <li>• Zeuzem 2011 (REALIZE)</li> </ul>	<p>4421</p>	<p><b>Wyniki porównania pośredniego bez dostosowania:</b></p> <p><b>Boceprewir vs SOC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trwała odpowiedź wirusologiczna <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci wcześniej nieleczeni: RR=1,70 [1,56; 1,86]</li> <li>○ Pacjenci uprzednio leczeni: RR=2,98 [2,29; 3,87]</li> </ul> </li> <li>• Utrata z badania z powodu AE <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci wcześniej nieleczeni: RR=1,74 [1,15; 2,64]</li> <li>○ Pacjenci uprzednio leczeni: RR=3,94 [1,82; 8,49]</li> </ul> </li> <li>• Ciężkie AE <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci wcześniej nieleczeni: RR=1,28 [0,99; 1,66]</li> <li>○ Pacjenci uprzednio leczeni: RR=1,81 [1,05; 3,14]</li> </ul> </li> </ul> <p>Boceprewir, zarówno u chorych dotąd nieleczonych u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zwiększa ryzyko anemii, wysypki, zaburzenia smaku. U osób leczonych boceprewirem po niepowodzeniu wcześniejszej terapii stwierdzono zwiększone ryzyko biegunki.</p>

Badanie	Przeszukane bazy i data przeszukania	Kryteria włączenia, wykluczenia, metodologia	Włączone badania	Liczba włączonych pacjentów	Wyniki
<p>Sitole 2013 [94]</p>	<p>• MEDLINE • EMBASE • Cochrane Central</p> <p>Data przeszukania: Październik 2012</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opublikowane badania RCT II lub III fazy</li> <li>• Interwencja : boceprewir lub telaprewir w skojarzeniu z terapią podstawową (peginterferon alfa i rybawiryne) lub terapia podstawowa</li> <li>• Pacjenci z przewlekłym WZW-C, zakażeni wirusem o genotypie 1</li> <li>• Publikacje w języku angielskim</li> <li>• Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SVR po ≥24 tyg.</li> <li>○ AE związane z leczeniem</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne, analizy <i>post-hoc</i></li> <li>• Prace pogładowe</li> </ul> <p><b>Metodyka</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Porównanie pośrednie bez dostosowania</li> </ul>	<p>8 badań RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwo 2010 (SPRINT-1)</li> <li>• Poordad 2011 (SPRINT-2)</li> <li>• Bacon 2011 (RESPOND-2)</li> <li>• Hezode 2009 (PROVE-2)</li> <li>• McHutchison 2010 (PROVE-3)</li> <li>• Jacobson 2011 (ADVANCE)</li> <li>• McHutchison 2009 (PROVE-1)</li> <li>• Zeuzem 2011 (REALIZE)</li> </ul>	<p>4144</p>	<p><b>Wyniki porównania bezpośredniego bez dostosowania:</b></p> <p><b>Boceprewir vs SOC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SVR24 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci wcześniej nieleczeni: OR=3,55 [2,86; 4,56], p&lt;0,0001</li> <li>○ Pacjenci uprzednio leczeni: OR=7,34 [3,92; 13,9], p&lt;0,0001</li> </ul> </li> <li>• SVR48 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci uprzednio nieleczeni: OR=2,95 [2,23; 3,9], p&lt;0,0001</li> </ul> </li> <li>• Nawrót choroby <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci uprzednio nieleczeni: OR=0,26 [0,15; 0,6], p&lt;0,0001</li> <li>○ Pacjenci uprzednio leczeni: OR=3,6 [1,31; 9,86], 0,013</li> </ul> </li> <li>• Utrata AE (OR=1,48 [0,68; 3,24])</li> <li>• Anemia (OR=2,5 [1,96; 3,2])</li> <li>• Dreszcze (OR=1,2 [0,91; 1,59])</li> <li>• Biegunka (OR=1,09 [0,84; 1,41])</li> <li>• Zaburzenia smaku (OR=3,88 [2,87; 5,26])</li> </ul> <p><b>Telaprewir vs boceprewir:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SVR24 OR=1,78 [1,39; 2,28] p&lt;0,0001</li> <li>• SVR po 48 tygodniu obserwacji: OR=0,82 [0,6; 1,11], p=0,2</li> </ul>



Badanie	Przeszukane bazy i data przeszukania	Kryteria włączenia, wykluczenia, metodologia	Włączone badania	Liczba włączonych pacjentów	Wyniki
Tungol 2011 [95]	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE</li> </ul> <p>Data przeszukania: 15 wrzesień 2011</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania kliniczne oraz RCT</li> <li>Interwencja : boceprewir lub telaprewir</li> <li>Publikacje w języku angielskim</li> <li>Badania przeprowadzone u ludzi</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Metaanalizy</li> <li>Artykuły poglądowe</li> </ul> <p><b>Metodyka</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analiza jakościowa</li> </ul>	<p>5 badań RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jacobson 2011 (ADVANCE)</li> <li>Sherman 2011 (ILLUMINATE)</li> <li>Zeuzem 2011 (REALIZE)</li> <li>Poortdad 2011 (SPRINT-2)</li> <li>Bacon 2011 (RESPOND-2)</li> </ul>	3572	Nie wykonano analizy statystycznej wyników
Foote 2011 [96]	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE</li> <li>EMBASE</li> </ul> <p>(od 1966 do maj 2011)</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Język angielski</li> <li>Opracowania dotyczące                             <ul style="list-style-type: none"> <li>farmakologii</li> <li>badzeń klinicznych</li> <li>analiz bezpieczeństwa</li> <li>oporności na leczenie.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Metodyka</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analiza jakościowa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poortdad 2011 (SPRINT-2)</li> <li>Bacon 2011 (RESPOND-2)</li> </ul>	bd	Nie wykonano analizy statystycznej wyników

SOC - terapia podstawowa (ang. *standard of care*)

## 9. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, iż terapia polegająca na dodaniu boceprewiru do leczenia podstawowego, opartego na PegIFN $\alpha$  i RBV, charakteryzuje się wyższą skutecznością niż podstawowe leczenie. Dla każdego z ocenianych schematów odsetek pacjentów leczonych boceprewirem, u których doszło do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej, był wyższy niż w grupie kontrolnej. Ponadto bezwzględna skuteczność terapii zawierającej boceprewir była porównywalna zarówno w grupie pacjentów, którzy nie byli dotąd poddawani terapii przeciw WZW-C, jak również u tych, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło oczekiwanych rezultatów. Analogiczne wyniki wskazujące na korzyść z dodania boceprewiru do leczenia opartego na PegIFN $\alpha$  uzyskano dla odpowiedzi wirusologicznej na końcu okresu leczenia (EOT).

Stosowane w badaniach RCT schematy, w których czas trwania terapii oraz okres stosowania boceprewiru uzależnione były od zaniku wiremii pomiędzy 8. a 20. tygodniem leczenia, najbardziej odpowiadają reżimowi zgodnemu z zarejestrowanym wskazaniem, a ponadto cechują się najkorzystniejszym stosunkiem korzyści do ryzyka. Wykazano, że stosowanie tych schematów przyczyniało się do istotnego statystycznie zwiększenia szansy uzyskania SVR, a ponadto skutecznie redukowało ryzyko nawrotu choroby i nie wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia przełomu wirusologicznego zarówno u pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo, jak również u osób po niepowodzeniu wcześniejszych terapii.

W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej zastosowanie schematu opartego na odpowiedzi wirusologicznej pozwoliło na uzyskanie znacznej redukcji odsetka chorych przedwcześnie przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w stosunku do schematu zakładającego leczenie boceprewirem przez 44 tygodnie. Schemat PR4/PRB44 oraz schematy oparte na uzyskiwanej odpowiedzi charakteryzowały się co prawda podobnym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych, podawanie boceprewiru przez 44 tygodnie zwiększało ryzyko niektórych działań hematologicznych, w tym anemii o ciężkim nasileniu (<8,5 g/dl), leukopenii, neutropenii, a także innych działań niepożądanych w tym biegunki, wymiotów, i innych. Boceprewir w każdym ze schematów zwiększał natomiast ryzyko rozwoju anemii i zaburzeń smaku.

Stosowanie schematów zakładających długoterminowe podawanie boceprewiru, niezależne od uzyskania niewykrywalnej wiremii pomiędzy 8. a 20 tygodniem (np. PRB48, PRB44), było wysoce skuteczne w odniesieniu do redukcji wiremii oraz ryzyka nawrotów choroby, jednak wiązało się również ze wzrostem częstości występowania przełomów wirusologicznych w trakcie leczenia, a także z wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, a w niektórych sytuacjach (u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) również z koniecznością przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, iż terapia trójlekowa z wykorzystaniem boceprewiru u pacjentów dotychczas nieleczonych przynosi szczególną korzyść w odniesieniu do głównego punktu dotyczącego skuteczności (SVR) u przypadku osób z genotypem CT wariantu IL 28-B rs12979860. Efekt ten wydaje się być co najmniej porównywalny, a być może nawet nieco większy niż obserwowany u pacjentów z genotypem TT, którzy aktualnie mają dostęp do terapii boceprewirem. W związku z tym objęcie refundacją, w ramach programu lekowego, osób dotychczas nieleczonych przeciw WZW-C z genotypem CT IL 28-B rs12979860 wydaje się zasadne z punktu widzenia korzyści klinicznych.

U osób uprzednio leczonych, terapia trójlekowa w porównaniu z leczeniem podstawowym zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR zarówno w populacji z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie jak również u osób, które doświadczyły nawrotu choroby. Na podstawie dostępnych danych nie było możliwe przeprowadzenie analizy porównawczej pomiędzy terapią trójlekową oraz leczeniem podstawowym w populacji osób nieskutecznie leczonych interferonem w I linii, którzy przerwali leczenie po 12 tygodniach oraz u osób, u których przez cały okres terapii stężenie HCV RNA terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie). Jednakże wyniki badania obserwacyjnego wskazują, iż boceprewir pozwala na uzyskanie SVR u znacznego odsetka osób (41%) nawet w populacji tak wysoce obciążonej ryzykiem niepowodzenia terapeutycznego. Analiza warstwowa wykazała, iż boceprewir u osób z niepowodzeniem dotychczasowej terapii pozwala na uzyskanie dodatkowych korzyści zarówno w populacji chorych z wysokim, jak i niższym stopniem włóknienia wątroby. Stąd wydaje się zasadne udostępnienie leczenia boceprewirem chorym, którzy nie uzyskali oczekiwanych efektów wcześniejszego leczenia, posiadających niski stopień włóknienia.

Dodanie boceprewiru do terapii podstawowej, bez względu na rodzaj stosowanego schematu, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych, takich jak anemia i neutropenia, zaburzenia smaku oraz wymioty.

## 10. DYSKUSJA

Aktualny PL określający zasady leczenia przewlekłego WZW-C w Polsce dopuszcza stosowanie boceprewiru u pacjentów odnoszących wysokie korzyści z terapii, przy czym jednocześnie wyklucza pewne grupy chorych, które mogłyby odnieść równie wysokie korzyści kliniczne, a dla których obecnie nie ma żadnej dostępnej terapii refundowanej (chorzy po nieskutecznej terapii PegIFN $\alpha$  z niskim poziomem włóknienia) lub istniejące terapie cechują się niską skutecznością (nowozdiagnozowani pacjenci z genotypem CT IL 28-B rs 12979860). Wobec powyższego przeprowadzona analiza kliniczna miała za zadanie określić profil skuteczności i bezpieczeństwa terapii polegającej na dodaniu boceprewiru do leczenia opartego na PegIFN $\alpha$  w tych właśnie populacjach, tj. u chorych na WZW-C z genotypem 1 HCV:

- dotychczas nieleczonych przeciw WZW-C z genotypem rs 12979860 IL 28-B **CT** ze stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, a także
- **po nieskuteczności** uprzedniego leczenia przeciw WZW-C, w tym osób z częściową i całkowitą nieskutecznością wcześniejszej terapii, a także z nawrotem choroby, u których stwierdza się **niski stopień włóknienia wątroby (stopień  $\leq 1$  w skali Scheuera)**

Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi w oparciu o randomizowane badania kliniczne odnalezione w wyniku przeszukania systematycznego baz informacji medycznej. Spośród czterech odnalezionych badań w trzech terapię podstawową stanowiło leczenie oparte na PegIFN $\alpha$ 2b, natomiast w jednym chorzy leczeni byli za pomocą PegIFN $\alpha$ 2a. Boceprewir, we włączonych pracach, podawano w ramach sześciu schematów różniących się długością i sekwencją podawania leku. W dwóch badaniach III fazy (SPRINT-2 oraz RESPOND-2) stosowano schematy, których czas trwania uwarunkowany był uzyskaniem odpowiedzi w trakcie leczenia. Schematy te pozwalały uzyskać SVR u ponad 60% pacjentów przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa. Stosowanie terapii trójlekowej przez 24 lub 28 tygodni związane było z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia SVR, natomiast obowiązkowe podawanie boceprewiru dodanego do podstawowej terapii przez 44 tygodnie pozwalało uzyskać SVR u około 70% chorych, ale u osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii związane było ze wzrostem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia. Szczegółowa analiza stosunku korzyści do ryzyka wskazuje, że najlepsze korzyści przynoszą schematy zakładające dostosowywanie czasu trwania terapii do odpowiedzi na leczenie uzyskiwanej pomiędzy 8. a 20. tygodniem, co znalazło odzwierciedlenie we wskazaniach rejestracyjnych dla stosowania boceprewiru. [97] Dodatkowo w badaniu SPRINT-1 zaobserwowano, że włączenie boceprewiru dopiero po 4-tygodniowym okresie stosowania PegIFN $\alpha$  i RBV (terapia wprowadzająca) związane było z lepszym efektem terapeutycznym niż jednoczesne rozpoczynanie terapii wszystkimi trzema preparatami. Pomimo iż odsetek osób uzyskujących RVR był wyższy w grupach, gdzie boceprewir stosowano od początku terapii (37%-39%) w porównaniu ze schematami zakładającymi okres wprowadzający (3%-9%), to jednak prawdopodobieństwo uzyskania

SVR było porównywalne pomiędzy grupami. Przyczyną tego był wyższy odsetek pacjentów doświadczających nawrotów wirusologicznych lub przełomów wirusologicznych w trakcie obserwacji w grupach, gdzie boceprewir włączano na początku terapii (17%-29% vs 7%-21%). Najwyższe ryzyko nawrotu zaobserwowano w grupie osób leczonych według schematu PRB28, gdzie wynosiło ono 30%, natomiast największy odsetek pacjentów doświadczających przełomu wirusologicznego stwierdzono w grupie PRB48 (12%). Przedstawione wyniki znalazły odzwierciedlenie we wskazaniach rejestracyjnych, zgodnie z którymi boceprewir może być stosowany wyłącznie w schematach zakładających 4-tygodniową fazę wprowadzającą, poprzedzającą włączenie boceprewiru. Celem leczenia wprowadzającego jest uzyskanie stanu stacjonarnego stężenia PegIFN $\alpha$  oraz RBV, co ma zapobiegać wytworzeniu lekoopornych szczepów wirusa po dodaniu boceprewiru, a tym samym zmniejszać ryzyko nawrotów i przełomów wirusologicznych. [96]

Ocena skuteczności interwencji w odnalezionych pracach opierała się na zastępczych punktach końcowych, opisujących zmianę parametrów wirusologicznych na skutek zastosowanego leczenia. Należały do nich takie parametry jak odsetek pacjentów, u których doszło do zaniku materiału genetycznego wirusa w osoczu w różnych okresach czasu. Pierwszorzędowy punkt końcowy, zarówno w badaniach klinicznych, jak również w niniejszej analizie, stanowi trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), zdefiniowana jako brak HCV RNA po 24 tygodniach od zakończenia leczenia. W ramach wieloletnich badań obserwacyjnych wykazano, iż uzyskanie SVR związane jest z redukcją ryzyka klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy oraz zgon z przyczyn wątrobowych. Pacjenci, u których doszło do uzyskania SVR, raportowali również wyższą samoocenę jakości życia. [98] Przyjęto, iż SVR stanowi główny punkt końcowy analizy skuteczności, gdyż odzwierciedla ona długotrwały efekt terapeutyczny oraz posiada udowodniony związek z klinicznie istotnymi zdarzeniami o rzadkiej częstotliwości, których analiza wymaga przeprowadzenia długotrwałych obserwacji. W przypadku pozostałych parametrów wirusologicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu nie wykazano związku z redukcją ryzyka powikłań odległych. Przydatność takich punktów końcowych jak EOT oraz nawrót wirusologiczny wydaje się jednak być niepodważalna, biorąc pod uwagę, iż odzwierciedlają one dynamikę aktywności wirusa i mają wartość prognostyczną uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. [26, 99, 100]

Dostępne dane wskazują, że włączenie boceprewiru do terapii podstawowej u chorych na WZW-C jest strategią korzystną i zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania głównego celu terapeutycznego, czyli SVR. Dodatkowo w grupie boceprewiru częściej obserwowano zanik wiremii na końcu terapii oraz rzadziej dochodziło do nawrotów choroby w trakcie trwania obserwacji, co przekładało się na wyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR. Wyższą skuteczność leczenia skojarzonego w porównaniu z terapią podstawową w odniesieniu do SVR oraz EOT stwierdzono dla wszystkich schematów terapeutycznych zawierających boceprewir, bez względu na długość jego podawania. Odsetek uzyskiwanych odpowiedzi SVR w grupach otrzymujących boceprewir był porównywalny zarówno u osób dotychczas nieleczonych przeciw WZW-C (54%-75%), jak również u pacjentów po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszego leczenia opartego na interferonach (59%-66%). Skuteczność terapii podstawowej, czego należało się spodziewać, była niższa w populacji po

niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, dlatego też w tych populacjach korzyść względna z dodania boceprewiru do terapii podstawowej była wyższa (wartości RB w zakresie od 2,76 do 3,13) od tej uzyskanej w badaniach na populacji dotychczas nieleczonych (wartości RB w zakresie 1,44 – 1,79). Nie stwierdzono natomiast istotnego wpływu rodzaju interferonu podawanego w ramach terapii podstawowej na skuteczność dodania boceprewiru.

Metaanaliza była możliwa jedynie dla porównania schematu PR4/PRB44 z grupą kontrolną i wykazała przewagę boceprewiru w odniesieniu do SVR oraz EOT, przy czym w obu przypadkach heterogeniczność badań była istotna statystycznie. W celu wyjaśnienia przyczyn heterogeniczności przeprowadzono analizę wrażliwości, stratyfikując badania ze względu na wcześniejsze leczenie pacjentów oraz ze względu na rodzaj interferonu podawanego w ramach terapii podstawowej. Najbardziej prawdopodobną przyczyną heterogeniczności wydaje się być różnica miary efektu względnych uzyskiwanych w populacjach osób nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, natomiast nie stwierdzono jednoznacznie wpływu rodzaju interferonu na różnice uzyskiwanych wyników.

Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej z zastosowaniem boceprewiru wydaje się różnić pomiędzy schematami terapeutycznymi i zależy od bezwzględnej długości stosowania boceprewiru. Bezpieczeństwo schematów zawierających boceprewir uzależnione było od czasu trwania terapii tym lekiem. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych oraz utraty z badania z powodu działań niepożądanych w grupach stosujących boceprewir przez 24-28 tygodni oraz w grupach, których długość terapii uzależniona była od zaniku wirerii w początkowym okresie terapii, nie różniło się istotnie statystycznie od ryzyka w grupie kontrolnej. Dłuższe stosowanie boceprewiru, niezależne od odpowiedzi cząstkowych, związane było ze wzrostem ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zwiększoną częstością przedwczesnego przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Niektóre hematologiczne działania niepożądane występują szczególnie często w przypadku stosowania terapii interferonowej, jednak dodanie boceprewiru wydaje się zwiększać ryzyko takich zdarzeń jak anemia i neutropenia. Bez względu na stosowany schemat leczenia pacjenci, którym podawano terapię skojarzoną zmuszeni byli do modyfikacji dawki leków z powodu działań niepożądanych. Dlatego też wydaje się być uzasadnione uzależnienie schematu leczenia boceprewirem od uzyskiwanych odpowiedzi wirusologicznych, co ma na celu uzyskanie możliwie najlepszych rezultatów terapeutycznych przy minimalizacji ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Zgodnie z aktualnym PL „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” dostępność do terapii boceprewirem w Polsce u osób dotychczas nieleczonych jest ograniczona do dorosłych pacjentów z genotypem 1 HCV o genotypie TT IL 28-B rs12979860 z obecnością zwłóknienia w stopniu  $\geq 2$  wg skali Scheuera. Dostępne dowody naukowe pochodzące z analizy post-hoc badania SPRINT-2 wskazują natomiast, iż terapia trójlekowa przynosi dodatkową i zbliżoną korzyść kliniczną u nosicieli przynajmniej jednego allelu T IL 28-B. Zatem, dodanie boceprewiru do terapii podstawowej pozwala na zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania SVR

zarówno u chorych z genotypem CT, jaki i TT IL 28-B. Ponadto, przeciętna względna korzyść ze stosowania terapii trójlekowej zamiast leczenia podstawowego była numerycznie wyższa w podgrupie chorych z genotypem CT IL 28-B rs12979860 (RB od 2,29 do 2,51) niż u homozygot TT IL 28-B rs12979860 (RB od 2,03 do 2,19). Przedstawione wyniki wskazują więc, iż objęcie finansowaniem boceprewiru u osób dotychczas nieleczonych z genotypem CT IL 28-B rs12979860 znajduje swoje uzasadnienie w świetle dostępnych dowodów klinicznych.

Spośród osób uprzednio leczonych przeciwwirusowo obecny PL wyróżnia 4 podgrupy chorych kwalifikujących się do leczenia za pomocą boceprewiru. Wspomniane rozróżnienie zostało dokonane na podstawie rodzaju odpowiedzi uzyskanej przez pacjenta podczas leczenia I linii. Ponadto, dodatkowym kryterium kwalifikacyjnym do terapii trójlekowej stanowi obecność zwłóknienia wątroby w stopniu 2. lub wyższym. Dostępne dowody naukowe pochodzące z analizy stratyfikacyjnej wyników badania RESPOND-2 potwierdzają słuszność założeń PL w odniesieniu do kryteriów związanych z wcześniejszą terapią i wskazują, iż boceprewir w porównaniu z leczeniem podstawowym zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR zarówno u osób z nawrotem zakażenia po terapii PegIFN $\alpha$  z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA oraz u pacjentów z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie PegIFN $\alpha$  z rybawiryną. Dostępne dane nie pozwalają jednak na analizę porównawczą pomiędzy terapią trójlekową oraz leczeniem podstawowym w dwóch pozostałych subpopulacjach zdefiniowanych w projekcie programu lekowego, tj.: w populacji osób nieskutecznie leczonych interferonem w I linii, którzy przerwali leczenie po 12 tygodniach oraz u osób, u których przez cały okres terapii stężenie HCV RNA terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne. Jedyne dostępne dowody dotyczące skuteczności boceprewiru u osób po całkowitym niepowodzeniu wcześniejszej terapii podstawowej (null responders) zdefiniowanym jako obniżenie wirerii HCV RNA o mniej niż 2 log<sub>10</sub> po 12. tygodniach leczenia pochodzą z jednoramiennego badania PROVIDE i wskazują, iż terapia oparta na boceprewirze w tej populacji skutkuje uzyskaniem SVR u 41% pacjentów. [68, 69]

Na podstawie dostępnych danych nie była możliwa ocena zasadności ograniczenia populacji docelowej do osób z zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera. Co prawda ocena zwłóknienia w odnalezionych badaniach wykonana została za pomocą skali METAVIR, której wyniki są zbieżne ze skalą Scheuera [67], niemniej jednak sposób stratyfikacji danych pozwalał jedynie na ocenę skuteczności w podgrupach pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu 0-2 oraz 3/4. Wyniki analizy stratyfikacyjnej wskazywały, iż dodanie boceprewiru do terapii podstawowej przynosi znamienne statystycznie korzyść u pacjentów z niższym stopniem włóknienia, zarówno w populacji osób dotąd nieleczonych (RB od 1,62 do 1,80), jak i w grupie pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (RB od 2,87 do 2,97). Niemniej jednak, przeprowadzona analiza interakcji nie wykazała znamiennego statystycznie wpływu nasilenia włóknienia wątroby na względną korzyść uzyskania SVR niezależnie od wcześniejszego leczenia. Tymczasem z danych literaturowych wynika, że stopień włóknienia wątroby jest ściśle związany z prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi SVR u pacjentów leczonych PegIFN $\alpha$ . W dużym, wieloośrodkowym badaniu randomizowanym CHARIOT odsetek SVR podczas terapii PegIFN $\alpha$  wynosił 70% w grupie chorych bez oznak włóknienia

w skali METAVIR (F0) i mała wraz z wyższym stopniem włóknienia: 60% SVR w przypadku F1, 51% SVR w przypadku F2, 31% SVR u chorych ze stadiem F3 oraz 10% u pacjentów z marskością wątroby (F4). [101]

Biorąc pod uwagę aktualnie dostępne w Polsce terapie, skuteczność powszechnie stosowanego leczenia PegIFN $\alpha$  w skojarzeniu z RBV wydaje się relatywnie wysoka w populacji osób dotychczas nieleczonych z korzystnym wariantem CC genu IL 28-B i/lub niskim poziomem włóknienia. Stąd też w grupie dotychczas nieleczonych PegIFN $\alpha$  zasadne wydaje się ograniczenie terapii boceprewirem do chorych obarczonych czynnikami ryzyka braku odpowiedzi na terapię interferonową, tj. u pacjentów dotąd nieleczonych będących nosicielami allelu T IL 28-B, u których stwierdzono włóknienie w stopniu  $\geq 2$  w skali Scheuera.

W przypadku chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii aktualny program lekowy pozwala na wdrożenie boceprewiru dopiero po stwierdzeniu włóknienia w stopniu  $\geq 2$  w skali Scheuera. W tym przypadku ograniczenie dostępu technologii do osób z zaawansowanym włóknieniem powoduje, iż pacjenci z niższym stopniem włóknienia nie otrzymują leczenia dopóki nie nastąpi u nich progresja choroby wątroby, a jednocześnie wiadomo, że wraz z nasileniem włóknienia maleje skuteczność terapii. Co prawda ponowne leczenie za pomocą terapii podstawowej z wykorzystaniem innego PegIFN $\alpha$  stanowi możliwą alternatywę do oczekiwania na wdrożenie boceprewiru, jednakże jest ono rzadko podejmowane z uwagi na niską skuteczność oraz uciążliwość terapii i związane z nią wysokie ryzyko działań niepożądanych. Mając na uwadze, iż prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanych rezultatów leczenia maleje wraz z postępem włóknienia wątroby, obecna praktyka kliniczna w Polsce ogranicza skuteczność leczenia pacjentów z niskim stopniem włóknienia, którzy byli poddani wcześniej nieskutecznej terapii, a tym samym budzi uzasadnione wątpliwości etyczne. W związku z powyższym uzasadnione jest objęcie refundacją boceprewiru u chorych po niepowodzeniu terapeutycznym z niskim stopniem włóknienia wątroby.

W ramach przeszukania systematycznego zidentyfikowano łącznie 14 opracowań wtórnych, w których opisano wyniki poszczególnych badań dotyczących leczenia boceprewirem [81–96]. Wyniki przedstawione we wszystkich wymienionych analizach są spójne z rezultatami uzyskanymi w niniejszym opracowaniu i wskazują na wyższą skuteczność terapii zawierającej boceprewir nad leczeniem podstawowym w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących SVR. W innym opracowaniu wtórnym wykazano natomiast, iż pacjenci z genotypem non-CC IL 28-B uzyskują większą korzyść z terapii trójlekowej boceprewirem w porównaniu z chorymi z genotypem CC. [81]

Podsumowując, boceprewir dodany do terapii podstawowej jest interwencją o udowodnionej skuteczności, wykazującą silniejsze niż terapia podstawowa działanie antywirusowe, aczkolwiek związanym ze wzrostem ryzyka niektórych działań niepożądanych. Odpowiedni dobór schematu terapeutycznego, w tym czas stosowania boceprewiru, pozwala na minimalizację ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, przy wysokim poziomie skuteczności klinicznej. Zestawienie jakościowe dla poszczególnych schematów zawierających boceprewir wskazuje, iż szczególnie korzystne jest dostosowanie czasu trwania terapii do odpowiedzi pacjenta w początkowym okresie leczenia.



## 11. OGRANICZENIA

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

1. Odnalezione badania pozwalały na ocenę efektywności klinicznej boceprewiru w populacji ogólnej, jednak nie stanowiły podstawy do wnioskowania w populacji docelowej. W oparciu o wyniki analizy *post-hoc* wykazano natomiast, iż boceprewir pozwala na uzyskanie dodatkowych korzyści klinicznych w populacjach zbliżonych do docelowej. Tak uzyskane wyniki należy interpretować z należytą ostrożnością, ze względu rozbieżności dotyczące definicji populacji.
2. Z powodu ograniczonych informacji o wpływie leczenia na klinicznie istotne punkty końcowe, wnioskowanie odnoszące się do skuteczności terapii w analizie klinicznej w przeważającej części opiera się na zastępczych punktach końcowych. Uznano jednak, iż podejście to jest uprawnione, gdyż uzyskanie głównego punktu końcowego dotyczącego skuteczności (SVR) jest skorelowane z redukcją ryzyka wystąpienia powikłań odległych, w tym niewyrównanej marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego oraz zgonu z przyczyn wątrobowych. Dodatkowo pacjenci z SVR raportowali wyższą jakość życia niż osoby bez odpowiedzi. Ponadto należy uznać, iż oceniane punkty końcowe są istotne z punktu widzenia klinicznego, gdyż odzwierciedlają one bezpośrednio aktywność wirusa w organizmie oraz według wytycznych praktyki lekarskiej, służą do oceny efektów terapeutycznych.
3. Ograniczenie wiarygodności niektórych wyników stanowił brak podwójnego zaślepienia w jednym z badań włączonych do analizy, jednak ze względu na fakt, iż w niniejszej analizie oceniano głównie parametry lub zdarzenia w większości niezależne od pacjenta, wydaje się, iż zastosowanie metody podwójnego zaślepienia nie miało większego wpływu na uzyskane wyniki.
4. Kryteria kontynuacji oraz przerywania leczenia różnią się nieznacznie pomiędzy schematami zastosowanymi w badaniach włączonych do niniejszej analizy a schematami zgodnymi ze wskazaniami rejestracyjnymi. W związku z powyższym istnieje konieczność ekstrapolacji uzyskanych wyników na skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej, stosowanej według danych rejestracyjnych w praktyce klinicznej.

Zgodnie z przyjętymi przez firmę HTA Consulting zasadami numerowania kolejnych wersji analiz efektywności i raportów HTA, numer 1.0 uzyskuje ostateczna wersja analizy przed dokonaniem ewentualnych recenzji przez zewnętrznych audytorów. Wersja ostateczna, poddana recenzjom przez ekspertów „zewnętrznych”, uzyskuje numer 2.0.

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. Chen S, Morgan T. (2006) The natural history of Hepatitis C virus (HCV) infection. *International Journal of Medical Sciences* (3):47–52.
2. Seef LB. (2002) Natural History of Chronic Hepatitis C. *Hepatology* (36):35–46.
3. Juszczak J. Hepatitis C: to co najważniejsze. *Przewodnik lekarza* 74–79.
4. Gumber SC, Chopra S. (1995) Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann. Intern. Med* 123(8):615–620.
5. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Louri I, Loustaud-Ratti V, Yamamoto AM, Camproux AC, Hausfater P, Musset L, Veyssier P, Raguin G, Piette JC. (2000) Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)* 79(1):47–56.
6. Szczeklik A. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014*. 2014.
7. Nitkiewicz J. (2004) Epidemiologia molekularna wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV). *Przegląd Epidemiologiczny* 58:413–421.
8. Stanczak J. (1999) Distribution of hepatitis C virus genotypes in Poland. Correspondence. *Journal of Hepatology* (31):574.
9. Brojer E, Grabarczyk P. (2000) Analiza częstości występowania genotypów wirusa HCV u chorych na zapalenie wątroby oraz u bezobjawowych nosicieli wirusa w różnych regionach kraju- badanie wieloosrodkowe. *Hepatology Polska* (7):53–55.
10. Juszczak J, Baka-Cwierz B, et al. (2005) Pegylowany interferon alfa-2A z rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badan). (59):651–660.
11. Łapiński TW, Pawluczuk P, Flisiak R. (2009) [Epidemiological and clinical characteristics of genotype 4 HCV infection in the north-east Poland]. *Przegl Epidemiol* 63(4):501–504.
12. Muszynska A, Pokorna-Kalwak D, et al. Zakazenia HCV - narastajacy problem zdrowia publicznego. *Terapia Medycyna Rodzinna* 5:55–58.
13. Wasmuth JC. Hepatitis C - Epidemiology, transmission and natural history *Hepatology - A clinical textbook*.
14. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2013 r. oraz w porównywalnym okresie 2012 r. available at: [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/INF\\_13\\_12B.pdf](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/INF_13_12B.pdf).
15. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. (2011) Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 15 marca 2011 r. oraz w porównywalnym okresie 2010 r. available at: [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2011/INF\\_11\\_03A.pdf](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2011/INF_11_03A.pdf).
16. Rosińska M. i in. (2013) Hepatitis C in Poland in 2011. *Przegląd Epidemiologiczny* 67(2):247–251.
17. Halota W, Pawlowska M. (2008) Aktualne standardy leczenia chorób wątroby etiologii HCV. *Med Sci Rev Hepatol* (8):12–14.
18. WGO. (2013) Wytyczne WGO. Diagnosis, management and prevention of hepatitis C. available at: [http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/WGO\\_Hepatitis%20C\\_Final%20Version.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/WGO_Hepatitis%20C_Final%20Version.pdf).
19. (2014) Wytyczne AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. available at: <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>.
20. DVA. (2014) Wytyczne DVA. Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C resource Center Program and the Office of Public Health. available at: <http://www.hepatitis.va.gov/pdf/2014hcv.pdf>.
21. WHO. (2014) Wytyczne WHO. Guidelines for the screening care and treatment of persons with hepatitis infection. available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1).
22. (2014) Wytyczne Polska Grupa Ekspertów HCV. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2014. available at: [http://www.intermedis.pl/pliki/HCV\\_PGE\\_2014.pdf](http://www.intermedis.pl/pliki/HCV_PGE_2014.pdf).
23. EASL. (2014) Wytyczne EASL. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. available at: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>.
24. SIGN. (2013) Wytyczne SIGN. Management of hepatitis C (133). available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf>.

25. NFZ. (2014) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. available at: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2014/64/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/64/akt.pdf).
26. Halota W, Boron-Kaczmarek A. (2010) Leczenie przeciwwirusowe wirusowych zapaleń wątroby typu C. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV na rok 2010. available at: [http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=52987&spec=31&\\_tc=0AE7D67DC7B549BEBC8E37CD46202F69](http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=52987&spec=31&_tc=0AE7D67DC7B549BEBC8E37CD46202F69).
27. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Boceprewir Victrelis 2014. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002332/WC500109786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf).
28. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Boceprewir Victrelis streszczenie 2014. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002332/WC500109790.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002332/WC500109790.pdf).
29. HCV - TO NIE WYROK: Nowa rzeczywistość! Telaprevir i Boceprewir refundowane! available at: <http://www.hcvtoniewyrok.com/2013/05/nowa-rzeczywistosc-telaprevir-i.html> (4.9.2014).
30. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego PegIFNalfa2a Pegasys 2014. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000395/WC500039195.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf).
31. Obołończyk Ł, Siekierska-Hellman M, Sworczak K. (2008) Powikłania leczenia interferonem alfa wirusowego zapalenia wątroby typu C ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń funkcji tarczycy. *Postępy Hig Med Dosw.* (62):309–321.
32. Przewłocki R, Przewłocka B. Leki a inżynieria genetyczna Wojciech Kostowski, Zbigniew Herman (eds). *Farmakologia - podstawy farmakoterapii* Tom 1.
33. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego PegIFNalfa2b PegIntron 2014. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000280/WC500039388.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf).
34. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego PegIFNalfa2b ViraferonPeg 2014. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000329/WC500051384.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000329/WC500051384.pdf).
35. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Rybawiryna Copegus 2014. available at: [http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki\\_lekow/copegus\\_200.pdf](http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/copegus_200.pdf).
36. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Rybawiryna Mylan 2014. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001185/WC500094137.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001185/WC500094137.pdf).
37. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Rybawiryna Rebetol streszczenie 2014. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000246/WC500048205.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000246/WC500048205.pdf).
38. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Ribawirin Teva streszczenie 2014. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001018/WC500056548.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001018/WC500056548.pdf).
39. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Ribawirin Teva Pharma B.V. streszczenie 2014. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001064/WC500056865.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001064/WC500056865.pdf).
40. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Ribawirin BioPartners streszczenie 2014. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001184/WC500089669.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001184/WC500089669.pdf).
41. Roche Polska. (2010) Charakterystyka produktu leczniczego - Copegus (rybawiryna). available at: [http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki\\_lekow/copegus\\_200.pdf](http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/copegus_200.pdf).
42. EMA. (2010) Charakterystyka produktu leczniczego - Rebetol (rybawiryna). available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000246/WC500048210.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf).
43. EMA. (2011) Charakterystyka produktu leczniczego - Ribawirin Mylan (rybawiryna). available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001185/WC500094138.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001185/WC500094138.pdf).
44. EMA. (2010) Charakterystyka produktu leczniczego - Ribawirin Teva (rybawiryna). available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001018/WC500056547.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001018/WC500056547.pdf).
45. EMA. (2010) Charakterystyka produktu leczniczego - Ribawirin BioPartners (rybawiryna). available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001184/WC500089668.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001184/WC500089668.pdf).

46. EMA. (2010) Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin Teva Pharma B.V. (rybawiryra). available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001064/WC500056845.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001064/WC500056845.pdf).
47. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Telaprewir Incivo 2014. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001185/WC500094137.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001185/WC500094137.pdf).
48. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Telaprewir Incivo streszczenie 2014. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002313/WC500115507.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002313/WC500115507.pdf).
49. AOTM. (2009) Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). available at: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf).
50. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. *GRADEpro*.
51. Mallolas J, Pol S, Rivero A, et al. (2012) Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients: End of treatment (week 48) interim results. *J Hepatol* 56:S22.
52. Pearlman BL, Ehleben C. (2014) Hepatitis C genotype 1 virus with low viral load and rapid virologic response to peginterferon/ribavirin obviates a protease inhibitor. *Hepatology* 59(1):71–77.
53. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, Galati JS, Gordon SC, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson FH, Jacobson IM, Rubin R, Koury K, et al. (2010) Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 376(9742):705–716.
54. Kwo P, Lawitz E, McCone J, Schiff E. (2009) HCV SPRINT-1 final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus Pegintron (peginterferon alfa-2b)/ribavirin in treatment-naive subjects with genotype-1 chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* (50):S4.
55. Safety and Efficacy of SCH 503034 in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1 (Study P03523) - Study Results - ClinicalTrials.gov. available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00423670> (24.9.2014).
56. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki J-P. (2011) Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med* 364(13):1195–1206.
57. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S. (2011) Boceprevir combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis c virus (HCV) genotype-1: SPRINT-2 final results. *Hepatol Int* 5(3-558):267–267.
58. CCO. SPRINT-2: Boceprevir plus PegIFN/RBV for 24 weeks improves SVR rates vs PegIFN/RBV in treatment-naive patients with genotype 1. *CCO Official Conference Coverage*; 3 November 2010.
59. Safety and Efficacy of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (Study P05216AM2) (COMPLETED) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00705432> (1.10.2014).
60. CCO. RESPOND-2: High SVR rates with boceprevir and PegIFN/RBV combination therapy in patients with genotype 1 HCV failing previous PegIFN/RBV. *CCO Official Conference Coverage*; 3 November 2010.
61. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. (2011) Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med* 364(13):1207–1217.
62. Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (Study P05101AM3)(COMPLETED) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00708500?sect=X40156> (1.10.2014).
63. Flamm S, Lawiitz E, Jacobson I, Bourlière, Hezode. (2013) Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* (11):81–87.
64. Merck and Co., Inc. (2011) FDA Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting - Boceprevir Capsules (ND 202-258) - Briefing Document. Merck.
65. Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (Study P05685AM2)(COMPLETED) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00845065> (1.10.2014).
66. Sulkowski M, Mallolas J, Pol S, Fainboim H, Cooper C, Slim J, Rivero A, Mak C, Thompson S, Howe A, Wenning L, Sklar P, Wahl J, Greaves W. (2013) Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial.
67. Okafor O, Ojo S. (2004) A comparative analysis of six current histological classification schemes and scoring systems used in chronic hepatitis reporting. *Rev Esp Patol* 37(3):269–277.

68. Vierling JM, Flamm S, Gordon S, Lawitz E, Bronowicki J-P, 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. *62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease*; 4 November 2011; San Francisco, CA. .
69. Vierling JM, Davis M, Flamm S, Gordon SC, Lawitz E, Yoshida EM, Galati J, Luketic V, McCone J, Jacobson I, Marcellin P, Muir AJ, Poordad F, Pedicone LD, Albrecht J, et al. (2014) Boceprevir for chronic HCV genotype 1 infection in patients with prior treatment failure to peginterferon/ribavirin, including prior null response. *J. Hepatol.* 60(4):748–756.
70. Poordad F, Bronowicki J-P, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, Poynard T, Morgan TR, Molony C, Pedicone LD, Sings HL, Burroughs MH, Sniukiene V, Boparai N, Goteti VS, et al. (2012) Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology* 143(3):608–618.e5.
71. Safety Information - Victrelis (Boceprevir) Capsules. WebContent, available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm303600.htm> (27.9.2012).
72. Research C for DE and. (2012) Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Important drug interactions between Victrelis (boceprevir) and ritonavir-boosted human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitor drugs. WebContent, available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm291119.htm#Data> (27.9.2012).
73. Research C for DE and. (2012) Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Updated information on drug interactions between Victrelis (boceprevir) and certain boosted HIV protease inhibitor drugs. WebContent, available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm301616.htm> (27.9.2012).
74. (2014) FDA Drug Safety Communication Victrelis (Boceprevir) Capsules, July 2014. available at: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303600.htm>.
75. (2014) Victrelis (Boceprevir) capsules, for oral use. Prescribing information, July 2014. available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/202258s015lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202258s015lbl.pdf).
76. EMA. (2012) European Medicines Agency informs doctors and patients about drug interaction between Victrelis and ritonavir-boosted HIV protease inhibitors. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2012/02/WC500122880.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/02/WC500122880.pdf).
77. EMA. (2014) Victrelis (boceprevir). Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/002332/WC500115271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002332/WC500115271.pdf).
78. EMA. (2013) Victrelis (boceprevir). Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation. PSUV 0024. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Conclusion/human/002332/WC500162581.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002332/WC500162581.pdf).
79. EMA. (2014) Victrelis (boceprevir). Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation. PSUV 0028. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Conclusion/human/002332/WC500171783.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002332/WC500171783.pdf).
80. Three-year Follow-up of Subjects After Administration of Boceprevir or Nalraprevir for the Treatment of Chronic Hepatitis C (P05063AM1) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00689390> (25.11.2011).
81. Bota S, Sporea I, Şirli R, Neghină AM, Popescu A, Străin M. (2013) Role of interleukin-28B polymorphism as a predictor of sustained virological response in patients with chronic hepatitis C treated with triple therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig* 33(5):325–331.
82. Chang MH, Gordon LA, Fung HB. (2012) Boceprevir: a protease inhibitor for the treatment of hepatitis C. *Clin Ther* 34(10):2021–2038.
83. Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, Nachega JB, El Khoury AC, O'Regan C, Mills EJ. (2012) Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 8:105–130.
84. Cooper C, Lester R, Thorlund K, Druyts E, El Khoury AC, Yaya S, Mills EJ. (2013) Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis. *QJM* 106(2):153–163.
85. Coppola N, Pisaturo M, Sagnelli C, Sagnelli E, Angelillo IF. (2014) Peg-Interferon Plus Ribavirin with or without Boceprevir or Telaprevir for HCV Genotype 1: A Meta-Analysis on the Role of Response Predictors. *PLoS ONE* 9(4):e94542.
86. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell E, Fu R. *Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults*. Rockville (MD) 2012.
87. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell EB, Fu R. (2013) Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 158(2):114–123.

88. Cure S, Diels J, Gavart S, Bianic F, Jones E. (2012) Efficacy of telaprevir and boceprevir in treatment-naïve and treatment-experienced genotype 1 chronic hepatitis C patients: an indirect comparison using Bayesian network meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 28(11):1841–1856.
89. Kieran J, Schmitz S, O'Leary A, Walsh C, Bergin C, Norris S, Barry M. (2013) The relative efficacy of boceprevir and telaprevir in the treatment of hepatitis C virus genotype 1. *Clin. Infect. Dis.* 56(2):228–235.
90. Kieran J. (2012) A bayesian mixed treatment comparison evaluating the relative efficacy of currently licensed HCV protease inhibitors for the treatment of HCV genotype 1 infection. *J Hepatol* 56:443.
91. Lanini S, Mammone A, Puro V, Girardi E, Bruzzi P, Ippolito G. (2014) Triple therapy for hepatitis C improves viral response but also increases the risk of severe infections and anaemia: a frequentist meta-analysis approach. *New Microbiol.* 37(3):263–276.
92. Lee LY, Tong CYW, Wong T, Wilkinson M. (2012) New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials. *Int. J. Clin. Pract.* 66(4):342–355.
93. Park C, Jiang S, Lawson KA. (2014) Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 39(1):14–24.
94. Sitole M, Silva M, Spooner L, Comee MK, Malloy M. (2013) Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials. *Clin Ther* 35(2):190–197.
95. Tungol A, Rademacher K, Schafer JA. (2011) Formulary management of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C virus. *J Manag Care Pharm* 17(9):685–694.
96. Foote BS, Spooner LM, Belliveau PP. (2011) Boceprevir: a protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother* 45(9):1085–1093.
97. EMA. (2011) Charakterystyka produktu leczniczego - Victrelis (boceprewir).
98. Wojciechowski P, Stożek A, Ryś P. Analiza problemu decyzyjnego. Perspektywy finansowania boceprewiru w leczeniu przewlekłego WZW-C.
99. Ghany M, Strader D, et al. (2009) Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. AASLD practice guidelines. available at: [http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Diagnosis\\_of\\_HEP\\_C\\_Update.Aug%20\\_09pdf.pdf](http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Diagnosis_of_HEP_C_Update.Aug%20_09pdf.pdf).
100. Sherman M, Shafran S, et al. (2007) Management of chronic hepatitis C. Canadian Consensus guidelines. available at: <http://www.hepatology.ca/cm/FileLib/hepC.pdf>.
101. Cheng WSC, Roberts SK, McCaughan G, Sievert W, Weltman M, Crawford D, Rawlinson W, Marks PS, Thommes J, Rizkalla B, Yoshihara M, Dore GJ. (2010) Low virological response and high relapse rates in hepatitis C genotype 1 patients with advanced fibrosis despite adequate therapeutic dosing. *Journal of Hepatology* 53(4):616–623.
102. Flamm S, Lawitz E, Jacobson I, Rubin R, Bourliere M. High Sustained Virologic Response Among Genotype 1 Previous Non-responders and Relapsers to Peginterferon/Ribavirin when Re-treated With Boceprevir Plus Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin. 30 March 2011.
103. Albrecht J, Vierling J, Kwo P, Lawiitz E. (2011) Frequencies of resistance-associated amino acid variants (RAV) following treatment with boceprevir (BOC) plus peginterferon alfa-2b and ribavirin (P/R). *Hepatol Int* (5):S3–S58.
104. Asselah T. (2011) A sprint to increase response to HCV treatment: expectancies but caution. *J. Hepatol.* 55(5):1154–1158.
105. Bogнар F. (2011) Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates: Analysis of previously untreated and previous-treatment failure patients. *J Gastroenterol Hepatol* 26:19.
106. Bogнар F. (2011) Projecting the clinical impact of therapeutic regimens including boceprevir in previously untreated adult subjects with chronic hepatitis C genotype 1. *J Gastroenterol Hepatol* 26:19.
107. Bogнар F. (2011) IL28B polymorphism predicts virologic response in patients with hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir (BOC) combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 26:19–20.
108. Bogнар F. (2011) Boceprevir in addition to standard of care enhanced SVR in hepatitis C virus (HCV) genotype-1 with advanced fibrosis/cirrhosis: Subgroup analysis of SPRINT-2 and RESPOND-2 Studies. *J Gastroenterol Hepatol* 26:18–19.
109. Cooper C, Druyts E, Thorlund K, Mills E. (2012) BOCEPREVIR OR TELAPREVIR IN COMBINATION WITH PEGINTERFERON FOR HEPATITIS C GENOTYPE 1 INFECTION: AN INDIRECT COMPARISON META-REGRESSION ANALYSIS. *Journal of Hepatology* 56:S451.
110. Diels J, Cure S, Gavart S. (2011) PIN7 The Comparative Efficacy of Telaprevir Versus Boceprevir in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis. *Value in Health* 14(7):A266.
111. Dignass A, Faiss S, Galle P, et al. (2012) Boceprevir-benefit assessment by the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) in accordance with A section sign 35a SGB V (dosage evaluation). *Z Gastroenterol* 50:20–21.

112. Flamm S, Lawitz E, Jacobson I, et al. (2011) Overall safety profile of boceprevir (BOC) plus peginterferon ALFA-2A/ribavirin in genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin. *Hepatology* 54:838A.
113. Jurchis AR, Sirlin R, Sporea I, Bota S, Sendroiu M, Danila M, Popescu A. (2012) DOUBLE VERSUS TRIPLE THERAPY IN CHRONIC HCV HEPATITIS - A SYSTEMATIC REVIEW. *Journal of Hepatology* 56:S442.
114. Pawlotsky JM. (2011) The results of phase III Clinical Trials with telaprevir and boceprevir presented and the Liver Meeting 2010: A new standard of care for hepatitis C virus genotype 1 infection, but with issues still pending. *Gastroenterology* (140):746–760.
115. Pearlman B, Ehleben C. (2012) Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 (G1) infection with low viral load (LVL) and rapid virologic response (RVR) to peginterferon and ribavirin (PEG/RBV) can be treated without a protease inhibitor (PI), irrespective of il-28b status or patient ethnicity. *Hepatology* (56):268A.
116. Pol S, Cooper C, Fainboim H, Slim J, Rivero A, Laguno M, Thompson S, Wahl J, Greaves W, Sulkowski M. (2012) Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV Co-infected patients: Follow up week 12 (SVR 12) interim results. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 15:
117. Poordad F, Howe J, Burroughs M, Ogert R, Pedicone L, Hazuda D, Howe A, Flamm S. Sustained viral response and boceprevir resistance following combination treatment with boceprevir plus peginterferon Alfa-2a/Ribavirin in HCV Genotype 1 prior relapsers and non-responders. *Hepatology International* (171):
118. Poordad F, Bruno S, Flamm S, Pedicone L, Deng W, Burroughs M, Brass C, Albrecht J, Bacon B. (2012) Predictors of sustained virological response (SVR) among poor interferon (INF) responders when boceprevir (BOC) added to peg-interferon alfa-2b/ribavirin (PR). *Hepatology International* (166):
119. Poordad F, Sulkowski M, Mallolas J, Pol S, Rivero A, Fainboim H, Cooper C, Slim, J. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients: Interim results. *Hepatology International* 4:2012.
120. Ralston R, Vierling J, Lawitz E, McCone J. (2010) Long-term follow-up of patients treated with boceprevir in combination with Peg-Intron/Ribavirin (P/R): durability of responses and rates of reversion of resistance mutations. *Antiviral Therapy* 15(Suppl. 2):A30.
121. Schiff E, Poordad F, Jacobson I. (2008) Boceprevir combination therapy in null responders: response dependent on interferon responsiveness. *Journal of Hepatology* (45 (suppl 2)):S46.
122. Silva M, Kasserra C, Gupta S. (2011) Antiviral activity of boceprevir monotherapy in treatment-naive subjects with chronic hepatitis C genotype 2/3. *Hepatol Int* (5):3–558.
123. Sulkowski MS, Poordad F, McCone J, et al. (2011) Boceprevir combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1: SPRINT-2 final results. *J Int Assoc Phys AIDS* 10:197–198.
124. Vierling J, Ralston R, Lawitz E, McCone J. (2010) Long-term outcomes following combination treatment with boceprevir plus Peg Intron/ ribavirin (P/R) in patients with chronic hepatitis C, genotype 1 (CHC-G1). *Journal of Hepatology* (52):S459–471.
125. Vierling JM, Flamm S, Gordon SC, et al. (2011) Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: The provide study. *Hepatology* 54:796A–797A.
126. Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki J-P, Manns MP, Bacon BR, Esteban R, Flamm SL, Kwo PY, Pedicone LD, Deng W, Dutko FJ, DiNubile MJ, Koury KJ, Helmond FA, et al. (2014) Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials. *J. Hepatol.* 61(2):200–209.
127. Wilby KJ, Partovi N, Ford J-AE, Greanya E, Yoshida EM. (2012) Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Can. J. Gastroenterol.* 26(4):205–210.

## 13. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO .....	12
Tabela 2.	Schemat dawkowania boceprewiru .....	16
Tabela 3.	Schemat dawkowania PegIFN $\alpha$ 2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii.....	20
Tabela 4.	Schemat dawkowania telaprewiru [47] .....	25
Tabela 5.	Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania .....	29
Tabela 6.	Charakterystyka schematów zawierających boceprewir, ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do analizy .....	37
Tabela 7.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	37
Tabela 8.	Charakterystyka schematów ocenianych w badaniach klinicznych dotyczących populacji specjalnych. ....	39
Tabela 9.	Charakterystyka badań klinicznych dotyczących populacji specjalnych.....	39
Tabela 10.	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 .....	40
Tabela 11.	Wyniki analizy w warstwach dla porównania schematu PR4/PRB44 z grupą kontrolną odnośnie SVR .....	42
Tabela 12.	Prawdopodobieństwo wystąpienia EOT dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 .....	42
Tabela 13.	Wyniki analizy w warstwach dla EOT w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44.....	44
Tabela 14.	Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 .....	44
Tabela 15.	Wyniki analizy w warstwach dla nawrotu choroby w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44.....	45
Tabela 16.	Ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48.....	47
Tabela 17.	Wyniki analizy w warstwach dla przełomu wirusologicznego w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44.....	47
Tabela 18.	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnych genotypach IL 28-B .....	51
Tabela 19.	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali METAVIR .....	52
Tabela 20.	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali METAVIR oraz o różnych genotypach IL28-B.....	52
Tabela 21	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 u pacjentów z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie oraz z nawrotem zakażenia po terapii PR.....	53
Tabela 22	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali METAVIR .....	54
Tabela 23.	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48.....	55
Tabela 24.	Wyniki analizy w warstwach dla działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44.....	56
Tabela 25.	Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48.....	57
Tabela 26.	Wyniki analizy w warstwach dla ciężkich działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44.....	58
Tabela 27.	Ryzyko przerwania leczenia ogółem dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 .....	59
Tabela 28.	Wyniki analizy w warstwach dla przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44.....	60



Tabela 29.	Ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 .....	60
Tabela 30.	Wyniki analizy w warstwach dla przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44 .....	62
Tabela 31.	Ryzyko modyfikacji dawki z powodu działań niepożądanych dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 .....	63
Tabela 32.	Wyniki analizy w warstwach dla modyfikacji dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44 .....	64
Tabela 33.	Ryzyko zgonu dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z podziałem na schematy terapeutyczne.....	65
Tabela 34.	Wyniki analizy w warstwach dla zgonu w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44.....	66
Tabela 35.	Ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną .....	68
Tabela 36.	Ryzyko wystąpienia wybranych niehematologicznych działań niepożądanych dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z podziałem na rodzaj zdarzenia .....	70
Tabela 37.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych .....	79
Tabela 38.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	108
Tabela 39.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE (przez Ovid).....	108
Tabela 40.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CENTRAL .....	109
Tabela 41.	Badania kliniczne w toku (wg ClinicalTrials.gov) .....	109
Tabela 42.	Formularz do oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	111
Tabela 43.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych .....	111
Tabela 44.	Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii .....	112
Tabela 45.	Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z uwzględnieniem schematu terapeutycznego.....	127
Tabela 46.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z uwzględnieniem schematu terapeutycznego .....	130
Tabela 47.	Skuteczność boceprewiru w porównaniu z terapią podstawową w populacji pacjentów z niską wyjściową wiremią i wystąpieniem RVR .....	167
Tabela 48.	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania boceprewiru z terapią podstawową w populacji pacjentów z niską wyjściową wiremią i wystąpieniem RVR w zależności od genotypu IL 28-B .....	167
Tabela 49.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania boceprewiru z terapią podstawową w populacji pacjentów z niskim wyjściowym poziomem wiremii HCV RNA .....	168
Tabela 50.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania boceprewiru z terapią podstawową w populacji pacjentów z koinfekcją wirusem HIV.....	168
Tabela 51.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania boceprewiru z terapią podstawową w populacji pacjentów z koinfekcją wirusem HIV.....	169
Tabela 52.	Badania wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z przyczynami wykluczeń .....	170

## 14. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	41
Wykres 2.	Prawdopodobieństwo wystąpienia EOT dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	43
Wykres 3.	Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	45
Wykres 4.	Ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	47
Wykres 5.	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	56
Wykres 6.	Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	58
Wykres 7.	Ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	59
Wykres 8.	Ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	62
Wykres 9.	Ryzyko modyfikacji dawki z powodu działań niepożądanych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	64
Wykres 10.	Ryzyko zgonu dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	66
Wykres 11.	Ryzyko wystąpienia anemii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	154
Wykres 12.	Ryzyko przerwania leczenia z powodu anemii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	154
Wykres 13.	Ryzyko obniżenia hemoglobiny <8,5 g/dl dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	154
Wykres 14.	Ryzyko obniżenia hemoglobiny 8,5–10 g/dl dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	155
Wykres 15.	Ryzyko wystąpienia biegunki dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	155
Wykres 16.	Ryzyko wystąpienia zaburzeń smaku dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	155
Wykres 17.	Ryzyko wystąpienia neutropenii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	156
Wykres 18.	Ryzyko wystąpienia leukopenii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	156
Wykres 19.	Ryzyko obniżenia liczby neutrofilii <500/mm <sup>3</sup> dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	156
Wykres 20.	Ryzyko obniżenia liczby neutrofilii 500–750/mm <sup>3</sup> dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	157
Wykres 21.	Ryzyko wystąpienia bólu głowy dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	157
Wykres 22.	Ryzyko wystąpienia dreszczy dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	157
Wykres 23.	Ryzyko wystąpienia bezsenności dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	158
Wykres 24.	Ryzyko wystąpienia gorączki dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	158
Wykres 25.	Ryzyko wystąpienia bólu stawów dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	158
Wykres 26.	Ryzyko wystąpienia zawrotów głowy dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	159
Wykres 27.	Ryzyko wystąpienia obniżonego apetytu dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	159

Wykres 28. Ryzyko wystąpienia bólu mięśni dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	159
Wykres 29. Ryzyko wystąpienia duszności dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	160
Wykres 30. Ryzyko wystąpienia świądu dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	160
Wykres 31. Ryzyko wystąpienia suchej skóry dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	160
Wykres 32. Ryzyko wystąpienia drażliwości dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	161
Wykres 33. Ryzyko wystąpienia depresji dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	161
Wykres 34. Ryzyko wystąpienia wysypki dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	161
Wykres 35. Ryzyko wystąpienia kaszlu dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	162
Wykres 36. Ryzyko wystąpienia uczucia zmęczenia dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	162
Wykres 37. Ryzyko wystąpienia łysienia dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	162
Wykres 38. Ryzyko wystąpienia nudności dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	163
Wykres 39. Ryzyko wystąpienia objawów grypopodobnych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	163
Wykres 40. Ryzyko wystąpienia wymiotów dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	163
Wykres 41. Ryzyko wystąpienia suchości w ustach dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	164
Wykres 42. Ryzyko wystąpienia duszności wysiłkowej dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	164
Wykres 43. Ryzyko wystąpienia skurczów mięśni dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	164
Wykres 44. Ryzyko obniżenia liczby płytek krwi $<25\ 000/\text{mm}^3$ dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	165
Wykres 45. Ryzyko obniżenia liczby płytek krwi $25\ 000\text{--}50\ 000/\text{mm}^3$ dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	165
Wykres 46. Ryzyko wystąpienia astenii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	165
Wykres 47. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zagrażających życiu dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	166
Wykres 48. Ryzyko przerwania leczenia dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną .....	166

## 15. ANEKS

### 15.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

Przy wyszukiwaniu nie stosowano ograniczeń czasowych, co pozwoliło na identyfikację wszystkich pozycji do dnia wyszukiwania.

Tabela 38.  
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Nazwa	Liczba
#1	boceprevir	707
#2	"Sch 503034"	38
#3	"Sch503034"	9
#4	"Sch-503034"	38
#5	"N-(3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl)-3-(2-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)amino)-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo(3.1.0)hexan-2-carboxamide"	366
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	716
Data przeszukania: 28 sierpnia 2014		

Tabela 39.  
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE (przez Ovid)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	boceprevir.mp. or exp boceprevir/	2523
#2	"Sch 503034".mp.	287
#3	"Sch503034".mp.	19
#4	"Sch-503034".mp.	287
#5	"N-(3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl)-3-(2-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)amino)-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo(3.1.0)hexan-2-carboxamide".mp.	55
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2651
#7	('article' or 'article in press' or 'conference abstract' or 'conference paper').pt.	21644138
#8	('clinical study' or 'clinical trial' or 'comparative study' or 'control group' or 'controlled clinical trial' or 'controlled study' or 'dosage schedule comparison' or 'drug dose comparison' or 'human' or 'major clinical study' or 'phase 2 clinical trial' or 'phase 3 clinical trial' or 'randomized controlled trial').de.	17547854
#9	7 and 8	13761800
#10	6 and 9	1371
Data przeszukania: 28 sierpnia 2014		

Tabela 40.  
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CENTRAL

Lp.	Nazwa	Liczba
#1	"Sch 503034"	6
#2	boceprevir	99
#3	"Sch503034"	1
#4	"Sch-503034"	6
#5	"N-(3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl)-3-(2-(((1,1-dimethylethylamino)carbonyl)amino)-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo(3.1.0)hexan-2-carboxamide"	1
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	103

Data przeszukania: 28 sierpnia 2014

## 15.2. Badania kliniczne w toku

Tabela 41.  
Badania kliniczne w toku (wg ClinicalTrials.gov)

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Pegylated Interferon-Ribavirin-Boceprevir Triple Therapy in Patients Infected With Genotype 1 HCV With Cirrhosis and Awaiting Liver Transplantation (ANRS HC 29 BOCEPRETRANSPLANT) (NCT01463956)	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	1. Wiek $\geq 18$ r.ż. 2. Przewlekła infekcja HCV ( $\geq 6$ miesięcy) 3. Genotyp 1 4. Marskość wątroby (w oczekiwaniu na przeszczep) 5. Wynik w skali MELD $\leq 18$ 6. Pacjenci wcześniej nieleczeni i po niepowodzeniu terapii	58	Długotrwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po zakończeniu leczenia i/lub w dniu przeszczepu wątroby	Rozpoczęcie: styczeń 2012 Zakończenie: maj 2016
Boceprevir Treatment in Liver Pre-transplant HCV Patients (NCT02160080)	W toku (rekrutacja pacjentów)	1. Wiek $\geq 20$ r.ż. 2. Przewlekła infekcja HCV 3. Genotyp 1 4. Marskość wątroby (w oczekiwaniu na przeszczep) 5. Wyrównana funkcja wątroby 6. Pacjenci wcześniej nieleczeni i po niepowodzeniu terapii	20	Działania niepożądane	Rozpoczęcie: styczeń 2014 Zakończenie: luty 2017
Boceprevir/PegIFN $\alpha$ -2b/Riba in HCV+ Gt1 Menopausal Women, Nonresponders to PegIFN/Riba or Treatment-naives (MEN_BOC) (NCT01457937)	Nieznany	1. Kobiety w okresie menopauzalnym 2. Przewlekła infekcja HCV 3. Genotyp 1 4. Pacjentki wcześniej nieleczone i po niepowodzeniu terapii 5. Z/bez marskości wątroby	240	Długotrwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po zakończeniu leczenia	Rozpoczęcie: listopad 2011 Zakończenie: czerwiec 2014

<p><b>A Pilot Study to Treat Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 and End-Stage Renal Disease (ESRD) (NCT01731301)</b></p>	<p>Rekrutacja nierozpoczęta</p>	<p>1. Wiek <math>\geq 18</math> r.ż. 2. Przewlekła infekcja HCV 3. Genotyp 1 4. Co najmniej wrotna marskość wątroby 5. Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek poddawani hemodializie (<math>\geq 6</math> miesięcy) 6. Pacjenci wcześniej nieleczeni IFN lub PegIFN</p>	<p>20</p>	<p>1. Przedłużona wczesna odpowiedź wirusologiczna (eRVR) w 28 tygodniu terapii</p>	<p>Rozpoczęcie: styczeń 2013 Zakończenie: styczeń 2015</p>
<p><b>A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Boceprevir Added to Standard of Care Therapy in Previously Treated Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 and Cirrhosis (MK-3034-105) (NCT01756079)</b></p>	<p>W toku (nie rekrutuje pacjentów)</p>	<p>1. Wiek 18-75 r.ż., waga 40-125 kg 2. Przewlekła infekcja HCV 3. Genotyp 1 4. Pacjenci nie chorujący na raka wątrobowokomórkowego 5. Udokumentowana marskość wątroby 6. Pacjenci po niepowodzeniu terapii PegIFN + RBV</p>	<p>80</p>	<p>Długotrwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po zakończeniu leczenia</p>	<p>Rozpoczęcie: luty 2013 Zakończenie: grudzień 2015</p>
<p><b>A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Boceprevir-response Guided Therapy in Controlled HIV Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection Who Failed Previously to Peginterferon/Ribavirin (NCT01718301)</b></p>	<p>Rekrutacja nierozpoczęta</p>	<p>1. Wiek <math>\geq 18</math> r.ż., waga 40-125 kg 2. Przewlekła infekcja HCV 3. Genotyp 1 4. Z/bez marskości wątroby 5. Koinfekcja HIV 6. Pacjenci po niepowodzeniu terapii PegIFN + RBV</p>	<p>128</p>	<p>Długotrwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po zakończeniu leczenia</p>	<p>Rozpoczęcie: marzec 2013 Zakończenie: maj 2015</p>
<p><b>Safety and Efficacy of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin in Interleukin-28B CC Allele-Positive Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Participants (P07755) (NCT01544920)</b></p>	<p>W toku (nie rekrutuje pacjentów)</p>	<p>1. Wiek <math>\geq 18</math> r.ż., waga 40-125 kg 2. Przewlekła infekcja HCV 3. Genotyp 1 4. Poziom HCV RNA <math>\geq 10\,000</math> IU/ml 5. Genotyp pacjenta IL-28B CC 6. Pacjenci bez marskości wątroby i nie chorujący na raka wątrobowokomórkowego</p>	<p>737</p>	<p>Długotrwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po zakończeniu leczenia</p>	<p>Rozpoczęcie: maj 2012 Zakończenie: czerwiec 2015</p>
<p><b>Study of DEB025/Alisporivir Plus Pegylated Interferon alfa2a and Ribavirin and Boceprevir Plus Pegylated Interferon alfa2a and Ribavirin in African American Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients That Have Never Received Treatment for Their Hepatitis C (NCT01446250)</b></p>	<p>Zakończone</p>	<p>1. Wiek 18-70 r.ż. 2. Przewlekła infekcja HCV 3. Genotyp 1 4. Pacjenci wcześniej nieleczeni 5. Afroamerykanie 6. Poziom HCV RNA <math>\geq 1\,000</math> IU/ml</p>	<p>210</p>	<p>Działania niepożądane</p>	<p>Rozpoczęcie: grudzień 2011 Zakończenie: maj 2013</p>

### 15.3. Formularze do oceny wiarygodności badań

Tabela 42.  
Formularz do oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Ocena wg skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

### 15.4. Formularze do ekstrakcji danych

Tabela 43.  
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Kontrola		pa
				n	N	n	N	

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Kontrola		pa
				n	N	n	N	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

## 15.5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 44.  
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego
	IB	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

## 15.6. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

### 15.6.1. Badania przeprowadzone na populacji ogólnej

#### RESPOND-2

Badanie z randomizacją, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową u pacjentów wcześniej leczonych z genotypem 1 HCV



**RESPOND-2**

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
Wiek $\geq 18$ r.ż., WZW-C, genotyp 1 HCV, wcześniej leczeni IFN przez okres $\geq 12$ tyg. z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub z nawrotem choroby, wyrównana choroba wątroby		Koinfekcja HBV, HIV, jakiegokolwiek inne kliniczne powody mogące być przyczyną choroby wątroby, niewyrównana choroba wątroby, niekontrolowana cukrzyca, poważne choroby psychiczne lub nadużywanie substancji aktywnych		
Charakterystyka populacji		PR48	PR4/PRB44	PR4/PRB32+PR12
Liczba pacjentów		80	161	162
Wiek w latach [średnia]		52,9	52,3	52,9
Mężczyźni (% pacjentów)		73	70	60
Rasa czarna (% pacjentów)		15	12	11
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] <sub>a</sub>		28,2 (4,3)	28,2 (4,6)	28,8 (4,6)
Podtyp HCV (% pacjentów)	1a	58	60	58
	1b	43	38	41
	Nie określono (brak danych)	0	2	1
HCV RNA $>800\ 000$ IU/ml (% pacjentów)		81	88	91
ALT $>1x$ ULN (% pacjentów)		69	71	67
Zwłóknienie wątroby wg Metavir (% pacjentów)				
0–2		76	74	72
3–4		19	19	20
Nie określono (brak danych)		5	7	8
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)				
PegIFN $\alpha$ 2a		53	42	49
PegIFN $\alpha$ 2b		48	58	51
Schematy leczenia				
Leki i dawkowanie	PegIFN $\alpha$ 2b: 1,5 $\mu$ g/kg/tydz.; RBV: 600–1400 mg/dobę w zależności od masy ciała, w dawce podzielonej, boceprewir 800 mg tid.			
Schemat PR48 (grupa kontrolna)	PegIFN $\alpha$ 2b + RBV przez 48 tyg.			
Schemat PR4/PRB44	PegIFN $\alpha$ 2b + RBV przez 4 tyg., następnie PegIFN $\alpha$ 2b + RBV + boceprewir przez 44 tyg.			
Schemat PR4/PRB32+PR12	PegIFN $\alpha$ 2b + RBV przez 4 tyg., następnie PegIFN $\alpha$ 2b + RBV + boceprewir przez 32 tyg., po czym w zależności od odpowiedzi na leczenie zakończenie terapii lub PegIFN $\alpha$ 2b + RBV przez 12 tyg.			
Okres leczenia [tyg.]	36 lub 48			
Okres obserwacji [tyg.]	24 lub 36			

<b>RESPOND-2</b>				
<b>Przerwanie leczenia (% pacjentów)</b>		<b>PR48</b>	<b>PR4/PRB44</b>	<b>PR4/PRB32+PR12</b>
<b>z okresu wprowadzenia</b>	<b>AE:</b>	1	1	2
	<b>Inne powody</b>	1	-	2
<b>Ogółem</b>		69	34	32
<b>z okresu leczenia</b>	<b>AE</b>	1	12	6
	<b>Nieskuteczność</b>	61	18	22
	<b>Inne powody</b>	6	4	4
<b>z okresu obserwacji</b>	<b>Bez obserwacji</b>	1	1	3
	<b>Przerwanie obserwacji</b>	3	4	3
<b>Metodyka</b>				
<b>Randomizacja</b>		<b>TAK</b>		
<b>Metoda randomizacji</b>		prawidłowa (automatyczny system głosowy)		
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>		<b>TAK</b>		
<b>Pojedyncze zaślepienie</b>		<b>TAK</b>		
<b>Podwójne zaślepienie</b>		<b>TAK</b>		
<b>Zaślepienie osób oceniających wyniki</b>		<b>Niejasne</b>		
<b>Metoda analizy wyników</b>				
<b>• pierwszorzędowy punkt końcowy</b>		ITT/mITT <sup>b</sup>		
<b>• skuteczność</b>		ITT/mITT <sup>b</sup>		
<b>• bezpieczeństwo</b>		ITT		
<b>Zaprojektowane w celu wykazania</b>		Przewagi		
<b>Przyczyny utraty z badania</b>		Opis niejasny		
<b>Lokalizacja badania</b>		Wieloośrodkowe (Ameryka Północna i Europa)		
<b>Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM</b>		IIA		
<b>Ocena w skali Jadad</b>		4		

## RESPOND-2

### Zestawienie wszystkich parametrów ocenionych w badaniu

#### Ocena skuteczności:

- Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) z podziałem na rasę w zależności od czynników predykcyjnych:
  - Poziom HCV RNA w 4. tyg leczenia
  - Płeć
  - Wiek
  - Masa ciała
  - BMI
  - Poziom płytek krwi
  - Słuszczenie wątroby
  - Marskość wątroby
  - Podtyp HCV
  - Wcześniej stosowany PegIFNα
  - Historia wcześniejszego leczenia
  - Poziom ALT
  - Stosowanie statyn
  - Genotyp rs12979860 IL-28B
  - Stopień zwłóknienia wątroby
  - Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT)
  - Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR)
    - Nawrót choroby
    - Przełom wirusologiczny
    - Odpowiedź na interferon
    - Spadek poziomu HCV RNA w surowicy w 4 tygodniu okresu leczenia
    - Wykrywalność HCV RNA w surowicy w co dwa tygodnie do 12 tygodnia, oraz w 16, 20, 24, 30, 36, 42, 48 tygodniu okresu leczenia
    - Wykrywalność HCV RNA w surowicy w 4, 12 i 24 tygodniu okresu obserwacji

#### Ocena bezpieczeństwa:

- Działania niepożądane ogółem
- Utrata z okresu obserwacji
- Wycofanie zgody na udział w badaniu
- Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia
  - Anemia
  - Sucha skóra
  - Zaburzenia smaku
  - Wysypka
  - Zdarzenia hematologiczne
  - Poziom neutrofilii
  - Użycie czynników wzrostu granulocytów
  - Poziom hemoglobiny
  - Transfuzja erytrocytów
  - Użycie erytropoetyny
- Ciężkie działania niepożądane
- Działania niepożądane zagrażające życiu
- Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych
- Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych
- Zgon

### Badanie finansowane przez firmę Schering-Plough (Merck)

a) Nie podano rodzaju zmiennej. b) Analiza mITT obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

## SPRINT-1

Badanie z randomizacją, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową u pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV

#### Kryteria włączenia

Pacjenci z przewlekłym WZW-C potwierdzonym biopsją w ciągu ostatnich 5 lat, o genotypie 1, nieleczeni przeciwwirusowo, wiek 18-60 lat, minimalne wartości hemoglobiny 130 g/l u mężczyzn i 120 g/l u kobiet; neutrofilii  $1,5 \times 10^9/l$ ; płytek krwi  $100 \times 10^9/l$ ; bilirubina, albumina oraz kreatynina w zakresie normy

#### Kryteria wykluczenia

Historia choroby: niewyrównanej marskości wątroby, infekcji HIV, transplantacji narządów, choroby wątroby, choroby sercowo-naczyniowej, choroby psychicznej, napady drgawkowe, hemoglobinopatii, hemofilii, słabo kontrolowanej cukrzycy, choroby autoimmunologicznej

Charakterystyka populacji	PR48	PR4/PRB24	PR4/PRB44	PRB28	PRB48	
Liczba pacjentów	104	103	103	107	103	
Wiek w latach [średnia(SD)]	48,3 (6,9)	47,7 (7,4)	47,6 (8,3)	46,4 (8,0)	46,7 (8,8)	
Mężczyźni (% pacjentów)	67	50	56	59	61	
Rasa czarna (% pacjentów)	15	15	15	17	14	
Waga w kg [średnia(SD)]	83,4 (16,2)	79,9 (14,2)	78,4 (16,5)	83,4 (17,3)	80,0 (19,4)	
Podtyp HCV (% pacjentów)	1a	51	51	58	63	53
	1b	40	36	34	28	35

SPRINT-1					
Nie określono	9	13	8	9	12
HCV RNA >600 000 IU/ml (% pacjentów)	90	87	90	92	91
Marskość wątroby (% pacjentów)	8	7	6	7	9
Schematy leczenia					
Leki i dawkowanie	PegIFNa2b: 1,5 µg/kg; RBV: 800–1400 mg/dobę w zależności od masy ciała, boceprewir 800 mg tid				
Schemat PR48 (grupa kontrolna)	PegIFNa2b + RBV przez 48 tyg.				
Schemat PRB28	PegIFNa2b + RBV + boceprewir przez 28 tyg.				
Schemat PRB48	PegIFNa2b + RBV + boceprewir przez 48 tyg.				
Schemat PR4/PRB24	PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg., następnie PegIFNa2b + RBV + boceprewir przez 24 tyg.				
Schemat PR4/PRB44	PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg., następnie PegIFNa2b + RBV + boceprewir przez 44 tyg.				
Okres leczenia [tyg.]	28 lub 48				
Okres obserwacji [tyg.]	24				
Przerwanie leczenia (% pacjentów)	PR48	PR4/PRB24	PR4/PRB44	PRB28	PRB48
<b>Ogółem</b>	50	26	26	28	39
<b>AE</b>	8	15	9	11	19
<b>Zdefiniowane przez protokół zdarzenie kliniczne</b>	35	4	5	7	12
<b>Wycofanie zgody</b>	3	4	5	8	4
<b>Niezgodność leczenia z protokołem</b>	3	1	-	1	3
<b>Utrata z badania</b>	2	3	6	1	1
<b>Nie uczestniczyli</b>	7	7	12	7	7
<b>Z okresu obserwacji</b>					
<b>Przerwanie obserwacji</b>	3	11	2	15	5
<b>Utrata z badania</b>	0	8	1	11	3
Metodyka					
Randomizacja	TAK				
Metoda randomizacji	Prawidłowa (kody generowane komputerowo)				
Ukrycie kodu randomizacji	TAK				
Pojedyncze zaślepienie	NIE				
Podwójne zaślepienie	NIE				
Zaślepienie osób oceniających wyniki	NIE				
Metoda analizy wyników					
• pierwszorzędowy punkt końcowy	ITT/mITTa				

SPRINT-1	
• skuteczność	ITT/mITTa
• bezpieczeństwo	ITT
Zaprojektowane w celu wykazania	Przewagi
Przyczyny utraty z badania	Opisane prawidłowo
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Europa)
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA
Ocena w skali Jadad	3
<b>Zestawienie wszystkich parametrów ocenionych w badaniu</b>	

<p><b>Ocena skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) z podziałem na rasę w zależności od czynników predykcyjnych:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Płeć</li> <li>○ Poziom płytek krwi</li> <li>○ Marskość wątroby</li> <li>○ Podtyp HCV</li> <li>○ Poziom glukozy na czczo</li> <li>○ Wyjściowy poziom wiremii</li> <li>○ Poziom hemoglobiny</li> <li>○ Użycie erytropoetyny</li> </ul> </li> <li>• Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT)</li> <li>• Szybka odpowiedź wirusologiczna</li> <li>• Nawrót choroby</li> <li>• Przełom wirusologiczny</li> <li>• Wykrywalność HCV RNA w surowicy w 4, 8, 12, 24, 48 tygodniu okresu leczenia</li> </ul>	<p><b>Ocena bezpieczeństwa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przerwanie leczenia ogółem</li> <li>• Utrata z okresu obserwacji</li> <li>• Wycofanie zgody na udział w badaniu</li> <li>• Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych</li> <li>• Przerwanie leczenia z powodu ciężkich działań niepożądanych</li> <li>• Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych</li> <li>• Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zmęczenie</li> <li>○ Ból głowy</li> <li>○ Nudności</li> <li>○ Anemia</li> <li>○ Gorączka</li> <li>○ Dreszcze</li> <li>○ Zaburzenia smaku</li> <li>○ Bezsenność</li> <li>○ Łysienie</li> <li>○ Biegunka</li> <li>○ Objawy grypopodobne</li> <li>○ Bóle stawów</li> <li>○ Drgawki</li> <li>○ Wymioty</li> <li>○ Obniżony apetyt</li> <li>○ Reakcje w miejscu wstrzyknięcia</li> </ul> </li> <li>• Zdarzenia hematologiczne             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nueutropenia</li> <li>○ Poziom neutrofilii</li> <li>○ Poziom hemoglobiny</li> <li>○ Transfuzja erytrocytów</li> <li>○ Użycie erytropoetyny</li> <li>○ Poziom płytek krwi</li> </ul> </li> </ul>
---	---

**Badanie finansowane przez firmę Schering-Plough (Merck)**

a) Analiza mITT obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

SPRINT-2			
Badanie z randomizacją, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową u pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV			
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
Wiek $\geq 18$ r.ż., przewlekła infekcja HCV o genotypie 1, pacjenci nieleczeni przeciwwirusowo, waga 40–125 kg, HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml	Inne choroby wątroby lub aktywna choroba nowotworowa, niewyrównana marskość wątroby, niewydolność nerek, koinfekcja HIV/HBV, ciąża i kamienie piersią		
Charakterystyka populacji	PR48	PR4/PRB44	PR4/PRB24+PR20
Liczba pacjentów	363	366	368

SPRINT-2				
Wiek w latach [średnia(SD)]		49 (10)	49 (9)	50 (9)
Mężczyźni (% pacjentów)		57	60	62
Rasa czarna (% pacjentów)		14	15	14
Waga w kg [średnia(SD)]		80 (16)	82 (17)	82 (17)
Podtyp HCV (% pacjentów)	1a	63	65	64
	1b	33	32	34
	Nie określono (brak danych)	4	3	3
HCV RNA >800 000 IU/ml (% pacjentów)		85	86	85
Zwłóknienie wątroby wg Metavir (% pacjentów)				
	0–2	90	86	87
	3–4	7	11	9
	Nie określono (brak danych)	3	3	4
Schematy leczenia				
Leki i dawkowanie	PegIFNa2b: 1,5 µg/kg/tydz.; RBV: 600–1400 mg/dobę w zależności od masy ciała, w dawce podzielonej (rano i wieczorem), boceprewir 800 mg tid.			
Schemat PR48 (grupa kontrolna)	PegIFNa2b + RBV przez 48 tyg.			
Schemat PR4/PRB44	PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg., następnie PegIFNa2b + RBV + boceprewir przez 44 tyg.			
Schemat PR4/PRB24+PR20	PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg., następnie PegIFNa2b + RBV + boceprewir przez 24 tyg., po czym w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie zakończenie terapii lub PegIFNa2b + RBV przez 20 tyg.			
Okres leczenia [tyg.]	28 lub 48			
Okres obserwacji [tyg.]	24 do 44			
Przerwanie leczenia (% pacjentów)	PR48	PR4/PRB44	PR4/PRB24+PR12	
Z okresu wprowadzenia	5	3	5	
Z okresu leczenia	Ogółem	56	40	
	AE	16	16	
	Brak skuteczności	30	10	
Z okresu obserwacji	26	10	14	
Metodyka				
Randomizacja	TAK			
Metoda randomizacji	prawidłowa (automatyczny system głosowy)			
Ukrycie kodu randomizacji	TAK			
Pojedyncze zaślepienie	TAK			
Podwójne zaślepienie	TAK			
Zaślepienie osób oceniających wyniki	Niejasne			
Metoda analizy wyników				
• pierwszorzędowy punkt końcowy	ITT/mITT			

SPRINT-2	
• skuteczność	ITT/mITT
• bezpieczeństwo	ITT
Zaprojektowane w celu wykazania	Przewagi (superiority)
Przyczyny utraty z badania	Opis niejasny
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA
Ocena w skali Jadad	4
Zestawienie wszystkich parametrów ocenionych w badaniu	

Ocena skuteczności:	Ocena bezpieczeństwa:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) z podziałem na rasę w zależności od czynników predykcyjnych:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Poziom HCV RNA w 4. tyg leczenia</li> <li>○ Obecność HCV RNA w 4. tyg leczenia</li> <li>○ Obecność HCV RNA w 8. tyg leczenia</li> <li>○ Obecność HCV RNA pomiędzy 4. oraz 24. tyg leczenia</li> <li>○ Genotyp rs12979860 IL-28B</li> <li>○ Stopień zwłóknienia wątroby</li> </ul> </li> <li>• Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT)</li> <li>• Nawrót choroby</li> <li>• Odpowiedź na interferon</li> <li>• Wykrywalność lub spadek poziomu HCV RNA w surowicy w 4 tygodniu</li> <li>• Wykrywalność HCV RNA w surowicy                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w 8 tygodniu okresu leczenia</li> <li>○ pomiędzy 8 a 24 tygodniem okresu leczenia</li> <li>○ w 12 i 24 tygodniu okresu obserwacji</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Działania niepożądane ogółem</li> <li>• Utrata z okresu obserwacji</li> <li>• Wycofanie zgody na udział w badaniu</li> <li>• Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zmęczenie</li> <li>○ Ból głowy</li> <li>○ Nudności</li> <li>○ Anemia</li> <li>○ Gorączka</li> <li>○ Dreszcze</li> <li>○ Zaburzenia smaku</li> <li>○ Bezsenność</li> </ul> </li> <li>• Zdarzenia hematologiczne                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Poziom neutrofilii</li> <li>○ Użycie czynników wzrostu granulocytów</li> <li>○ Poziom hemoglobiny</li> <li>○ Transfuzja erytrocytów</li> <li>○ Użycie erytropoetyny</li> </ul> </li> <li>• Ciężkie działania niepożądane</li> <li>• Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych</li> <li>• Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych</li> <li>• Zgon</li> <li>• Oporność na boceprewir</li> </ul>

**Badanie finansowane przez firmę Schering-Plough (Merck)**

P05685		
Badanie z randomizacją, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową u pacjentów wcześniej leczonych z genotypem 1 HCV		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
Wiek $\geq 18$ r.ż., WZW-C, genotyp 1 HCV, wcześniej leczeni IFN przez okres $\geq 12$ tyg. z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub z nawrotem choroby, wyrównana choroba wątroby, minimalne wartości: neutrofilii 1500/mm <sup>3</sup> (rasa czarna $\geq 12000$ /mm <sup>3</sup> ); płytek krwi $\geq 100\ 000$ /mm <sup>3</sup> ; hemoglobiny $\geq 12$ g/dl u kobiet i 13 g/dl u mężczyzn;	Koinfekcja HBV, HIV jakiegokolwiek inne kliniczne powody mogące być przyczyną choroby wątroby, niewyrównana choroba wątroby, niekontrolowana cukrzyca, poważne choroby psychiczne i/lub nadużywanie substancji aktywnych	
<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Interwencja</b>	<b>PR48</b>	<b>PR4/PRB44</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	67	134
<b>Wiek w latach [średnia(SD)]</b>	53,5 (6,8)	52,0 (7,2)
<b>Mężczyźni (% pacjentów)</b>	64	72

P05685			
Rasa czarna (% pacjentów)		12	9
BMI [średnia(SD)]		28,6 (4,6)	28,2 (4,5)
Podtyp HCV (% pacjentów)	1a	57	56
	1b	40	41
	Nie określono (brak danych)	3	3
HCV RNA >800 000 IU/ml (% pacjentów)		81	75
Zwłóknienie wątroby wg Metavir (% pacjentów)			
3–4		22	24
Schematy leczenia			
Leki i dawkowanie		PegIFNα2a: 180 µg/tydz.; RBV: 1000–1200 mg/dobę w zależności od masy ciała, w dawce podzielonej (rano i wieczorem), boceprewir 800 mg tid.(w odstępie 7-9 godz.)	
Schemat PR48 (grupa kontrolna)		PegIFNα2a + RBV przez 48 tyg.	
Schemat PR4/PRB44		PegIFNα2a + RBV przez 4 tyg., następnie PegIFNα2a + RBV + boceprewir przez 44 tyg.	
Okres leczenia [tyg.]		48	
Okres obserwacji [tyg.]		24	
Przerwanie leczenia (% pacjentów)		PR48	PR4/PRB44
Z okresu wprowadzenia (%)		bd	
Z okresu leczenia <sup>a</sup>	Ogółem	70	41
	AE	4	17
	Brak skuteczności	64	16
	Wycofanie zgody	1	1
	Utrata z badania	0	1
	Inne, niezwiązane z przydzieloną terapią	0	5
Z okresu obserwacji <sup>a</sup>	Ogółem	57	8
	Wycofanie zgody i poddanie się innemu leczeniu	49	2
	Utrata z badania	3	1
Metodyka			
Randomizacja		TAK	
Metoda randomizacji		prawidłowa (automatyczny system głosowy)	
Ukrycie kodu randomizacji		TAK	
Pojedyncze zaślepienie		TAK	
Podwójne zaślepienie		TAK	
Zaślepienie osób oceniających wyniki		Niejasne	
Metoda analizy wyników			



P05685	
• <b>pierwszorzędowy punkt końcowy</b>	mITT
• <b>skuteczność</b>	mITT
• <b>bezpieczeństwo</b>	ITT
Zaprojektowane w celu wykazania	Przewagi ( <i>superiority</i> )
Przyczyny utraty z badania	Opisane prawidłowo
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA
Ocena w skali Jadad	5
Zestawienie wszystkich parametrów ocenionych w badaniu	

**Ocena skuteczności:**

- Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)
- Niepełna odpowiedź wirusologiczna (IVR)
- Przełom wirusologiczny
- Brak odpowiedzi na leczenie
- Odpowiedź na interferon
- Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT)
- Wczesna odpowiedź wirusologiczna
- Nawrót choroby
- Spadek poziomu HCV RNA w surowicy w 4 tygodniu
- Wykrywalność HCV RNA w surowicy
  - W 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 42 i 48 tygodniu okresu interwencji
  - W 4, 12 i 24 tygodniu okresu obserwacji

**Ocena bezpieczeństwa:**

- Działania niepożądane ogółem
- Utrata z okresu obserwacji
- Wycofanie zgody na udział w badaniu
- Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia:
  - Anemia
  - Neutropenia
  - Biegunka
  - Zaburzenia smaku
  - Astenia
  - Zmęczenie
  - Objawy grypopodobne
  - Nadwrażliwość
  - Obniżony apetyt
  - Ból głowy
  - Bezsenność
  - Kaszel
  - Duszności
  - Wysypka
  - Bóle mięśni
  - Leukopenia
  - Zdarzenia hematologiczne
    - Poziom hemoglobiny
    - Poziom neutrofilii
    - Modyfikacja dawki leku z powodu neutropenii
    - Użycie czynn ków wzrostu granulocytów G-CSF
    - Transfuzja erytrocytów
    - Użycie erytropoetyny
- Ciężkie działania niepożądane
- Działania niepożądane zagrażające życiu
- Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych
- Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych
- Zgon

**Badanie finansowane przez firmę Marck Sharp & Dohme Corp.**

- a) Niektórzy pacjenci przerywający leczenie uczestniczyli w okresie *follow-up*.

### 15.6.2. Badania przeprowadzone na populacjach specjalnych

Pearlman 2014
Badanie z randomizacją, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową u pacjentów bez marskości oraz niskim poziomem wirerii, uprzednio nieleczonych z genotypem 1 HCV.

Pearlman 2014

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<p><b>Kryteria włączenia do badania:</b> Wiek <math>\geq 18</math> r.ż., WZW-C, genotyp 1 HCV, pacjenci nieleczeni przeciwwirusowo, poziom wiremii <math>&lt; 600\ 000</math> IU/ml, pacjenci którym wykonano biopsję wątroby w okresie 2 lat przed badaniem, pacjenci z szybką odpowiedzią wirusologiczną na PR, Pacjentki w wieku rozrodczym wyrażające zgodę na uniknięcie antykoncepcji systemowej w przypadku randomizacji do ramienia zawierającego inhibitor proteazy.</p> <p><b>Kryteria włączenia do randomizacji:</b> Uzyskanie RVR (zanik wiremii HCV) po 4 tygodniach leczenia skojarzonego za pomocą PegIFN<math>\alpha</math>+RBV</p>		<p>Koinfekcja HBV, HIV, jakiegokolwiek inne kliniczne powody mogące być przyczyną choroby wątroby; marskość lub podejrzenie marskości wątroby, pacjenci z genotypem HCV innym niż 1; klirens kreatyniny <math>&lt; 50</math> ml/min, liczba płytek krwi <math>&lt; 80 \times 10^9/l</math>, liczba neutrofilii <math>&lt; 1,5 \times 10^9/l</math>; stężenie hemoglobiny <math>&lt; 13</math> g/dl u mężczyzn lub <math>&lt; 12</math> g/dl u kobiet. współistniejące niekontrolowane zaburzenie psychiczne lub krążeniowe; hemoglobinopatia, sarkoidoza, nowotwór złośliwy; otrzymanie leczenie immunomodulacyjnego lub immunosupresyjnego w okresie 6 przed badaniem, ciąża, mężczyźni, których partnerki są w ciąży lub nie chcą korzystać z antykoncepcji w czasie badania, spożywanie alkoholu (<math>&gt; 30</math> g / dzień), nadużycie substancji aktywnych w okresie 6 mies. poprzedzających badanie.</p>	
Charakterystyka populacji		PR24	PR4/PRB24
Liczba pacjentów		52	49
Wiek w latach [średnia]		52	54
Mężczyźni (% pacjentów)		63	61
Rasa czarna (% pacjentów)		37	37
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] <sup>a</sup>		29	28
Podtyp HCV (% pacjentów)	1a	38	39
	1b	62	61
HCV RNA $> 800\ 000$ IU/ml (% pacjentów)		0	0
ALT $> 1 \times ULN$ (% pacjentów)		bd	bd
Schematy leczenia			
Leki i dawkowanie		PegIFN $\alpha$ 2b: 1,5 $\mu$ g/kg/tydz.; RBV: 1000-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała, boceprewir 800 mg tid.	
Schemat PR24 (grupa kontrolna)		Okres wstępny: PegIFN $\alpha$ 2b + RBV przez 4 tyg. Przydzielone leczenie: PegIFN $\alpha$ 2b + RBV przez 20 tyg.	
Schemat PR4/PRB24		Okres wstępny: PegIFN $\alpha$ 2b + RBV przez 4 tyg., Przydzielone leczenie: PegIFN $\alpha$ 2b + RBV + boceprewir przez 24 tyg.	
Okres leczenia [tyg.]		24 lub 28	
Okres obserwacji [tyg.]		12	
Przerwanie leczenia (% pacjentów)		PR24	PR4/PRB24
z okresu wprowadzenia	Brak RVR	121/233 (51,9%)	
	Inne <sup>a</sup>	11/233 (4,7%)	
z okresu leczenia	Ogółem	12	6
	SAE	2	2
	Wycofanie zgody	10	0
	Lost to follow-up	0	2
	Inne powody	0	2

Pearlman 2014	
Metodyka	
Randomizacja	TAK
Metoda randomizacji	Niejasna, ze stratyfikacją ze względu na interleukinę IL-28B oraz genotyp (1a, 1b)
Ukrycie kodu randomizacji	TAK <sup>b</sup>
Pojedyncze zaślepienie	NIE
Podwójne zaślepienie	NIE
Zaślepienie osób oceniających wyniki	Niejasne
Metoda analizy wyników	
• pierwszorzędowy punkt końcowy	mITT
• skuteczność	mITT
• bezpieczeństwo	mITT
Zaprojektowane w celu wykazania	Różnic ( <i>superiority</i> )
Przyczyny utraty z badania	TAK
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Allanta i Sheffield)
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA
Ocena w skali Jadad	2
Zestawienie wszystkich parametrów ocenionych w badaniu	
<p><b>Ocena skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR ) mierzona w 12 i 24 tygodniu po zakończeniu leczenia, w zależności od czynników predykcyjnych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Interleukinę IL-28B</li> <li>○ Podtyp HCV</li> <li>○ Poziom wirerii</li> <li>○ Rasa</li> </ul> </li> <li>• Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT)</li> <li>• Nawrót choroby</li> </ul>	<p><b>Ocena bezpieczeństwa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Działania niepożądane ogółem</li> <li>• Przerwanie leczenia</li> </ul>
<b>Sponsor badania: bd</b>	

- a) Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia lub niewyrażający zgody na udział w badaniu.  
b) kod randomizacji był ukryty do momentu przydzielenia interwencji oraz podpisania przez pacjenta zgody na udział w badaniu.

Sulkowski 2013
Badanie z randomizacją, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową u pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 1 HCV oraz zakażonych wirusem HIV

Sulkowski 2013

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
Wiek 18–65 r.ż., WZW-C, koinfekcja HIV przez > 6 mies. , genotyp 1 HCV, stabilny przebieg zakażenia HIV, komórki CD4 ≥ 200/μL, HIV-1 RNA < 50 ml, z wyrównaną czynnością wątroby, pacjenci nieleczeni przeciwwirusowo, HCV RNA > 10 000 IU/ml, zmiany wątrobowe (potwierdzone biopsją) w obrazie histologicznym związane wyłącznie z WZW-C		Infekcja HBV, przyjmowanie: didanozyny, zydowudyny, efawirenz lub innych nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, liczba neutrofilii < 1500 komórek/μL, stężenie hemoglobiny < 110 g/L u kobiet, lub < 120 g/L u mężczyzn, liczba płytek krwi < 100 000/μL	
Charakterystyka populacji		PR48	PR4/PRB44
Liczba pacjentów		34	65 <sup>a</sup>
Wiek w latach [średnia]		45,1 (9,8)	42,9 (8,3)
Mężczyźni (% pacjentów)		65	72
Rasa czarna (% pacjentów)		18	19
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] <sup>a</sup>		bd	bd
Podtyp HCV (% pacjentów)	1a	74	80
	1b	26	19
	6e	0	2
HCV RNA >800 000 IU/ml (% pacjentów)		88	88
ALT >1xULN (% pacjentów)		bd	bd
Zwłóknienie wątroby wg Metavir (% pacjentów)			
0–2		85	84
3–4		6	9
Nie określono (brak danych)		9	6
Schematy leczenia			
Leki i dawkowanie		PegIFNα2b: 1,5 μg/kg/tydz.; RBV: 600–1400 mg/dobę w zależności od masy ciała, w dawce podzielonej; boceprewir 800 mg tid (w odstępie 7-9 godz.)	
Schemat PR48 (grupa kontrolna)		PegIFNα2b + RBV przez 48 tyg.	
Schemat PR4/PRB44		PegIFNα2b + RBV przez 4 tyg., następnie PegIFNα2b + RBV + boceprewir przez 44 tyg.	
Okres leczenia [tyg.]		48	
Okres obserwacji [tyg.]		24	
Przerwanie leczenia (% pacjentów)		PR48	PR4/PRB44
z okresu wprowadzenia	AE	3	2
	Nie uczestniczyli	0	2
	Inne powody	0	2
z okresu leczenia	Ogółem	53 <sup>b</sup>	34

Sulkowski 2013			
	AE	6	20
	Zmiana terapii	12	0
	Brak skuteczności	44	9
	Inne powody	3	6
z okresu obserwacji	Bez obserwacji	3	5
	Przerwanie obserwacji	18	10
Metodyka			
Randomizacja		TAK	
Metoda randomizacji		prawkłowa (automatyczny system głosowy)	
Ukrycie kodu randomizacji		TAK	
Pojedyncze zaślepienie		TAK	
Podwójne zaślepienie		TAK	
Zaślepienie osób oceniających wyniki		Niejasne	
Metoda analizy wyników			
• pierwszorzędkowy punkt końcowy		mITT°	
• skuteczność		mITT°	
• bezpieczeństwo		mITT°	
Zaprojektowane w celu wykazania		Przewagi ( <i>superiority</i> )	
Przyczyny utraty z badania		Opisane prawidłowo	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe	
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM		IIA	
Ocena w skali Jadad		5	

## Sulkowski 2013

### Zestawienie wszystkich parametrów ocenionych w badaniu

#### Ocena skuteczności:

- Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) w zależności od czynników predykcyjnych:
  - Poziom HCV RNA w 4. tyg leczenia
  - Płeć
  - Wiek
  - Masa ciała
  - Rasa
  - Poziom płytek krwi
  - Stłuszczenie wątroby
  - Marskość wątroby
  - Podtyp HCV
  - Poziom CD4
  - Interleukina IL-28B
  - Stopień zwłóknienia wątroby
- Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR)
- Przełom wirusologiczny
- Spadek poziomu HCV RNA w surowicy w 4 tygodniu okresu leczenia
- Wykrywalność HCV RNA w surowicy w 8, 12 i 24 tygodniu okresu leczenia
- Zmiana poziomu wirerii HIV

#### Ocena bezpieczeństwa:

- Działania niepożądane ogółem
- Działania niepożądane związane z leczeniem
- Utrata z okresu obserwacji
- Wycofanie zgody na udział w badaniu
- Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia
- Ciężkie działania niepożądane
- Działania niepożądane zagrażające życiu
- Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych
- Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych
- Zgon

### Badanie finansowane przez firmę Schering-Plough (Merck)

## 15.7. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

### 15.7.1. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności

#### Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia

Tabela 45.

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z uwzględnieniem schematu terapeutycznego

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
<b>SVR</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	58/107 (54)	39/104 (38)	0,013	1,45 [1,07, 1,96]	0,17 [0,03; 0,30]	5,99 [3,34, 28,98]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	69/103 (67)	39/104 (38)	<0,0001	1,79 [1,35, 2,37]	0,29 [0,16; 0,42]	3,39 [2,35, 6,06]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	58/103 (56)	39/104 (38)	0,005	1,50 [1,11, 2,03]	0,19 [0,05; 0,32]	5,32 [3,11, 18,33]	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	86/134 (64)	14/67(21)	<0,0001	3,07 [1,90; 4,98]	0,43 [0,31; 0,56]	2,31 [1,79, 3,27]	5/5
	RESPOND-2	107/161 (66)	17/80 (21)	<0,001	3,13 [2,02; 4,84]	0,45 [0,34; 0,57]	2,21 [1,76, 2,97]	4/5
	SPRINT-1	77/103(75)	39/104 (38)	<0,0001	1,99 [1,52; 2,62]	0,37 [0,25; 0,50]	2,68 [2,01, 4,04]	3/5
	SPRINT-2	242/366 (66)	137/363 (21)	<0,001	1,75 [1,51; 2,04]	0,28 [0,21; 0,35]	3,52 [2,83, 4,67]	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	95/162 (59)	17/80 (21)	<0,001	2,76 [1,78, 4,29]	0,37 [0,26; 0,49]	2,67 [2,04, 3,90]	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	233/368 (63)	137/363 (38)	<0,001	1,68 [1,44, 1,96]	0,26 [0,19, 0,33]	3,91 [3,07, 5,39]	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
<b>EOT</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	84/107 (79)	53/104 (51)	<0,01	1,54 [1,24, 1,91]	0,28 [0,15, 0,40]	3,63 [2,51, 6,59]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	76/103 (74)	53/104 (51)	<0,01	1,45 [1,16, 1,81]	0,23 [0,10, 0,36]	4,38 [2,81, 10,00]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	79/103 (77)	53/104 (51)	<0,01	1,51 [1,21, 1,87]	0,26 [0,13, 0,38]	3,89 [2,61, 7,62]	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	99/134 (74)	28/67 (42)	–	1,77 [1,31; 2,39]	0,32 [0,18, 0,46]	3,12 [2,17, 5,51]	5/5
	RESPOND-2	124/161 (77)	25/80 (31)	–	2,46 [1,76; 3,45]	0,46 [0,34, 0,58]	2,18 [1,73, 2,97]	4/5
	SPRINT-1	81/103 (79)	53/104 (51)	<0,01	1,54 [1,25, 1,91]	0,28 [0,15, 0,40]	3,61 [2,49, 6,57]	3/5
	SPRINT-2	277/366 (76)	191/363 (53)	<0,001	1,44 [1,28; 1,61]	0,23 [0,16, 0,30]	4,34 [3,35, 6,13]	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	114/162 (70)	25/80 (31)	–	2,25 [1,60; 3,16]	0,39 [0,27, 0,51]	2,56 [1,94, 3,74]	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	261/368 (71)	191/363 (53)	<0,001	1,35 [1,20; 1,52]	0,18 [0,11, 0,25]	5,46 [3,96, 8,78]	4/5
<b>Nawrót choroby</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	24/80 (30)	12/50 (24)	NS	1,25 [0,69; 2,27]	0,06 [-0,10; 0,22]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	5/71 (7)	12/50 (24)	0,0079	0,29 [0,11; 0,78]	-0,17 [-0,30; -0,04]	5,90 [3,31; 26,97]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	18/75 (24)	12/50 (24)	NS	1,00 [0,53; 1,89]	0,00 [-0,15; 0,15]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	11/95 (12)	7/21 (33)	–	0,35 [0,15, 0,79]	-0,22 [-0,43; -0,01]	4,60 [2,33, 169,30]	5/5
	RESPOND-2	14/121 (12)	8/25 (32)	–	0,36 [0,17, 0,77]	-0,20 [-0,40; -0,01]	4,89 [2,53, 78,33]	4/5
	SPRINT-1	2/67 (3)	12/50 (24)	0,0002	0,12 [0,03, 0,53]	-0,21 [-0,34; -0,08]	4,76 [2,98, 11,77]	3/5



Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
	SPRINT-2	24/265 (9)	39/176 (22)	<0,001	0,41 [0,26, 0,65]	-0,13 [-0,20; -0,06]	7,63 [4,96, 16,50]	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	17/111 (15)	8/25 (32)	–	0,48 [0,23, 0,98]	-0,17 [-0,36, 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	24/257 (9)	39/176 (22)	<0,001	0,42 [0,26, 0,67]	-0,13 [-0,20, -0,06]	7,80 [5,02, 17,46]	4/5
<b>Przełom wirusologiczny</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	7/107 (7)	0/104 (0)	<0,01	14,58 [0,84, 252,13]	0,07 [0,02, 0,12]	15,29 [8,69, 63,69]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	12/103 (12)	0/104 (0)	<0,01	25,24 [1,51, 420,78]	0,12 [0,05, 0,18]	8,58 [5,54, 19,00]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	4/103 (4)	0/104 (0)	–	9,09 [0,50, 166,66]	0,04 [-0,002, 0,08]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	7/161 (4)	1/80 (1)	–	3,48 [0,44, 27,79]	0,03 [-0,01, 0,07]	NS	4/5
	SPRINT-1	5/103 (5)	0/104 (0)	–	11,11 [0,62, 198,30]	0,05 [0,004, 0,09]	20,60 [10,69, 280,86]	3/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	9/162 (6)	1/80 (1)	–	4,44 [0,57, 34,47]	0,04 [0,0002, 0,09]	23,23 [11,64, 5092,62]	4/5

## 15.7.2. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 46.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z uwzględnieniem schematu terapeutycznego

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
<b>Działania niepożądane ogółem</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1 <sup>a</sup>	106/107 (99)	102/104 (98)	–	1,01 [0,98; 1,04]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1 <sup>a</sup>	103/103 (100)	102/104 (98)	–	1,02 [0,99; 1,05]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1 <sup>a</sup>	102/103 (99)	102/104 (98)	–	1,01 [0,98; 1,04]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	134/134 (100)	67/67 (100)	–	1,00 [0,98; 1,03]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	5/5
	RESPOND-2	161/161 (100)	77/80 (96)	0,04	1,04 [0,99; 1,09]	0,04 [-0,01; 0,08]	NS	4/5
	SPRINT-1 <sup>a</sup>	102/103 (99)	102/104 (98)	–	1,01 [0,98; 1,04]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	3/5
	SPRINT-2	364/366 (99)	356/363 (98)	–	1,01 [0,998; 1,03]	0,01 [-0,002; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	365/368 (99)	356/363 (98)	–	1,01 [0,99; 1,03]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	160/162 (99)	77/80 (96)	0,34	1,03 [0,98; 1,08]	0,03 [-0,02; 0,07]	NS	4/5
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	10/107 (9)	8/104 (8)	–	1,21 [0,50; 2,96]	0,02 [-0,06; 0,09]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	10/103 (10)	8/104 (8)	–	1,26 [0,52; 3,07]	0,02 [-0,06; 0,10]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	8/103 (8)	8/104 (8)	–	1,01 [0,39; 2,59]	0,00 [-0,07; 0,07]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	18/134 (13)	7/87 (10)	NS	1,29 [0,56; 2,93]	0,03 [-0,06; 0,12]	NS	5/5
	RESPOND-2	23/161 (14)	4/80 (5)	0,03	2,86 [1,02; 7,98]	0,09 [0,02; 0,16]	10,77 [6,06; 48,24]	4/5
	SPRINT-1	6/103 (6)	8/104 (8)	–	0,76 [0,27; 2,11]	-0,02 [-0,09; 0,05]	NS	3/5
	SPRINT-2	45/366 (12)	31/363 (9)	–	1,44 [0,93; 2,22]	0,04 [-0,01; 0,08]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	16/162 (10)	4/80 (5)	0,23	1,98 [0,68; 5,72]	0,05 [-0,02; 0,12]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	42/368 (11)	31/363 (9)	–	1,34 [0,86; 2,08]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	4/5
<b><u>AE zagrażające życiu</u></b>								
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	5/161 (3)	0/80 (0)	0,17	5,50 [0,31; 98,25]	0,03 [-0,002; 0,06]	NS	4/5
	SPRINT-2	4/366 (1)	4/363 (1)	–	0,99 [0,25; 3,94]	-0,0001 [-0,02; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	5/368 (1)	4/363 (1)	0,31	1,23 [0,33; 4,56]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	4/162 (2)	0/80 (0)	–	4,47 [0,24; 82,06]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS	4/5
<b><u>Przerwanie leczenia ogółem</u></b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	30/107 (28)	52/104 (50)	–	0,56 [0,39; 0,80]	-0,22 [-0,35; -0,09]	4,55 [2,87; 10,96]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	40/103 (39)	52/104 (50)	–	0,78 [0,57; 1,06]	-0,11 [-0,25; 0,02]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	27/103 (26)	52/104 (50)	–	0,52 [0,36; 0,76]	-0,24 [-0,37; -0,11]	4,20 [2,73; 9,12]	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	55/134 (41)	47/67 (70)	–	0,59 [0,45; 0,76]	-0,29 [-0,43; -0,15]	3,44 [2,33; 6,52]	5/5
	RESPOND-2	55/161 (34)	55/80 (69)	–	0,50 [0,38; 0,64]	-0,35 [-0,47; -0,22]	2,89 [2,12; 4,53]	4/5
	SPRINT-1	27/103 (26)	52/104 (50)	–	0,52 [0,36; 0,76]	-0,24 [-0,37; -0,11]	4,20 [2,73; 9,12]	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	52/162 (32)	55/80 (69)	–	0,47 [0,36; 0,61]	-0,37 [-0,49; -0,24]	2,73 [2,04; 4,13]	4/5
<b>Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	12/107 (11)	8/104 (8)	–	1,46 [0,62, 3,42]	0,04 [-0,04, 0,11]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	20/103 (19)	8/104 (8)	–	2,52 [1,16, 5,47]	0,12 [0,03, 0,21]	8,53 [4,78, 39,55]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	15/103 (15)	8/104 (8)	–	1,89 [0,84, 4,27]	0,07 [-0,02, 0,15]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	23/134 (17)	3/67 (4)	<0,05	3,83 [1,19, 12,31]	0,13 [0,05; 0,21]	7,88 [4,82; 21,71]	5/5
	RESPOND-2	20/161 (12)	2/80 (3)	0,02	4,97 [1,19, 20,73]	0,10 [0,04, 0,16]	10,08 [6,23, 26,42]	4/5
	SPRINT-1	9/103 (9)	8/104 (8)	–	1,14 [0,46, 2,83]	0,01 [-0,06, 0,09]	NS	3/5
	SPRINT-2	60/366 (16)	57/363 (16)	–	1,04 [0,75, 1,46]	0,01 [-0,05, 0,06]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	45/368 (12)	57/363 (16)	–	0,78 [0,54, 1,12]	-0,03 [-0,08, 0,02]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	13/162 (8)	2/80 (3)	0,15	3,21 [0,74; 13,88]	0,06 [0,001; 0,11]	18,10 [9,15; 830,44]	4/5
<b>Przerwanie leczenia z powodu SAE</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	6/107 (6)	3/104 (3)	–	1,94 [0,50; 7,57]	0,03 [-0,03; 0,08]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	9/103 (9)	3/104 (3)	–	3,03 [0,84; 10,87]	0,06 [-0,005; 0,12]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	6/103 (6)	3/104 (3)	–	2,02 [0,52; 7,86]	0,03 [-0,03; 0,08]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-1	3/103 (3)	3/104 (3)	–	1,01 [0,21; 4,89]	0,00 [-0,05; 0,05]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
<b>Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	56/107 (52)	30/104 (29)	–	1,81 [1,28; 2,58]	0,23 [0,11; 0,36]	4,26 [2,75; 9,41]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	58/103 (56)	30/104 (29)	–	1,95 [1,38; 2,76]	0,27 [0,15; 0,40]	3,64 [2,47; 6,89]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	57/103 (55)	30/104 (29)	–	1,92 [1,35; 2,72]	0,26 [0,14; 0,39]	3,77 [2,53; 7,39]	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	58/134 (43%)	15/67 (22%)	<0,05	1,93 [1,19; 3,14]	0,21 [0,08; 0,34]	4,79 [2,95; 12,73]	5/5
	RESPOND-2	53/161 (33)	11/80 (14)	0,002	2,39 [1,33; 4,33]	0,19 [0,09; 0,30]	5,22 [3,37; 11,50]	4/5
	SPRINT-1	66/103 (64)	30/104 (29)	–	2,22 [1,59; 3,10]	0,35 [0,23; 0,48]	2,84 [2,09; 4,44]	3/5
	SPRINT-2	129/366 (35)	94/363 (26)	–	1,36 [1,09; 1,70]	0,09 [0,03; 0,16]	10,69 [6,25; 37,07]	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	146/368 (40)	94/363 (26)	–	1,53 [1,24; 1,90]	0,14 [0,07; 0,21]	7,26 [4,88; 14,19]	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	47/162 (29)	11/80 (14)	0,01	2,11 [1,16; 3,84]	0,15 [0,05; 0,26]	6,55 [3,91; 20,09]	4/5
<b>Zgon</b>								
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	2/134 (1)	0/67 (0)	–	2,52 [0,12; 51,73]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS	5/5
	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	0,99	0,50 [0,01; 24,97]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	4/5
	SPRINT-2	1/366 (<1)	4/363 (1)	–	0,25 [0,03; 2,21]	-0,01 [-0,02; 0,004]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	4/363 (1)	–	0,25 [0,03; 2,20]	-0,01 [-0,02; 0,004]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	1/162 (1)	0/80 (0)	0,99	1,49 [0,06; 36,19]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
<b>Choroby układu krwiotwórczego i limfatycznego</b>								
<b>Anemia</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	60/107 (56)	35/104 (34)	–	1,67 [1,21, 2,29]	0,22 [0,09; 0,35]	4,46 [2,82; 10,70]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	54/103 (52)	35/104 (34)	–	1,56 [1,12, 2,16]	0,19 [0,06; 0,32]	5,33 [3,12; 18,10]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	55/103 (53)	35/104 (34)	–	1,59 [1,15, 2,20]	0,20 [0,07; 0,33]	5,06 [3,03; 15,37]	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	67/134 (50)	22/67 (33)	<0,05	1,52 [1,04; 2,23]	0,17 [0,03; 0,31]	5,83 [3,20; 32,37]	5/5
	RESPOND-2	74/161 (46)	16/80 (20)	<0,001	2,30 [1,44; 3,67]	0,26 [0,14; 0,38]	3,85 [2,66; 6,99]	4/5
	SPRINT-1	58/103 (56)	35/104 (34)	–	1,67 [1,22; 2,30]	0,23 [0,09; 0,36]	4,41 [2,79; 10,57]	3/5
	SPRINT-2	179/366 (49)	107/363 (29)	<0,001	1,66 [1,37; 2,01]	0,19 [0,12; 0,26]	5,15 [3,79; 8,01]	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	182/368 (49)	107/363 (29)	<0,001	1,68 [1,39; 2,03]	0,20 [0,13; 0,27]	5,01 [3,72; 7,67]	3/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	70/162 (43)	16/80 (20)	<0,001	2,16 [1,35; 3,47]	0,23 [0,12; 0,35]	4,31 [2,87; 8,63]	4/5
<b>Przerwanie leczenia z powodu anemii</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	0/107 (0)	0/104 (0)	–	nd	nd	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	0/103 (0)	0/104 (0)	–	nd	nd	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	1/103 (1)	0/104 (0)	–	3,03 [0,12; 73,50]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	1/134 (1)	0/67 (0)	–	1,51 [0,06; 36,60]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	–
	RESPOND-2	5/161 (3)	0/80 (0)	–	5,50 [0,31; 98,25]	0,03 [-0,002; 0,06]	NS	4/5
	SPRINT-1	0/103 (0)	0/104 (0)	–	nd	nd	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
	SPRINT-2	7/366 (2)	4/363 (1)	–	1,74 [0,51; 5,88]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	6/368 (2)	4/363 (1)	–	1,48 [0,42; 5,20]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	3/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	0/162 (0)	0/80 (0)	–	nd	nd	NS	4/5
<b>Hemoglobina &lt;8,5 g/dl</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	5/107 (5)	0/104 (0)	–	10,69 [0,60; 191,00]	0,05 [0,003; 0,09]	21,40 [11,08; 310,00]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	3/103 (3)	0/104 (0)	–	7,07 [0,37; 135,13]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	1/103 (1)	0/104 (0)	–	3,03 [0,12; 73,50]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	23/161 (14)	1/80 (1)	–	11,43 [1,57; 83,11]	0,13 [0,07; 0,19]	7,67 [5,27; 14,07]	4/5
	SPRINT-1	5/103 (5)	0/104 (0)	–	11,11 [0,62; 198,30]	0,05 [0,004; 0,09]	20,60 [10,69; 280,86]	3/5
	SPRINT-2	33/366 (9)	15/363 (4)	–	2,18 [1,21; 3,95]	0,05 [0,01; 0,08]	20,47 [11,82; 76,56]	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	18/368 (5)	15/363 (4)	–	1,18 [0,61; 2,31]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	8/162 (5)	1/80 (1)	–	3,95 [0,50; 31,04]	0,04 [-0,004; 0,08]	NS	4/5
<b>Hemoglobina 8,5-10 g/dl</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	52/107 (49)	25/104 (24)	–	2,02 [1,36; 3,00]	0,25 [0,12; 0,37]	4,07 [2,70; 8,32]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	45/103 (44)	25/104 (24)	–	1,82 [1,21; 2,73]	0,20 [0,07; 0,32]	5,09 [3,10; 14,22]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	50/103 (49)	25/104 (24)	–	2,02 [1,36; 3,00]	0,25 [0,12; 0,37]	4,08 [2,69; 8,45]	3/5
PR4/PRB44	RESPOND-2	56/161 (35)	19/80 (24)	–	1,46 [0,94; 2,29]	0,11 [-0,01; 0,23]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
(48/24)	SPRINT-1	43/103 (42)	25/104 (24)	–	1,74 [1,15; 2,62]	0,18 [0,05; 0,30]	5,65 [3,30; 19,48]	3/5
	SPRINT-2	150/366 (41)	94/363 (26)	–	1,58 [1,28; 1,96]	0,15 [0,08; 0,22]	6,63 [4,58; 12,01]	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	166/368 (45)	94/363 (26)	–	1,74 [1,42; 2,14]	0,19 [0,12; 0,26]	5,20 [3,85; 8,05]	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	70/162 (43)	19/80 (24)	–	1,82 [0,49; 1,33]	0,19 [0,07; 0,32]	5,14 [3,17; 13,49]	4/5
<b>Leukopenia</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	7/107 (7)	6/104 (6)	–	1,13 [0,39; 3,26]	0,01 [-0,06; 0,07]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	5/103 (5)	6/104 (6)	–	0,84 [0,27; 2,67]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	5/103 (5)	6/104 (6)	–	0,84 [0,27; 2,67]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	20/134 (15)	2/67 (3)	<0,05	<b>5,00 [1,20; 20,76]</b>	0,12 [0,05; 0,19]	8,38 [5,20; 21,46]	5/5
	SPRINT-1	8/103 (8)	6/104 (6)	–	1,35 [0,48; 3,74]	0,02 [-0,05; 0,09]	NS	3/5
<b>Neutropenia</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	25/107 (23)	12/104 (12)	–	2,02 [1,08; 3,81]	0,12 [0,02; 0,22]	8,46 [4,56; 57,90]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	26/103 (25)	12/104 (12)	–	2,19 [1,17; 4,10]	0,14 [0,03; 0,24]	7,30 [4,15; 30,23]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	17/103 (17)	12/104 (12)	–	1,43 [0,72; 2,84]	0,05 [-0,04; 0,14]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	42/134 (31)	12/67 (18)	<0,05	1,75 [0,99; 3,10]	0,13 [0,01; 0,26]	7,44 [3,92; 74,06]	5/5
	SPRINT-1	31/103 (30)	12/104 (12)	–	2,61 [1,42; 4,79]	0,19 [0,08; 0,29]	5,39 [3,41; 12,85]	3/5
	SPRINT-2	93/366 (25)	77/363 (21)	0,19	1,20 [0,92; 1,56]	0,04 [-0,02; 0,10]	NS	4/5



Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	92/368 (25)	77/363 (21)	0,25	1,18 [0,90; 1,54]	0,04 [-0,02; 0,10]	NS	4/5
<b>Liczba neutrofilii 500-750/mm<sup>3</sup></b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	22/107 (21)	15/104 (14)	–	1,43 [0,78; 2,59]	0,06 [-0,04; 0,16]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	33/103 (32)	15/104 (14)	–	2,22 [1,29; 3,84]	0,18 [0,06; 0,29]	5,68 [3,46; 15,73]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	13/103 (13)	15/104 (14)	–	0,88 [0,44; 1,75]	-0,02 [-0,11; 0,08]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	38/134 (28)	12/67 (18)	–	1,58 [0,89; 2,82]	0,10 [-0,01; 0,22]	NS	5/5
	RESPOND-2	32/161 (20)	7/80 (9)	0,03	2,27 [1,05; 4,92]	0,11 [0,02; 0,20]	8,99 [5,03; 41,86]	4/5
	SPRINT-1	22/103 (21)	15/104 (14)	–	1,48 [0,82; 2,69]	0,07 [-0,03; 0,17]	NS	3/5
	SPRINT-2	90/366 (25)	50/363 (14)	<0,001	1,79 [1,30; 2,44]	0,11 [0,05; 0,16]	9,25 [6,07; 19,39]	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	87/368 (24)	50/363 (14)	<0,001	1,72 [1,25; 2,35]	0,10 [0,04; 0,15]	10,13 [6,46; 23,46]	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	30/162 (19)	7/80 (9)	0,06	2,12 [0,97; 4,61]	0,10 [0,01; 0,18]	10,24 [5,44; 86,27]	4/5
<b>Liczba neutrofilii &lt;500/mm<sup>3</sup></b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	14/107 (13)	3/104 (3)	–	4,54 [1,34; 15,32]	0,10 [0,03; 0,17]	9,80 [5,76; 32,83]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	5/103 (5)	3/104 (3)	–	1,68 [0,41; 6,86]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	8/103 (8)	3/104 (3)	–	2,69 [0,73; 9,87]	0,05 [-0,01; 0,11]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	19/134 (14)	2/67 (3)	–	4,75 [1,14; 19,79]	0,11 [0,04; 0,18]	8,93 [5,44; 24,89]	5/5
	RESPOND-2	11/161 (7)	3/80 (4)	0,40	1,82 [0,52; 6,35]	0,03 [-0,03; 0,09]	NS	4/5
	SPRINT-1	15/103 (15)	3/104 (3)	–	5,05 [1,51; 16,92]	0,12 [0,04; 0,19]	8,56 [5,21; 24,12]	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
	SPRINT-2	29/366 (8)	16/363 (4)	0,06	1,80 [0,99; 3,25]	0,04 [0,0003; 0,07]	28,44 [14,29; 2862,02]	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	21/368 (6)	16/363 (4)	0,50	1,29 [0,69; 2,44]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	3/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	10/162 (6)	3/80 (4)	0,55	1,65 [0,47; 5,82]	0,02 [-0,03; 0,08]	NS	4/5
<b>Liczba płytek krwi 25 000–50 000/mm<sup>3</sup></b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	4/107 (4)	0/104 (0)	–	8,75 [0,48; 160,52]	0,04 [-0,003; 0,08]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	1/103 (1)	0/104 (0)	–	3,03 [0,12; 73,50]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	2/103 (2)	0/104 (0)	–	5,05 [0,25; 103,88]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-1	3/103 (3)	0/104 (0)	–	7,07 [0,37; 135,13]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	3/5
	SPRINT-2	13/366 (4)	5/363 (1)	0,09	2,58 [0,93; 7,16]	0,02 [-0,001; 0,04]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	11/368 (3)	5/363 (1)	0,21	2,17 [0,76; 6,18]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	3/5
<b>Liczba płytek krwi &lt;25 000/mm<sup>3</sup></b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	0/107 (0)	0/104 (0)	–	0,97 [0,02; 48,55]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	0/103 (0)	0/104 (0)	–	1,01 [0,02; 50,41]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	0/103 (0)	0/104 (0)	–	1,01 [0,02; 50,41]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	SPRINT-1	1/103 (1)	0/104 (0)	–	3,03 [0,12; 73,50]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	3/5
	SPRINT-2	1/366 (<1)	0/363 (0)	0,99	2,98 [0,12; 72,80]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	1/368 (<1)	0/363 (0)	0,99	2,96 [0,12; 72,41]	0,00 [-0,005; 0,01]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
<b><u>Dolegliwości żołądkowo-jelitowe</u></b>								
<b>Biegunka</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	28/107 (26)	23/104 (22)	–	1,18 [0,73; 1,91]	0,04 [-0,07; 0,16]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	25/103 (24)	23/104 (22)	–	1,10 [0,67; 1,80]	0,02 [-0,09; 0,14]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	27/103 (26)	23/104 (22)	–	1,19 [0,73; 1,92]	0,04 [-0,08; 0,16]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	30/134 (22)	5/67 (7)	<0,05–	3,00 [1,22; 7,38]	0,15 [0,05; 0,24]	6,70 [4,10; 18,28]	5/5
	RESPOND-2	37/161 (23)	12/80 (15)	NS	1,53 [0,85; 2,77]	0,08 [-0,02; 0,18]	NS	4/5
	SPRINT-1	29/103 (28)	23/104 (22)	–	1,27 [0,79; 2,05]	0,06 [-0,06; 0,18]	NS	3/5
	SPRINT-2	100/366 (27)	79/363 (22)	0,09	1,26 [0,97; 1,62]	0,06 [-0,01; 0,12]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	80/368 (22)	79/363 (22)	0,99	1,00 [0,76; 1,32]	-0,0002 [-0,06; 0,06]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	37/162 (23)	12/80 (15)	NS	1,52 [0,84; 2,76]	0,08 [-0,02; 0,18]	NS	4/5
<b>Nudności</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	41/107 (38)	45/104 (43)	–	0,89 [0,64; 1,23]	-0,05 [-0,18; 0,08]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	56/103 (54)	45/104 (43)	–	1,26 [0,95; 1,67]	0,11 [-0,02; 0,25]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	42/103 (41)	45/104 (43)	–	0,94 [0,68; 1,30]	-0,02 [-0,16; 0,11]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	51/134 (38)	18/67 (27)	NS	1,42 [0,90; 2,22]	0,11 [-0,02; 0,25]	NS	5/5
	RESPOND-2	63/161 (39)	30/80 (38)	NS	1,04 [0,74; 1,47]	0,02 [-0,11; 0,15]	NS	4/5
	SPRINT-1	48/103 (47)	45/104 (43)	–	1,08 [0,80; 1,46]	0,03 [-0,10; 0,17]	NS	3/5
	SPRINT-2	159/366 (43)	153/363 (42)	0,76	1,03 [0,87; 1,22]	0,01 [-0,06; 0,08]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	175/368 (48)	153/363 (42)	0,16	1,13 [0,96; 1,33]	0,05 [-0,02; 0,13]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	71/162 (44)	30/80 (38)	NS	1,17 [0,84; 1,63]	0,06 [-0,07; 0,19]	NS	4/5
<b>Wymioty</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	24/107 (22)	5/104 (5)	–	4,67 [1,85; 11,76]	0,18 [0,09; 0,27]	5,67 [3,77; 11,48]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	25/103 (24)	5/104 (5)	–	5,05 [2,01; 12,68]	0,19 [0,10; 0,29]	5,14 [3,48; 9,78]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	15/103 (15)	5/104 (5)	–	3,03 [1,14; 8,03]	0,10 [0,02; 0,18]	10,25 [5,65; 55,59]	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	13/134 (10)	0/67	<0,05	13,60 [0,82; 225,35]	0,10 [0,04; 0,15]	10,31 [6,60; 23,54]	5/5
	SPRINT-1	17/103 (17)	5/104 (5)	–	3,43 [1,32; 8,96]	0,12 [0,03; 0,20]	8,55 [5,01; 29,13]	3/5
	SPRINT-2	72/366 (20)	57/363 (16)	0,17	1,25 [0,91; 1,72]	0,04 [-0,02; 0,10]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	75/368 (20)	57/363 (16)	0,10	1,30 [0,95; 1,77]	0,05 [-0,01; 0,10]	NS	3/5
<b>Dolegliwości bólowe</b>								
<b>Ból głowy</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	52/107 (49)	45/104 (43)	–	1,12 [0,84; 1,51]	0,05 [-0,08; 0,19]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	44/103 (43)	45/104 (43)	–	0,99 [0,72; 1,35]	-0,01 [-0,14; 0,13]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	41/103 (40)	45/104 (43)	–	0,92 [0,67, 1,27]	-0,03 [-0,17, 0,10]	NS	3/5
	P05685	35/134 (26)	21/67 (31)	NS	0,83 [0,53; 1,31]	-0,05 [-0,19; 0,08]	NS	5/5
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	62/161 (39)	38/80 (48)	NS	0,81 [0,60, 1,10]	-0,09 [-0,22, 0,04]	NS	4/5
	SPRINT-1	54/103 (52)	45/104 (43)	–	1,21 [0,91, 1,61]	0,09 [-0,04, 0,23]	NS	3/5
	SPRINT-2	167/366 (46)	153/363 (42)	0,37	1,08 [0,92, 1,28]	0,03 [-0,04, 0,11]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	168/368 (46)	153/363 (42)	0,37	1,08 [0,92, 1,28]	0,04 [-0,04, 0,11]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	67/162 (41)	38/80 (48)	NS	0,87 [0,65, 1,17]	-0,06 [-0,19, 0,07]	NS	4/5
<b>Ból stawów</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	14/107 (13)	21/104 (20)	–	0,65 [0,35; 1,20]	-0,07 [-0,17; 0,03]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	21/103 (20)	21/104 (20)	–	1,01 [0,59; 1,73]	0,00 [-0,11; 0,11]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	22/103 (21)	21/104 (20)	–	1,06 [0,62; 1,80]	0,01 [-0,10; 0,12]	NS	3/5
	P05685	14/134 (10)	11/67 (16)	NS	0,64 [0,31; 1,32]	-0,06 [-0,16; 0,04]	NS	5/5
PR4/PRB44 (48/24)	RESPOND-2	36/161 (22)	11/80 (14)	NS	1,63 [0,88; 3,02]	0,09 [-0,01; 0,19]	NS	4/5
	SPRINT-1	19/103 (18)	21/104 (20)	–	0,91 [0,52; 1,60]	-0,02 [-0,12; 0,09]	NS	3/5
	SPRINT-2	72/366 (20)	66/363 (18)	0,64	1,08 [0,80; 1,46]	0,01 [-0,04; 0,07]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	69/368 (19)	66/363 (18)	0,85	1,03 [0,76; 1,40]	0,01 [-0,05; 0,06]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	30/162 (19)	11/80 (14)	NS	1,35 [0,71; 2,55]	0,05 [-0,05; 0,14]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
<b>Ból mięśni</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	31/107 (29)	17/104 (16)	–	1,77 [1,05; 3,00]	0,13 [0,01; 0,24]	7,92 [4,21; 67,89]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	21/103 (20)	17/104 (16)	–	1,25 [0,70; 2,22]	0,04 [-0,06; 0,15]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	20/103 (19)	17/104 (16)	–	1,19 [0,66; 2,14]	0,03 [-0,07; 0,14]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	25/134 (19)	5/67 (7)	<0,05	2,50 [1,002; 6,24]	0,11 [0,02; 0,20]	8,93 [4,92; 48,12]	5/5
	RESPOND-2	34/161 (21)	19/80 (24)	NS	0,89 [0,54; 1,46]	-0,03 [-0,14; 0,09]	NS	4/5
	SPRINT-1	27/103 (26)	17/104 (16)	–	1,60 [0,93; 2,76]	0,10 [-0,01; 0,21]	NS	3/5
	SPRINT-2	92/366 (25)	94/363 (26)	0,87	0,97 [0,76; 1,24]	-0,01 [-0,07; 0,06]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	78/368 (21)	94/363 (26)	0,14	0,82 [0,63; 1,06]	-0,05 [-0,11; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	45/162 (28)	19/80 (24)	NS	1,17 [0,73; 1,86]	0,04 [-0,08; 0,16]	NS	4/5
<b>Dolegliwości skórne</b>								
<b>Wysypka</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	3/107 (3)	6/104 (6)	–	0,49 [0,12; 1,89]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	9/103 (9)	6/104 (6)	–	1,51 [0,56; 4,10]	0,03 [-0,04; 0,10]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	6/103 (6)	6/104 (6)	–	1,01 [0,34; 3,03]	0,00 [-0,06; 0,06]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	30/134 (22)	5/67 (7)	<0,05	3,00 [1,22; 7,38]	0,15 [0,05; 0,24]	6,70 [4,10; 18,28]	5/5
	RESPOND-2	22/161 (14)	4/80 (5)	0,05	2,73 [0,97; 7,66]	0,09 [0,02; 0,16]	11,54 [6,33; 65,52]	4/5
	SPRINT-1	9/103 (9)	6/104 (6)	–	1,51 [0,56; 4,10]	0,03 [-0,04; 0,10]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
	SPRINT-2	88/366 (24)	83/363 (23)	0,73	1,05 [0,81; 1,37]	0,01 [-0,05; 0,07]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	93/368 (25)	83/363 (23)	0,49	1,11 [0,85; 1,43]	0,02 [-0,04; 0,09]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	27/162 (17)	4/80 (5)	0,01	3,33 [1,21; 9,20]	0,12 [0,04; 0,19]	8,57 [5,23; 23,81]	4/5
<b>Łysienie</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	36/107 (34)	27/104 (26)	–	1,30 [0,85; 1,97]	0,08 [-0,05; 0,20]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	30/103 (29)	27/104 (26)	–	1,12 [0,72; 1,75]	0,03 [-0,09; 0,15]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	30/103 (29)	27/104 (26)	–	1,12 [0,72; 1,75]	0,03 [-0,09; 0,15]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	22/134 (16)	5/67 (7)	NS	2,20 [0,87; 5,55]	0,09 [0,001; 0,18]	11,17 [5,61; 1412,78]	5/5
	RESPOND-2	29/161 (18)	13/80 (16)	NS	1,11 [0,61; 2,01]	0,02 [-0,08; 0,12]	NS	4/5
	SPRINT-1	35/103 (34)	27/104 (26)	–	1,31 [0,86; 2,00]	0,08 [-0,04; 0,20]	NS	3/5
	SPRINT-2	104/366 (28)	99/363 (27)	0,74	1,04 [0,82; 1,32]	0,01 [-0,05; 0,08]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	75/368 (20)	99/363 (27)	0,03	0,75 [0,57; 0,97]	-0,07 [-0,13; -0,01]	NNT = 14,51 [7,66; 136,31]	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	42/162 (26)	13/80 (16)	NS	1,60 [0,91; 2,80]	0,10 [-0,01; 0,20]	NS	4/5
<b>Świąd</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	19/107 (18)	16/104 (15)	–	1,15 [0,63; 2,12]	0,02 [-0,08; 0,12]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	23/103 (22)	16/104 (15)	–	1,45 [0,82; 2,58]	0,07 [-0,04; 0,18]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	19/103 (18)	16/104 (15)	–	1,20 [0,65; 2,20]	0,03 [-0,07; 0,13]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	18/134 (13)	8/67 (12)	NS	1,13 [0,52; 2,45]	0,01 [-0,08; 0,11]	NS	5/5
	RESPOND-2	31/161 (19)	14/80 (18)	NS	1,10 [0,62; 1,95]	0,02 [-0,09; 0,12]	NS	4/5
	SPRINT-1	19/103 (18)	16/104 (15)	–	1,20 [0,65; 2,20]	0,03 [-0,07; 0,13]	NS	3/5
	SPRINT-2	94/366 (26)	98/363 (27)	0,74	0,95 [0,75; 1,21]	-0,01 [-0,08; 0,05]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	87/368 (24)	98/363 (27)	0,31	0,88 [0,68; 1,12]	-0,03 [-0,10; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	30/162 (19)	14/80 (18)	NS	1,06 [0,60; 1,88]	0,01 [-0,09; 0,11]	NS	4/5
<b>Sucha skóra</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	12/107 (11)	17/104 (16)	–	0,69 [0,34; 1,37]	-0,05 [-0,14; 0,04]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	22/103 (21)	17/104 (16)	–	1,31 [0,74; 2,31]	0,05 [-0,06; 0,16]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	9/103 (9)	17/104 (16)	–	0,53 [0,25; 1,14]	-0,08 [-0,17; 0,01]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	20/134 (15)	11/67 (16)	NS	0,91 [0,46; 1,79]	-0,01 [-0,12; 0,09]	NS	5/5
	RESPOND-2	36/161 (22)	6/80 (8)	0,004	2,98 [1,31; 6,78]	0,15 [0,06; 0,24]	6,73 [4,25; 16,09]	4/5
	SPRINT-1	17/103 (17)	17/104 (16)	–	1,01 [0,55; 1,87]	0,00 [-0,10; 0,10]	NS	3/5
	SPRINT-2	86/366 (23)	66/363 (18)	0,08	1,29 [0,97; 1,72]	0,05 [-0,01; 0,11]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	67/368 (18)	66/363 (18)	0,99	1,00 [0,74; 1,36]	0,00 [-0,06; 0,06]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	34/162 (21)	6/80 (8)	0,009	2,80 [1,23; 6,39]	0,13 [0,05; 0,22]	7,41 [4,54; 20,14]	4/5
<b>Objawy grypopodobne</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	24/107 (22)	25/104 (24)	–	0,93 [0,57; 1,52]	-0,02 [-0,13; 0,10]	NS	3/5



Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	19/103 (18)	25/104 (24)	–	0,77 [0,45, 1,30]	-0,06 [-0,17, 0,06]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	21/103 (20)	25/104 (24)	–	0,85 [0,51, 1,42]	-0,04 [-0,15, 0,08]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	34/134 (25)	18/67 (27)	NS	0,94 [0,58; 1,54]	-0,01 [-0,14; 0,11]	NS	5/5
	RESPOND-2	37/161 (23)	20/80 (25)	NS	0,92 [0,57, 1,48]	-0,02 [-0,14, 0,09]	NS	4/5
	SPRINT-1	15/103 (15)	25/104 (24)	–	0,61 [0,34, 1,08]	-0,09 [-0,20, 0,01]	NS	3/5
	SPRINT-2	83/366 (23)	93/363 (26)	0,39	0,89 [0,68, 1,15]	-0,03 [-0,09, 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	91/368 (25)	93/363 (26)	0,80	0,97 [0,75, 1,24]	-0,01 [-0,07, 0,05]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	38/162 (23)	20/80 (25)	NS	0,94 [0,59, 1,50]	-0,02 [-0,13, 0,10]	NS	4/5
<b>Dreszcze</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	31/107 (29)	35/104 (34)	–	0,86 [0,58; 1,29]	-0,05 [-0,17; 0,08]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	33/103 (32)	35/104 (34)	–	0,95 [0,64; 1,41]	-0,02 [-0,14; 0,11]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	31/103 (30)	35/104 (34)	–	0,89 [0,60; 1,33]	-0,04 [-0,16; 0,09]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	14/134 (10)	8/67 (12)	NS	0,88 [0,39; 1,98]	-0,01 [-0,11; 0,08]	NS	5/5
	RESPOND-2	49/161 (30)	24/80 (30)	NS	1,01 [0,67; 1,53]	0,00 [-0,12; 0,13]	NS	4/5
	SPRINT-1	35/103 (34)	35/104 (34)	–	1,01 [0,69; 1,48]	0,00 [-0,13; 0,13]	NS	3/5
	SPRINT-2	121/366 (33)	102/363 (28)	0,15	1,18 [0,94; 1,47]	0,05 [-0,02; 0,12]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	134/368 (36)	102/363 (28)	0,02	1,30 [1,05; 1,60]	0,08 [0,02; 0,15]	12,03 [6,64; 63,91]	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	56/162 (35)	24/80 (30)	NS	1,15 [0,78; 1,71]	0,05 [-0,08; 0,17]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
<b>Kaszel</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	18/107 (17)	20/104 (19)	–	0,87 [0,49; 1,56]	-0,02 [-0,13; 0,08]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	17/103 (17)	20/104 (19)	–	0,86 [0,48; 1,54]	-0,03 [-0,13; 0,08]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	22/103 (21)	20/104 (19)	–	1,11 [0,65; 1,91]	0,02 [-0,09; 0,13]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	22/134 (16)	13/67 (19)	NS	0,85 [0,46; 1,57]	-0,03 [-0,14; 0,08]	NS	5/5
	RESPOND-2	36/161 (22)	12/80 (15)	NS	1,49 [0,82; 2,70]	0,07 [-0,03; 0,17]	NS	4/5
	SPRINT-1	19/103 (18)	20/104 (19)	–	0,96 [0,54; 1,69]	-0,01 [-0,11; 0,10]	NS	3/5
	SPRINT-2	74/366 (20)	76/363 (21)	0,85	0,97 [0,73; 1,28]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	56/368 (15)	76/363 (21)	0,05	0,73 [0,53; 0,99]	-0,06 [-0,11; -0,002]	17,48 [8,86; 654,41]	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	27/162 (17)	12/80 (15)	NS	1,11 [0,59; 2,08]	0,02 [-0,08; 0,11]	NS	4/5
<b>Uczucie zmęczenia</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	65/107 (61)	57/104 (55)	–	1,11 [0,88; 1,40]	0,06 [-0,07; 0,19]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	51/103 (50)	57/104 (55)	–	0,90 [0,70; 1,17]	-0,05 [-0,19; 0,08]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	70/103 (68)	57/104 (55)	–	1,24 [0,996; 1,54]	0,13 [0,0001; 0,26]	7,60 [3,80; 8287,57]	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	66/134 (49)	36/67 (54)	NS	0,92 [0,69; 1,21]	-0,04 [-0,19; 0,10]	NS	5/5
	RESPOND-2	92/161 (57)	40/80 (50)	NS	1,14 [0,88; 1,48]	0,07 [-0,06; 0,21]	NS	4/5
	SPRINT-1	73/103 (71)	57/104 (55)	–	1,29 [1,04; 1,60]	0,16 [0,03; 0,29]	6,22 [3,44; 32,40]	3/5
	SPRINT-2	209/366 (57)	217/363 (60)	0,50	0,96 [0,85; 1,08]	-0,03 [-0,10; 0,04]	NS	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	196/368 (53)	217/363 (60)	0,09	0,89 [0,78, 1,01]	-0,07 [-0,14, 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	87/162 (54)	40/80 (50)	NS	1,07 [0,83, 1,40]	0,04 [-0,10, 0,17]	NS	4/5
<b>Gorączka</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	28/107 (26)	35/104 (34)	–	0,78 [0,51; 1,18]	-0,07 [-0,20; 0,05]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	41/103 (40)	35/104 (34)	–	1,18 [0,83; 1,69]	0,06 [-0,07; 0,19]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	27/103 (26)	35/104 (34)	–	0,78 [0,51; 1,19]	-0,07 [-0,20; 0,05]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	17/134 (13)	7/67 (10)	NS	1,21 [0,53; 2,78]	0,02 [-0,07; 0,11]	NS	5/5
	RESPOND-2	47/161 (29)	17/80 (21)	NS	1,37 [0,85; 2,23]	0,08 [-0,03; 0,19]	NS	4/5
	SPRINT-1	35/103 (34)	35/104 (34)	–	1,01 [0,69; 1,48]	0,00 [-0,13; 0,13]	NS	3/5
	SPRINT-2	118/366 (32)	121/363 (33)	0,81	0,97 [0,79; 1,19]	-0,01 [-0,08; 0,06]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	123/368 (33)	121/363 (33)	0,99	1,00 [0,82; 1,23]	0,00 [-0,07; 0,07]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	44/162 (27)	17/80 (21)	NS	1,28 [0,78; 2,09]	0,06 [-0,05; 0,17]	NS	4/5
<b>Reakcja w miejscu podania</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	9/107 (8)	10/104 (10)	–	0,87 [0,37; 2,07]	-0,01 [-0,09; 0,07]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	9/103 (9)	10/104 (10)	–	0,91 [0,39; 2,14]	-0,01 [-0,09; 0,07]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	5/103 (5)	10/104 (10)	–	0,50 [0,18; 1,43]	-0,05 [-0,12; 0,02]	NS	3/5
PR4/PRB44	P05685 <sup>a</sup>	9/134 (7)	4/67 (6)	–	1,13 [0,36; 3,52]	0,01 [-0,06; 0,08]	NS	5/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
(48/24)	SPRINT-1	11/103 (11)	10/104 (10)	–	1,11 [0,49; 2,50]	0,01 [-0,07; 0,09]	NS	3/5
<b>Inne</b>								
<b>Astenia</b>								
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	20/103 (19)	14/104 (13)	–	1,44 [0,77; 2,70]	0,06 [-0,04; 0,16]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	9/103 (9)	14/104 (13)	–	0,65 [0,29; 1,43]	-0,05 [-0,13; 0,04]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	28/134 (21)	12/67 (18)	NS	1,17 [0,63; 2,15]	0,03 [-0,08; 0,14]	NS	5/5
	RESPOND-2	38/161 (24)	13/80 (16)	NS	1,45 [0,82; 2,57]	0,07 [-0,03; 0,18]	NS	4/5
	SPRINT-1	15/103 (15)	14/104 (13)	–	1,08 [0,55; 2,13]	0,01 [-0,08; 0,11]	NS	3/5
	SPRINT-2	70/366 (19)	70/363 (19)	0,99	0,99 [0,74; 1,34]	-0,002 [-0,06; 0,06]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	55/368 (15)	70/363 (19)	0,14	0,78 [0,56; 1,07]	-0,04 [-0,10; 0,01]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	30/162 (19)	13/80 (16)	NS	1,14 [0,63; 2,06]	0,02 [-0,08; 0,12]	NS	4/5
<b>Zaburzenia smaku</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	23/107 (21)	9/104 (9)	–	2,48 [1,21; 5,11]	0,13 [0,03; 0,22]	7,79 [4,48; 29,71]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	33/103 (32)	9/104 (9)	–	3,70 [1,87; 7,34]	0,23 [0,13; 0,34]	4,28 [2,95; 7,77]	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	27/103 (26)	9/104 (9)	–	3,03 [1,50; 6,12]	0,18 [0,07; 0,28]	5,69 [3,62; 13,35]	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	52/134 (39)	10/67 (15)	<0,05	2,60 [1,41; 4,78]	0,24 [0,12; 0,36]	4,19 [2,80; 8,33]	5/5
	RESPOND-2	72/161 (45)	9/80 (11)	<0,001	3,98 [2,10; 7,53]	0,33 [0,23; 0,44]	2,99 [2,28; 4,32]	4/5
	SPRINT-1	28/103 (27)	9/104 (9)	–	3,14 [1,56; 6,32]	0,19 [0,08; 0,29]	5,40 [3,49; 11,93]	3/5
	SPRINT-2	156/366 (43)	64/363 (18)	<0,001	2,42 [1,88; 3,11]	0,25 [0,19; 0,31]	4,00 [3,18; 5,38]	4/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	137/368 (37)	64/363 (18)	<0,001	2,11 [1,63; 2,74]	0,20 [0,13; 0,26]	5,10 [3,86; 7,52]	3/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	69/162 (43)	9/80 (11)	<0,001	3,79 [1,99; 7,19]	0,31 [0,21; 0,42]	3,19 [2,40; 4,75]	4/5
<b>Bezsenność</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	36/107 (34)	40/104 (38)	–	0,87 [0,61; 1,25]	-0,05 [-0,18; 0,08]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	40/103 (39)	40/104 (38)	–	1,01 [0,72; 1,42]	0,00 [-0,13; 0,14]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	29/103 (28)	40/104 (38)	–	0,73 [0,49; 1,08]	-0,10 [-0,23; 0,02]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	29/134 (22)	20/67 (30)	NS	0,73 [0,44; 1,18]	-0,08 [-0,21; 0,05]	NS	5/5
	RESPOND-2	47/161 (29)	16/80 (20)	NS	1,46 [0,89; 2,41]	0,09 [-0,02; 0,20]	NS	4/5
	SPRINT-1	41/103 (40)	40/104 (38)	–	1,03 [0,74; 1,45]	0,01 [-0,12; 0,15]	NS	3/5
	SPRINT-2	122/366 (33)	118/363 (33)	0,81	1,03 [0,83; 1,26]	0,01 [-0,06; 0,08]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	117/368 (32)	118/363 (33)	0,87	0,98 [0,79; 1,21]	-0,01 [-0,07; 0,06]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	48/162 (30)	16/80 (20)	NS	1,48 [0,90; 2,44]	0,10 [-0,02; 0,21]	NS	4/5
<b>Zawroty głowy</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	19/107 (18)	16/104 (15)	–	1,15 [0,63; 2,12]	0,02 [-0,08; 0,12]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	21/103 (20)	16/104 (15)	–	1,33 [0,73; 2,39]	0,05 [-0,05; 0,15]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	16/103 (16)	16/104 (15)	–	1,01 [0,53; 1,91]	0,00 [-0,10; 0,10]	NS	3/5
PR4/PRB44	P05685	17/134 (13)	9/67 (13)	NS	0,94 [0,44; 2,01]	-0,01 [-0,11; 0,09]	NS	5/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
(48/24)	RESPOND-2	25/161 (16)	8/80 (10)	NS	1,55 [0,73; 3,29]	0,06 [-0,03; 0,14]	NS	4/5
	SPRINT-1	14/103 (14)	16/104 (15)	–	0,88 [0,46; 1,72]	-0,02 [-0,11; 0,08]	NS	3/5
	SPRINT-2	67/366 (18)	60/363 (17)	0,56	1,11 [0,81; 1,52]	0,02 [-0,04; 0,07]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	80/368 (22)	60/363 (17)	0,08	1,32 [0,97; 1,78]	0,05 [-0,005; 0,11]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	25/161 (16)	8/80 (10)	NS	1,55 [0,73; 3,29]	0,06 [-0,03; 0,14]	NS	4/5
<b>Obniżony apetyt</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	7/107 (7)	12/104 (12)	–	0,57 [0,23; 1,38]	-0,05 [-0,13; 0,03]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	17/103 (17)	12/104 (12)	–	1,43 [0,72; 2,84]	0,05 [-0,04; 0,14]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	14/103 (14)	12/104 (12)	–	1,18 [0,57; 2,42]	0,02 [-0,07; 0,11]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	25/134 (19)	12/67 (18)	NS	1,04 [0,56; 1,94]	0,01 [-0,11; 0,12]	NS	5/5
	RESPOND-2	46/161 (29)	13/80 (16)	NS	1,76 [1,01; 3,06]	0,12 [0,02; 0,23]	8,12 [4,35; 60,89]	4/5
	SPRINT-1	12/103 (12)	12/104 (12)	–	1,01 [0,48; 2,14]	0,00 [-0,09; 0,09]	NS	3/5
	SPRINT-2	89/366 (24)	90/363 (25)	0,93	0,98 [0,76; 1,27]	-0,005 [-0,07; 0,06]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	97/368 (26)	90/363 (25)	0,67	1,06 [0,83; 1,36]	0,02 [-0,05; 0,08]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	36/162 (22)	13/80 (16)	NS	1,37 [0,77; 2,43]	0,06 [-0,04; 0,16]	NS	4/5
<b>Duszność</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	18/107 (17)	15/104 (14)	–	1,17 [0,62; 2,19]	0,02 [-0,07; 0,12]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	12/103 (12)	15/104 (14)	–	0,81 [0,40; 1,64]	-0,03 [-0,12; 0,06]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	26/134 (19)	16/67 (24)	NS	0,81 [0,47; 1,41]	-0,04 [-0,17; 0,08]	NS	5/5
	RESPOND-2	40/161 (25)	13/80 (16)	NS	1,53 [0,87; 2,69]	0,09 [-0,02; 0,19]	NS	4/5
	SPRINT-1	20/103 (19)	15/104 (14)	–	1,35 [0,73; 2,48]	0,05 [-0,05; 0,15]	NS	3/5
	SPRINT-2	84/366 (23)	59/363 (16)	0,03	1,41 [1,05; 1,91]	0,07 [0,01; 0,12]	14,93 [8,04; 104,62]	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	68/368 (18)	59/363 (16)	0,44	1,14 [0,83; 1,56]	0,02 [-0,03; 0,08]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	29/162 (18)	13/80 (16)	NS	1,10 [0,61; 2,00]	0,02 [-0,08; 0,12]	NS	4/5
<b>Duszność wysiłkowa</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	6/107 (6)	6/104 (6)	–	0,97 [0,32; 2,92]	-0,002 [-0,06; 0,06]	NS	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	5/103 (5)	6/104 (6)	–	0,84 [0,27; 2,67]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	2/103 (2)	6/104 (6)	–	0,34 [0,07; 1,63]	-0,04 [-0,09; 0,01]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	13/134 (10)	4/67 (6)	NS	1,63 [0,55; 4,79]	0,04 [-0,04; 0,11]	NS	5/5
	RESPOND-2	14/161 (9)	4/80 (5)	–	1,74 [0,59; 5,11]	0,04 [-0,03; 0,10]	NS	4/5
	SPRINT-1	11/103 (11)	6/104 (6)	–	1,85 [0,71; 4,82]	0,05 [-0,03; 0,12]	NS	3/5
	SPRINT-2	31/366 (8)	30/363 (8)	–	1,02 [0,63; 1,66]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	42/368 (11)	30/363 (8)	–	1,38 [0,88; 2,16]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	22/162 (14)	4/80 (5)	–	2,72 [0,97; 7,62]	0,09 [0,01; 0,16]	11,65 [6,37; 68,30]	4/5
<b>Drażliwość</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	25/107 (23)	23/104 (22)	–	1,06 [0,64; 1,74]	0,01 [-0,10; 0,13]	NS	3/5

Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	15/103 (15)	23/104 (22)	–	0,66 [0,36; 1,19]	-0,08 [-0,18; 0,03]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	24/103 (23)	23/104 (22)	–	1,05 [0,64; 1,74]	0,01 [-0,10; 0,13]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	29/134 (22)	16/67 (24)	NS	0,91 [0,53; 1,55]	-0,02 [-0,15; 0,10]	NS	5/5
	RESPOND-2	36/161 (22)	10/80 (13)	NS	1,79 [0,94; 3,42]	0,10 [0,002; 0,20]	10,14 [5,11; 595,65]	4/5
	SPRINT-1	27/103 (26)	23/104 (22)	–	1,19 [0,73; 1,92]	0,04 [-0,08; 0,16]	NS	3/5
	SPRINT-2	83/366 (23)	86/363 (24)	0,79	0,96 [0,73; 1,25]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	81/368 (22)	86/363 (24)	0,60	0,93 [0,71; 1,21]	-0,02 [-0,08; 0,04]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	31/162 (19)	10/80 (13)	NS	1,53 [0,79; 2,96]	0,07 [-0,03; 0,16]	NS	4/5
<b>Depresja</b>								
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	20/103 (19)	22/104 (21)	–	0,92 [0,53; 1,58]	-0,02 [-0,13; 0,09]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	19/134 (14)	6/67 (9)	NS	1,58 [0,66; 3,78]	0,05 [-0,04; 0,14]	NS	5/5
	RESPOND-2	27/161 (17)	12/80 (15)	NS	1,12 [0,60; 2,09]	0,02 [-0,08; 0,11]	NS	4/5
	SPRINT-1	20/103 (19)	22/104 (21)	–	0,92 [0,53; 1,58]	-0,02 [-0,13; 0,09]	NS	3/5
	SPRINT-2	69/366 (19)	79/363 (22)	0,36	0,87 [0,65; 1,16]	-0,03 [-0,09; 0,03]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	83/368 (23)	79/363 (22)	0,86	1,04 [0,79; 1,36]	0,01 [-0,05; 0,07]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	20/162 (12)	12/80 (15)	NS	0,82 [0,42; 1,60]	-0,03 [-0,12; 0,07]	NS	4/5
<b>Skurcze mięśni</b>								
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	13/134 (10)	4/67 (6)	NS	1,63 [0,55; 4,79]	0,04 [-0,04; 0,11]	NS	5/5
	SPRINT-2	18/366 (5)	23/363 (6)	–	0,78 [0,43; 1,41]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS	4/5



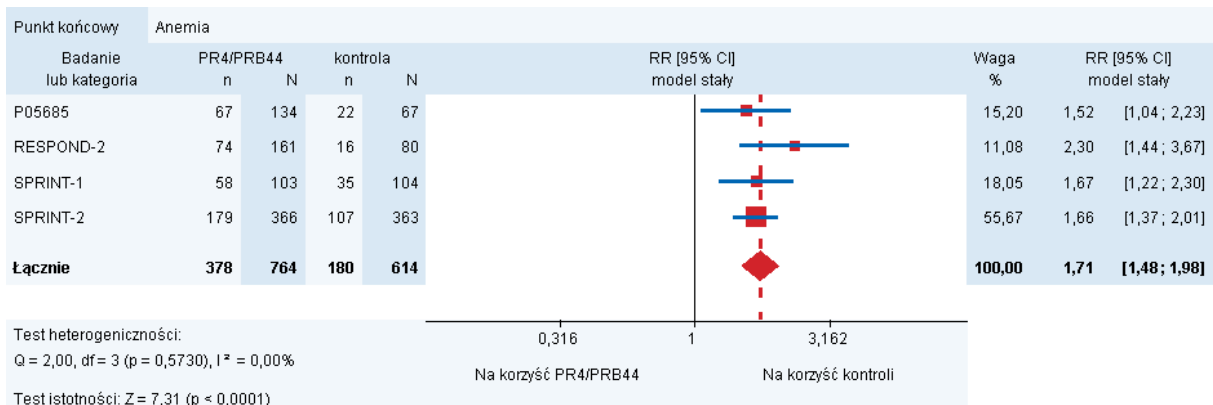
Schemat leczenia (okres leczenia/ obserwacji [tyg.])	Badanie	Boceprewir n/N (%)	Kontrola n/N (%)	p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	Jadad
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	15/368 (4)	23/363 (6)	–	0,64 [0,34; 1,21]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS	4/5
<b>Zaburzenia snu</b>								
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	15/134 (11)	3/67 (4)	NS	2,50 [0,75; 8,34]	0,07 [-0,01; 0,14]	NS	5/5
<b>Suchość w ustach</b>								
PRB28 (28/24)	SPRINT-1	14/107 (13)	5/104 (5)	–	2,72 [1,02; 7,29]	0,08 [0,01; 0,16]	12,08 [6,30; 147,44]	3/5
PRB48 (48/24)	SPRINT-1	12/103 (12)	5/104 (5)	–	2,42 [0,89; 6,63]	0,07 [-0,01; 0,14]	NS	3/5
PR4/PRB24 (28/24)	SPRINT-1	8/103 (8)	5/104 (5)	–	1,62 [0,55; 4,77]	0,03 [-0,04; 0,10]	NS	3/5
PR4/PRB44 (48/24)	P05685	7/134 (5)	2/67 (3)	–	1,75 [0,37; 8,19]	0,02 [-0,03; 0,08]	NS	5/5
	RESPOND-2	26/161 (16)	7/80 (9)	NS	1,85 [0,84; 4,07]	0,07 [-0,01; 0,16]	NS	4/5
	SPRINT-1	10/103 (10)	5/104 (5)	–	2,02 [0,71; 5,70]	0,05 [-0,02; 0,12]	NS	3/5
	SPRINT-2	43/366 (12)	40/363 (11)	–	1,07 [0,71; 1,60]	0,01 [-0,04; 0,05]	NS	4/5
PR4/PRB24+PR20 (28–48/24–44)	SPRINT-2	39/368 (11)	40/363 (11)	–	0,96 [0,63; 1,46]	-0,004 [-0,05; 0,04]	NS	4/5
PR4/PRB32+PR12 (36–48/24–36)	RESPOND-2	20/162 (12)	7/80 (9)	NS	1,41 [0,62; 3,20]	0,04 [-0,04; 0,12]	NS	4/5

a) dane nie uwzględniają ciężkich działań niepożądanych;  
b) rumień w miejscu podania.

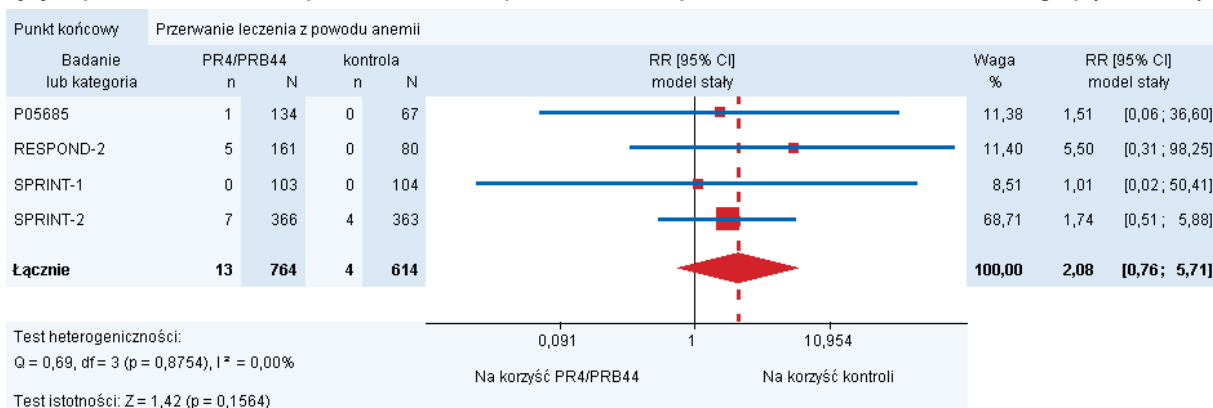
### 15.7.3. Wyniki metaanaliz do analizy bezpieczeństwa

#### Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia

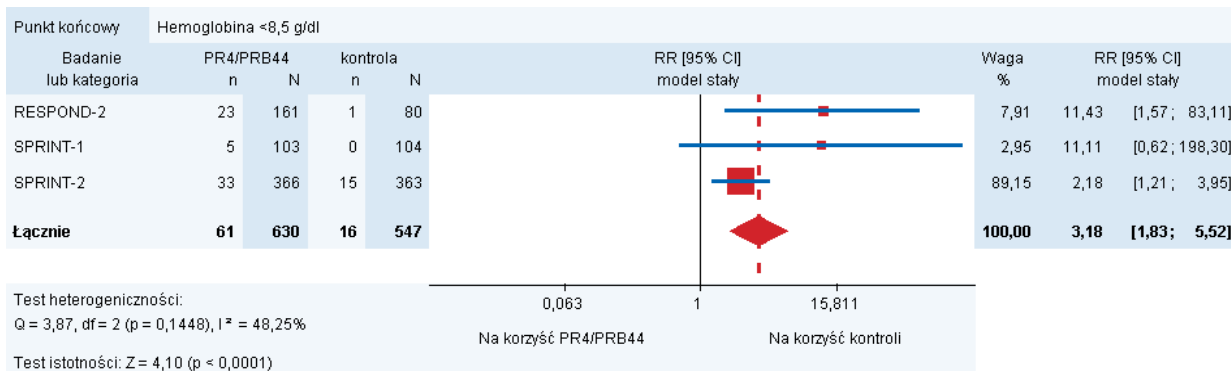
**Wykres 11.**  
Ryzyko wystąpienia anemii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



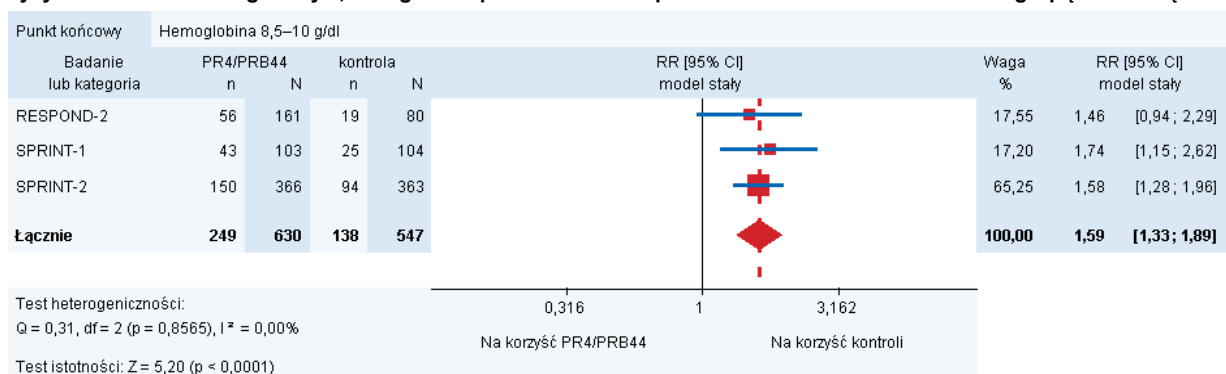
**Wykres 12.**  
Ryzyko przerwania leczenia z powodu anemii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



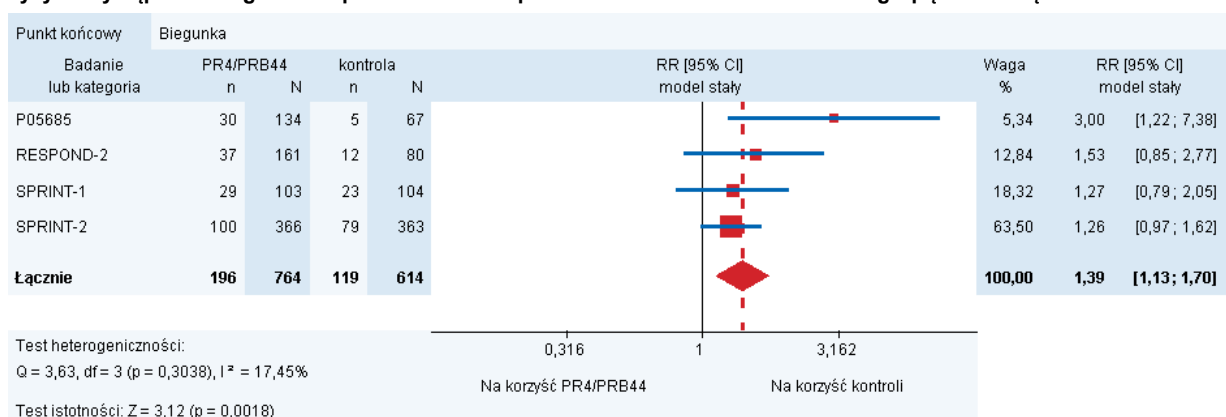
**Wykres 13.**  
Ryzyko obniżenia hemoglobiny <8,5 g/dl dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



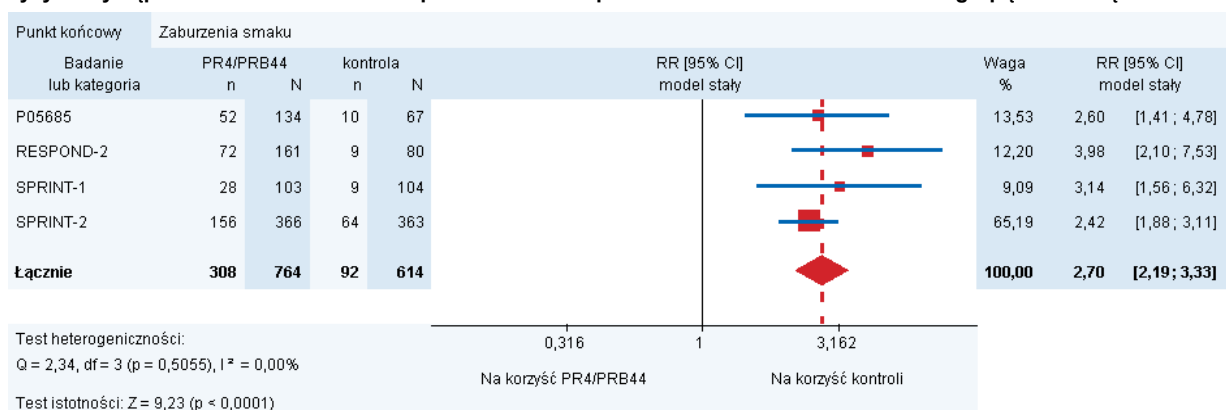
**Wykres 14.**  
Ryzyko obniżenia hemoglobiny 8,5–10 g/dl dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



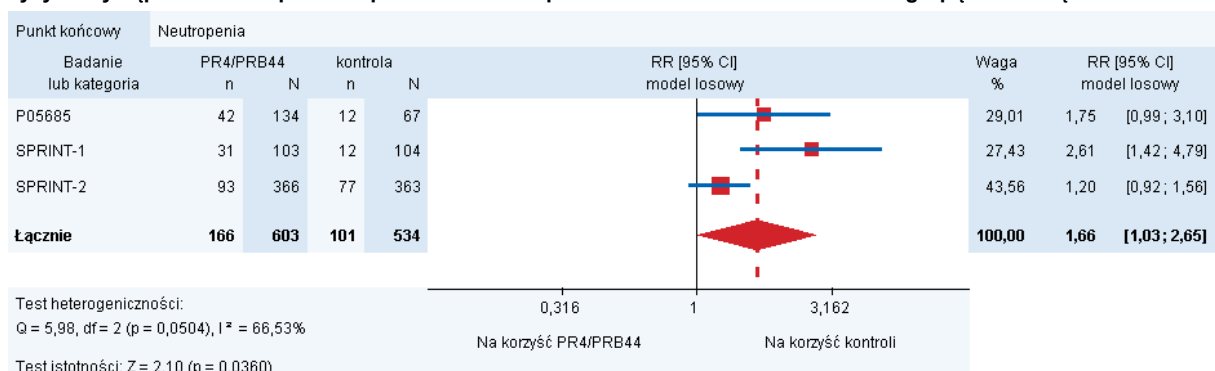
**Wykres 15.**  
Ryzyko wystąpienia biegunki dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



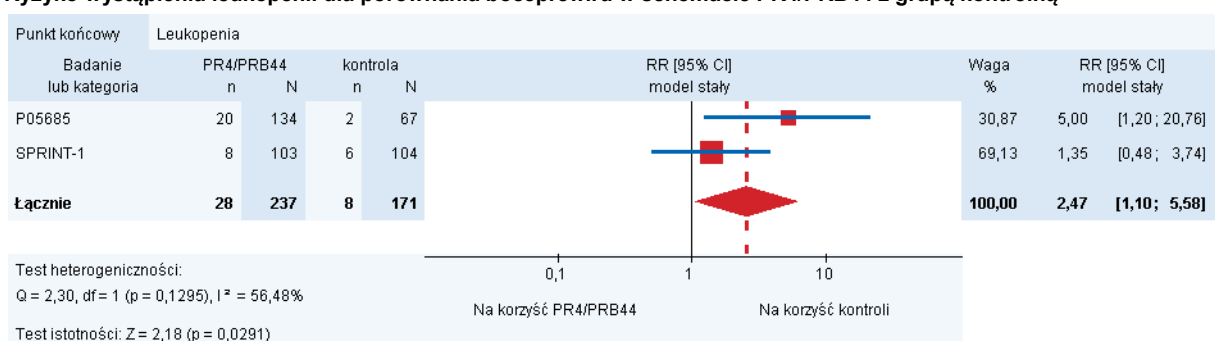
**Wykres 16.**  
Ryzyko wystąpienia zaburzeń smaku dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



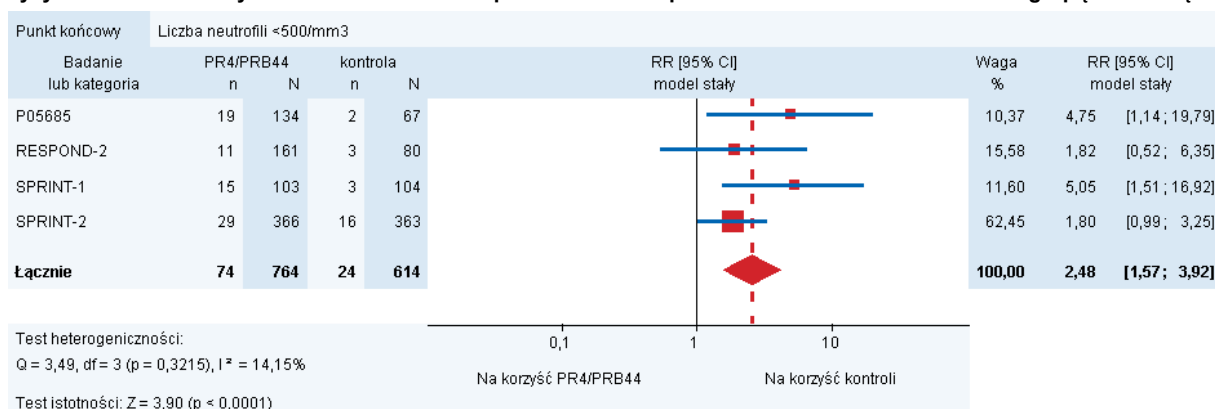
**Wykres 17.**  
Ryzyko wystąpienia neutropenii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



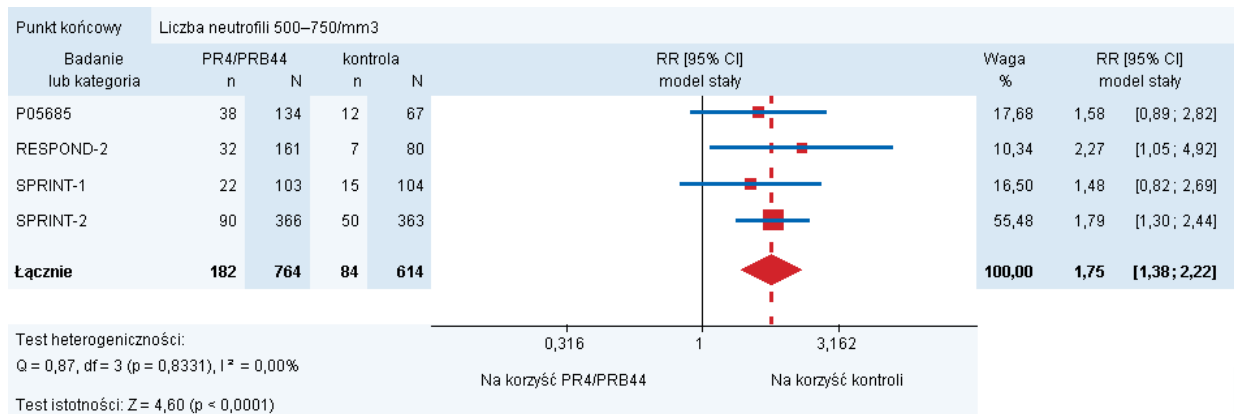
**Wykres 18.**  
Ryzyko wystąpienia leukopenii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



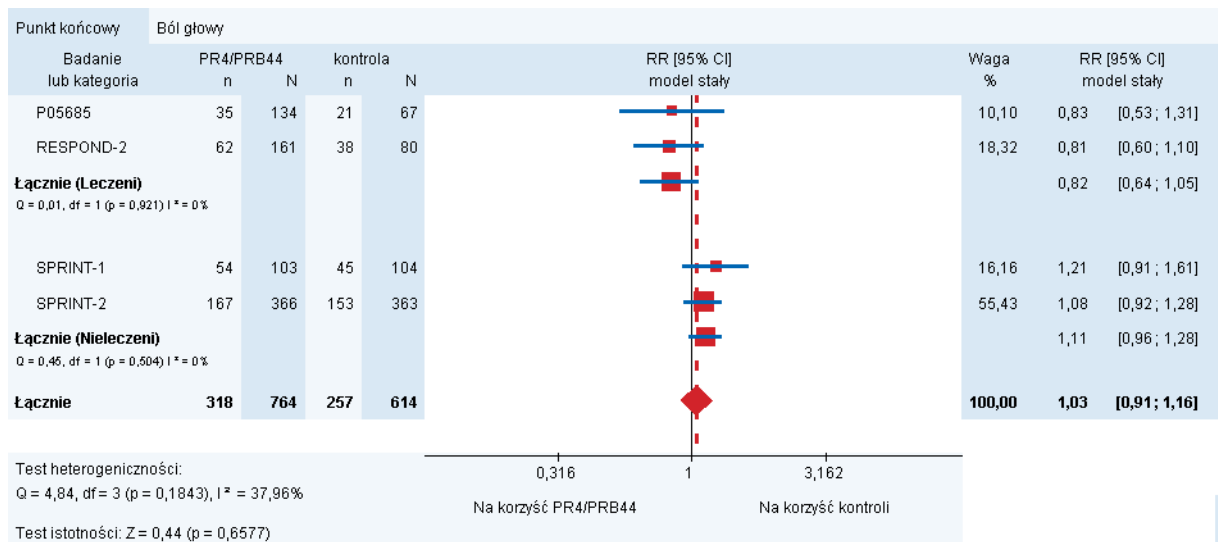
**Wykres 19.**  
Ryzyko obniżenia liczby neutrofilii <500/mm<sup>3</sup> dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



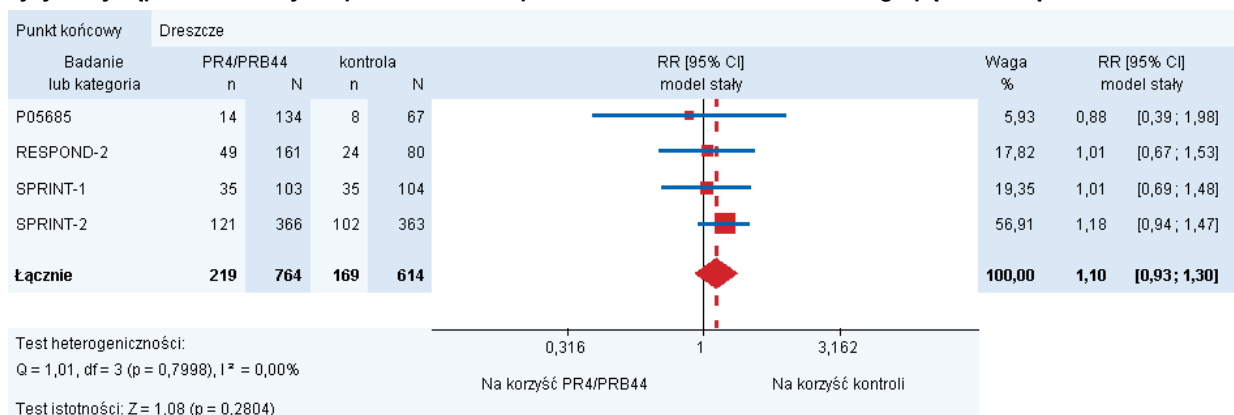
**Wykres 20.**  
Ryzyko obniżenia liczby neutrofilii 500–750/mm<sup>3</sup> dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



**Wykres 21.**  
Ryzyko wystąpienia bólu głowy dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

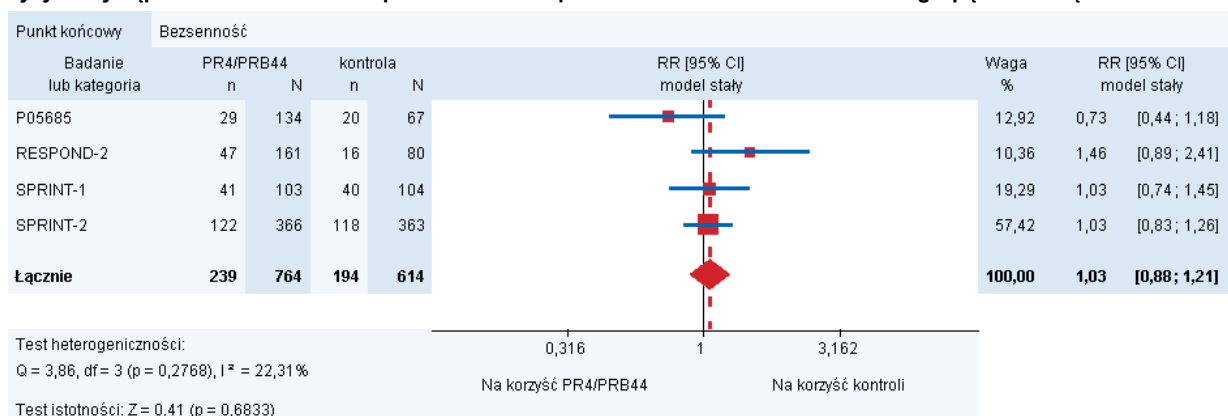


**Wykres 22.**  
Ryzyko wystąpienia dreszczy dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



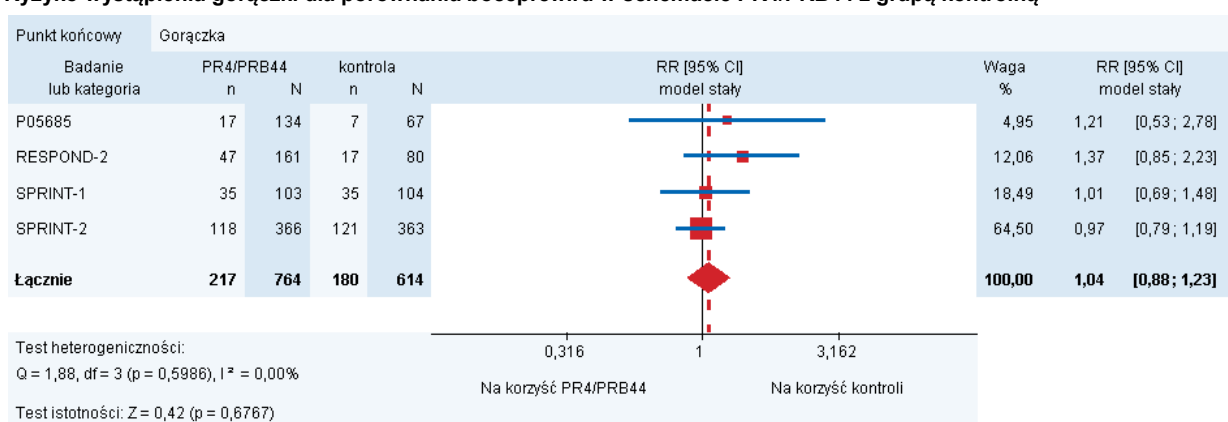
**Wykres 23.**

**Ryzyko wystąpienia bezsenności dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną**



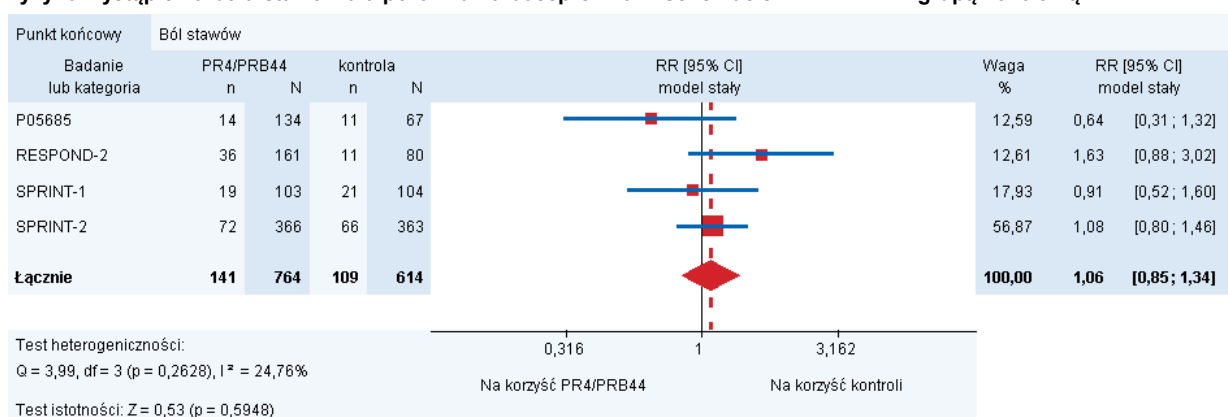
**Wykres 24.**

**Ryzyko wystąpienia gorączki dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną**

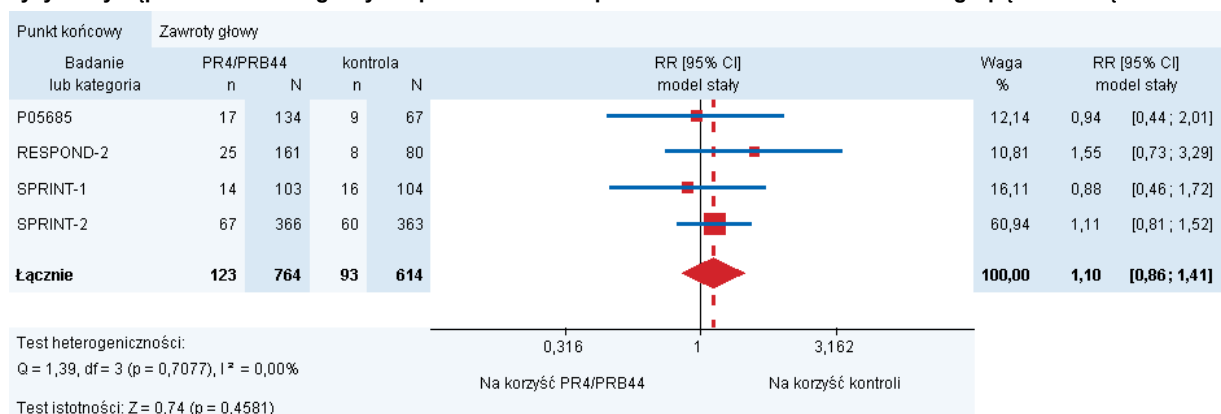


**Wykres 25.**

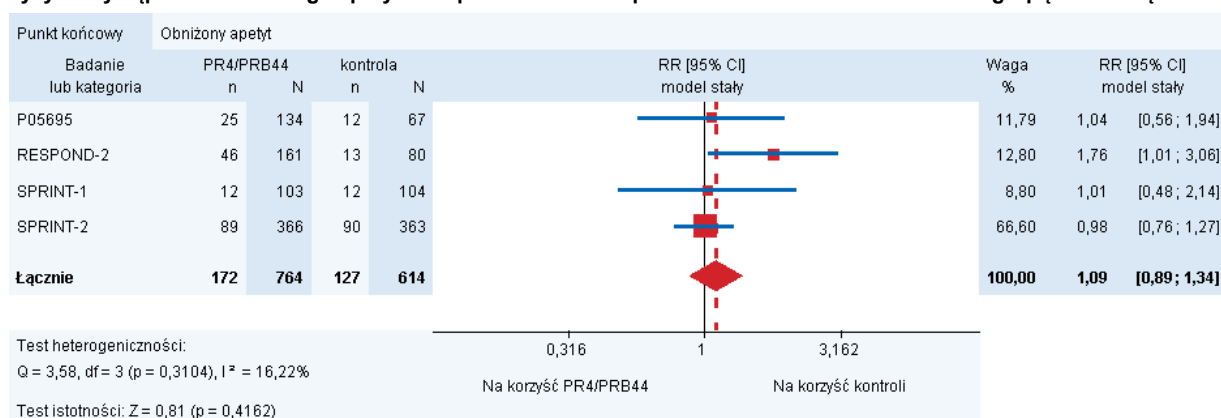
**Ryzyko wystąpienia bólu stawów dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną**



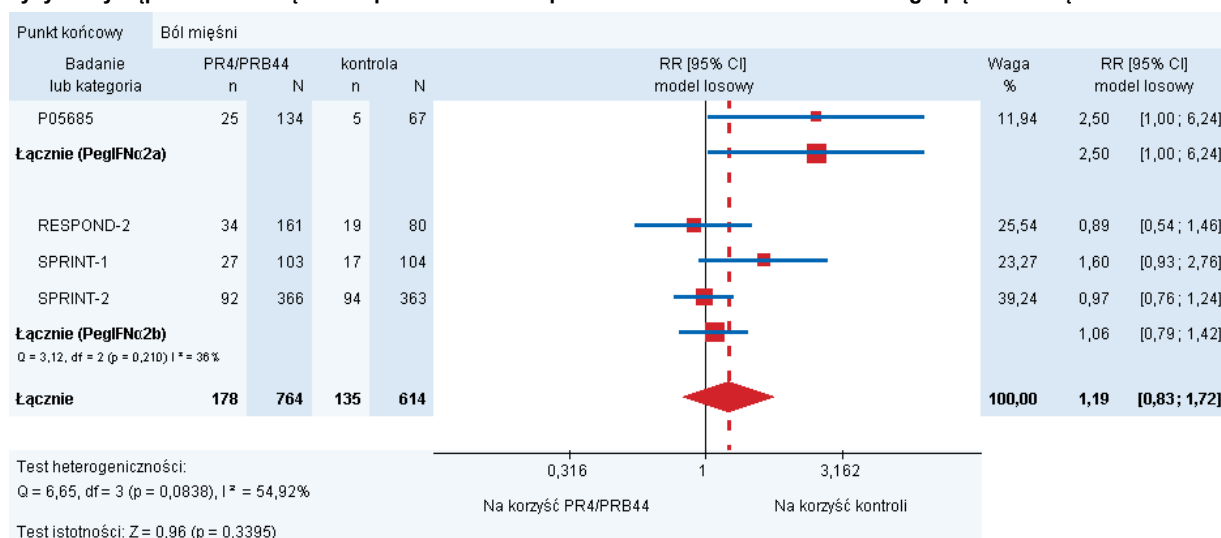
**Wykres 26.**  
Ryzyko wystąpienia zawrotów głowy dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



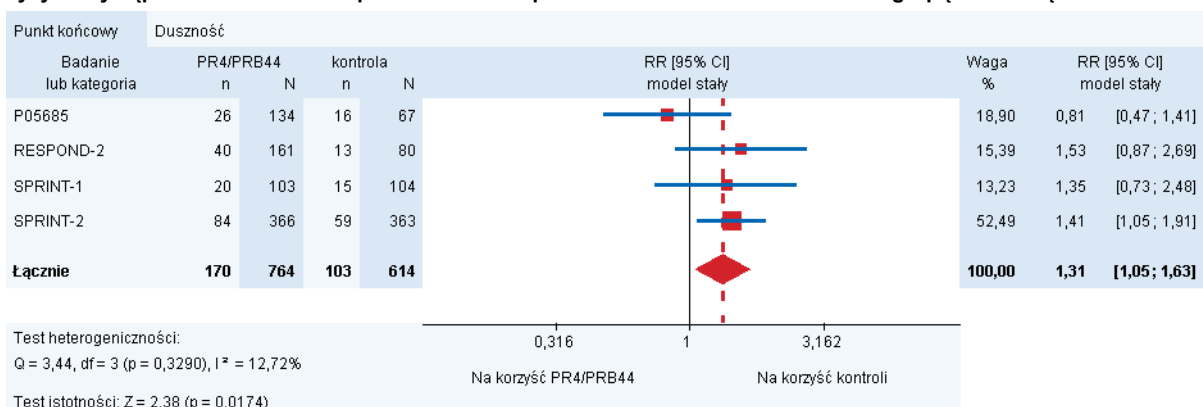
**Wykres 27.**  
Ryzyko wystąpienia obniżonego apetytu dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



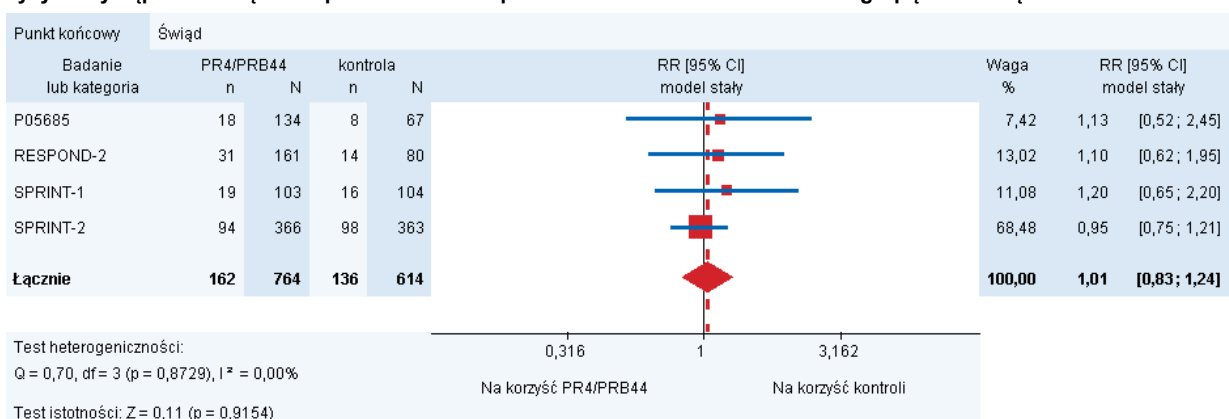
**Wykres 28.**  
Ryzyko wystąpienia bólu mięśni dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



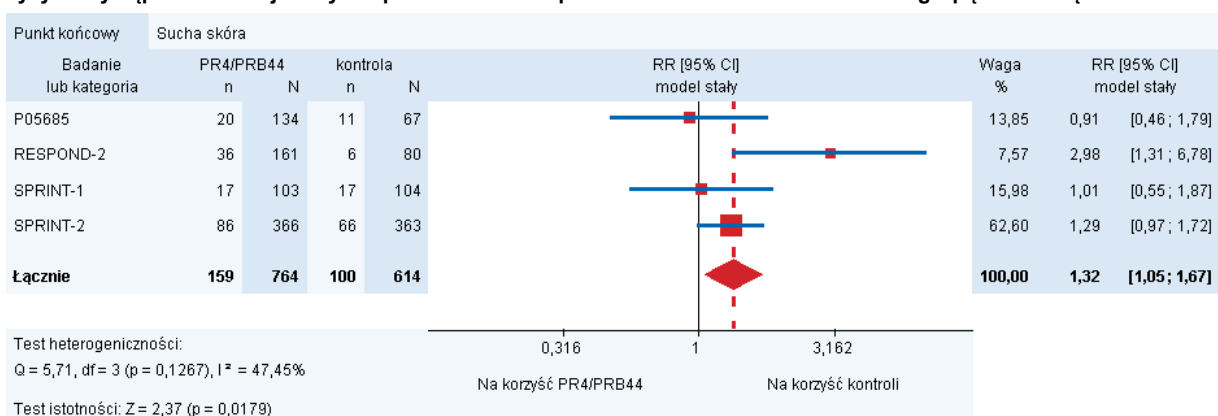
**Wykres 29.**  
Ryzyko wystąpienia duszności dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



**Wykres 30.**  
Ryzyko wystąpienia świądu dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

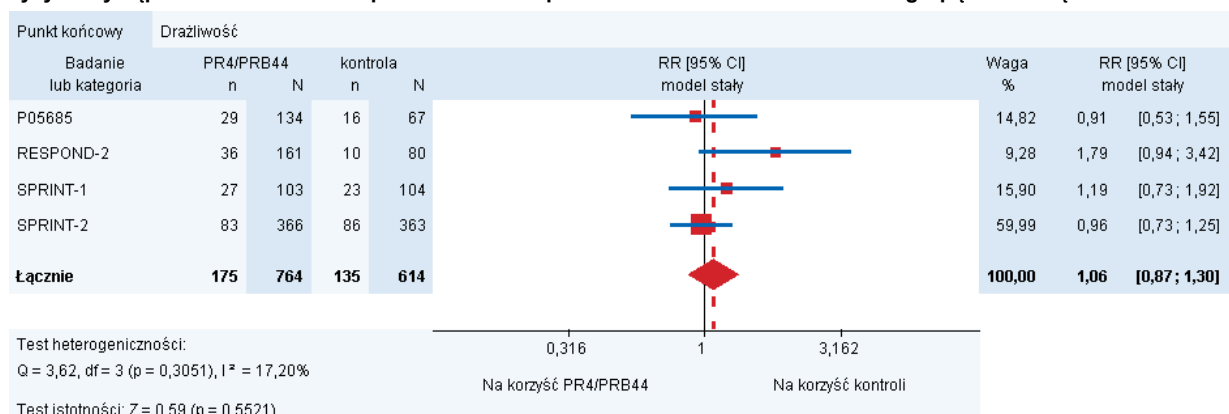


**Wykres 31.**  
Ryzyko wystąpienia suchej skóry dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

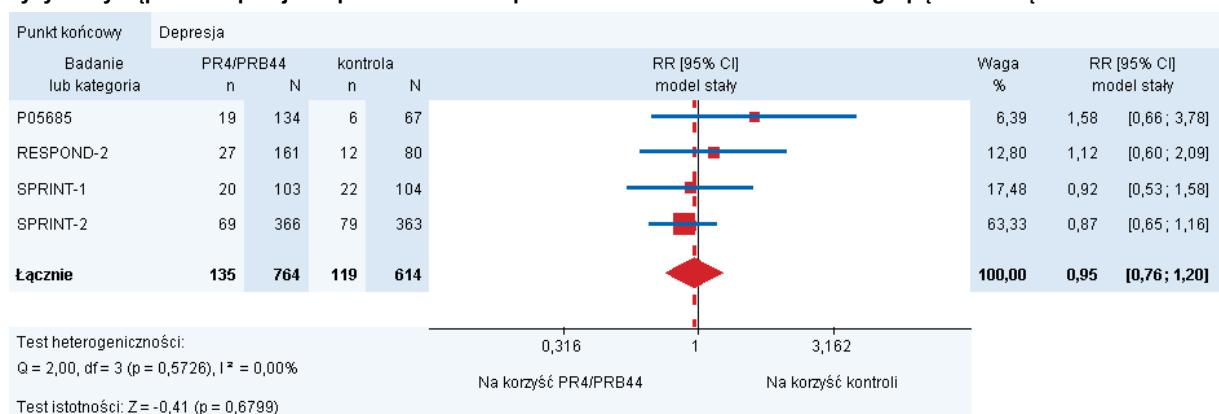




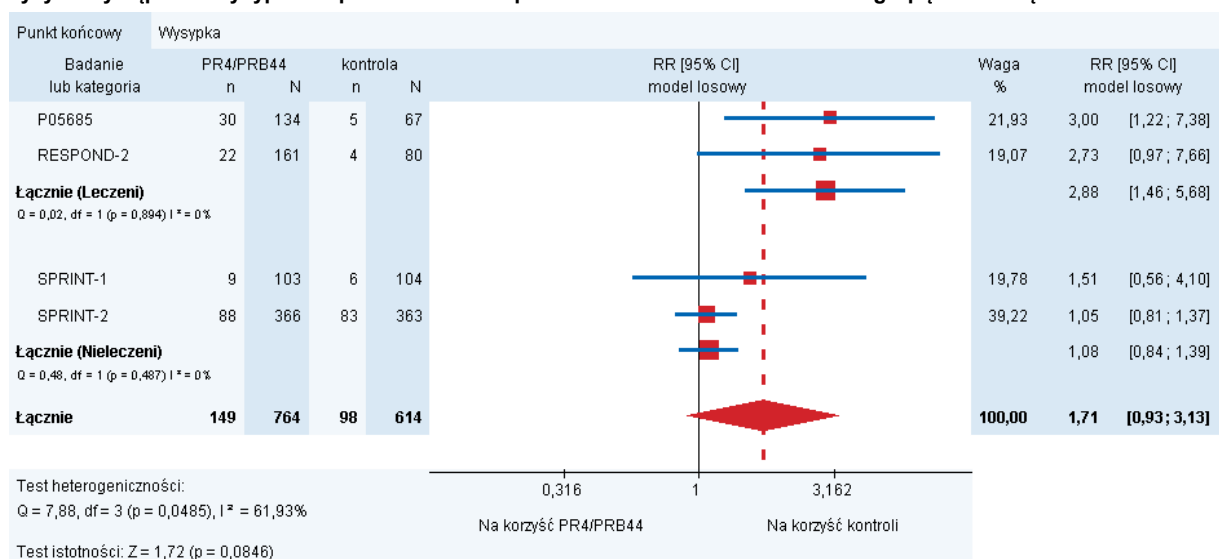
**Wykres 32.**  
Ryzyko wystąpienia drażliwości dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



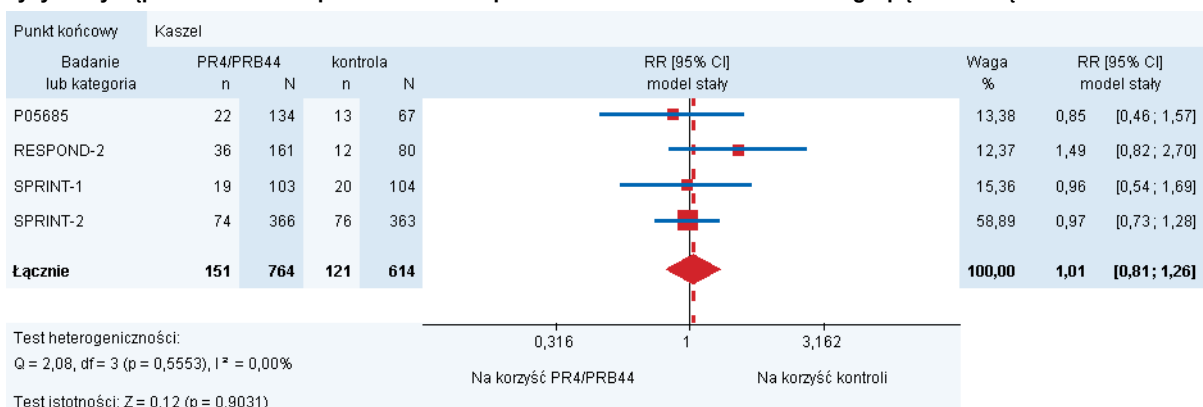
**Wykres 33.**  
Ryzyko wystąpienia depresji dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



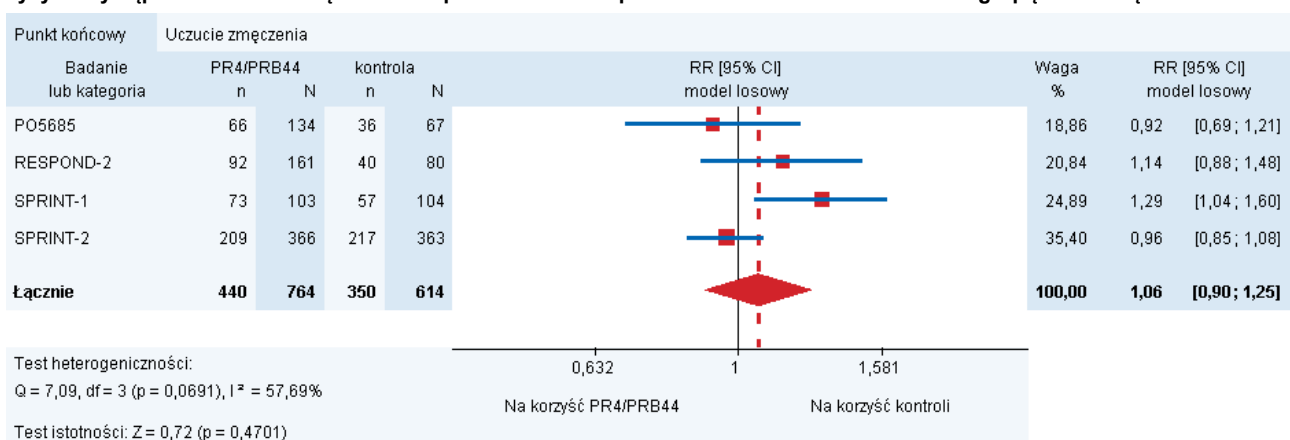
**Wykres 34.**  
Ryzyko wystąpienia wysypki dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



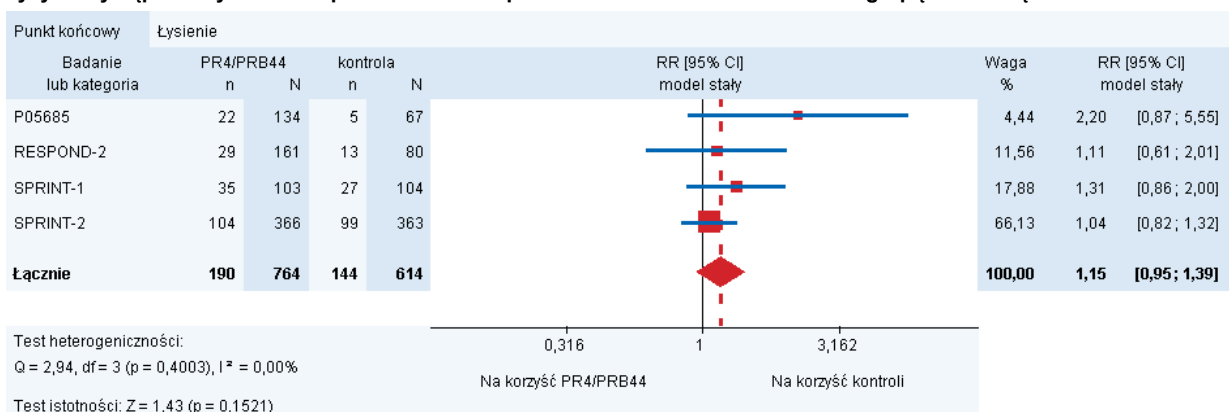
**Wykres 35.**  
Ryzyko wystąpienia kaszlu dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



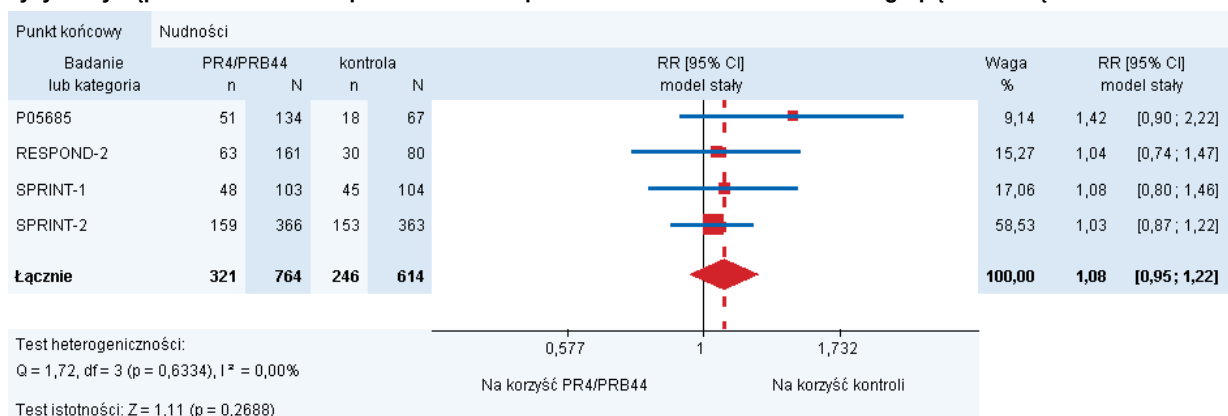
**Wykres 36.**  
Ryzyko wystąpienia uczucia zmęczenia dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



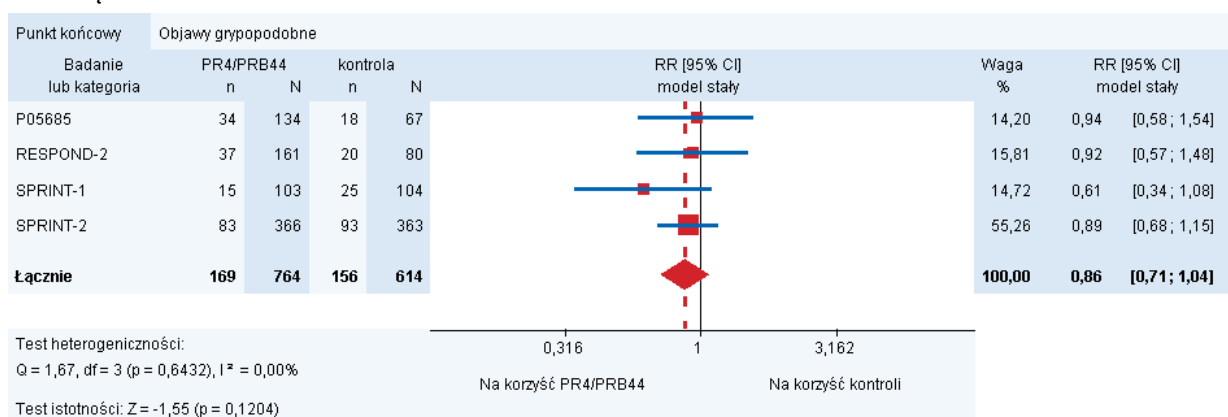
**Wykres 37.**  
Ryzyko wystąpienia łysienia dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



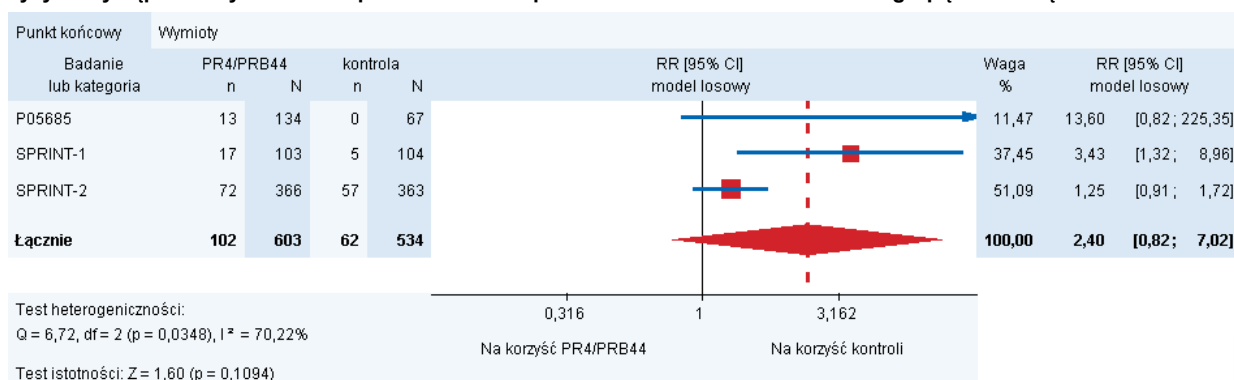
**Wykres 38.**  
Ryzyko wystąpienia nudności dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



**Wykres 39.**  
Ryzyko wystąpienia objawów grypopodobnych dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną

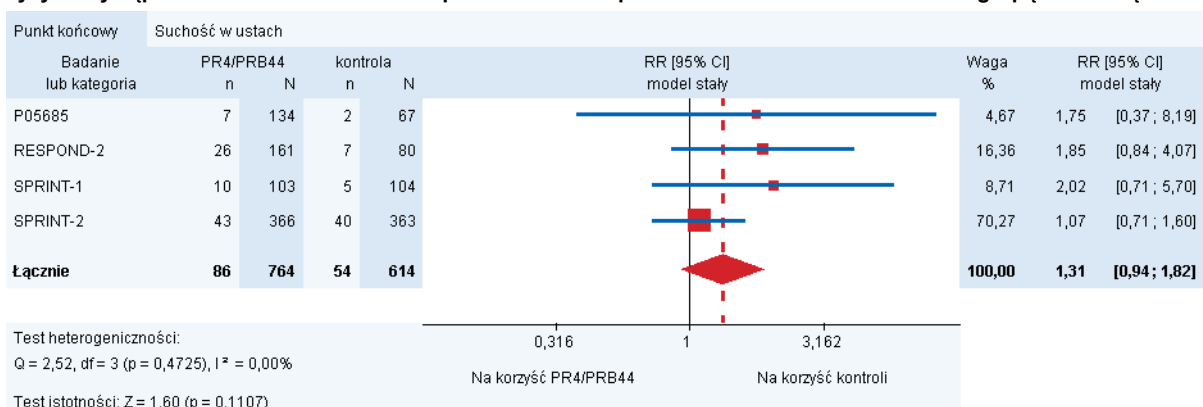


**Wykres 40.**  
Ryzyko wystąpienia wymiotów dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



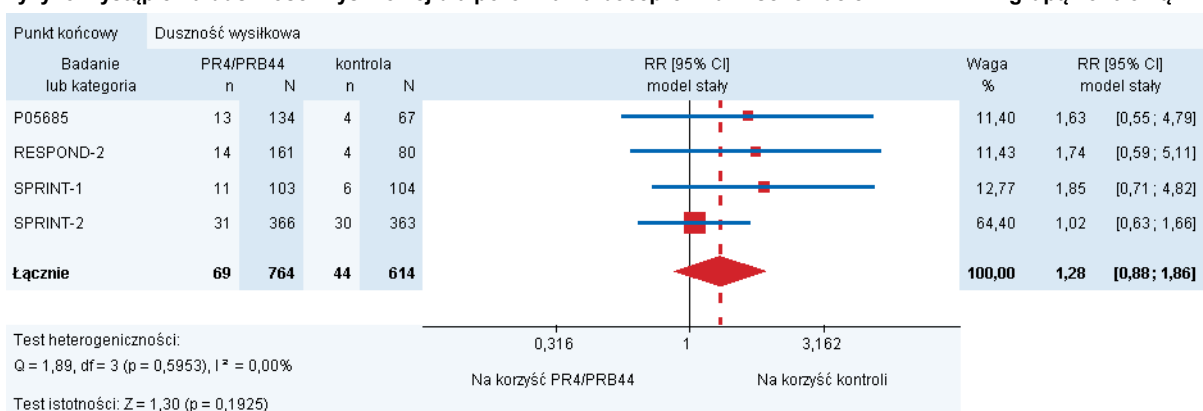
**Wykres 41.**

**Ryzyko wystąpienia suchości w ustach dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną**



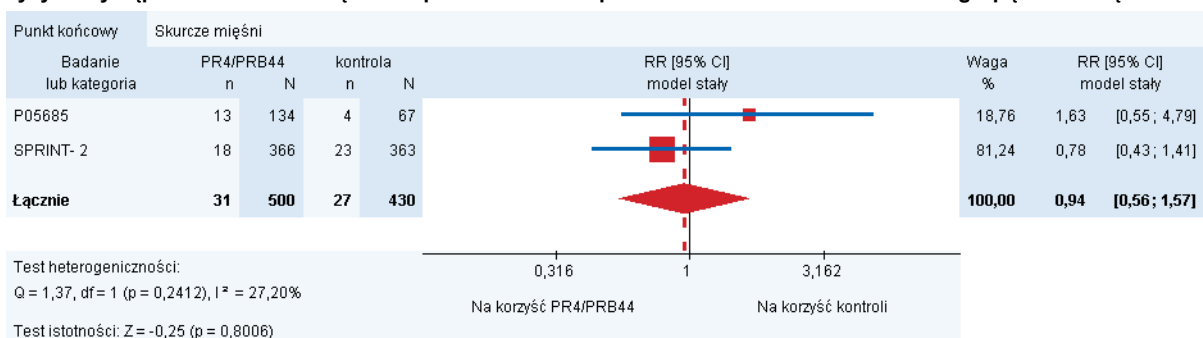
**Wykres 42.**

**Ryzyko wystąpienia duszności wysiłkowej dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną**

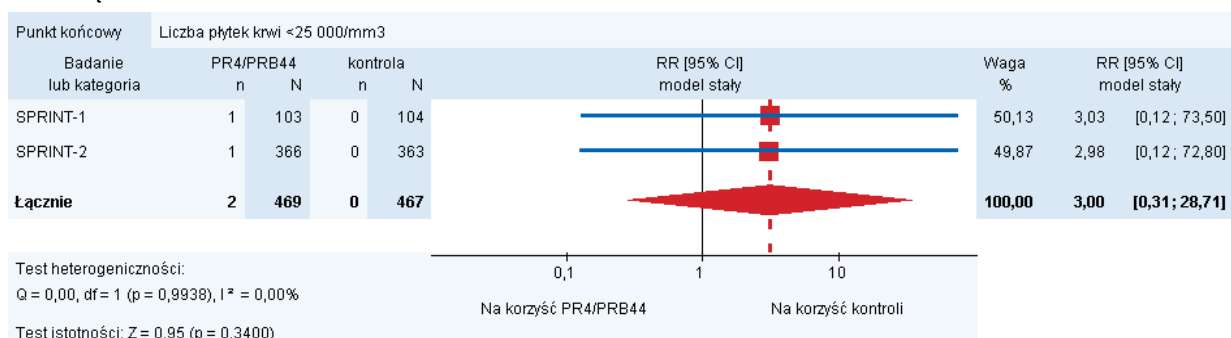


**Wykres 43.**

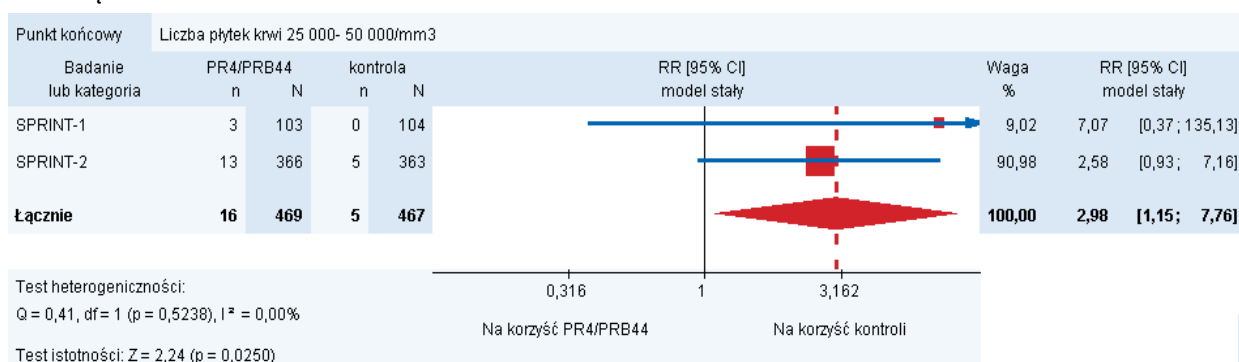
**Ryzyko wystąpienia skurczów mięśni dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną**



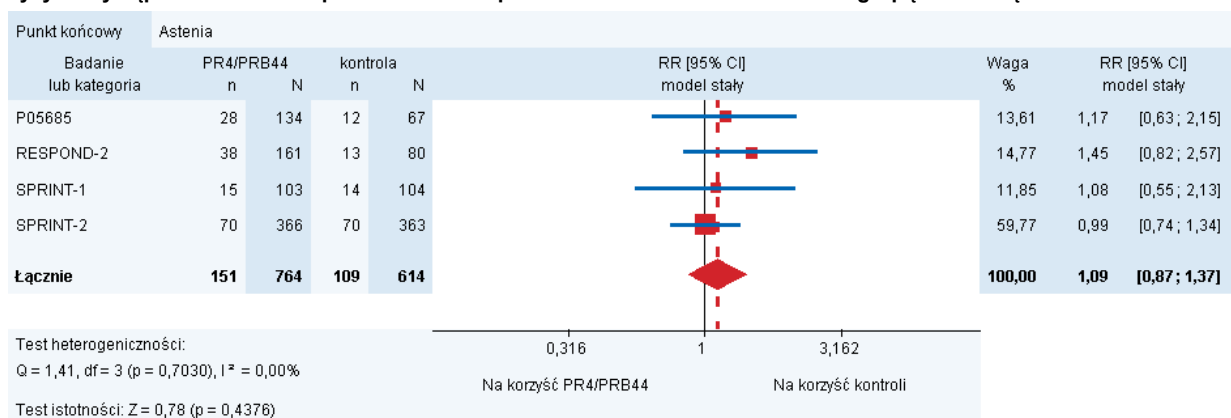
**Wykres 44.**  
Ryzyko obniżenia liczby płytek krwi <25 000/mm<sup>3</sup> dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



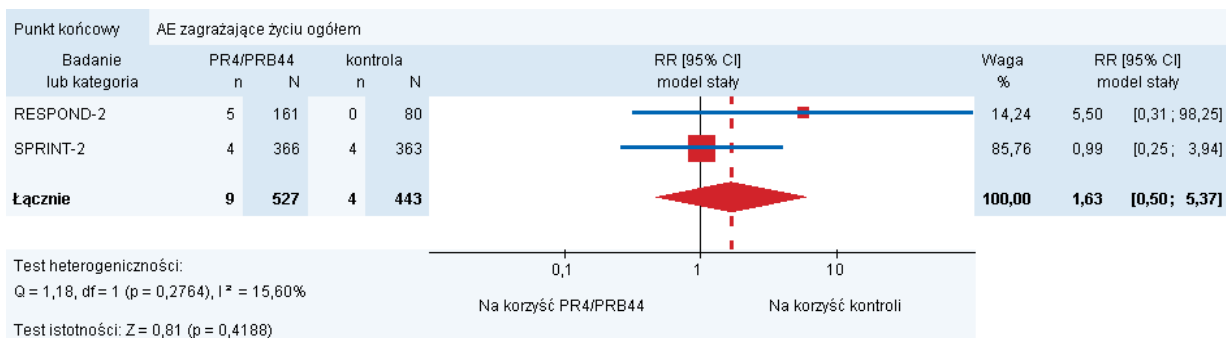
**Wykres 45.**  
Ryzyko obniżenia liczby płytek krwi 25 000–50 000/mm<sup>3</sup> dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



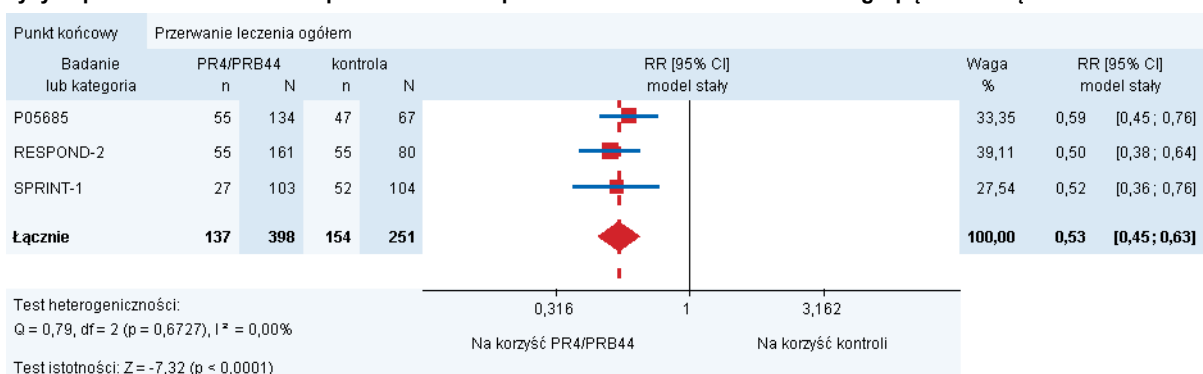
**Wykres 46.**  
Ryzyko wystąpienia astenii dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną



**Wykres 47.**  
**Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zagrażających życiu dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną**



**Wykres 48.**  
**Ryzyko przerwania leczenia dla porównania boceprewiru w schemacie PR4/PRB44 z grupą kontrolną**



## 15.8. Wyniki analizy klinicznej boceprewiru w populacjach specjalnych

### 15.8.1. Boceprewiru w populacji osób z niskim wyjściowym poziomem HCV RNA uzyskujących RVR

#### Analiza skuteczności

Wyniki badania Pearlman 2014 wskazują, iż w wysoce wyselekcjonowanej populacji osób z wyjściowym poziomem HCV RNA  $\leq 600\ 000\text{IU}$ , którzy uzyskują RVR w wyniku 4-tygodniowego leczenia standardowego terapia trójlekowa z wykorzystaniem boceprewiru w schemacie PR4/PRB24 w porównaniu z kontynuacją leczenia podstawowego nie zwiększa prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (zarówno SVR24 jak i SVR12), poprawy wirusologicznej ocenianej w momencie zakończenia terapii, a także nie redukuje ryzyka wystąpienia nawrotów choroby. (Tabela 47).

Analiza stratyfikacyjna ze względu na polimorfizm interleukiny IL 28-B wykazała, iż w badanej populacji skuteczność terapii trójlekowej z wykorzystaniem boceprewiru jest porównywalna z terapią podstawową zarówno u chorych z genotypem CC, jak i non-CC IL 28-B (Tabela 48). [52]

Tabela 47.  
Skuteczność boceprewiru w porównaniu z terapią podstawową w populacji pacjentów z niską wyjściową wirëmią i wystąpieniem RVR

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
	PR4/PRB24	PR24				
SVR12	44/49 (90)	46/52 (88)	1,02 [0,89; 1,16]	NS	W	[52]
SVR24	44/49 (90)	46/52 (88)	1,02 [0,89; 1,16]	NS	W	[52]
EOT	46/49 (94)	49/52 (94)	1,00 [0,90; 1,10]	NS	W	[52]
Nawrót choroby	2/49 (4)	3/52 (6)	0,71 [0,12; 4,06]	NS	Ś	[52]

Tabela 48.  
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania boceprewiru z terapią podstawową w populacji pacjentów z niską wyjściową wirëmią i wystąpieniem RVR w zależności od genotypu IL 28-B

Genotyp IL 28-B	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
	PR4/PRB24	PR24				
Genotyp CC	31/32 (97)	33/34 (97)	1,00 [0,92; 1,09]	NS	W	[52]
Genotyp non-CC	13/17 (76)	14/18 (78)	0,98 [0,69; 1,41]	NS	Ś	[52]

#### Analiza bezpieczeństwa

W wysoce wyselekcjonowanej populacji osób z wyjściowym poziomem HCV RNA  $\leq 600\ 000\text{IU}$ , którzy uzyskują RVR w wyniku 4-tygodniowego leczenia podstawowego terapia trójlekowa z wykorzystaniem

boceprewiru w porównaniu terapią podstawową charakteryzuje się porównywalnym ryzykiem przerwania leczenia ogółem, konieczności redukcji dawki, a także odstawienia przyjmowanych leków (Tabela 49).

Tabela 49.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania boceprewiru z terapią podstawową w populacji pacjentów z niskim wyjściowym poziomem wirerii HCV RNA

Punkt końcowy	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
	PR4/PRB24	PR24				
Przerwanie leczenia ogółem	3/49 (6)	6/52 (12)	0,53 [0,14; 2,01]	NS	Ś	[52]
Redukcja leków	16/49 (33)	17/52 (33)	1,00 [0,57; 1,75]	NS	Ś	[52]
Odstawienie leków	3/49 (6)	4/52 (8)	0,80 [0,19; 3,38]	NS	Ś	[52]

## 15.8.2. Boceprewir w populacji chorych z WZW-C oraz koinfekcją HIV

### Analiza skuteczności

Wyniki badania Sulkowski 2013 wskazują, iż u chorych z koinfekcją HIV dodanie boceprewiru do peginterferonu i rybawiryny w porównaniu do terapii podstawowej w istotny statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej mierzonej po 12 (SVR12) i 24 tygodniach (SVR24) od zakończenia terapii (odpowiednio: RR = 2,36 [1,31; 4,27] oraz RR = 2,13 [1,22; 3,70]), a także remisji wirusologicznej w momencie zakończenia leczenia (EOT) (RR = 2,23 [1,29; 3,87]) (Tabela 50). Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnych różnic pomiędzy schematem zawierającym boceprewir a grupą kontrolną w odniesieniu do nawrotu choroby oraz wystąpienia przełomu wirusologicznego HCV. (Tabela 50).

Tabela 50.

Wyniki analizy skuteczności dla porównania boceprewiru z terapią podstawową w populacji pacjentów z koinfekcją wirusem HIV

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Ref.
	PR4/PRB44	PR48			
SVR12	40/64 (63)	9/34 (26)	2,36 [1,31; 4,27]	3 [2; 6]	[66]
SVR24	40/64 (63)	10/34 (29)	2,13 [1,22; 3,70]	4 [2; 8]	[66]
EOT	42/64 (66)	10/34 (29)	2,23 [1,29; 3,87]	3 [2; 6]	[66]
Nawrót choroby	2/42 (5)	1/10 (10)	0,48 [0,05; 4,75]	NS	[66]
Przełom wirusologiczny HCV	4/64 (6)	0/34 (0)	4,85 [0,27 87,43]	NS	[66]



## Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w populacji chorych na WZW-C wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematem zawierającym boceprewir a grupą kontrolną w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, a także działań niepożądanych zagrażających życiu. W żadnym z ramin nie stwierdzono zgonu w trakcie badania.

Dodatkowo analizowano przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych, które wystąpiło u 20% chorych w grupie badanej oraz u 9% pacjentów z grupy kontrolnej. Ryzyko przerwania leczenia ogółem było numerycznie niższe w ramieniu leczonych boceprewirem (34% vs 53%), przy czym różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (RR = 0,64 [0,40; 1,02]). Nie stwierdzono różnic pomiędzy strategiami w odniesieniu do ryzyka przerwania leczenia z powodu AE (Tabela 51).

Tabela 51.  
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania boceprewiru z terapią podstawową w populacji pacjentów z koinfekcją wirusem HIV

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	GR <sup>a</sup>	Ref.
	PR4/PRB44	PR48				
AE ogółem	63/64 (98)	34/34 (100)	0,99 [0,94; 1,05]	NS	W	[66]
SAE ogółem	11/64 (17)	7/34 (21)	0,83 [0,36; 1,96]	NS	Ś	[66]
AE zagrażające życiu	2/64 (3)	1/34 (3)	1,06 [0,10; 11,30]	NS	W	[66]
Zgon	0/64 (0)	0/34 (0)	NA	NA	N	[66]
Przerwanie leczenia ogółem	22/65 (34)	18/34 (53) <sup>a</sup>	0,64 [0,40; 1,02]	NS	Ś	[66]
Przerwanie leczenia z powodu AE	13/64 (20)	3/34 (9)	2,30 [0,70; 7,53]	NS	Ś	[66]

a) dodatkowo 4 pacjentów zostało przeniesionych do grupy PR4/PRB44

## 15.9. Wyniki badania PROVIDE dotyczące skuteczności boceprewiru u pacjentów po całkowitej nieskuteczności wcześniejszej terapii opartej na interferonach

Dane dotyczące skuteczności boceprewiru u osób po całkowitym niepowodzeniu wcześniejszej terapii podstawowej (*null responders*) zdefiniowanym jako obniżenie wirēmii HCV RNA o mniej niż 2 log<sub>10</sub> po 12. tygodniach leczenia pochodzą z jednoramiennego badania PROVIDE. [68, 69]

Badanie PROVIDE stanowi jednoramienną próbę kliniczną rekrutującą pacjentów, którzy otrzymywali terapię podstawową (PegIFNα + RBV) w ramach wcześniejszych, randomizowanych badań klinicznych (SPRINT-1, SPRINT-2, RESPOND-2 oraz P05685) i nie uzyskali odpowiedzi SVR. W ramach badania PROVIDE przeprowadzono oddzielną subanalizę dotyczącą skuteczności na populacji pacjentów po całkowitym niepowodzeniu wcześniejszej terapii podstawowej (*null responders*) zdefiniowanym jako obniżenie wirēmii HCV RNA o mniej niż 2 log<sub>10</sub> po 12. tygodniach leczenia. Przeanalizowano łącznie 52 osoby spełniających kryterium całkowitego braku odpowiedzi. Wszyscy pacjenci po 4-tygodniowym podstawowym leczeniu inicjującym otrzymywali trójlewką

terapię skojarzoną zawierającą BOC 800 mg TID, PegIFN $\alpha$ 2b w dawce 1,5  $\mu$ g/kg m.c./tydz. oraz rybawirynę w dawce od 600 do 1400 mg/dzień w zależności od masy ciała. Po zakończeniu farmakoterapii pacjenci byli obserwowani przez kolejne 24 tygodnie w celu określenia odsetka osób z SVR. [68, 69]

Po zastosowaniu terapii trójlewkowej polegającej na dodaniu BOC do leczenia podstawowego odpowiedź SVR stwierdzono u 41% (20/49) pacjentów z całkowitą nieskutecznością uprzedniej terapii dwulewkowej. W tej samej subpopulacji odsetek EOT wynosił 47% (20/43), natomiast nawrót wirerii wystąpił u 13% pacjentów (3/23). [68, 69]

Ciężkie działania niepożądane występowały u 12% (6/52) chorych leczonych boceprewirem, nie wystąpiły natomiast zdarzenia niepożądane zagrażające życiu czy też zgony. Działania niepożądane były przyczyną modyfikacji leczenia u 25% (13/52) pacjentów oraz przerwania leczenia u 4% (2/52) chorych. [69]

## 15.10. Badania wykluczone z analizy klinicznej na etapie analizy pełnych tekstów

Tabela 52.  
Badania wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z przyczynami wykluczeń

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Albrecht 2011 [103]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania SPRINT-1
2.	Asselah 2011 [104]	Typ publikacji	Komentarz do publikacji z badania SPRINT-2
3.	Bognar 2011 [105]	Typ publikacji	Badanie retrospektywne
4.	Bognar 2011 [106]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania SPRINT-2
5.	Bognar 2011 [107]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania SPRINT-2 i RESPOND-2
6.	Bognar 2011 [108]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania SPRINT-2 i RESPOND-2
7.	Cooper 2012 [109]	Typ publikacji	Prezentacja posterowa, wyniki opublikowane w Cooper 2012 [83]
8.	Diels 2011 [110]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
9.	Dignass 2011 [111]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
10.	Flamm 2011 [102]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania Flamm 2013
11.	Flamm 2011 [112]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania RESPOND-2
12.	Jurchis 2012 [113]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
13.	Mallolas 2012 [51]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
14.	Pawlotsky 2011 [114]	Typ publikacji	Praca poglądowa

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
15.	Pearlman 2012 [115]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
16.	Pol 2012 [116]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
17.	Poordad 2012 [117]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
18.	Poordad 2012 [118]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
19.	Poordad 2012 [119]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
20.	Ralston 2010 [120]	Metodyka	Kontynuacja badań RCT II fazy, uwzględniająca wyłącznie pacjentów przyjmujących boceprewir
21.	Schiff 2008 [121]	Metodyka	Porównanie różnych dawek boceprewiru. Wyniki opublikowane w postaci abstraktu nie pozwalają na wnioskowanie o skuteczności boceprewiru w dawce rejestracyjnej
22.	Silva 2010 [122]	Populacja	Genotyp HCV II i III
23.	Sulkowski 2011 [123]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania SPRINT-2
24.	Vierling 2010 [124]	Metodyka	Kontynuacja badań RCT II fazy, uwzględniająca wyłącznie pacjentów przyjmujących boceprewir
25.	Vierling 2011 [125]	Metodyka	Kontynuacja badań RCT II fazy, uwzględniająca wyłącznie pacjentów przyjmujących boceprewir
26.	Vierling 2014 [126]	Metodyka	Meta-analiza badań RCT nie poprzedzona przeglądem systematycznym
27.	Wilby 2011 [127]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny