

Incivo[®] (telaprewir)

w leczeniu przewlekłego WZW typu C

Analiza kliniczna

Wersja 3.1

Kraków 2015

Wykonawca:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Autorzy:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 3.1 – ostatnia aktualizacja dnia 28 stycznia 2015 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	5
Streszczenie	7
1. Analiza kliniczna	13
1.1. Cel opracowania	14
1.2. Metodyka	14
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	14
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa	21
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	21
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	21
1.2.5. Analiza statystyczna.....	21
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	23
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	38
1.5. Telaprewir + PR vs PR (populacja wcześniej nieleczonej)	41
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań	41
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji	49
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	52
1.5.4. Skuteczność kliniczna	54
1.5.5. Bezpieczeństwo	67
1.6. Telaprewir + PR vs PR (populacja po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia).....	98
1.6.1. Opis metodyki włączonych badań	100
1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji	106
1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji... ..	111
1.6.4. Skuteczność kliniczna	113
1.6.5. Bezpieczeństwo	128
1.7. Telaprewir + PR – dodatkowa ocena efektywności klinicznej.....	151
1.7.1. Opis metodyki włączonych badań – badania bez randomizacji	152
1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji – badania bez randomizacji	155
1.7.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji – badania bez randomizacji.....	159
1.7.4. Skuteczność kliniczna – badania bez randomizacji.....	161
1.7.5. Bezpieczeństwo	172

1.8.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.	179
1.9.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	182
1.10.	Badania w bazie <i>clinicaltrials.org</i>	185
1.11.	Wyniki	190
1.12.	Dyskusja	201
1.13.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy	205
1.14.	Wnioski końcowe	207
2.	Piśmiennictwo	208
3.	Załączniki	212
3.1.	Opis skal wykorzystanych w raporcie	213
3.1.1.	Skala Jadad	213
3.1.2.	Skala NICE	213
3.1.3.	Skala METAVIR	214
3.1.4.	Skala Scheuera	215
3.1.5.	Skala Ishaka	215
3.2.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	217
3.3.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	218
3.4.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów	226
3.5.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	229
3.6.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu	232
3.6.1.	Telaprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja wcześniej nieleczona)	232
3.6.2.	Telaprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja po niepowodzeniu leczenia)	237
3.6.3.	Telaprewir + PR – dodatkowa ocena efektywności klinicznej	241
3.7.	Wkład autorów w opracowanie raportu	246
3.8.	Spis tabel	247
3.9.	Spis wykresów	256

Wykaz skrótów

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
AEs	działania niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine transaminase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd.	brak danych
BMI	wskaźnika masy ciała (z ang. <i>body-mass index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
DRESS	osutka polekowa z eozynofilią i objawami ustrojowymi (z ang. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
eRVR	poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>extended rapid virologic response</i>)
ETR	odpowiedź na końcu terapii (z ang. <i>end of treatment response</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GGN	górna granica normy
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IFN	interferon
IFN+R	placebo + peg-IFN + RBV
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
IWRS	interaktywny system internetowy (z ang. <i>interactive web-based response system</i>)
M	marskość wątroby
ND; nd.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>number needed to treat</i>)
NS	nieistotne statystycznie
Nz	nieznany
Pbo	placebo

peg	pegylowany
PICO	z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
RB	korzyść względna (z ang. <i>relative benefit</i>)
RBV	rybawiryna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RGT	schemat leczenia zależny od odpowiedzi wirusologicznej (z ang. <i>response-guided therapy</i>)
RNA	kwas rybonukleinowy (z ang. <i>ribonucleic acid</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
RVR	szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>Rapid Virologic Response</i>)
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SJS	zespół Stevena Johnsona (z ang. <i>Steven-Johnson Syndrome</i>)
SVR	trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>sustained virological response</i>)
T; TPV	telaprewir
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	<i>World Health Organisation</i>
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>weighted mean difference</i>)
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C
ZBM	brak lub minimalne włóknienie
ZP	włóknienie przeszłowe
ZW	włóknienie wrotne

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa telaprewiru (Incivo) w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną w leczeniu genotypu 1 przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby) nie kwalifikujących się w aktualnym programie lekowym do terapii trójlekowej, a o których ulega poszerzeniu populacja w nowym uzgodnionym programem lekowym, czyli pacjentów:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać

analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny telaprewiru. Do analizy skuteczności klinicznej telaprewiru włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, umożliwiające ocenę efektywności klinicznej telaprewiru w docelowych podgrupach chorych. Włączano także doniesienia konferencyjne, lub inne publikacje, jeżeli dostarczały one dodatkowe dane do badań pełnotekstowych – w szczególności wyniki analiz w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem stopnia włóknienia wątroby lub genotypu interleukiny 28B. Celem szerszej analizy bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej włączano również badania bez randomizacji (z grupą kontrolną lub bez) i publikacje oceniające efektywność praktyczną (np. dane z rejestrów chorych), jeśli spełniały kryteria odnośnie populacji oraz interwencji.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Włączono 13 przeglądów systematycznych: *CADTH 2013, CADTH 2012, CADTH 2012a, Chou 2012, Dang 2012, Goralczyk 2013, Gu 2012, IQWiG 2012, Lanini 2014, Lee 2012, Matthews 2012, Perry 2012, Wilby 2012*, które potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania – nie opisano w nich żadnych badań pierwotnych spełniających przyjęte kryteria włączenia, a których nie uwzględniono w analizie. Autorzy odnalezionych przeglądów prezentowali wyniki dotyczące skuteczności klinicznej telaprewiru w populacji chorych z HCV-1, bez wyróżnienia wyników w docelowych podgrupach chorych ocenianych w raporcie.

Telaprewir + PR vs PR, pacjenci wcześniej nieleczeni

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa 3-lekowej terapii telaprewirem, peg-IFN i rybawiryną w populacji chorych z HCV-1 wcześniej nieleczonych wykonano w oparciu o dwa badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem z kontrolą placebo – II fazy, *PROVE2 (Hézode 2009* i doniesienie konferencyjne *Bronowicki 2012*), oraz III fazy: *ADVANCE (Jacobson 2011* i doniesienie konferencyjne *Jacobson 2011a*), które charakteryzowały się bardzo wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad).

We włączonych badaniach oceniano wiele różnych schematów z telaprewirem, które porównywano z terapią dwulekową – peg-IFN α -2a i rybawiryną, podawanymi przez 48 tygodni. Za najbardziej zgodny z zalecanym w *ChPL Incivo 2014* uznano schemat zależny od odpowiedzi wirusologicznej (RGT) – T12PR24/48 (okres leczenia 24 lub 48 tygodni, w tym 12 tygodni z telaprewirem) z badania *ADVANCE*, oraz schemat T12PR24 z badania *PROVE2*.

Wyniki przedstawiono osobno dla docelowej populacji, czyli chorych nie kwalifikujących się aktualnie do terapii trójlekowej w ramach programu leczenia WZW C, o których ulega poszerzeniu uzgodniony program lekowy [redacted] przy czym możliwe było to przede wszystkim dla głównego punktu oceny skuteczności leczenia przeciwwirusowego, czyli trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, z ang. *sustained virologic response*) i oddzielnie dla podgrup wyróżnionych [redacted]

[redacted] Celem porównania przedstawiono także wyniki dla populacji ogólnej badań.

Skuteczność kliniczna

Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej. Podobnie jak w populacji ogólnej, telaprewir skojarzony z terapią dwulekową okazał się znamienne skuteczniejszy niż leczenie standardowe w populacji chorych nie kwalifikujących się obecnie do terapii trójlekowej. Ponadto efektywność kliniczna telaprewiru w ocenianej subpopulacji jest nie niższa niż w przypadku populacji ogólnej.

W podgrupie pacjentów [redacted] prawdopodobieństwo wystąpienia SVR było co najmniej dwa razy większe w grupach telaprewiru: RB = 2,82 (95% CI: 1,91; 4,30), NNT = 3 (95% CI: 2; 4) – badanie *ADVANCE* (71% vs 25%) oraz RB = 2,13 (95% CI: 1,04; 4,94), NNT = 3 (95% CI: 2; 81) – badanie *PROVE2* (67% vs 31%).

Analizując wyniki dla **poszczególnych genotypów IL28B** zwraca uwagę podobnie niekorzystny wpływ rokowniczy [redacted] na prawdopodobieństwo uzyskania SVR w przypadku terapii dwulekowej, które w badaniu *ADVANCE* wyniosło: CC – 64%, CT – 25%, TT – 23%, różnice pomiędzy gru [redacted], natomiast częstość SVR była istotnie wyższa w genotypie CC. Jest do dodatkowy argument za rozszerzeniem możliwości zastosowania terapii trójlekowej na oba genotypy IL28B o podobnie niekorzystnym rokowaniu.

W podgrupie pacjentów z **włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera** wykazano znamienne wyższą skuteczność telaprewiru wobec terapii dwulekowej w uzyskiwaniu SVR: RB = 1,66 (95% CI: 1,40; 2,00); NNT = 4 (95% CI: 3; 6), badanie *ADVANCE*.

Telaprewir w obrębie populacji chorych aktualnie nie kwalifikujących się do terapii trójlekowej ([redacted] znamienne zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania RVR (szybka odpowiedź wirusowa) w porównaniu do kontroli: RB = 24,12 (95% CI: 6,86; 88,55), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), a także eRVR (poszerzona szybka odpowiedź wirusowa): RB = 22,94 (95% CI: 6,52; 84,35); NNT = 2 (95% CI: 2; 3) – badanie *ADVANCE*.

Populacja ogólna. W grupie T12PR24/48 badania *ADVANCE* odsetek chorych uzyskujących SVR24 był istotnie większy w porównaniu do grupy z terapią standardową, odpowiednio 75% vs 44%, RB = 1,71 (95% CI: 1,50; 1,95), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,001$. Podobną korzyść względną uzyskano dla porównania T12PR24 vs kontrola (69% vs 46%), która w próbie *PROVE2* wyniosła 1,49 (95% CI: 1,14; 1,99), NNT = 5 (95% CI: 3; 14), $p = 0,004$.

W obu analizowanych badaniach chorzy otrzymujący telaprewir zamiennie częściej uzyskiwali RVR, w porównaniu do grupy kontrolnej: RB = 7,20 (95% CI: 5,22; 10,01), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,001$ w badaniu *ADVANCE* oraz RB = 5,15 (95% CI: 3,01; 9,18), $p < 0,001$, NNT = 2 (95% CI: 2; 3) w badaniu *PROVE2*. Dodatkowo, w badaniu *ADVANCE* wykazano, że istotnie więcej chorych otrzymujących telaprewir uzyskało eRVR, w porównaniu do grupy kontrolnej: RB = 7,27 (95% CI: 5,11; 10,44), NNT = 2 (95% CI: 2; 3).

Telaprewir okazał się zamiennie zwiększać prawdopodobieństwo zaniku wykrywalnego stężenia HCV RNA na końcu terapii, co wykazano w badaniu *ADVANCE*, RB = 1,36 (95% CI: 1,25; 1,49), NNT = 5 (95% CI: 4; 6) oraz w badaniu *PROVE2*, RB = 1,28 (95% CI: 1,01; 1,65); NNT = 7 (95% CI: 4; 170).

Bezpieczeństwo

Schematy leczenia oparte na telaprewirze charakteryzowały się podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do terapii dwulekowej. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w częstości występowania działań niepożądanych (ogółem i ciężkich [severe]) oraz poważnych (serious) działań niepożądanych, a także w odsetku chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych. Natomiast odsetek chorych przerywających wyłącznie telaprewir był zamiennie większy od odsetka przerywających placebo (11% vs 1%): RR = 13,59 (95% CI: 4,53; 41,17); NNH = 10 (95% CI: 8; 14). W przypadku telaprewiru zamiennie częściej obserwowano charakterystyczne działania niepożądane głównie związane ze skórą (wysypki, świąd) oraz niedokrwistość.

Telaprewir + PR vs PR, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa telaprewiru podawanego z peg-IFN i rybawiryną ze standardową terapią (peg-IFN α -2a i rybawiryną stosowanymi przez 48 tygodni) przeprowadzono na podstawie 2 wieloośrodkowych badań RCT wysokiej jakości (5 punktów w skali Jadad), z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem: *PROVE3* (publikacja *McHutchison 2010*, doniesienie *McHutchison 2009a*) i *REALIZE* (*Zeuzem 2011*).

W przypadku obu badań wybrano tylko te schematy leczenia, który były najbardziej zgodne ze wskazaniami *ChPL Incivo 2014* – z telaprewirem podawanym 12 tygodni w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną stosowanymi przez 24 tygodnie w badaniu *PROVE3* lub przez 48 tygodni w badaniu *REALIZE* (odpowiednio grupy T12Pbo12PR24 i T12Pbo4PR48). W grupach kontrolnych stosowano terapię standardową przez 48 tygodni.

Wyniki przedstawiono osobno dla docelowej populacji, czyli chorych nie kwalifikujących się aktualnie do terapii trójlekowej w ramach programu leczenia WZW C – [redacted] oraz dla populacji ogólnej, przy czym możliwe było to przede wszystkim dla głównego punktu oceny skuteczności leczenia przeciwwirusowego, czyli trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, z ang. *sustained virologic response*).

Skuteczność kliniczna

Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej. Podobnie jak w populacji ogólnej, telaprewir skojarzony z terapią dwulekową okazał się zamiennie skuteczniejszy niż leczenie standardowe w populacji chorych nie kwalifikujących się obecnie do terapii trójlekowej. Ponadto efektywność kliniczna telaprewiru w ocenianych subpopulacjach jest nie niższa niż w przypadku populacji ogólnej. U chorych nie kwalifikujących się aktualnie do terapii trójlekowej prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 było istotnie statystycznie większe w grupie z telaprewirem w odniesieniu do kontroli, dla porównania schematu T12PR24 vs PR48 (*PROVE3*): 62% vs 15%, RB = 4,06 (95% CI: 1,83; 9,66), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), a dla porównania

T12PR48 vs PR48 (*REALIZE*): 69% vs 20%, RB = 3,43 (95% CI: 1,84; 6,98), NNT = 3 (95% CI: 2; 4).

Populacja ogólna. W badaniach *PROVE3* i *REALIZE* częstość występowania SVR24 była istotnie większa w grupach telaprewiru. W przypadku grupy T12PR48 (badanie *REALIZE*) prawdopodobieństwo uzyskania SVR było niemal czterokrotnie większe niż w grupie kontrolnej (64% vs 17%), RB = 3,86 (95% CI: 2,65; 5,76), NNT = 3 (95% CI: 2; 3), wynik był statystycznie znamienne (p < 0,001). W krótszym schemacie terapii (w grupie T12PR24 w badaniu *PROVE3*) również uzyskano znamienne wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w grupie z telaprewirem w porównaniu do kontroli (51% vs 14%), RB = 3,66 (95% CI: 2,28; 5,99), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,001.

Efekt stosowania telaprewiru z terapią dwulekową w porównaniu z samą terapią dwulekową utrzymywał się niezależnie od odpowiedzi na wcześniejsze leczenie – u chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią, lub z nawrotem wirerii (*PROVE3*, *REALIZE*), oraz w przypadku wszystkich stopni włóknienia wątroby (brak lub minimalne włóknienie, wrotne, przęsłowe, marskość) (*PROVE3*).

Bezpieczeństwo

Ogółem profil bezpieczeństwa schematów terapii z telaprewirem był zbliżony do terapii dwulekowej (*PROVE3*, *REALIZE*). Większość ocenianych punktów końcowych nie różniła się znamienne pomiędzy wyróżnionymi grupami. Jedynie stosowanie inhibitora proteazy w schemacie 48-tygodniowej terapii peg-IFN α -2a i rybawiryną wiązało się z ponad 2-krotnie większym ryzykiem wystąpienia poważnych (*serious*) działań niepożądanych, w porównaniu z leczeniem peg-IFN α -2a i rybawiryną, RR = 2,34 (95% CI: 1,10; 5,09), NNH = 15 (95% CI: 8; 106) (*REALIZE*). Natomiast działaniami niepożądanymi, które w obu badaniach występowały znamienne częściej u chorych otrzymujących telaprewir były: świąd, wysypka, żylaki odbytu oraz niedokrwistość. Dodatkowo w badaniu *REALIZE* wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odsetku chorych przerywających telaprewir lub placebo z powodu działań niepożądanych ogółem (w tym z powodu wysypki), oraz częstości występowania zmęczenia, astenii i nudności, a w próbie

PROVE3 różnice w częstości występowania wysypki 3. stopnia i bezsenności. W żadnym z badań nie odnotowano zgonów.

Dodatkowa ocena efektywności klinicznej

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania telaprewiru podawanego w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych z HCV-1 przeprowadzono w oparciu o 2 prospektywne badania bez randomizacji, w tym badanie dotyczące populacji nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: *Backus 2014* (*Backus 2014*, *Belperio 2013*), oraz badanie dotyczące populacji po niepowodzeniu terapii standardowej: *Muir 2011*.

Ocenę skuteczności klinicznej przedstawiono osobno dla 98 chorych wcześniej nieleczonych – podgrupa badania *Backus 2014*, oraz dla chorych po niepowodzeniu leczenia, w tym podgrupa 100 pacjentów z *Backus 2014* i populacja 117 chorych z próby *Muir 2011* (łącznie 217 chorych). Wyróżniono także wyniki w podgrupach chorych niekwalifikujących się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego – u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii w podgrupie pacjentów z [REDACTED] w próbie *Muir 2011* lub włóknieniem FIB4 \leq 3,25 w *Backus 2014* (podgrupa częściowo zgodna z docelową). W przypadku chorych nieleczonych wyróżniono wyniki w [REDACTED] FIB4 > 3,25 w *Backus 2014*, nie przedstawiono wyników w podgrupach wyróżnionych pod [REDACTED]. Wyniki próby *Backus 2014* należy traktować z ostrożnością, ze względu na nieinwazyjny test użyty do określenia włóknienia wątroby oraz niejednoznaczność przełożenia wyników FIB4 na skalę METAVIR i Scheuera (autorzy podgrupę FIB4 > 3,25 opisali jako chorych z marskością).

Ocenę bezpieczeństwa autorzy obu badań przedstawili wyłącznie ogółem dla ocenianych chorych, czyli dla mieszanej populacji w *Backus 2014* i populacji po niepowodzeniu terapii w *Muir 2011*.

Chorzy wcześniej nieleczeni

Podgrupa aktualnie niekwalifikująca się do terapii trójlekowej (*Backus 2014*). W obrębie chorych

wcześniej nieleczonych [redacted], prawdopodobieństwo wystąpienia SVR12 wyniosło 44%. Ponadto 5,1 i 7,9% chorych przedwcześnie zakończyło przepisany schemat leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej (w 12. i 24. tygodniu, w 4. tygodniu nie zakończono leczenia z tego powodu u żadnego pacjenta).

Populacja ogółem (Backus 2014). Ogółem u chorych nieleczonych zastosowanie terapii 3-lekowej z udziałem telaprewiru wiązało się z częstością występowania SVR12 wynoszącą 55%. Odsetek terapii przerwanych z powodu kryteriów wirusologicznych wynosił 3-7%.

Chorzy po niepowodzeniu leczenia

Podgrupa aktualnie niekwalifikująca się do terapii trójlekowej (Backus 2014). W obrębie chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z włóknieniem $FIB4 \leq 3,25$, częstość występowania odpowiedzi na leczenie, SVR12 i SVR24, wynosiła odpowiednio 61% i 62%. Ponadto 5-11% chorych przedwcześnie zakończyło przepisany schemat leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej (ocenianej w 4., 12. lub 24. tygodniu).

Największe efekty kliniczne związane ze stosowaniem telaprewiru odnotowano w obrębie pacjentów z wcześniejszym nawrotem wirerii, u których częstość występowania SVR12 wynosiła 83%, a SVR24 – 100% (oraz u pacjentów z przełomem wirusologicznym – SVR24 na poziomie 100%). Również u chorych z częściową odpowiedzią terapia 3-lekowa wykazywała skuteczność kliniczną z SVR12 i SVR24 występującymi odpowiednio u 71% i 88% pacjentów. W przypadku braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie SVR12 wystąpiła u 24%, a SVR24 u 9% chorych.

Populacja ogółem (Backus 2014, Muir 2011). Ogółem u chorych po niepowodzeniu leczenia częstość występowania odpowiedzi wirusologicznej SVR12 i SVR24 wynosiła odpowiednio 48% i 59%, a szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR) – 88%. Ponadto odnotowano niewielki odsetek chorych, u których wystąpiły wirusologiczne kryteria przerwania leczenia w 4., 12. lub 24. tygodniu (5-9%). U 23%

pacjentów wystąpił przełom wirusologiczny. Natomiast częstość występowania nawrotu wirerii wynosiła 16%.

Częstość występowania SVR różniła się w zależności od rodzaju odpowiedzi na wcześniejsze leczenie i była największa u chorych z nawrotem wirerii (77% i 97%, odpowiednio SVR12 i SVR24), a najmniejsza u pacjentów z brakiem odpowiedzi (odpowiednio 18% i 37%). Podobnie chorzy z nawrotem wirerii najczęściej uzyskiwali RVR, natomiast najrzadziej odpowiedź tą obserwowano u chorych z brakiem odpowiedzi (41%). Ponadto chorzy z brakiem odpowiedzi najczęściej spełniali wirusologiczne kryteria przerwania leczenia (8-16%), a także często stwierdzano u nich przełom wirusologiczny (45%) oraz nawrót wirerii (24%). Ostatni z punktów końcowych występował równie często (u 26% chorych) w przypadku częściowej odpowiedzi na wcześniejszą terapię.

Bezpieczeństwo (Muir 2011)

Profil bezpieczeństwa terapii z udziałem telaprewiru był zbliżony do tego, który obserwowano w innych badaniach klinicznych II fazy. Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych wynosił 9%. Częstość występowania ciężkich (*severe*) działań niepożądanych wynosiła 17%. Natomiast do najczęstszych działań niepożądanych należał zmęczenie (44%), zaburzenia dermatologiczne w postaci świądu (38%) i wysypki (32%), a także ból głowy (32%).

Chorzy po niepowodzeniu leczenia

Podgrupa aktualnie niekwalifikująca się do terapii trójlekowej (Backus 2014). W obrębie chorych niekwalifikujących się do programu lekowego, którzy otrzymywali telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, częstość występowania odpowiedzi na leczenie, SVR12 i SVR24, wynosiła odpowiednio 61% i 62%. Ponadto 5-11% chorych przedwcześnie zakończyło przepisany schemat leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej (ocenianej w 4., 12. lub 24. tygodniu).

Największe efekty kliniczne związane ze stosowaniem telaprewiru odnotowano w obrębie pacjentów z wcześniejszym nawrotem wiremii, u których częstość występowania SVR12 wynosiła 83%, a SVR24 – 100% (oraz u pacjentów z przełomem wirusologicznym – SVR24 na poziomie 100%). Również u chorych z częściową odpowiedzią terapia 3-lekowa wykazywała skuteczność kliniczną z SVR12 i SVR24 występującymi odpowiednio u 71% i 88% pacjentów. W przypadku braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie SVR12 wystąpiła u 24%, a SVR24 u 9% chorych.

Populacja ogółem (Backus 2014, Muir 2011). Ogółem u chorych po niepowodzeniu leczenia częstość występowania odpowiedzi wirusologicznej SVR12 i SVR24 wynosiła odpowiednio 48% i 59%, a szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR) – 88%. Ponadto odnotowano niewielki odsetek chorych, u których wystąpiły wirusologiczne kryteria przerwania leczenia w 4., 12. lub 24. tygodniu (5-9%). U 23% pacjentów wystąpił przełom wirusologiczny. Natomiast częstość występowania nawrotu wiremii wynosiła 16%.

Częstość występowania SVR różniła się w zależności od rodzaju odpowiedzi na wcześniejsze leczenie i była największa u chorych z nawrotem wiremii (77% i 97%, odpowiednio SVR12 i SVR24), a najmniejsza u pacjentów z brakiem odpowiedzi (odpowiednio 18% i 37%). Podobnie chorzy z nawrotem wiremii najczęściej uzyskiwali RVR, natomiast najrzadziej odpowiedź tą obserwowano u chorych z brakiem odpowiedzi (41%). Ponadto chorzy z brakiem odpowiedzi najczęściej spełniali wirusologiczne kryteria przerwania leczenia (8-16%), a także często stwierdzano u nich przełom wirusologiczny (45%) oraz nawrót wiremii (24%). Ostatni z punktów końcowych występował równie często (u 26% chorych) w przypadku częściowej odpowiedzi na wcześniejszą terapię.

Bezpieczeństwo (Muir 2011)

Profil bezpieczeństwa terapii z udziałem telaprewiru był zbliżony do tego, który obserwowano w innych badaniach klinicznych II fazy. Odsetek chorych, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych wynosił 9%. Częstość występowania ciężkich (*severe*) działań niepożądanych

wynosiła 17%. Natomiast do najczęstszych działań niepożądanych należał zmęczenie (44%), zaburzenia dermatologiczne w postaci świądu (38%) i wysypki (32%), a także ból głowy (32%).

Wnioski

Telaprewir, innowacyjny inhibitor proteazy serynowej NS3.4A, będącej enzymem kluczowym dla replikacji wirusa HCV, stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, jest znamienne skuteczniejszy od terapii standardowej w leczeniu genotypu 1 przewlekłego WZW C, u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy nie byli wcześniej leczeni, oraz u pacjentów którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie. Telaprewir w schemacie trójlekowym znamienne zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu do terapii dwulekowej. Wnioskowanie na temat skuteczności tego leku pochodzi z wysokiej jakości licznych prób klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Jego zastosowanie wiąże się charakterystycznymi działaniami niepożądanymi, obejmującymi objawy skórne (świąd, wysypkę), niedokrwistość, oraz objawy ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności). Również w przypadku populacji obecnie nie kwalifikującej się obecnie do terapii trójlekowej, o którą ulega poszerzeniu uzgodniony program lekowy, [redacted] potwierdzono istotną skuteczność kliniczną telaprewiru, która jest co najmniej nie niższa niż w populacji ogólnej.

Rozszerzenie programu lekowego pozwala na zastosowanie optymalnej terapii trójlekowej u pacjentów, u których skuteczność leczenia dwulekowego jest znacząco niewystarczająca, czyli objęcie taką refundacją całej grupy pacjentów wcześniej nieleczonych wymagających terapii [redacted]

[Redacted text]

Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1. Cel opracowania

Celem opracowania jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa telaprewiru (Incivo) w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną w leczeniu genotypu 1 przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), nie kwalifikujących się w aktualnym programie lekowym do terapii trójlekowej, a o których ulega poszerzeniu populacja w nowym uzgodnionym programie lekowym, czyli pacjentów:

- [Redacted text]

1.2. Metodyka

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

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

1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące

osoby (Ł.K., K.P.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (data ostatniego wyszukiwania: 07 listopada 2014 roku):

- *Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases – 2009-2014;*
- *Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver – 2009-2014;*
- *Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver – 2009-2014;*

Ponadto konsultowano się także z ekspertami klinicznymi w dziedzinie hepatologii i chorób zakaźnych:

[Redacted text block]

1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwa-

nia, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane.

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

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

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

Nr	Kwerendy
1	telaprewir [all]
2	randomized controlled trial[pt]
3	random allocation[mh]
4	random*[tiab]
5	controlled[tiab]
6	clinical trial[pt]
7	validation studies[pt]
8	comparative study[pt]
9	evaluation studies[pt]
10	cohort studies[mh]
11	cohort[tiab]
12	case-control studies[mh]
13	"case-control"[tiab]
14	prospective[tiab]
15	observational[tiab]
16	pragmatic trial[tw]
17	pragmatic trials[tw]

Nr	Kwerendy
18	practical clinical trial[tw]
19	"comparative effectiveness"[all]
20	evidence based practice[mh]
21	product surveillance, postmarketing[mh]
22	registries[mh]
23	registry[tw]
24	registries[tw]
25	meta-analysis[ptyp]
26	systematic[sb]
27	2-26/OR
28	1 AND 27

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

Nr	Kwerendy
1	'telaprevir'/exp OR 'telaprevir' AND [embase]/lim
2	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
3	random*:ab,ti AND [embase]/lim
4	randomization:de AND [embase]/lim
5	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
6	'clinical trial'/exp AND [embase]/lim
7	'validation study':de AND [embase]/lim
8	'drug comparison':de AND [embase]/lim
9	'clinical evaluation'/exp AND [embase]/lim
10	'case control study'/exp AND [embase]/lim
11	cohort:ab,ti AND [embase]/lim
12	'cohort analysis':de AND [embase]/lim
13	'case-control':ab,ti AND [embase]/lim
14	prospective:ab,ti AND [embase]/lim
15	observational:ab,ti AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
16	'pragmatic trial':ab,ti AND [embase]/lim
17	'pragmatic trials':ab,ti AND [embase]/lim
18	'practical clinical trial':ab,ti AND [embase]/lim
19	'comparative effectiveness':de AND [embase]/lim
20	'evidence based medicine':de AND [embase]/lim
21	'postmarketing surveillance'/exp AND [embase]/lim
22	register:de AND [embase]/lim
23	registry:ab,ti AND [embase]/lim
24	registries:ab,ti AND [embase]/lim
25	[meta analysis]/lim AND [embase]/lim
26	[systematic review]/lim AND [embase]/lim
27	2-26/OR
28	1 AND 27

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

Nr	Kwerendy
1	telaprevir in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 7 listopada 2014 roku.

1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

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

- **Populacja (P, z ang. population)** – dorośli chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, zakażeni genotypem 1, z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których obecnie nie jest refundowana terapia trójlekowa, a o których ulega poszerzeniu uzgodniony program lekowy dla telaprewiru:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – telaprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną w schemacie określonym w programie lekowym i charakterystyce produktu lekowego. W przypadku badań bez randomizacji prezentujących wyniki w grupie uprzednio leczonej włączano publikacje uwzględniające rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię (w celu identyfikacji podgrupy otrzymującej schemat leczenia zgodny lub najbardziej zgodny z zalecanym);
 - **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – standardowa optymalna terapia (pegylowany interferon w skojarzeniu z rybawiryną);
Boceprewir nie został uznany jako komparator telaprewiru, ponieważ nie jest on finansowany ze środków publicznych u pacjentów stanowiących populację (opis doboru komparatorów oraz jego uzasadnienie przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego).
 - **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR), zanik wiremii w określonych punktach czasowych, nawrót wiremii, przełom wirusologiczny, niepowodzenie wirusologiczne, jakość życia, śmiertelność oraz bezpieczeństwo. Wykluczano badania, w których oceniano wyłącznie zmiany stężenia RNA HCV w trakcie leczenia (bez oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej).

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej telaprewiru włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Włączano także doniesienia konferencyjne, lub inne publikacje, jeżeli dostarczały one dodatkowych danych do badań pełnotekstowych – w szczególności wyniki analiz w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem stopnia włóknienia wątroby lub genotypu interleukiny 28B. Celem szerszej analizy bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej włączano również badania bez randomizacji (z grupą kontrolną lub bez) i publikacje oceniające efektywność praktyczną (np. dane z rejestrów chorych), jeśli spełniały kryteria odnośnie populacji oraz interwencji.

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

1.2.1.4. Źródła danych wtórnych

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

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- The Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE),
 - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED),
 - Health Technology Assessment (HTA) Database,
 - Ongoing Reviews Database;
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Główna strategia wyszukiwania objęła również badania wtórne – przeglądy systematyczne i metaanalizy. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych opisano oddzielnie, obok wyników wyszukiwania badań pierwotnych.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 7 listopada 2014 roku.

1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa telaprewiru, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji, oraz liczby trafień wraz z publikacjami włączonymi/wykluczonymi) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w roku 2012 i później. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketinowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

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

1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (NICE 2014), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (Wells 2012). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność ze-

wnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (AOTM 2010).

1.2.5. Analiza statystyczna

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

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

1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 1599 trafień (Pubmed 278, Embase 1182, Cochrane 139), w tym 265 duplikatów. W wyszukiwaniu zidentyfikowano 547 opracowań wtórnych, spośród których 28 publikacji analizowano w pełnym tekście pod kątem włączenia do raportu. Poszukiwano przeglądów systematycznych prezentujących wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa telaprewiru podawanego w skojarzeniu z terapią standardową w populacji chorych na przewlekłe WZW typu C, a zwłaszcza opracowań, w których dodatkowo przedstawiono dane w podgrupach chorych, o których ulega poszerzeniu uzgodniony program lekowy, czyli:

- [Redacted]

Włączano przeglądy systematyczne opublikowane w 2012 roku i później. Wprowadzono również ograniczenie językowe, włączano tylko publikacje w języku polskim lub angielskim.

Ostatecznie do raportu włączono 13 przeglądów systematycznych: *CADTH 2013, CADTH 2012, CADTH 2012a, Chou 2012, Dang 2012, Goralczyk 2013, Gu 2012, IQWIG 2012, Lanini 2014, Lee 2012, Matthews 2012, Perry 2012, Wilby 2012*.

W opisie badań wtórnych, w przypadku braku danych w wymienionych powyżej podgrupach chorych, przedstawiono wyniki metaanaliz dla porównań schematów leczenia T12PR24, T12PR48 lub T12PR24/48 vs PR48 wykonanych w populacji ogólnej (także metaanaliz, w których uwzględniono badania z randomizacją wykluczone z raportu z uwagi na brak danych w poszukiwanych podgrupach chorych). W przypadku, gdy w metaanalizach autorzy przeglądów łączyli wyniki dla różnych schematów telaprewiru (zwłaszcza schematów nieodpowiadających przyjętym kryteriom interwencji w raporcie) lub dla chorych wcześniej leczonych i niepoddanych terapii, przedstawiono jedynie wyniki dla pojedynczych prób klinicznych. Kiedy w przeglądzie nie wykonano metaanaliz, prezentowano główne wyniki dla pojedynczych badań włączonych do niniejszego raportu.

Włączone przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, ponieważ nie odnaleziono w nich żadnych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego raportu, a których nie uwzględniono w analizie.

Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej telaprewiru.

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
CADTH 2013, CADTH 2012, CADTH 2012a	Ocena skuteczności klinicznej inhibitorów proteaz w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV, u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Przegląd systematyczny:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bazy danych: PubMed, Embase, The Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD), strony internetowe kanadyjskich oraz głównych międzynarodowych agencji HTA; ▪ CADTH 2013: włączano informacje opublikowane w okresie: 1 styczeń 2012 – 15 kwiecień 2014 ▪ CADTH 2012: data odcięcia: 4 styczeń 2012. ▪ CADTH 2012a: data odcięcia: 4 styczeń 2012. Aktualizacja wyszukiwania: 13 stycznia 2012 (wyłącznie Medline oraz PubMed) • <u>Interwencja:</u> DAAs w leczeniu WZW C (telaprewir, boceprewir) • <u>Populacja:</u> przewlekłe zakażenie HCV-1, chorzy bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub z nawrotem wirerii, chorzy z nawrotem choroby po przeszczepieniu wątroby, lub z koinfekcją HIV, lub z włóknieniem wątroby w skali METAVIR F0 lub F1. ▪ <u>Rodzaj badania:</u> wytyczne kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania RCT i badania kliniczne bez 	Do oceny telaprewiru włączono badanie RCT, opisane również w niniejszej analizie: REALIZE (Zeuzem 2011) i ADVANCE (Jacobson 2011) ; oraz badanie bez grupy kontrolnej Muir 2011 , również opisane w niniejszej analizie. Włączano również badania oceniające inne terapie przeciwwirusowe w leczeniu HCV, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.	<p><u>Ocena SVR:</u></p> <p>REALIZE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna: T12PR48 vs PR48 = 64% vs 17% ▪ chorzy z brakiem odpowiedzi: T12PR48 vs PR48 = 29% vs 5% ▪ chorzy z włóknieniem wątroby w skali METAVIR F0 lub F1: nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie <p>Muir 2011:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy z brakiem odpowiedzi: T12PR24 = 17%; T12PR48 = 56% <p><u>SAEs</u></p> <p>REALIZE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ łączna analiza dla telaprewiru vs PR48 = 12% vs 5% <p>ADVANCE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T12PR vs PR48 = 9% vs 7% 	Terapia trójlewkowa telaprewirem jest korzystna dla pacjentów z WZW C wywołanym genotypem 1 wirusa, którzy nie odpowiadali na wcześniejsze leczenie.	Nie podano informacji o źródle finansowania oraz konflikcie interesów.

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Chou 2012	Ocena aktualnych terapii przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu zakażenia HCV u dorosłych chorych, wcześniej nieleczonych	<p>randomizacji, doniesienia konferencyjne, w języku angielskim</p> <p>▪ Przegląd systematyczny:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bazy danych: the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane Central Register of Controlled Trials I Ovid MEDLINE ▪ nieopublikowane dane: ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials, Clinical Trial Results, WHO Trial Registries oraz NIHRRePORTER, HSRProj I AHRQ GOLD ▪ dodatkowe informacje od podmiotów odpowiedzialnych ▪ data odcięcia danych: sierpień 2012 r. <p>• Interwencja: terapie przeciwwirusowe w leczeniu zakażenia HCV (w tym telaprewir)</p> <p>• Populacja: przewlekłe zakażenie HCV, chorzy nieleczeni</p> <p>▪ Rodzaj badania: publikacje w języku angielskim; badania z randomizacją przedstawiające ocenę dwulekowej lub trzylekowej (telaprewir lub boceprewir) terapii przeciwwirusowej oraz próby z randomizacją i badania kohortowe porównujące wyniki kliniczne u pacjentów uzyskujących SVR do tych, u których nie wystąpiła SVR</p>	<p>Do oceny telaprewiru włączono 3 próby, opisane również w niniejszej analizie: <i>ADVANCE (Jacobson 2011)</i>, <i>ILLUMINATE (Sherman 2011)</i>, oraz <i>PROVE2 (Hézode 2009)</i>, a także nieuwzględnione w niniejszej analizie <i>Marcelin 2011</i>, <i>Kumada 2012</i> oraz <i>PROVE1 (McHutchison 2009)</i></p> <p>Włączano również badania oceniające inne terapie przeciwwirusowe w leczeniu zakażenia HCV, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione</p>	<p><u>Ocena SVR (T12PR24 vs PR48):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE1</i>, <i>PROVE2</i> i <i>Kumada 2012</i>: RR = 1,48 (95% CI: 1,26; 1,75) <p><u>Ocena bezpieczeństwa (T12PR24 vs PR48):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE2</i>: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SAEs: RR = 1,0 (95% CI: 0,50; 2,0) ▪ <i>PROVE1</i> i <i>Kumada 2012</i>: <ul style="list-style-type: none"> ▪ neutropenia: RR = 0,81 (95% CI: 0,51; 1,3) ▪ <i>PROVE2</i> i <i>Kumada 2012</i>: <ul style="list-style-type: none"> ▪ zakończenie leczenia z powodu AEs: RR = 1,1 (95% CI: 0,45; 2,6) ▪ <i>PROVE1</i> i <i>PROVE2</i>: <ul style="list-style-type: none"> ▪ depresja: RR = 1,0 (95% CI: 0,66; 1,6) ▪ zmęczenie: RR = 0,96 (95% CI: 0,74; 1,2) ▪ bóle mięśni: RR = 0,76 (95% CI: 0,43; 1,3) ▪ <i>PROVE1</i>, <i>PROVE2</i> i <i>Kumada 2012</i>: <ul style="list-style-type: none"> ▪ niedokrwistość: RR = 1,3 (95% CI: 1,1; 1,5) ▪ objawy grypopodobne: RR = 0,87 (95% CI: 0,63; 1,2) ▪ ból głowy: RR = 0,83 (95% CI: 0,69; 1,0) ▪ wysypka: RR = 1,4 (95% CI: 1,1; 1,7) 	<p>Chorzy z zakażeniem HCV otrzymujący terapię trójlekową (w tym z udziałem telaprewiru) charakteryzują się większą częstością uzyskiwania SVR w porównaniu do pacjentów otrzymujących standardowy dwulekowy schemat leczenia.</p>	<p>Głównym sponsorem badania była <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>.</p> <p>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Dang 2012	Ocena efektywności przeciwvirusowej telaprewiru u pacjentów nieleczonych oraz chorych, którzy nie uzyskali SVR podczas wcześniejszej terapii	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bazy danych: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL the Web of Science oraz ChineseBiomedical Database ▪ dodatkowo: abstrakty konferencyjne, rozprawy i prace pisemne poprzez ARTICAL-FIRST, PAPERFIRST and PROQUEST oraz analiza referencji włączonych przeglądów oraz badań klinicznych uwzględnionych w tych przeglądach i rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) ▪ data odcięcia danych: 8 września 2010 r. • <u>Interwencja:</u> telaprewir podawany w monoterapii lub skojarzeniu • <u>Populacja:</u> przewlekłe zakażenie HCV, genotyp 1 ▪ <u>Rodzaj badania:</u> badania z randomizacją 	Do oceny telaprewiru włączono 3 próby, opisane również w niniejszej analizie: <i>PROVE2 (Hézode 2009)</i> oraz <i>PROVE3 (McHutchison 2010)</i> , a także nieuwzględnione w niniejszej analizie <i>PROVE1 (McHutchison 2009)</i> , <i>Reesink 2006</i> i <i>Forestier 2007</i>	<p><u>Ocena SVR u chorych nieleczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T12PR24 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE1</i> i <i>PROVE2</i>: RR = 1,48 (95% CI: 1,20; 1,83) <p><u>Ocena SVR (T12PR24 vs PR48) u chorych leczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE3</i>, podgrupa chorych bez odpowiedzi: p < 0,0001 <p><u>Ocena SVR (T12PR48 vs PR48) u chorych leczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE3</i>, podgrupa chorych bez odpowiedzi: p < 0,0001 	Telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN i RBV jest efektywną terapią u pacjentów z WZW C genotyp 1 wcześniej nieleczonych oraz z nawrotem lub bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, pomimo iż wiąże się z dużą częstością przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Optymalnym schematem terapii jest T12PR24.	Nie podano informacji o źródle finansowania oraz na temat konfliktu interesów.
Gu 2012	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa telaprewiru u pacjentów z zakażeniem HCV-1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bazy danych: the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) on the Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, Chinese Biomedical Database (CBM), CNKI database and Chinese WanFang Database 	Do oceny telaprewiru włączono próby, opisane również w niniejszej analizie: <i>PROVE2 (Hézode 2009)</i> , <i>PROVE3 (McHutchison 2010)</i> , <i>ADVANCE (Jacobson 2011)</i> oraz <i>REALIZE (Zeuzem 2011)</i> , a także nieuwzględnione w niniejszej analizie	<p><u>Ocena SVR u chorych nieleczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T12PR24 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE1</i>, <i>PROVE2</i> i <i>Kumada 2012</i>: OR = 1,88 (95% CI: 1,24; 2,87) ▪ T12PR24/48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>ADVANCE</i>: OR = 3,78 (95% CI: 2,76; 5,19) <p><u>Nawrót u chorych nieleczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T12PR24 vs PR48: 	Telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN i RBV powinien być rekomendowaną opcją leczenia u chorych z zakażeniem HCV-1; charakteryzuje się większą częstością uzyskiwania SVR oraz niższą częstością nawrotów wirerii niż	Nie podano informacji o źródle finansowania. Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Goralczyk 2013		<ul style="list-style-type: none"> ▪ dodatkowo: analiza referencji oraz doniesień konferencyjnych ▪ data odcięcia danych: maj 2012 r. • Interwencja: telaprewir podawany skojarzeniu z peg-IFN i RBV • Populacja: przewlekłe zakażenie HCV, genotyp 1 (z wyłączeniem chorych z niewyróbną marskością wątroby, inną przyczyną choroby wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym, poddanych przeszczepieniu oraz z współzakażeniem HBV i HIV) ▪ Rodzaj badania: badania z randomizacją 	<i>Kumada 2012</i> i <i>PROVE1</i> (<i>McHutchison 2009</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE1, PROVE2:</i> OR = 0,34 (95% CI: 0,14; 0,82) ▪ T12PR24/48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>ADVANCE:</i> OR = 0,24 (95% CI: 0,15; 0,40) <p><u>Ocena SVR u chorych leczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T12PR24 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE3:</i> OR = 6,45 (95% CI: 3,39; 12,27) ▪ T12PR48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>REALIZE:</i> OR = 9,00 (95% CI: 5,34; 15,17) <p><u>Nawrót u chorych leczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T12PR24 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE3:</i> OR = 0,38 (95% CI: 0,17; 0,86) ▪ T12PR48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>REALIZE:</i> OR = 0,10 (95% CI: 0,05; 0,19) 	standardowa terapia dwulekowa. Leczenie wymaga jednak monitorowania z uwagi na możliwe poważne działania niepożądane.	
	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii peg-IFN α w skojarzeniu z RBV oraz telaprewirem w zależności od obecności wcześniejszego leczenia lub nie.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bazy danych: Medline/Pub Med., Web of Science; ▪ dodatkowo: prezentacje International Association for the Study of Liver, The European Association for Study of the Liver, American Association for Study of Liver Diseases Meetings; ▪ data odcięcia danych: 25 lutego 2013. ▪ Interwencja: telaprewir podawany skojarzeniu z peg-IFN i RBV ▪ Populacja: chorzy z przewlekłym 	Do oceny telaprewiru włączono próby, opisane również w niniejszej analizie: <i>PROVE2</i> (<i>Hézode 2009</i>), <i>PROVE3</i> (<i>McHutchison 2010</i>), <i>ADVANCE</i> (<i>Jacobson 2011</i>) oraz <i>REALIZE</i> (<i>Zeuzem 2011</i>), a także nieuwzględnione w niniejszej analizie <i>Kumada 2012</i> , <i>ILLUMINATE</i> (<i>Sherman 2011</i>), <i>PROVE1</i> (<i>McHutchison 2009</i>)	<p><u>Ocena SVR u chorych nieleczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T12PR24 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kumada 2012:</i> OR = 3,0 (95% CI: 1,8; 4,9) • T12/24PR48 vs PR48 <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE1, ILLUMINATE:</i> OR = 3,5 (95% CI: 2,2; 5,4) • T12PR12/36 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE1, PROVE2:</i> OR = 1,6 (95% CI: 0,9; 2,7) • T12PR24/48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE1, PROVE2, ADVANCE, ILLUMINATE:</i> OR = 3,4 (95% CI: 2,5; 4,6) <p><u>Ocena SVR u chorych leczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T12PR24 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE3:</i> OR = 7,0 (95% CI: 3,9; 12,8) 	Telaprewir podawany w skojarzeniu z RBV oraz peg-IFN zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych jak i po niepowodzeniu terapii. Krótszy (24-tygodniowy) czas trwania terapii nie wpływa na zmniejszenie efektu terapeutycznego i powinien być poddany dalszym badaniom tak, aby	Nie podano informacji o źródle finansowania. Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
		WZW typu C wywołanym wirusem o genotypie 1. ■ Rodzaj badania: badania RCT, porównujące skuteczność TPV z peg-IFN α -2a lub α -2b w skojarzeniu z RBV u pacjentów z WZW C wywołanym wirusem o genotypie 1, ze zdefiniowanymi punktami końcowymi np. SVR.		<ul style="list-style-type: none"> • T12/24PR48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE3, REALIZE</i>: OR = 8,2 (95% CI: 5,0; 13,5) • T12PR12/36 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ OR = 3,6 (95% CI: 1,6; 8,2) • T12PR24/48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ OR = 8,2 (95% CI: 4,3; 15,3) <p><u>SAE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T12PR24 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE3, Kumada 2012</i>: OR = 1,2 (95% CI: 0,5; 3,7) • T12/24PR48 vs PR48 <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE1, PROVE3, REALIZE, ILLUMINATE</i>: OR = 3,8 (95% CI: 1,1; 7,5) • T12PR12/36 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE1, PROVE2</i>: OR = 1,2 (95% CI: 0,4; 4,7) • T12PR24/48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE1, PROVE2, ADVANCE, ILLUMINATE</i>: OR = 1,3 (95% CI: 0,5; 2,4) <p><u>SAE prowadzące do przerwania leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T12PR24 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE3, Kumada 2012</i>: OR = 1,4 (95% CI: 0,7; 2,6) • T12/24PR48 vs PR48 <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE1, PROVE3, REALIZE, ILLUMINATE</i>: OR = 2,3 (95% CI: 1,3; 3,9) • T12PR12/36 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE 1, PROVE 2</i>: OR = 1,8 (95% CI: 0,8; 4,1) • T12PR24/48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE1, PROVE2, ADVANCE, ILLUMINATE</i>: OR = 1,2 (95% CI: 0,7; 1,9) 	można było obniżyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz koszty stosowania terapii.	

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
IQWIG 2012	Ocena korzyści związanych z terapią telaprewirem chorych na WZW C (zlecenie).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lista badań dostarczona przed podmiot odpowiedzialny: badania zakończone (do 1 września 2011), badania w toku (do 19 kwietnia 2011) ▪ wyszukiwanie własne IQWIG, zgodne ze strategią wyszukiwania opracowaną przez podmiot odpowiedzialny (3 listopada 2011) ▪ Interwencja: telaprewir ▪ Populacja: chorzy z WZW C. ▪ Rodzaj badania: badania RCT. 	Do oceny telaprewiru włączono próby, opisane również w niniejszej analizie: <i>REALIZE</i> (publikacja <i>Zeuzem 2011</i> oraz nieopublikowane dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny), <i>ADVANCE</i> (publikacja <i>Jacobson 2011</i> oraz nieopublikowane dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny) a także nieuwzględnione w niniejszej analizie <i>G060-A6</i> (publikacja <i>Kumada 2012</i> oraz nieopublikowane dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny).	<p><u>Podgrupa pacjentów wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność: <i>ADVANCE, G060-6</i> – brak istotnych różnic między grupą telaprewiru a kontrolą. ▪ ocena SVR: <i>ADVANCE, G060-6</i> – wyższy odsetek pacjentów leczonych telaprewirem osiągał SVR w porównaniu z grupą kontrolną; nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej. ▪ AEs: <i>ADVANCE, G060-6</i> – brak istotnych różnic między grupą telaprewiru a kontrolą. <ul style="list-style-type: none"> ▪ SAEs <i>ADVANCE, G060-6</i> – brak istotnych różnic między grupą telaprewiru a kontrolą: RR = 1,34 (95% CI: 0,86; 2,08), p = 0,195. ▪ w przypadku stwierdzenie istotnej heterogeniczności analizowanych danych autorzy nie przeprowadzali metaanalizy (przerwanie leczenia z powodu AEs, niedokrwistość, wysypka) ▪ zdarzenia psychiatryczne <i>ADVANCE, G060-6</i> – brak istotnych różnic między grupą telaprewiru a kontrolą: RR = 1,06 (95% CI: 0,94; 1,20), p = 0,342 ▪ zakażenia <i>ADVANCE, G060-6</i> – brak istotnych różnic między grupą telaprewiru a kontrolą: RR = 2,31 (95% CI: 0,86; 6,19), p = 0,097. <p><u>Podgrupa pacjentów wcześniej nieleczonych z marskością wątroby z podziałem na pacjentów o niskim (< 800 000 IU/ml) i wysokim</u></p>	<p>Większą korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania telaprewiru + peg-IFN i RBV w porównaniu z kontrolą stwierdzono u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby, z wysokim wyjściowym poziomem wirerii; • pacjentów wcześniej leczonych, bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, bez marskości wątroby. <p>U pacjentów wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby, w ocenie SVR, stwierdzono większą korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania telaprewiru w porównaniu z kontrolą. Jednocześnie stosowanie telaprewiru w tej grupie zwiększa ryzyko występowania niedokrwistości i wysypki.</p> <p>Nie stwierdzono istotnej korzyści wynikającej ze stosowania telaprewiru + peg-IFN i RBV w porównaniu</p>	<p>Nie podano informacji o źródle finansowania.</p> <p>Brak informacji o występowaniu konfliktu interesów.</p>

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Lanini 2014	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej (z telaprewirem lub boceprewirem) w porównaniu z terapią dwulekową (peg-IFN w skojarze-	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> bazy danych: PubMed, Cochrane Controlled Trials Register, NIH National Clinical Trial Registry; data odcięcia: 15 kwietnia 2013. Interwencją: terapia trójlekowa – telaprewir lub boceprewir w skojarzeniu z peg-IFN i RBV. 	Do oceny telaprewiru włączono próby, opisane również w niniejszej analizie: <i>PROVE2</i> (Hezode 2009), <i>PROVE3</i> (McHutchison 2010), <i>REALIZE</i> (Zeuzem 2011), <i>ADVANCE</i> (Jacobson 2011), a także nieuwzględnione	<p><u>wyjściowej wirerii HCV RNA ($\geq 800\ 000$ IU/ml)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR <ul style="list-style-type: none"> pacjenci o niskim wyjściowym poziomie HCV RNA: <i>ADVANCE</i>, <i>G060-A6</i> – brak istotnych różnic między grupą telaprewiru a kontrolą: RR = 1,13 (0,95; 1,33). pacjenci o wysokim wyjściowym poziomie HCV RNA: <i>ADVANCE</i>, <i>G060-A6</i> – SVR istotnie częściej w grupie telaprewiru; nie przeprowadzono metaanalizy ze względu na znamienne heterogeniczność danych. <p><u>Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych, z brakiem odpowiedzi z/bez marskości wątroby: REALIZE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR <ul style="list-style-type: none"> u chorych z marskością wątroby SVR istotnie częściej w grupie telaprewiru w porównaniu z kontrolą: RR = 1,88 (95% CI: 0,47; 7,51), p = 0,374. u chorych bez marskości wątroby SVR istotnie częściej w grupie telaprewiru w porównaniu z kontrolą: RR = 6,20 (95% CI: 2,36; 16,28), p < 0,001 	<p>z kontrolą u:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjentów wcześniej nieleczonych z marskością wątroby; pacjentów wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby, z niskim wyjściowym poziomem wirerii; wcześniej leczonych, z nawrotem wirerii, bez marskości wątroby. <p>U pacjentów wcześniej leczonych, bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, z marskością wątroby, stwierdzono trend wskazujący na obecność korzyści wynikającej ze stosowania telaprewiru.</p>	Badanie było finansowane ze środków Ministerstwa Zdrowia w ramach „Ricerca Corrente 2012”. Autorzy zgłosili konflikt interesów.
				<p><u>Ocena SVR u chorych nieleczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> T12PR24/48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> <i>ADVANCE</i>: RR = 1,71 (95% CI: 1,5; 1,95), p < 0,001 T12PR24 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> <i>Kumada 2012</i>: RR = 1,48 (95% CI: 1,13; 1,95), p < 0,001 <i>PROVE1</i>: RR = 1,47 (95% CI: 1,06; 2,03), p = 0,024 <i>PROVE2</i>: RR = 1,49 (95% CI: 1,13; 	<p>Stosowanie terapii trójlekowej (z boceprewirem lub telaprewirem) zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR, jednocześnie zwiększając częstość występowania SAEs.</p>	

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
	niu z RBV) u pacjentów z przewlekłym WZW C wywołanym wirusem o genotypie 1.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: dorośli chorzy z WZW C wywołanym genotypem 1 wirusa, z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją HIV lub HBV. ▪ Rodzaj badania: badania RCT w języku angielskim, hiszpańskim, francuskim, niemieckim i włoskim. 	<p>w niniejszej analizie <i>PROVE1 (McHutchison 2009)</i> i <i>Kumada 2012</i>.</p> <p>Włączano również badania oceniające inne terapie przeciwwirusowe w leczeniu zakażenia HCV, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione</p>	<p>1,96), p = 0,004</p> <ul style="list-style-type: none"> • T12PR48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE1</i>: RR = 1,62 (95% CI: 1,19; 2,21), p = 0,002 <p><u>Ocena SVR u chorych leczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T12PR 24 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE3</i>: RR = 3,66 (95% CI: 2,24; 5,95], p < 0,001 • T12PR48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>REALIZE</i>: RR = 3,98 (95% CI: 2,69; 5,88), p < 0,001 <p><u>SAE u chorych nieleczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T12PR24/48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>ADVANCE</i>: RR = 1,37 (95% CI: 0,83; 2,27), p = 0,270 • T12PR24 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kumada 2012</i>: RR = 1,25 (95% CI: 0,51; 3,07), p = 0,810 ▪ <i>PROVE1</i>: RR = 2,37 (95% CI: 0,78; 7,24), p = 0,161 ▪ <i>PROVE2</i>: RR = 1,01 (95% CI: 0,5; 2,05), p = 1,000 • T12PR48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE1</i>: RR = 1,19 (95% CI: 0,33; 4,25), p = 1,000 <p><u>SAE u chorych leczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T12PR24 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE3</i>: RR = 2,09 (95% CI: 0,99; 4,43), p = 0,068 • T12PR48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>REALIZE</i>: RR = 2,34 (95% CI: 1,06; 5,15), p = 0,033 <p><u>Ciężka niedokrwistość u chorych nieleczonych:</u></p>		

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
				<p><u>nych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T12PR24/48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>ADVANCE</i>: RR = 1,99 (95% CI: 0,6; 6,55), p = 0,384 • T12PR24 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kumada 2012</i>: RR = 9,85 (95% CI: 1,66; Inf), p = 0,007 ▪ <i>PROVE1</i>: RR = 0,95 (95% CI: 0,02; Inf), p = 1,000 ▪ <i>PROVE2</i>: RR = 1,52 (95% CI: 0,26; 8,85), p = 0,682 <p><u>Ciężka niedokrwistość u chorych leczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T12PR24 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE3</i>: RR = 1 (95% CI: 0; 6,22), p = 1,000 • T12PR48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>REALIZE</i>: RR = 1,98 (95% CI: 0,89; 4,42), p = 0,093 <p><u>Ostre zakażenia u chorych nieleczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T12PR24/48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>ADVANCE</i>: RR = 2,98 (95% CI: 0,31; 28,55), p = 0,624 • T12PR24 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kumada 2012</i>: RR = 1,92 (95% CI: 0,21; Inf), p = 0,593 ▪ <i>PROVE1</i>: RR = 0,95 (95% CI: 0,06; 14,91), p = 1,000 ▪ <i>PROVE2</i>: RR = 2,02 (95% CI: 0,19; 21,89), p = 0,620 • T12PR48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE1</i>: RR = 0,95 (95% CI: 0,06; 14,91), p = 1,000 <p><u>Ostre zakażenia u chorych leczonych:</u></p>		

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Lee 2012	Przegląd nowych terapii dostępnych w leczeniu chorych z WZW C wywołanym genotypem 1 wirusa.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bazy danych: Medline (1948 – lipiec 2011), EMBASE (1980 – lipiec 2011); ▪ doniesienia konferencyjne: European Association Study of the Liver, AASLD, Digestive Disease Week, Asian Pacific Association for the study of the Liver; ▪ sprawdzono także piśmiennictwo odnalezionych publikacji. ▪ Interwencja: nowe terapie dostępne w leczeniu chorych z WZW C. ▪ Populacja: dorośli chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1, z wyłączeniem pacjentów z koinfekcją HIV lub HBV. ▪ Rodzaj badania: badania oraz abstrakty, bez ograniczeń ze względu na język. 	<p>Do oceny telaprewiru włączono w postaci abstraktów próby opisane również w niniejszej analizie: <i>Everson 2009 (PROVE1 i PROVE2)</i> i <i>Rizetto 2011 (ADVANCE)</i>.</p> <p>Włączano również badania oceniające inne terapie przeciwwirusowe w leczeniu zakażenia HCV, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione</p>	<ul style="list-style-type: none"> • T12PR 24 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE3</i>: RR = 0,43 (95% CI: 0; 1,23), p = 0,123 • T12PR48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>REALIZE</i>: RR = 1,49 (95% CI: 0,3; 7,28), p = 1,000 <p>Telaprewir stosowany w skojarzeniu z peg-IFN i RBV zwiększa częstość SVR do 75-92% w porównaniu z terapią peg-IFN α oraz RBV, przy której SVR uzyskuje 44% chorych.</p> <p>Leczenie telaprewirem w terapii trójlekowej prowadzi do przerywania terapii z powodu ostrej wysypki lub niedokrwistości odpowiednio u 8% i 3% pacjentów.</p>	<p>Telaprewir zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR, jednocześnie zwiększając ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Nowe badania kliniczne powinny być skierowane na personalizację leczenia WZW C, zwiększając częstość SVR, a obniżając ryzyko wystąpienia AEs.</p>	<p>Nie podano informacji o źródle finansowania.</p> <p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>
Matthews 2012	Przegląd literatury dotyczącej telaprewiru.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bazy danych: Medline, Biosis ▪ zakres wyszukiwania: 1975 - styczeń 2012. ▪ dodatkowo przeszukano piśmiennictwo odnalezionych publikacji oraz doniesienia 	<p>Do oceny telaprewiru włączono próby, opisane również w niniejszej analizie: <i>PROVE2 (Hezode 2009)</i>, <i>PROVE3 (McHutchison 2010)</i>, <i>REALIZE (Zeuzem 2011)</i>,</p>	<p>Ocena SVR (% SVR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • T12PR24 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PROVE1</i>: 61% vs 41%, p = 0,02 ▪ <i>PROVE2</i>: 69% vs 46%, p = 0,004 ▪ <i>PROVE3</i>: 51% vs 14%, p < 0,001 ▪ <i>ADVANCE</i>: 89% vs 44% ▪ <i>Kumada 2012</i>: 73% vs 49,2% 	<p>Telaprewir, w skojarzeniu z peg-IFN oraz RBV, stosowany w leczeniu pacjentów wcześniej leczonych zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania</p>	<p>Nie podano informacji o źródłach finansowania.</p> <p>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Perry 2012	Przegląd literatury dotyczącej stosowania telaprewiru w leczeniu chorych na WZW C wywołanym wirusem o genotypie 1.	konferencyjne. ■ Interwencja: telaprewir. ■ Populacja: chorzy z WZW C. ■ Rodzaj badania: badania RCT, opublikowane w języku angielskim.	ADVANCE (Jacobson 2011), a także nie-uwzględnione w niniejszej analizie PROVE1 (McHutchison 2009), ILLUMINATE (Sherman 2011), Kumada 2012, Hayashi 2012.	<ul style="list-style-type: none"> • T12PR48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ PROVE1: 67% vs 41%, p = 0,002, ADVANCE: 54% vs 44% 	SVR, w porównaniu z terapią dwulekową.	
		■ Przegląd systematyczny z metaanalizą: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bazy danych: Medline, EMBASE ▪ data odcięcia: 18 marca 2012. ▪ dodatkowo przeszukano piśmiennictwo odnalezionych publikacji, doniesienia konferencyjne, badania w toku, kontaktowano się również z producentem leku. ■ Interwencja: telaprewir. ■ Populacja: chorzy z WZW C. ■ Rodzaj badania: badania opublikowane oraz nieopublikowane.	Do oceny telaprewiru włączono próby, opisane również w niniejszej analizie: PROVE2 (Hezode 2009) i PROVE3 (McHutchison 2010), REALIZE (Zeuzem 2011), ADVANCE (Jacobson 2011), a także nie-uwzględnione w niniejszej analizie PROVE1 (McHutchison 2009), ILLUMINATE (Sherman 2011). W opisie wyników dotyczących skuteczności autorzy skupili się głównie na badaniach III fazy: ADVANCE, REALIZE, ILLUMINATE.	<ul style="list-style-type: none"> • Telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i RBV jest skuteczną metodą leczenia wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z zakażeniem HCV-1 i zmiennie (PROVE1 p = 0,02, PROVE2 [T12PR24] p = 0,004) zwiększa częstość SVR po 24. tygodniach leczenia w porównaniu do PR48. • Telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α-2a z/bez rybawiryny jest zmiennie (p ≤ 0,02) bardziej efektywny niż terapia PR48 u pacjentów z zakażeniem HCV-1 z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (PROVE3). Ocena SVR T12PR24/48 vs PR48: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ADVANCE: 75% vs 44%, p < 0,001 • T12PR48 vs PR48 <ul style="list-style-type: none"> ▪ REALIZE: <ul style="list-style-type: none"> – u pacjentów z nawrotem wirerii: 83% vs 24%, p < 0,001 – u pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie: 59% vs 15%, p < 0,001 – u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie: 29% vs 5%, p < 0,001 Ocena bezpieczeństwa <ul style="list-style-type: none"> • W badaniu ADVANCE 10% pacjentów leczonych telaprewirem zakończyło leczenie 	Telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α oraz RBV jest skuteczną terapią w leczeniu pacjentów wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu leczenia terapią dwulekową z WZW C wywołanym genotypem 1 wirusa.	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych. Nie podano informacji o konflikcie interesów.

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Wilby 2012				<p>nie z powodu AEs (w porównaniu do 7% pacjentów, u których stosowano peg-IFN α2a i RBV), głównie z powodu niedokrwistości i wysypki.</p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu <i>ILLUMINATE</i> SAEs wystąpiły u 10% pacjentów z grupy T12PR48 w porównaniu do 2% pacjentów z grupy T12PR24 ($p = 0,005$). W badaniu <i>REALIZE</i> stwierdzono występowanie AEs 3. stopnia u 37% pacjentów leczonych telaprewirem w porównaniu do 22% pacjentów z grupy kontrolnej. 		
	Podsumowanie i aktualizacja danych literaturowych dotyczących leczenia przewlekłego WZW C boceprewirem lub telaprewirem.	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> bazy danych: Medline, EMBASE, Google, Google Scholar, International Pharmaceutical Abstracts (do września 2011); dotatkowo przeszukano piśmiennictwo odnalezionych publikacji, oraz doniesienia konferencyjne o nieopublikowanych wynikach badań. Interwencja: telaprewir lub boceprewir Populacja: chorzy z przewlekłym WZW C wywołanym genotypem 1 wirusa. Rodzaj badania: opublikowane badania i doniesienia konferencyjne dotyczące terapii telaprewirem lub boceprewirem w skojarzeniu z terapią peg-IFN i RBV. 	<p>Do oceny telaprewiru włączono próby, opisane również w niniejszej analizie: <i>PROVE2 (Hezode 2009)</i>, <i>REALIZE (Zeuzem 2011)</i> i <i>ADVANCE (Jacobson 2011)</i>,</p> <p>W opisie wyników autorzy skupili się głównie na badaniach III fazy: <i>REALIZE</i> i <i>ADVANCE</i>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ADVANCE: <ul style="list-style-type: none"> – dodanie telaprewiru do peg-IFN i RBV zamiennie zwiększa częstość SVR w porównaniu do terapii peg-IFN i RBV. REALIZE: <ul style="list-style-type: none"> – u chorych z nawrotem choroby w grupie T12PR48 częstość SVR wyniosła 88% w porównaniu do 83% w grupie kontrolnej PR48; – u chorych bez wcześniejszej odpowiedzi na leczenie lub z częściową odpowiedzią na leczenie w grupie T12PR48 częstość SVR wyniosła 41% w porównaniu do 9% w grupie kontrolnej PR48; – wśród pacjentów wcześniej leczonych SVR osiągnęło 54-59% pacjentów z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie oraz 29-33% pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie; – częstość SVR u pacjentów z marskością wątroby nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie była bardzo niska. 	<p>Zarówno boceprewir jak i telaprewir są skuteczne w leczeniu chorych z WZW C wywołanym wirusem o genotypie 1.</p> <p>Skuteczność terapii jest zależna od historii wcześniejszego leczenia.</p> <p>Decyzja o wyborze leku podejmowana jest przez lekarza i powinna być oparta na przewidywanych działaniach niepożądanych, interakcjach z innymi lekami oraz historii wcześniejszego leczenia pacjenta.</p>	<p>Nie podano informacji o źródłach finansowania.</p> <p>Autorzy zgłosili konflikt interesów.</p>

Większość analizowanych przeglądów systematycznych dotyczyła wyłącznie telaprewiru, a niektóre z nich także innych inhibitorów proteaz (Chou 2012, Lanini 2014, Lee 2012, Wilby 2012). W przeglądach Goralczyk 2013, IQWIG 2012, Perry 2012 przeprowadzono metaanalizę danych, w pozostałych publikacjach przedstawiono dane z poszczególnych badań, bądź też statystyki opisowe, bazujące na danych z włączonych badań klinicznych.

We wszystkich odnalezionych przeglądach oceniano efektywność kliniczną telaprewiru w oparciu o wyniki badań pierwotnych (z randomizacją lub bez) włączonych do niniejszej analizy. W niektórych przeglądach uwzględniano również badania PROVE 1, ILLUMINATE (Sherman 2011), Kumada 2012, Marcellin 2011 i Hayashi 2012, które w raporcie zostały wykluczone, ponieważ nie prezentowały wyników w docelowej populacji chorych (nie kwalifikującej się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego) lub porównywały różne schematy stosowania telaprewiru i nie wyróżniono w nich komparatora w postaci standardowej terapii.

Autorzy odnalezionych publikacji stwierdzili, że telaprewir, stosowany w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną, jest efektywną opcją terapeutyczną u pacjentów zakażonych HCV-1, zwiększającą prawdopodobieństwo uzyskania SVR w porównaniu z terapią dwulekową. Istotne korzyści z dodania telaprewiru do terapii dwulekowej wykazano zarówno u chorych wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów z nawrotem wirerii lub bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (Dang 2012, Goralczyk 2013, IQWIG 2012, Matthews 2012, Perry 2012). Z kolei w przeglądzie Wilby 2012 stwierdzono, że częstość osiągnięcia SVR u pacjentów bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, z marskością wątroby, leczonych telaprewirem była stosunkowo niska. U pacjentów z częściową odpowiedzią częstość występowania SVR była większa niż u chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. Na podstawie prezentowanych wyników autorzy przeglądów wnioskowali, iż skuteczność terapii telaprewirem w dużej mierze zależy od wcześniejszej odpowiedzi na zastosowane leczenie.

W opracowaniach Dang 2012, Lanini 2011 oraz Lee 2012 stosowanie telaprewiru zwiększa ryzyko występowania działań niepożądanych, w tym poważnych działań niepożądanych i działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

W publikacjach Goralczyk 2013 stwierdzono, że krótszy, 24-tygodniowy, czas trwania terapii telaprewirem nie wpływa na obniżenie wielkości efektu terapeutycznego i powinien być rozważany jako optymalny czas trwania leczenia, ze względu na obniżenie prawdopodobieństwa wystąpienia AEs. Obserwację tą potwierdzają wyniki analizy przedstawione w publikacji Dang 2012.

1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W niniejszym raporcie włączano badania kliniczne randomizacją, oceniające terapię telaprewirem podawanym w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną zgodnie z zaleceniami *ChPL Incivo 2014* u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1. Włączano badania prowadzone w populacji chorych nieleczonych lub po niepowodzeniu standardowej terapii, docelowo poszukując wyników dotyczących pacjentów o których poszerzeniu ulega program lekowy – tj. z włóknieniem wątroby < 2 stopnia w skali Scheuera u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, lub w przypadku populacji wcześniej nieleczonych, z genotypem CT interleukiny 28B i włóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera. Do analizy w pełnym tekście włączano wszystkie badania dotyczące ogółem chorych z HCV-1 spełniające kryteria interwencji i komparatora, celem identyfikacji wyników w docelowych podgrupach chorych. Badania bez randomizacji odzwierciedlające warunki rzeczywistej praktyki klinicznej opisane w ramach dodatkowej oceny efektywności klinicznej, musiały prezentować wyniki w docelowych podgrupach chorych, dodatkowo jeżeli były prowadzone w obrębie chorych leczonych uprzednio w kierunku zakażenia HCV, równocześnie musiały prezentować rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię (w celu identyfikacji podgrupy otrzymującej schemat leczenia zgodny lub najbardziej zgodny z zalecanym).

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania (do 7 listopada 2014 roku) w zalecanych bazach informacji medycznej uzyskano łącznie 1599 trafień (Pubmed 278, Embase 1182, Cochrane 139), wśród których zidentyfikowano 265 duplikaty. Pozostałe 1334 publikacji analizowano w postaci tytułów i streszczeń, spośród których wykluczono 1254 pozycje, w tym zidentyfikowano: 558 abstrakty doniesień konferencyjnych, 547 opracowań wtórnych, 18 publikacji opisanych w języku innym niż uwzględniane w raporcie, 42 publikacji opisujących badania o nieodpowiedniej interwencji, 3 badania o nieodpowiednim komparatorze, 83 publikacje dotyczące prób o nieodpowiedniej metodyce, oraz 3 publikacje opisujące badania prowadzone w populacji innej niż oceniana.

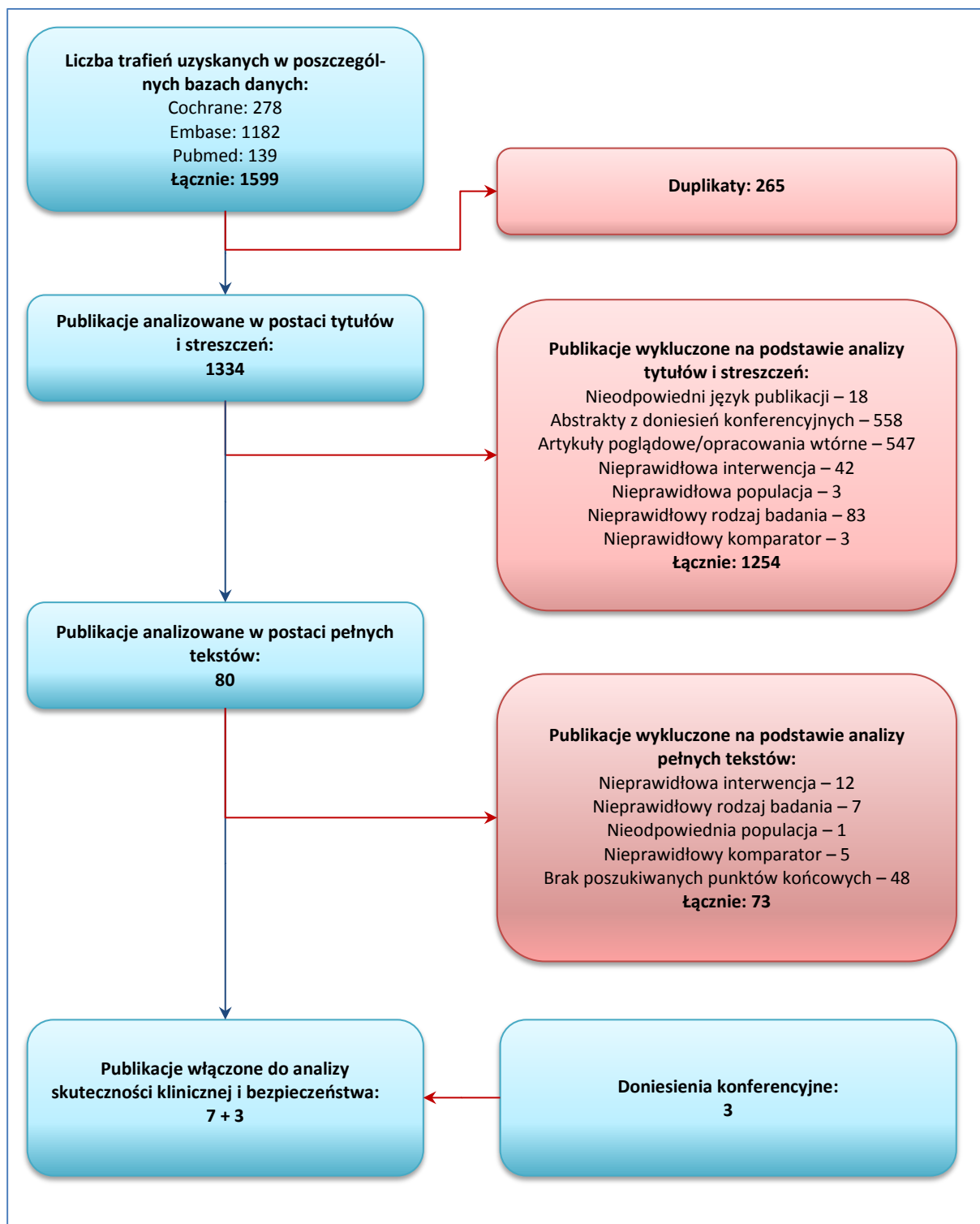
Do analizy w pełnym tekście włączono zatem 80 publikacji, spośród których w oparciu o przyjęte kryteria selekcji wykluczono 73 pozycje (szczegółowy opis przyczyn wykluczeń zamieszczono w załączniku). Ostatecznie do oceny efektywności klinicznej włączono zatem 7 publikacji opisujących 6 badań klinicznych, w tym:

- 4 badania RCT: 2 prowadzone w populacji chorych wcześniej nieleczonych: *ADVANCE* (Jacobson 2011) oraz *PROVE2* (Hézode 2009), oraz 2 w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego: *PROVE3* (McHutchison 2010) i *REALIZE* (Zeuzem 2011);

- 2 prospektywne badania bez randomizacji, w tym: 1 próbę przeprowadzoną na podstawie dużego rejestru chorych z zakażeniem HCV w Stanach Zjednoczonych: *Backus 2014* (publikacje *Backus 2014*, *Belperio 2013*), oraz 1 badanie prowadzone w populacji chorych po niepowodzeniu terapii: *Muir 2011*.

W wyniku analizy abstraktów z konferencji wybranych towarzystw zidentyfikowano dodatkowo 3 doniesienia konferencyjne, prezentujące dodatkowe informacje dla włączonych badań RCT. Jedno z tych doniesień prezentowało dodatkowe wyniki dla badania *ADVANCE: Jacobson 2011a* (dodatkowe wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem genotypu IL28B), kolejne prezentowało dodatkowe wyniki dla badania *PROVE2: Bronowicki 2012*, gdzie również zaprezentowano wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem genotypu IL28B. Ponadto włączono 1 doniesienie konferencyjne, *McHutchison 2009a*, prezentujące dodatkowe wyniki do badania *PROVE3*. Przedstawiono w nim wyniki w podgrupach wyróżnionych pod względem przyczyny niepowodzenia wcześniejszego leczenia. Współczynnik zgodności między analitykami kappa wyniósł 0,94.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



1.5. Telaprewir + PR vs PR (populacja wcześniej nieleczona)

W oparciu o wykonany przegląd systematyczny w analizie skuteczności i bezpieczeństwa telaprewiru w populacji chorych przewlekle zakażonych wirusem HCV, wcześniej nieleczonych, uwzględniono 2 próby z randomizacją: *ADVANCE* oraz *PROVE2*, które umożliwiały ocenę skuteczności klinicznej w obecnie nierefundowanej populacji, o którą rozszerzeniu ulega uzgodniony program lekowy, [REDACTED]

[REDACTED]. Wyniki w miarę możliwości przedstawiono we wspomnianej podgrupie chorych (przy czym możliwe to było tylko [REDACTED]

[REDACTED] opisując je jako populację nie kwalifikującą się obecnie do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego. Ponadto przedstawiono również wyniki dla populacji ogólnej, a także, celem porównania, wyniki dla populacji obecnie spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego (czyli chorych z włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera i genotypem TT IL28B, w tym przypadku opisano podgrupę TT IL28B, gdyż nie było wyników dla pod grupy spełniającej oba te warunki).

1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie II fazy, *PROVE2* opisane w publikacji *Hézode 2009* i w doniesieniu konferencyjnym *Bronowicki 2012*, prezentującym dodatkowe wyniki dla tego badania (wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem genotypu IL28B) oraz jedną próbę III fazy: *ADVANCE*, opisaną w publikacji *Jacobson 2011* oraz doniesieniu konferencyjnym *Jacobson 2011a* (dodatkowe wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem genotypu IL28B). Oba badania były prospektywnymi próbami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, prowadzonymi w układzie równoległym – zastosowano w nich grupę kontrolną w postaci standardowej terapii (peg-IFN α -2a i rybawiryna), gdzie podawano również placebo.

Celem analizowanych badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa telaprewiru w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1.

Głównym punktem końcowym omawianych prób klinicznych była ocena odsetka pacjentów, u których wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *sustained virologic response*). We wszystkich badaniach zdefiniowano ją jako niewykrywalne stężenie RNA HCV po 24 tygodniach od zakończenia terapii (dolny próg wykrywalności testów wykorzystanych w badaniach wynosił 10 IU/ml).

Największą liczbą uczestniczących ośrodków charakteryzowało się badanie *ADVANCE*, które obejmowało chorych z 123 międzynarodowych ośrodków badawczych (w tym Polski). W drugim badaniu,

PROVE2, uwzględniono znacznie mniej ośrodków, do 28 miejsc badawczych z Francji, Niemiec, Wielkiej Brytanii i Austrii.

W badaniu *ADVANCE* okres leczenia wynosił 24 lub 48 tygodni (w zależności od schematu terapii), z kolei w badaniu *PROVE2* analizowano również grupę chorych przyjmujących oceniane interwencje przez okres jedynie 12 tygodni. W obu badaniach w większości wyróżnionych grup po zakończeniu leczenia rozpoczynano 24-tygodniowy okres obserwacji, wyjątek stanowiły grupy z telaprewirem w badaniu *PROVE2* w przypadku których obserwacja chorych trwała do 48 tygodni.

Oceniane badania miały na celu ocenę wyższości (hipoteza *superiority*) telaprewiru dodanego do standardowej terapii pegylowanym interferonem i rybawiryną nad samą standardową terapią.

Charakterystykę analizowanych badań klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 5. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej telaprewiru w porównaniu do placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE* i *PROVE2*.*

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/punkcja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>ADVANCE</i> (Jacobson 2011)	ocena wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/5 (R2; B2; W1)	24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji	tak	363 vs 364 vs 361 ¹	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: ITT	123 ośrodki (międzynarodowe)	Vertex Pharmaceuticals i Tibotec
<i>PROVE2</i> (Hézode 2009)	ocena wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/5 (R2; B2; W1)	12, 24 lub 48 tygodni leczenia + do 48 tygodni obserwacji†	tak	82 vs 81 vs 78 vs 82 ²	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: ITT	28 (Francja, Niemcy, Wielka Brytania, Austria)	Vertex Pharmaceuticals

¹ T12PR24/48 vs T8Pbo4PR24/48 vs PR48;

² T12PR12 vs T12PR24 vs T12PR48 vs PR48;

† 48 tygodni obserwacji dotyczyło grup badania, w których stosowano telaprewir.

Wszystkie analizowane badania były próbami klinicznymi z randomizacją. W badaniu *ADVANCE* podano, że proces randomizacji odbył się ze stratyfikacją ze względu na podtyp HCV-1 (1a, 1b oraz nieokreślony) oraz początkowe stężenie RNA HCV ($\geq 8 \times 10^5$ i $< 8 \times 10^5$ IU/ml). Ponadto w protokole badania *ADVANCE* dostępnym na stronie wydawcy (zostało to zaznaczone w badaniu) podano, że randomizację wykonano z wykorzystaniem interaktywnego systemu internetowego (IWRS, z ang. *interactive web-based response system*). Odmienne czynniki stratyfikacji w losowym przydziale chorych do grup przyjęto w badaniu *PROVE2*. W próbie tej randomizacja przebiegała ze stratyfikacją ze względu na rasę (czarna vs inna) oraz masę ciała (> 75 kg i ≤ 75 kg).

W badaniu *PROVE2* podano, że proces randomizacji wykonano z użyciem systemu telefonicznego rozdzielając chorych do grup w stosunku 1:1:1:1, wykorzystując 3-elementowe bloki randomizacyjne. W próbie *ADVANCE* nie określono dokładnie w jakim stosunku rozdzielano chorych do poszczególnych interwencji, jednakże biorąc pod uwagę wyjściowe liczebności grup można stwierdzić, że proces randomizacji odbywał się w stosunku 1:1:1. Analizowane badania sponsorowane były przez Vertex Pharmaceuticals, dodatkowo w badaniu *ADVANCE* wsparcie finansowe zostało udzielone przez Tibotec.

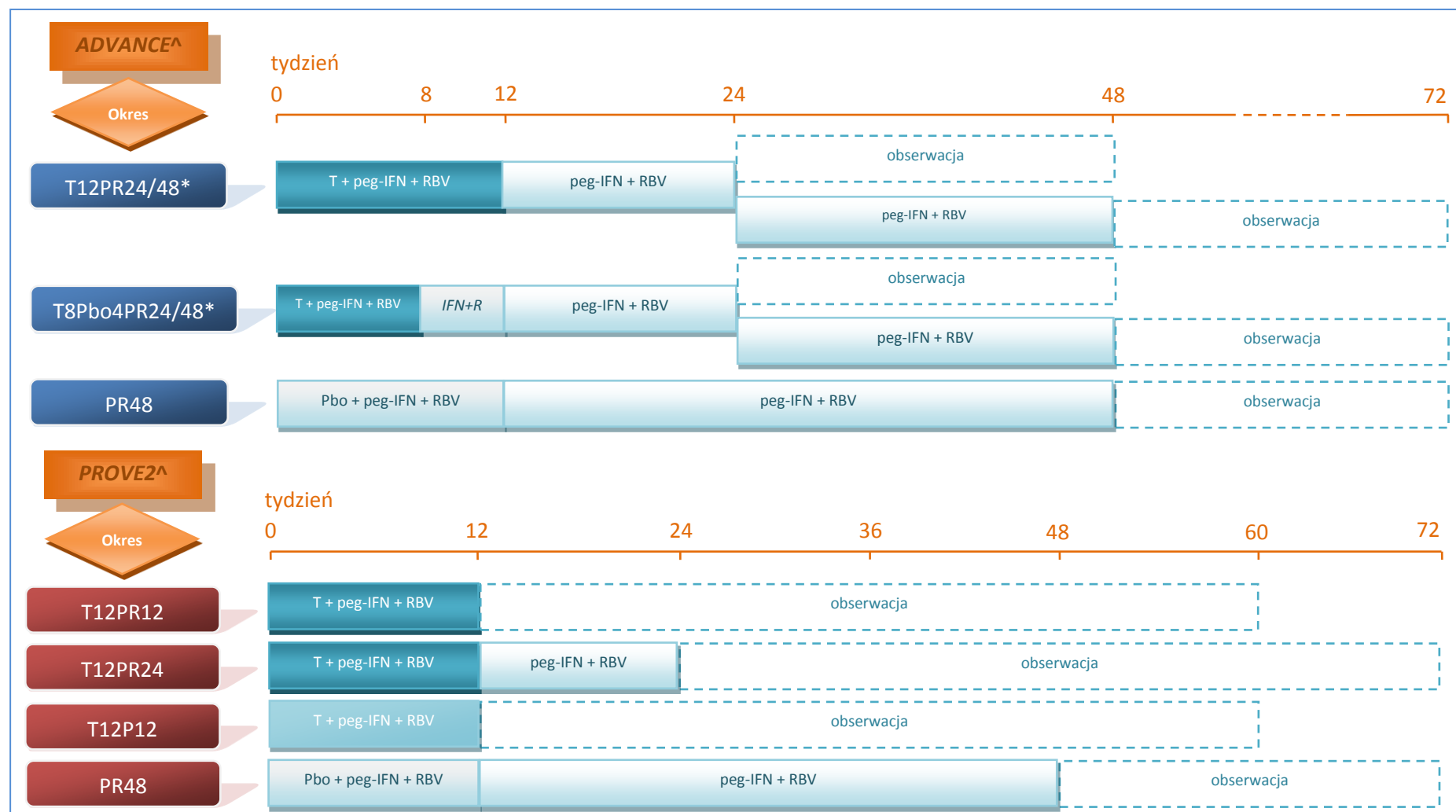
W badaniu *ADVANCE* w wyniku randomizacji chorych rozdzielono do trzech grup:

- T12PR24/48, w której przez 12 tygodni stosowano telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną, a następnie peg-IFN α -2a i rybawirynę przez 12 lub 36 tygodni w zależności od rodzaju odpowiedzi wirusologicznej;
- T8Pbo4PR24/48 – którą stanowili pacjenci leczeni telaprewirem łącznie z peg-IFN α -2a i rybawiryną przez 8 tygodni, następnie telaprewir zastępowano placebo podawanym przez 4 tygodnie, a cała terapia kończyła się administracją peg-IFN α -2a i rybawiryną przez okres 12 lub 36 tygodni w zależności od odpowiedzi wirusologicznej wykazywanej przez chorych; grupa ta nie została opisana w niniejszym raporcie z uwagi na niestandardowe podawanie telaprewiru;
- PR48, w której przez 12 tygodni stosowano placebo wraz z peg-IFN α -2a i rybawiryną, a następnie tylko peg-IFN α -2a i rybawirynę przez 36 tygodni.

W badaniu *PROVE2* wyróżniono 3 podobne grupy: T12PR12, T12PR24 i PR48 (grupa kontrolna). W pierwszej grupie pacjentom podawano telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną przez 12 tygodni – ponieważ grupa ta prezentowała niezarejestrowany schemat dawkowania telaprewiru, nie została opisana w niniejszej analizie. Chorzy z grupy drugiej leczeni byli skojarzeniem telaprewiru z peg-IFN α -2a i rybawiryną przez 12 tygodni, a następnie przez 12 tygodni kontynuowano jedynie terapię peg-IFN α -2a i rybawiryną. Schemat leczenia w grupie kontrolnej składał się z 12-tygodniowego okresu podawania placebo w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną i 36-tygodniowego okresu leczenia jedynie peg-IFN α -2a i rybawiryną. Czwarta grupa składała się z chorych leczonych skojarzeniem telaprewiru jedynie z peg-IFN α -2a przez 12 tygodni (T12P12) – bez rybawiryny (z tego względu grupa ta również nie została opisana w niniejszej analizie).

Na poniższym wykresie zaprezentowano schematy podawania interwencji w poszczególnych grupach analizowanych badań.

Wykres 2. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach badania ADVANCE.



* w badaniu ADVANCE pacjenci z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. i 12. tygodniu otrzymywali peg-IFN α -2a i rybawirynę do 24. tygodnia badania, natomiast chorzy z wykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu utrzymywali ten schemat leczenia do 48. tygodnia badania;

[^] w badaniu stosowano peg-IFN α -2a;

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

Grupą najbardziej odpowiadającą schematowi leczenia z charakterystyki produktu leczniczego była grupa T12PR24/48 z badania *ADVANCE* – w tej próbie długość terapii zależała od rodzaju uzyskanej odpowiedzi wirusologicznej w 4. i 12. tygodniu. Jeden z dwóch dopuszczalnych w *ChPL Incivo 2014* sposobów podawania telaprewiru chorym wcześniej nieleczonym zastosowano także w grupie T12PR24 badania *PROVE2*, jednak w tym przypadku chorzy byli przypisani do konkretnej długości leczenia, która nie zależała od uzyskanej odpowiedzi wirusologicznej. W badaniu *ADVANCE* wyróżniono ponadto grupę T8Pbo4PR24/48, w celu sprawdzenia skuteczności i bezpieczeństwa skróconego okresu terapii telaprewirem. Dodatkową grupę stanowiła również T12PR12 badania *PROVE2*, którą wyodrębniono, aby sprawdzić efektywność kliniczną krótszej niż standardowa formy terapii skojarzonej telaprewiru z peg-IFN α -2a i rybawiryną oraz grupa T12P12, mająca na celu zweryfikowanie konieczności podawania rybawiryny podczas leczenia telaprewirem i peg-IFN α . Grupy kontrolne w analizowanych badaniach stanowił peg-IFN α i rybawiryna podawane przez 48 tygodni, w ciągu pierwszych 12. tygodni pacjenci otrzymywali także placebo.

Analizowane badania prezentowały więc różne schematy leczenia, które w mniejszym lub większym stopniu były zgodne z dawkowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego oraz uzgodnionym programie lekowym. Prezentowane badania kliniczne przeprowadzone zostały przed rejestracją leku, stosowano w nich różne eksperymentalne schematy, na podstawie czego ostatecznie ustalono schemat zalecany. Spowodowało to, że w żadnym badaniu nie przedstawiono wyników dla w pełni zgodnego schematu dla wszystkich podgrup pacjentów. Jak już zaznaczono, najbardziej zgodny z zalecanym schemat stosowano w badaniu *ADVANCE* w grupie T12PR24/48, w której w zależności od odpowiedzi na leczenie stosowano schemat 24- lub 48-tygodniowy (terapia zależna od odpowiedzi, RGT, z ang. *response-guided therapy*). Przez pierwsze 12 tygodni wszystkim chorym podawano telaprewir, peg-IFN α -2a i rybawirynę, a następnie pacjentom z niewykrywalnym RNA HCV w 4. i 12. tygodniu podawano peg-IFN α -2a i rybawirynę do 24. tygodnia, a chorym z RNA HCV wykrywalnym w którymkolwiek z tych punktów czasowych terapię dwulekową kontynuowano do 48. tygodnia (szczegóły w tabeli poniżej). Schemat ten jest zgodny z zalecanym przez ChPL Incivo, ale tylko w przypadku chorych bez marskości wątroby, a w badaniu taką terapię podawano wszystkim pacjentom z danej grupy, bez względu na zaawansowanie zwłóknienia wątroby. Należy jednak zaznaczyć, że autorzy badania przedstawili również wyniki SVR u chorych z różnymi stopniami zwłóknienia wątroby, więc można wyróżnić podgrupę chorych bez marskości wątroby – i uznano, że wyniki dla tej podgrupy będą całkowicie zgodne z zalecanym schematem z ChPL. Ponadto należy zaznaczyć, że w grupie T12PR24/48 z badania *ADVANCE* chorzy z marskością wątroby stanowili jedynie 6% wszystkich pacjentów, więc nawet wyniki przedstawione dla całej grupy można uznać za zgodne z ChPL.

Tabela 6. Porównanie schematu leczenia stosowanego w badaniu ADVANCE z postępowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego Incivo u chorych wcześniej nieleczonych.

Źródło zaleceń	Chorzy	Zalecany schemat leczenia	
ChPL Incivo	wcześniej nieleczeni	12 tygodni terapii telaprewirem, peg-IFN α i rybawiryną, a następnie – T12PR24 : u chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 4. i 12. tygodniu podawanie, peg-IFN α i rybawiryny do 24. tygodnia – T12PR48 : u chorych z wykrywalnym z RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu podawanie, peg-IFN α i rybawiryny do 48. tygodnia	
	z marskością wątroby	T12PR48 : 12 tygodni terapii telaprewirem, peg-IFN α i rybawiryną, a następnie kontynuacja peg-IFN α i rybawiryny do 48. tygodnia	
Badanie	Grupa	Schemat leczenia zastosowany w grupie	Zgodność z zalecanym schematem leczenia
ADVANCE	T12PR24/48	12 tygodni terapii telaprewirem, peg-IFN α -2a i rybawiryną, a następnie u chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 4. i 12. tygodniu podawanie, peg-IFN α -2a i rybawiryny do 24. tygodnia, a u chorych z RNA HCV wykrywalnym w 4. lub 12. tygodniu kontynuacja terapii dwulekowej do 48. tygodnia; taki schemat leczenia stosowano u wszystkich chorych w danej grupie, bez względu na stan wątroby (obecna marskość lub jej brak)	taki schemat leczenia jest zgodny z zaleceniami ChPL u chorych wcześniej nieleczonych, ale bez marskości wątroby; w badaniu dostępne są dane dla oceny SVR w takiej podgrupie schemat byłby również właściwy dla chorych z tej grupy w przypadku obecności marskości i kontynuacji leczenia do 48. tygodnia, jednak brak danych dla takiej grupy w badaniu

W badaniu *PROVE2* obecne były grupy, które również byłyby zgodne z zaleceniami *ChPL Incivo 2014*, ale tylko w określonych podgrupach chorych. Schemat terapii stosowany w grupie T12PR24 byłby właściwy, ale tylko u pacjentów bez marskości wątroby, u których w 4. i 12. tygodniu terapii RNA HCV byłoby niewykrywalne, jednak w badaniach tych nie przedstawiono wyników dla takich podgrup chorych.

Wspomniane powyżej grupy z niestandardowym dawkowaniem (zbyt krótki czas terapii dwulekowej, brak rybawiryny), obecne w poszczególnych badaniach nie zostały opisane w niniejszej analizie. Charakterystyki wyjściowe chorych, opis interwencji oraz skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania telaprewiru u chorych nie otrzymujących wcześniejszego leczenia przedstawiono tylko w grupach opisujących terapię trójlekową, z telaprewirem podawanym przez 12 tygodni i rybawiryną/interferonem kontynuowanym przynajmniej do 24 tygodni.

W analizowanych badaniach zastosowano zaślepienie podwójne. Szczegóły zaślepienia przedstawiono określając placebo jako dopasowane do telaprewiru. W próbie *PROVE2* podano także, że zaślepienie pacjentów względem stosowanej terapii zniesiono w 10. tygodniu badania. Analizowane próby kliniczne charakteryzowały się bardzo dobrą jakością (*ADVANCE* i *PROVE2*); otrzymując odpowiednio 3 i 5 punktów w pięciostopniowej skali Jadad. Szczegóły oceny jakości analizowanych badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wynik oceny jakości uwzględnionych badań według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
ADVANCE	Tak	randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu internetowego (IWRS), w stosunku 1:1:1, ze stratyfikacją ze względu na podtyp HCV-1 (1a, 1b, nieokreślony) oraz początkowe stężenie RNA HCV ($\geq 8 \times 10^5$ i $< 8 \times 10^5$ IU/ml)	Podwójne	Placebo dopasowane do leku	Tak
PROVE2	Tak	randomizacja przy pomocy systemu telefonicznego, w stosunku 1:1:1:1 (randomizacja blokowa, rozmiar bloku 4), ze stratyfikacją ze względu na rasę (czarna vs inna) oraz masę ciała (> 75 kg i ≤ 75 kg)	Podwójne	Placebo dopasowane do leku	Tak

We wszystkich analizowanych badaniach przedstawiono dane na temat przepływu chorych. W badaniu *ADVANCE*, spośród 1095 chorych poddanych randomizacji, 7 nie otrzymało żadnej dawki leku, a więc populację ITT stanowiło 1088 pacjentów. Badanie ukończyło 67% pacjentów – przyczynami przedwczesnego zakończenia leczenia były: niepowodzenie terapii (18%), działania niepożądane (9%), utrata z obserwacji (1%), wycofanie zgody na udział w badaniu ($< 1\%$), zgon ($< 1\%$) oraz inny powód (4%). Z kolei w badaniu *PROVE2* całkowity cykl leczenia ukończyło 78% pacjentów – spośród 334 chorych poddanych randomizacji, 11 pacjentów nie otrzymało żadnej dawki leczenia, a 70 chorych zakończyło terapię przedwcześnie. Główne powody przerwania terapii obejmowały działania niepożądane (10%), spełnienie kryteriów przedwczesnego zakończenia leczenia (5%), niestosowanie się do zaleceń lekarskich ($< 1\%$), wycofanie zgody ($< 1\%$), utrata z obserwacji ($< 1\%$), wykluczenia przez badacza ($< 1\%$) oraz inne przyczyny (4%). W poniższych tabelach przedstawiono szczegóły dotyczące przepływu chorych w poszczególnych badaniach.

 Tabela 8. Opis utraty chorych w badaniu *ADVANCE*.

Przebieg chorych w badaniu <i>ADVANCE</i>	T12PR24/48		T8Pbo4PR24/48		PR48
Randomizacja: 1095					
Chorzy poddani randomizacji	365		365		365
Chorzy poddani leczeniu	363		364		361
Przypisani do leczenia PR	24 tyg. N = 210	48 tyg. N = 153	24 tyg. N = 207	48 tyg. N = 157	48 tyg. N = 361
Zakończenie leczenia	15 (7,1%*)	80 (52,3%*)	16 (7,7%*)	88 (56,1%*)	159 (44,0%*)
• z powodu AEs	9 (4,3%*)	27 (17,6%*)	10 (4,8%*)	27 (17,2%*)	26 (7,2%*)
• zgon	-	-	-	-	1 (0,3%*)
• utrata z obserwacji	-	4 (2,6%*)	1 (0,5%*)	2 (1,3%*)	4 (1,1%*)
• niepowodzenie wirusolo-	1 (0,5%*)	37 (24,2%*)	-	40 (25,5%*)	118 (32,7%*)

Przebieg chorych w badaniu ADVANCE	T12PR24/48		T8Pbo4PR24/48		PR48
giczne					
• wycofanie zgody	-	-	-	1 (0,6%*)	2 (0,6%*)
• z innych przyczyn	5 (2,4%*)	12 (7,8%*)	5 (2,4%*)	18 (11,5%*)	8 (2,2%*)
Ukończenie leczenia	195 (92,9%*)	73 (47,7%*)	191 (92,3%*)	69 (43,9%*)	202 (56,0%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 9. Opis utraty chorych w badaniu PROVE2.

Przebieg chorych w badaniu PROVE2	T12PR12	T12PR24	T12P12	PR48
Skryning: 388 → Randomizacja: 334				
Chorzy poddani randomizacji	84	83	82	85
Chorzy, którzy otrzymali leczenie	82	81	78	82
Zakończenie leczenia	10 (12,2%*)	20 (24,1%*)	8 (9,8%*)	32 (37,6%*)
• z powodu działań niepożądanych	9 (11,0%*)	11 (13,3%*)	7 (8,5%*)	6 (7,1%*)
• utrata z obserwacji	-	-	-	2 (2,4%*)
• wystąpienie wirusologicznych kryteriów wykluczenia	-	-	-	16 (18,8%*)
• decyzja badacza	-	-	-	1 (1,2%*)
• niestosowanie się do zaleceń	1 (1,2%*)	1 (1,2%*)	1 (1,2%*)	-
• wycofanie zgody	-	1 (1,2%*)	-	2 (2,4%*)
• z innych przyczyn	-	7 (8,4%*)	-	5 (5,9%*)
Chorzy, którzy ukończyli leczenie	72 (85,7%*)	61 (73,5%*)	70 (85,4%*)	50 (58,8%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizowanych badaniach podano wyraźnie, że w protokole zdefiniowano kryteria przedwczesnego zakończenia leczenia (z ang. *stopping rules*). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Kryteria wcześniejszego przerwania leczenia (z ang. *stopping rules*) w badaniach ADVANCE i PROVE2.

Kryterium	ADVANCE	PROVE2 (jedynie grupa kontrolna)
1	stwierdzenie u chorych przyjmujących telaprewir RNA HCV > 1000 IU/ml w 4. tygodniu badania	stwierdzenie u chorego redukcji stężenia RNA HCV mniejszej niż 2 log ₁₀ w 12. tygodniu badania w porównaniu do wartości wyjściowej lub niewykrywalnego RNA HCV w tygodniu 24.
2	stwierdzenie, że w 12. tygodniu badania spadek stężenia RNA HCV w odniesieniu do wartości wyjściowej był mniejszy niż 2 log ₁₀	-
3	zaobserwowanie u chorych między 24. a 40. tygodniem próby potwierdzonego wykrywalnego RNA HCV	-

W próbie *ADVANCE* badacze zastosowali omawiane kryteria w celu uniknięcia leczenia chorych z niewystarczającą odpowiedzią na stosowaną terapię. Chorych spełniających kryteria wczesnego zakończenia leczenia uznawano za pacjentów z niepowodzeniem leczenia. W przeciwieństwie do badania *ADVANCE*, chorzy w próbie *PROVE2* spełniający *stopping rules* nie byli równoznacznymi z pacjentami z niepowodzeniem terapii – z uwagi na to, że próba ta miała na celu sprawdzenie skuteczności skróconego czasu leczenia, chorych z niepowodzeniem terapii definiowano w badaniu *PROVE2* jako chorych z wykrywalnym RNA HCV w 10. (dla grup T12PR12 i T12P12) lub 20. tygodniu badania (grupa T12PR24). Pacjenci ci nie kończyli przypisanego schematu terapii i włączano im zamiennie peg-IFN i rybawirynę w standardowym schemacie do 48 tygodni.

1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Populację obu analizowanych badań stanowili dorośli w wieku 18-70 lat (do 65 w próbie *PROVE2*), z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1, wcześniej nieleczeni. Dodatkowo w publikacji *ADVANCE* podano, że pacjenci musieli wykazywać objawy przewlekłego zapalenia wątroby, potwierdzonego biopsją wykonaną w ciągu roku przed rozpoczęciem badania (pacjenci z wyrównaną marskością wątroby również byli włączani do badania). Biopsja była również czynnikiem kwalifikującym w badaniu *PROVE2*, jednak mogła być ona przeprowadzona w ciągu 2 lat przed włączeniem do próby i miała histologicznie wykluczyć obecność marskości wątroby. W badaniu *ADVANCE* kryterium kwalifikującym pacjentów do uczestnictwa były wartości parametrów hematologicznych oraz prawidłowe stężenie hemoglobiny; w drugiej próbie nie wspomniano o takich kryteriach włączenia. Kryteriów wykluczenia nie sprecyzowano w próbie *PROVE2*, natomiast w badaniu *ADVANCE* dotyczyły schorzeń wątroby – wykluczono chorych z niewyrównaną marskością, rakiem wątrobowokomórkowym oraz innymi schorzeniami wątroby.

Szczegółowe dane odnośnie kryteriów włączenia oraz wykluczenia chorych w analizowanych badaniach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.

Badanie	Jednostka chorobowa	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>ADVANCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie HCV-1 z objawami przewlekłego zapalenia wątroby potwierdzonego biopsją na rok przed rozpoczęciem badania (pacjenci z wyrównaną marskością wątroby) 	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-70 brak przeciwciał przeciwko antygenom wirusa HIV 1 i 2 całkowita liczba neutrofilów 	<ul style="list-style-type: none"> niewyrównana marskość wątroby inne schorzenia wątroby obecny rak wątrobowo-

Badanie	Jednostka chorobowa	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	również byli włączani) • brak zakażenia HBV (negatywny wynik badania serologicznego antygenów powierzchniowych tego wirusa)		≥ 1500/mm ³ , płytek krwi ≥ 90000/mm ³ • stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dl w przypadku kobiet, oraz ≥ 13 g/dl w przypadku mężczyzn	komórkowy
<i>PROVE2</i>	• chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV (genotyp 1)	• brak wcześniejszego leczenia	• wiek 18-65 lat • wykrywalne stężenie HCV RNA w osoczu • brak potwierdzonej histologicznie marskości wątroby w czasie 2 lat przed rozpoczęciem badania	• nie przedstawiono

1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zestawiono charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do badań *ADVANCE* oraz *PROVE2*.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania telaprewir vs placebo; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.

Badanie	Grupa	Liczba chorych (ITT)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia log ₁₀ stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]*	Liczba chorych ze stężeniem RNA HCV ≥ 8 × 10 ⁵ IU/ml, n (%)*	Podtyp HCV-1, n (%)**	Stadium włóknienia i marskość wątroby, n (%)
ADVANCE	T12PR24/48	363	49 (19-69)	25,7 (18-47)	214 (59%)	6,3 (0,7)	281 (77%)	1a: 231 (59%) 1b: 149 (41%) N: 1 (< 1%)	ZBM: 134 (37%) ZW: 156 (43%) ZP: 52 (14%) M: 21 (6%)
	PR48	361	49 (18-69)	26,4 (17-48)	211 (58%)	6,3 (0,7)	279 (77%)	1a: 208 (58%) 1b: 151 (42%) N: 2 (1%)	ZBM: 147 (41%) ZW: 141 (39%) ZP: 52 (14%) M: 21 (6%)
PROVE2	T12PR24	81	46 (19-65)	24 (17-35)	54 (67%)	6,5 (0,6)	73 (90%)	1a: 31 (38%) 1b: 50 (62%) N: 0 (0%)	ZBM: 35 (43%) ZW: 37 (46%) ZP: 9 (11%) M: 0 (0%)
	PR48	82	45 (18-64)	24 (17-35)	46 (56%)	6,4 (0,6)	68 (83%)	1a: 35 (43%) 1b: 45 (55%) N: 2 (2%)	ZBM: 28 (34%) ZW: 46 (56%) ZP: 8 (10%) M: 0 (0%)

* określone w próbie ADVANCE za pomocą COBAS TaqMan 2.0 (Roche) o dolnej granicy zakresu pomiaru ilościowego wynoszącej 25 IU/ml oraz o progu wykrywalności wynoszącej 10 IU/ml, a w próbie PROVE2 za pomocą testu COBAS TaqMan 1.0 (Roche Molecular Systems) o dolnej granicy zakresu pomiaru ilościowego wynoszącej 30 IU/ml oraz o progu wykrywalności wynoszącej 10 IU/ml;

** oznaczono w badaniu ADVANCE przy użyciu testu Versant (INNO-LiPA, Innogenetics), w próbie PROVE2 poprzez analizę sekwencji regionu kodującego niestrukturalną 3 proteazę;

N - nieokreślony; ZBM - brak lub minimalne włóknienie; ZW - włóknienie wrotne; ZP - włóknienie przęsłowe; M - marskość wątroby; I - inny rodzaj włóknienia.

Autorzy badań nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych pomiędzy poszczególnymi wyróżnionymi grupami.

Największą populację chorych oceniono w badaniu *ADVANCE* – w grupach uwzględnionych w niniejszej analizie było łącznie 724 pacjentów (363 w grupie T12PR24/48 oraz 361 w grupie PR48). Próba *PROVE2* była znacznie mniejsza i w ramionach uwzględnianych w analizie uwzględniono łącznie 163 chorych (81 w grupie T12PR24 oraz 82 w grupie PR48). Łącznie próby te oceniały 887 pacjentów, z których 444 poddanych było terapii telaprewirem w różnych schematach skojarzenia z peg-IFN α -2a i rybawiryną, a 443 chorych należało do grup kontrolnych otrzymujących peg-IFN α -2a i rybawirynę wraz z placebo. Pacjentów uczestniczących w analizowanych badaniach charakteryzował podobny wiek – mediana w poszczególnych grupach badań wynosiła od 45 do 49 lat. W obu próbach odsetek mężczyzn był większy niż odsetek kobiet i zawierał się w przedziale od 56% do 67%. Mediany wartości BMI oscylowały w zakresach prawidłowych (24 kg/m² w badaniu *PROVE2*) lub wartościach odzwierciedlających lekką nadwagę pacjentów (około 26 kg/m² w próbie *ADVANCE*). U większości (77-90%) pacjentów z włączonych prób klinicznych stwierdzono stężenie RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml. Średnia log₁₀ stężenia RNA HCV zawierała się w przedziale 6,3-6,5 IU/ml.

Analizowane badania różniły się populacją w zakresie rodzaju wirusa wywołującego zakażenie – w próbie *ADVANCE* u większości chorych (58-59%) stwierdzono zakażenie podtypem 1a wirusa HCV, natomiast w drugim – podtypem 1b (55-62%), jednak fakt ten nie powinien zaburzać oceny efektywności telaprewiru, gdyż analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie genotypu wirusa wykazywały podobne wyniki dla oceny SVR, co w populacji ogólnej.

Rozpatrując stopień zwłóknienia wątroby ocenianych chorych, można zauważyć że pacjenci uwzględnieni w próbie *ADVANCE* mieli nieco bardziej zaawansowane stadium choroby, z odsetkiem 6% chorych z marskością wątroby, podczas gdy w próbie *PROVE2* marskości nie miał żaden chorych z uwzględnianych grup, co wynikało z przyjętych kryteriów włączenia. Zaznaczyć jednak należy, że w obu próbach przynajmniej 80% chorych charakteryzowało się brakiem zwłóknienia (lub minimalnym zwłóknieniem), lub zwłóknieniem wrotnym.

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

W analizowanych badaniach ocenianą interwencją stanowił telaprewir w formie tabletek doustnych podawany chorym co 8 godzin w dawce 750 mg (3 razy na dobę) w skojarzeniu z peg-IFN α -2a, w jednorazowej dawce tygodniowej 180 μ g, w postaci iniekcji podskórnej i rybawiryną podawaną doustnie dwa razy na dobę w całkowitej dawce dziennej wynoszącej 1000 mg lub 1200 mg, odpo-

wiednio dla chorych z masą ciała < 75 kg i dla pacjentów z masą ciała ≥ 75 kg. W badaniu *PROVE2* zawarto także informację, że terapię telaprewirem rozpoczynano od podania w 1. dniu dawki inicjującej wynoszącej 1250 mg tego leku.

W badaniach *ADVANCE* i *PROVE2* zastosowano grupę kontrolną w postaci placebo podawanego przez okres 12 tygodni w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryną, a następnie peg-IFN α-2a i rybawirynę przez kolejne 36 tygodni. Ponadto w obu próbach wyróżniono kilka grup interwencji w postaci telaprewiru, z czego tylko jedna z każdego badania spełniała kryteria interwencji przyjęte w raporcie (pozostałe grupy nie zostały opisane, ponieważ zastosowany w nich schemat leczenia był niezgodny z zalecanym). Zgodnie z powyższym w badaniu *ADVANCE* interwencję podawano w schemacie T12PR24/48 – przez 12 tygodni stosowano telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryną, a następnie peg-IFN α-2a i rybawirynę przez 12 lub 36 tygodni. Długość leczenia peg-IFN i rybawiryną zależała od odpowiedzi wirusologicznej wykazywanej przez chorych (RGT, z ang. *reponse guided therapy*) – pacjenci z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. i 12. tygodniu badania otrzymywali terapię tymi lekami do 24. tygodnia badania, natomiast chorzy z wykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu badania otrzymywali schemat leczenia dłużej, do 48. tygodnia badania. W badaniu *PROVE2* wyróżniono z kolei grupę chorych, którzy leczeni byli skojarzeniem telaprewiru z peg-IFN α-2a i rybawiryną przez 12 tygodni, a następnie przez 12 tygodni terapią peg-IFN α-2a i rybawiryną (T12PR24).

Szczegóły dotyczące schematów leczenia w poszczególnych grupach analizowanych badań przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 13. Opis interwencji w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania telaprewiru vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryną); chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.

Badanie	Interwencja	Komparator
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48: telaprewir 750 mg co 8 godzin (Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]	PR48: placebo + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]
	↓	↓
	peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 lub 36 tygodni**]	peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [36 tygodni]
<i>PROVE2</i>	T12PR24: telaprewir 750 mg co 8 godzin (VX-950, Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000	PR48: placebo + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygo-

Badanie	Interwencja	Komparator
	lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]	dni]
	↓	↓
	peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]	peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [36 tygodni]

* dawka zależna od masy ciała chorego;

** pacjenci z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. i 12. tygodniu badania otrzymywali skojarzenie peg-IFN α-2a i rybawiryny do 24. tygodnia badania, natomiast chorzy z wykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu badania otrzymywali ten schemat leczenia do 48. tygodnia badania;

↓ kolejny okres leczenia.

W badaniu *ADVANCE* przedstawiono informacje określające dodatkową terapię oraz modyfikację leczenia z uwagi na występujące działania niepożądane. W badaniu podano, że w trakcie próby zabronione było stosowanie preparatów stymulujących erytropoezę oraz redukcję dawki telaprewiru, a także, że w momencie zakończenia leczenia rybawiryną z powodu niedokrwistości, wymagane było również zakończenie terapii telaprewirem (lub placebo). Z kolei w przypadku stwierdzenia postępującej wysypki 2. stopnia ciężkości lub jakiegokolwiek wysypki 3. stopnia ciężkości pacjentom przedstawano podawać telaprewir (lub placebo), przy jednoczesnej kontynuacji terapii peg-IFN i rybawiryną, z której wstrzymywano rybawirynę lub kończono ją całkowicie, gdy następowało dalsze pogorszenie wysypki.

W badaniu *ADVANCE* nie podano procentowych wartości *compliance*, jedynie w próbie *PROVE2* autorzy przedstawili informację, że 3 pacjentów (ok. 1%) zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu niestosowania się do zaleceń lekarskich.

1.5.4. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej telaprewiru u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C), którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia, wykonano w oparciu o dwa badania, *ADVANCE* oraz *PROVE2*. Oba były wielośrodkowymi, randomizowanymi próbami klinicznymi i oceniały skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania telaprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α (peg-IFN α-2a) oraz rybawiryną. Analizę oparto na danych uzyskanych z publikacji opisujących te badania, wykorzystano również dodatkowe suplementy udostępnione przez autorów na stronach wydawcy.

W analizowanych badaniach zastosowano grupę kontrolną, w której chorzy otrzymywali peg-IFN α oraz rybawirynę bez telaprewiru, względem której porównywano różne schematy leczenia skojarzonego z telaprewirem.


Ocenę efektywności zastosowanej terapii w analizowanych badaniach oparto na analizie stężenia RNA HCV we krwi chorego, wyróżniając kilka punktów końcowych na podstawie wyników tego pomiaru. Główną miarą efektywności był odsetek chorych uzyskujących tzw. trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, z ang. *sustained virologic response*), oceniano również odsetek chorych, u których nie wykryto wirusowego RNA (stężenie poniżej określonego progu) w poszczególnych punktach czasowych badania, przy czym brak wykrywalnego stężenia RNA HCV w 4. tygodniu leczenia określano jako szybką odpowiedź wirusową (RVR, z ang. *rapid virologic response*), natomiast brak wykrycia RNA HCV zarówno w 4., jak i 12. tygodniu określano jako poszerzoną szybką odpowiedź wirusologiczną (eRVR, z ang. *extended rapid virologic response*). Oceniano również częstość nawrotów wirerii (z ang. *relapse*), przełomu wirusologicznego (z ang. *breakthrough*) lub niepowodzenia leczenia (z ang. *treatment failure*). Wyniki w miarę możliwości przedstawiono we wspomnianej podgrupie chorych (przy czym możliwe to było tylko dla oddzielnych podgrup ze względu na genotyp IL28B i stopień włóknienia wątroby), opisując je jako populację nie kwalifikującą się obecnie do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego. Ponadto przedstawiono również wyniki dla populacji ogólnej, a także, celem porównania, wyniki dla populacji obecnie spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego (czyli chorych z włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera i genotypem TT IL28B, w tym przypadku opisano podgrupę TT IL28B, gdyż nie było wyników dla podgrupy spełniającej oba te warunki).

1.5.4.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

Punkt końcowy, jakim był odsetek chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną, czyli brak wykrywalnego stężenia RNA HCV po 24 tygodniach od podania ostatniej dawki leków stosowanych w poszczególnych schematach leczenia, przedstawiono w obu analizowanych badaniach, *ADVANCE* oraz *PROVE2*. W badaniach tych SVR oceniano w kontekście porównania schematów z telaprewirem z grupą kontrolną, gdzie lek ten nie był podawany.

Wyniki uzyskane z analizowanych prób klinicznych zestawiono w tabeli poniżej, w podziale na populacje nie kwalifikującą się oraz kwalifikującą się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego, oraz populację ogólną.

Tabela 14. Odsetek chorych z SVR; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE* i *PROVE2*.

Podgrupa	Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego						
	<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	48/68 (71%)	PR48	20/80 (25%)	2,82 (1,91; 4,30); NNT = 3 (2; 4)

Podgrupa	Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
	PROVE2	T12PR24	12/18 (67%)	PR48	5/16 (31%)	2,13 (1,04; 4,94); NNT = 3 (2; 81)
	ADVANCE	T12PR24/48	162/229 (70,7%)*	PR48	91/214 (42,5%)*	1,66 (1,40; 2,00); NNT = 4 (3; 6)
Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego						
Chorzy z genotypem TT IL28B	ADVANCE	T12PR24/48	16/22 (73%)	PR48	6/26 (23%)	3,15 (1,59; 6,82); NNT = 3 (2; 5)
	PROVE2	T12PR24	1/3 (33%)	PR48	1/4 (25%)	1,33 (0,17; 10,03); NS
Populacja ogólna						
Wszyscy chorzy	ADVANCE	T12PR24/48	271/363 (75%)	PR48	158/361 (44%)	1,71 (1,50; 1,95); p < 0,001** NNT = 4 (3; 5)
	PROVE2	T12PR24	56/81 (69%)	PR48	38/82 (46%)	1,49 (1,14; 1,99); p = 0,004** NNT = 5 (3; 14)
ZBM	ADVANCE	T12PR24/48	109/134 (81%)	PR48	67/147 (46%)	1,78 (1,48; 2,19); NNT = 3 (3; 5)
ZW	ADVANCE	T12PR24/48	117/156 (75%)	PR48	67/141 (48%)	1,58 (1,31; 1,94); NNT = 4 (3; 7)
ZP	ADVANCE	T12PR24/48	32/52 (62%)	PR48	17/52 (33%)	1,88 (1,23; 2,99); NNT = 4 (3; 11)
M	ADVANCE	T12PR24/48	13/21 (62%)	PR48	7/21 (33%)	1,86 (0,97; 3,83); NS
Genotyp IL28B: CC	ADVANCE	T12PR24/48	45/50 (90%)	PR48	35/55 (64%)	1,41 (1,15; 1,81); NNT = 4 (3; 10)
	PROVE2	T12PR24	15/16 (94%)	PR48	7/11 (64%)	1,47 (1,00; 2,67); NNT = 4 (2; 338)
Genotyp IL28B: CT	ADVANCE	T12PR24/48	48/68 (71%)	PR48	20/80 (25%)	2,82 (1,91; 4,30); NNT = 3 (2; 4)
	PROVE2	T12PR24	12/18 (67%)	PR48	5/16 (31%)	2,13 (1,04; 4,94); NNT = 3 (2; 81)
Genotyp IL28B: TT	ADVANCE	T12PR24/48	16/22 (73%)	PR48	6/26 (23%)	3,15 (1,59; 6,82); NNT = 3 (2; 5)
	PROVE2	T12PR24	1/3 (33%)	PR48	1/4 (25%)	1,33 (0,17; 10,03); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† włóknienie wrotne, przęsłowe lub marskość wątroby;

** wartość p podana przez autorów publikacji;

NS nieistotne statystycznie;

ZBM – brak lub minimalne włóknienie; ZW – włóknienie wrotne; ZP – włóknienie przęsłowe; M – marskość wątroby.

- **Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego**

Telaprewir podawany wraz ze standardową terapią dwulekową okazał się znamienne skuteczniejszy niż sama terapia dwulekowa w populacji chorych nie kwalifikujących się obecnie do terapii trójlekowej w ramach prowadzonego programu lekowego. Jednak brak jest danych dla chorych [REDACTED]

Ocenę skuteczności telaprewiru w podgrupie chorych z [REDACTED] przedstawiono w obu analizowanych badaniach, *ADVANCE* oraz *PROVE2*. W pierwszym z nich, telaprewir podawany w schemacie RGT (T12PR24/48) okazał się niemal trzykrotnie zwiększać prawdopodobieństwo uzyskania SVR w porównaniu do grupy kontrolnej: **RB = 2,82 (95% CI: 1,91; 4,30)**, co było znamionym statystycznie wynikiem. Lecząc 3 chorych telaprewirem w tym schemacie zamiast terapią dwulekową w danym czasie, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek wystąpienia SVR, **NNT = 3 (95% CI: 2; 4)**. W drugim badaniu (*PROVE2*) oceniano schemat T12PR24, który również okazał się znamienne zwiększać prawdopodobieństwo uzyskania SVR w stosunku do terapii dwulekowej, **RB = 2,13 (95% CI: 1,04; 4,94)**. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł **3 (95% CI: 2; 81)** co oznacza, że lecząc 3 chorych telaprewirem w schemacie T12PR24 zamiast standardowej terapii dwulekowej w danym czasie, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek SVR.

W badaniu *ADVANCE* wykazano znamioną skuteczność telaprewiru wobec leczenia kontrolnego u chorych [REDACTED] – korzyść względna wystąpienia SVR wyniosła **1,66 (95% CI: 1,40; 2,00)**; **NNT = 4 (95% CI: 3; 6)**.

- **Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego**

Populację kwalifikowaną obecnie do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego leczenia WZW typu C stanowią oraz chorzy z genotypem TT interleukiny 28B i włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera. W badaniu *ADVANCE* w podgrupie chorych z genotypem TT IL28B wyniki wyniosły: **RB = 3,15 (95% CI: 1,59; 6,82)**; **NNT = 3 (95% CI: 2; 5)**. W badaniu *PROVE2* także oceniano podgrupę chorych z genotypem TT IL28B i wśród chorych z tej podgrupy nie wykazano znamionnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości uzyskiwania SVR: **RB = 1,33 (95% CI: 0,17; 10,03)**. Brak znamionnego efektu może wynikać z bardzo małej liczebności tej podgrupy chorych (3 vs 4 chorych w grupie z telaprewirem vs kontrola).

- **Populacja ogólna**

Grupa T12PR24/48 (badanie *ADVANCE*) była najbardziej zgodna z zalecanym schematem leczenia telaprewirem, i w grupie tej chorzy znamienne częściej uzyskiwali SVR w porównaniu do kontroli gdzie stosowano standardową terapię dwulekową – 75% vs 44%, różnice te świadczyły o 1,71 razy większym prawdopodobieństwie uzyskania SVR w przypadku zastosowania trójlekowej terapii w schemacie RGT: RB = 1,71 (95% CI: 1,50; 1,95), wynik był znamienno statystycznie ($p < 0,001$). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 5), należy więc leczyć 4 chorych trójlekowym schematem zawierającym telaprewir (strategia RGT), zamiast standardową terapią dwulekową, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek SVR. W badaniu *ADVANCE* zaznaczono dodatkowo, że różnica w częstości występowania SVR pomiędzy grupami T12PR24/48 oraz PR48 wyniosła 31 punktów procentowych (95% CI: 24; 38).

W badaniu *PROVE2*, w porównaniu do grup bez telaprewiru (standardowa terapia dwulekowa), schemat leczenia zawierający ten lek okazał się bardziej skuteczny, zwiększając istotnie częstość występowania SVR: RB = 1,49 (95% CI: 1,14; 1,99); $p = 0,004$, NNT = 5 (95% CI: 3; 14). W przypadku próby *PROVE2* autorzy przedstawili również przedziały ufności (95% CI) dla różnicy w częstości występowania SVR w grupie kontrolnej oraz grupach otrzymujących telaprewir, które wyniosły: od 0,08 do 0,38 punktów procentowych dla grupy T12PR24.

Wyniki w analizowanych podgrupach wskazywały, podobnie jak w populacji ogólnej, na większą skuteczność terapii trójlekowej (z telaprewirem) w porównaniu ze standardową terapią dwulekową, z wyjątkiem wyników w podgrupie chorych z marskością (badanie *ADVANCE*, przy czym należy zwrócić uwagę na zbliżone liczbowo wskaźniki dotyczące skuteczności, natomiast małą liczebność tej podgrupy, co ogranicza moc statystyczną porównania) oraz genotypem TT IL28B (badanie *PROVE2*), które nie były znamienne statystycznie.

1.5.4.1. Porównanie genotypów IL28B

Genotyp IL28B stanowi udowodniony czynnik rokowniczy wystąpienia SVR w przypadku zastosowania terapii dwulekowej. W piśmiennictwie za genotypy o niekorzystnym rokowaniu uznaje się wspólnie CT i TT, natomiast CC wiąże się z większym prawdopodobieństwem uzyskania SVR (*Cybula 2013, Mach 2012, Halfon 2011*). Podobne zależności zaobserwowano w przypadku włączonych badań klinicznych (wnioskowanie w badaniu *PROVE2* jest ograniczone ze względu na bardzo małe liczebności w genotypie TT), prawdopodobieństwo uzyskania SVR jest podobne w genotypie CT i TT (brak znamiennych różnic), natomiast istotnie wyższe wśród chorych z genotypem CC w porównaniu do genotypów o niekorzystnym rokowaniu (CT i TT). W badaniu *ADVANCE* prawdopodobieństwo uzyskania SVR w przypadku terapii dwulekowej wyniosło: CC – 64%, CT – 25%, TT – 23%, różnice pomiędzy gru-

pami CT i TT były nieznamienne, natomiast częstość SVR była istotnie wyższa w genotypie CC. Jest do

Tabela 15. Częstość odpowiedzi na leczenie chorych zakażonych HCV-1 z genotypem TT vs CT.

Badanie	Populacja	Interwencja	Pod-grupa	n/N (%)	Interwencja	Pod-grupa	n/N (%)	RB (95% CI)*
SVR								
ADVANCE	chorzy wcześniej nieleczeni	T12PR24/48	TT	16/22 (73%)	T12PR24/48	CT	48/68 (71%)	1,03 (0,72; 1,34); NS
		PR48	TT	6/26 (23%)	PR48	CT	20/80 (25%)	0,92 (0,41; 1,92); NS
PROVE2	chorzy wcześniej nieleczeni	T12PR24	TT	1/3 (33%)	T12PR24	CT	12/18 (67%)	0,50 (0,09; 1,38); NS
		PR48	TT	1/4 (25%)	PR48	CT	5/16 (31%)	0,80 (0,13; 3,28); NS
Niewykrywalne stężenie HCV RNA w 4. tygodniu leczenia (RVR)								
ADVANCE	chorzy wcześniej nieleczeni	T12PR24/48	TT	13/22 (59%)	T12PR24/48	CT	41/68 (60%)	0,98 (0,62; 1,39); NS
		PR48	TT	0/26 (0%)	PR48	CT	2/80 (2%)	0,61 (0,05; 6,40); NS
Niewykrywalne stężenie HCV RNA w 4. i 12. tygodniu leczenia (eRVR)								
ADVANCE	chorzy wcześniej nieleczeni	T12PR24/48	TT	10/22 (45%)	T12PR24/48	CT	39/68 (57%)	0,79 (0,45; 1,23); NS
		PR48	TT	0/26 (0%)	PR48	CT	2/80 (2%)	0,61 (0,05; 6,40); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Tabela 16. Częstość odpowiedzi na leczenie chorych zakażonych HCV-1 z genotypem CC vs CT.

Badanie	Populacja	Interwencja	Pod-grupa	n/N (%)	Interwencja	Pod-grupa	n/N (%)	RB (95% CI)*
SVR								
ADVANCE	chorzy wcześniej nieleczeni	T12PR24/48	CC	45/50 (90%)	T12PR24/48	CT	48/68 (71%)	1,28 (1,06; 1,55); NNT = 6 (4; 21)
		PR48	CC	35/55 (64%)	PR48	CT	20/80 (25%)	2,55 (1,68; 3,94); NNT = 3 (2; 5)
PROVE2	chorzy wcześniej nieleczeni	T12PR24	CC	15/16 (94%)	T12PR24	CT	12/18 (67%)	1,41 (1,00; 2,17); NNT = 4 (2; 154)
		PR48	CC	7/11 (64%)	PR48	CT	5/16 (31%)	2,04 (0,88; 4,87); NS
Niewykrywalne stężenie HCV RNA w 4. tygodniu leczenia (RVR)								
ADVANCE	chorzy wcześniej nieleczeni	T12PR24/48	CC	42/50 (84%)	T12PR24/48	CT	41/68 (60%)	1,39 (1,11; 1,77); NNT = 5 (3; 14)

Badanie	Populacja	Interwencja	Pod-grupa	n/N (%)	Interwencja	Pod-grupa	n/N (%)	RB (95% CI)*
		PR48	CC	9/55 (16%)	PR48	CT	2/80 (2%)	6,55 (1,67; 26,22); NNT = 8 (4; 22)
Niewykrywalne stężenie HCV RNA w 4. i 12. tygodniu leczenia (eRVR)								
ADVANCE	chorzy wcześniej nieleczeni	T12PR24/48	CC	39/50 (78%)	T12PR24/48	CT	39/68 (57%)	1,36 (1,05; 1,77); NNT = 5 (3; 30)
		PR48	CC	9/55 (16%)	PR48	CT	2/80 (2%)	6,55 (1,67; 26,22); NNT = 8 (4; 22)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

1.5.4.2. Niewykrywalne stężenie RNA HCV w określonych punktach czasowych

W obu odnalezionych badaniach odnotowano informację o odsetku chorych, u których w poszczególnych punktach czasowych badania nie odnotowano obecności RNA HCV. Poniżej przedstawiono szczegółowe dane na temat liczby oraz odsetka chorych, u których nie stwierdzano RNA HCV po określonym etapie leczenia: 4 tygodniach (tzw. szybka odpowiedź wirusowa, RVR), po 4 i 12 tygodniach leczenia (tzw. poszerzona szybka odpowiedź wirusowa, eRVR), oraz po 12, 24 i 48 tygodniach, a także na końcu terapii (tzw. odpowiedź na koniec leczenia, ETR).

Dane na temat odsetka chorych uzyskujących określoną odpowiedź zestawiono poniżej w tabeli, pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami. Wyniki przedstawiono w podziale na populację ogólną, a także populację obecnie spełniającą kryteria włączenia do programu lekowego, oraz populację nie spełniającą tych kryteriów.

Tabela 17. Odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem HCV RNA w danym punkcie czasowym; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.

Podgrupa	Badanie	Interwencja grupa	n/N (%)	Komparator grupa	n/N (%)	RB (95% CI)*
<u>Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego</u>						
Niewykrywalne stężenie HCV RNA w 4. tygodniu leczenia (RVR)						
	ADVANCE	T12PR24/48	41/68 (60%)	PR48	2/80 (2%)	24,12 (6,86; 88,55); NNT = 2 (2; 3)
	w analizowanych badaniach nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych					
Niewykrywalne stężenie HCV RNA w 4. i 12. tygodniu leczenia (eRVR)						
	ADVANCE	T12PR24/48	39/68 (57%)	PR48	2/80 (2%)	22,94 (6,52; 84,35); NNT = 2 (2; 3)

Podgrupa	Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
	w analizowanych badaniach nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych					
Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego						
Niewykrywalne stężenie HCV RNA w 4. tygodniu leczenia (RVR)						
	ADVANCE	T12PR24/48	13/22 (59%)	PR48	0/26 (0%)	31,80 (3,69; 307,70); NNT = 2 (2; 3)
Niewykrywalne stężenie HCV RNA w 4. i 12. tygodniu leczenia (eRVR)						
	ADVANCE	T12PR24/48	10/22 (45%)	PR48	0/26 (0%)	24,73 (2,81; 241,31); NNT = 3 (2; 4)
Populacja ogólna						
Niewykrywalne stężenie HCV RNA w 4. tygodniu leczenia (RVR)						
Wszyscy chorzy	ADVANCE	T12PR24/48	246/363 (68%)	PR48	34/361 (9%)	7,20 (5,22; 10,01); NNT = 2 (2; 2)
	PROVE2	T12PR24	56/81 (69%)	PR48	11/82 (13%)	5,15 (3,01; 9,18); p < 0,001**; NNT = 2 (2; 3)
Genotyp IL28B: CC	ADVANCE	T12PR24/48	42/50 (84%)	PR48	9/55 (16%)	5,13 (2,92; 9,58); NNT = 2 (2; 2)
Genotyp IL28B: CT	ADVANCE	T12PR24/48	41/68 (60%)	PR48	2/80 (2%)	24,12 (6,86; 88,55); NNT = 2 (2; 3)
Genotyp IL28B: TT	ADVANCE	T12PR24/48	13/22 (59%)	PR48	0/26 (0%)	31,80 (3,69; 307,70); NNT = 2 (2; 3)
Niewykrywalne stężenie HCV RNA w 4. i 12. tygodniu leczenia (eRVR)						
Wszyscy chorzy	ADVANCE	T12PR24/48	212/363 (58%)	PR48	29/361 (8%)	7,27 (5,11; 10,44); NNT = 2 (2; 3)
Genotyp IL28B: CC	ADVANCE	T12PR24/48	39/50 (78%)	PR48	9/55 (16%)	4,77 (2,69; 8,94); NNT = 2 (2; 3)
Genotyp IL28B: CT	ADVANCE	T12PR24/48	39/68 (57%)	PR48	2/80 (2%)	22,94 (6,52; 84,35); NNT = 2 (2; 3)
Genotyp IL28B: TT	ADVANCE	T12PR24/48	10/22 (45%)	PR48	0/26 (0%)	24,73 (2,81; 241,31); NNT = 3 (2; 4)
Niewykrywalne stężenie HCV RNA w 12. tygodniu leczenia						
Wszyscy chorzy	PROVE2	T12PR24	59/81 (73%)	PR48	35/82 (43%)	1,71 (1,30; 2,30); p < 0,001**; NNT = 4 (3; 7)
Niewykrywalne stężenie HCV RNA w 24. tygodniu leczenia						
Wszyscy chorzy	PROVE2	T12PR24	57/81 (70%)	PR48	48/82 (59%)	1,20 (0,96; 1,53); NS
Niewykrywalne stężenie HCV RNA w 72. tygodniu leczenia						

Podgrupa	Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Wszyscy chorzy	ADVANCE	T12PR24/48	265/363 (73%)	PR48	158/361 (44%)	1,67 (1,46; 1,91); p < 0,001**; NNT = 4 (3; 5)
Niewykrywalne stężenie HCV RNA na końcu leczenia (ETR)						
Wszyscy chorzy	ADVANCE	T12PR24/48	314/363 (87%)	PR48	229/361 (63%)	1,36 (1,25; 1,49); NNT = 5 (4; 6)
	PROVE2	T12PR24	57/81 (70%)	PR48	45/82 (55%)	1,28 (1,01; 1,65); NNT = 7 (4; 170)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wartość p podana przez autorów publikacji;

† włóknienie wrotne, przeszłowe lub marskość wątroby;

NS nieistotne statystycznie.

- **Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego**

Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego była reprezentowana tylko w badaniu ADVANCE, [REDACTED]

[REDACTED] Wśród tych chorych, telaprewir znamienne zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania RVR, w porównaniu do standardowej terapii dwulekowej, RB = 24,12 (95% CI: 6,86; 88,55). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 3), więc lecząc 2 chorych telaprewirem w schemacie T12PR24/48 zamiast standardową terapią w danym czasie, zyskamy jeden dodatkowy przypadek uzyskania RVR. Podobne wyniki uzyskano rozpatrując poszerzoną szybką odpowiedź wirusową (eRVR), czyli brak wirusowego RNA w 4. i 12. tygodniu leczenia – korzyść względna uzyskania takiej odpowiedzi w grupie z telaprewirem w porównaniu do kontroli wyniosła 22,94 (95% CI: 6,52; 84,35); NNT = 2 (95% CI: 2; 3), co było znamienym rezultatem świadczącym o ponad ośmiokrotnym zwiększeniu prawdopodobieństwa takiej odpowiedzi podczas terapii telaprewirem.

- **Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego**

Dla populacji chorych kwalifikujących się do aktualnego programu lekowego, dane na temat skuteczności telaprewiru były dostępne jedynie dla podgrupy chorych z genotypem TT IL28B. Uzyskano je z badania ADVANCE i wskazywały na znamienne większe prawdopodobieństwo uzyskania RVR podczas terapii telaprewirem, RB = 31,80 (95% CI: 3,69; 307,70), NNT = 2 (95% CI: 2; 3). Również prawdopodobieństwo uzyskania poszerzonej szybkiej odpowiedzi, eRVR, było znamienne większe u chorych otrzymujących telaprewir, RB = 24,73 (95% CI: 2,81; 241,31); NNT = 3 (95% CI: 2; 4).

- **Populacja ogólna**

W badaniu *ADVANCE* chorzy otrzymujący leczenie w schemacie najbardziej zgodnym z zalecanym (grupa T12PR24/48) uzyskiwali znacznie częściej RVR, niż chorzy otrzymujący standardowe leczenie – 68% vs 9%, więc prawdopodobieństwo uzyskania tej odpowiedzi było ponad 7-krotnie większe w przypadku zastosowania telaprewiru: $RB = 7,20$ (95% CI: 5,22; 10,01) co było znamienym statystycznie wynikiem ($p < 0,001$). Wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 2), co oznacza, że należy leczyć 2 chorych schematem z telaprewirem zamiast terapii dwulekowej (peg-interferon + rybawiryna), aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia RVR. W próbie *PROVE2* również wykazano wyższą skuteczność telaprewiru (schemat T12PR24) nad terapią dwulekową – prawdopodobieństwo uzyskania RVR było ponad 5-cio krotnie większe u chorych otrzymujących telaprewir, w porównaniu do kontroli, $RB = 5,15$ (95% CI: 3,01; 9,18) i wynik ten był znamieny statystycznie ($p < 0,001$). Wskaźnik NNT wyniósł 2 (95% CI: 2; 3), więc lecząc 2 chorych telaprewirem zamiast schematem standardowym w danym czasie, zyskamy jeden dodatkowy przypadek uzyskania RVR.

W przypadku próby *ADVANCE* odsetek chorych uzyskujących eRVR był znamienne większy niż w grupie kontrolnej (schemat bez telaprewiru), co związane było z większym prawdopodobieństwem uzyskania takiej odpowiedzi w tej grupie: $RB = 7,27$ (95% CI: 5,11; 10,44) dla porównania grup T12PR24/48 vs PR48. Wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 3), co oznacza, że lecząc 2 chorych poszczególnym schematem zawierającym telaprewir zyskamy jeden przypadek osiągnięcia poszerzonej szybkiej odpowiedzi wirusologicznej więcej, niż w przypadku leczenia schematami bez telaprewiru. Analizy w podgrupach wyróżnionych pod względem genotypu IL28B potwierdziły skuteczność telaprewiru.

Telaprewir okazał się znamienne zwiększać prawdopodobieństwo zaniku wykrywalnego stężenia HCV RNA w 12. oraz 72. tygodniu leczenia, jednak wyniki oceny w 24. tygodniu nie wykazały znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, $RB = 1,20$ (95% CI: 0,96; 1,53). Lek ten również znamienne zwiększał prawdopodobieństwo zaniku HCV RNA na końcu terapii, co wykazano w badaniu *ADVANCE*, $RB = 1,36$ (95% CI: 1,25; 1,49), $NNT = 5$ (95% CI: 4; 6) oraz w badaniu *PROVE2*, $RB = 1,28$ (95% CI: 1,01; 1,65), $NNT = 7$ (95% CI: 4; 170).

1.5.4.3. Przełom wirusologicznym

Wystąpienie przełomu wirusologicznego (z ang. *viral breakthrough*) podczas terapii oceniano w badaniu *PROVE2*. Przełom został zdefiniowany jako wystąpienie zwiększenia stężenia RNA HCV o $1 \log_{10}$ od najniższej odnotowanej wartości, lub odnotowanie stężenia RNA HCV powyżej 100 IU/ml u cho-

rych z niewykrywalną wcześniej wiremią. Dane na temat odsetka chorych, u których wystąpił przełom choroby zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chory wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.

Podgrupa	Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego						
		w analizowanych badaniach nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych				
		w analizowanych badaniach nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych				
Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego						
		w analizowanych badaniach nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych				
Populacja ogólna						
Wszyscy chorzy	PROVE2	T12PR24	4/81 (5%**)	PR48	1/82 (1%**)	4,05 (0,62; 26,66); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† włóknienie wrotne, przęsłowe lub marskość wątroby;

** podane odsetki dotyczą przypadków wystąpienia przełomu choroby w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia, dodatkowo odnotowano przełom choroby u 1 chorego (na 81) z grupy T12PR24 po zakończeniu leczenia telaprewirem

NS nieistotne statystycznie.

- **Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lewego oraz populacja kwalifikująca się do takiego leczenia**

Dla opisywanego punktu końcowego autorzy badań nie przedstawili wyników w podgrupach stanowiących populację kwalifikującą się, lub nie, do aktualnego programu lekowego.

- **Populacja ogólna**

W badaniu PROVE2 nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupą T12PR24 a grupą kontrolną (PR48) – RR = 4,05 (95% CI: 0,62; 26,66), co świadczy o podobnym ryzyku wystąpienia przełomu wirusologicznego podczas terapii trójlekowej z telaprewirem, a standardową terapią dwulekową.

1.5.4.4. Nawrót wiremii

Nawrót wiremii był punktem końcowym, który oceniono w badaniach ADVANCE oraz PROVE2 i definiowano go jako pojawienie się wykrywalnego stężenia RNA HCV w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia u chorych z niewykrywalną wiremią na końcu terapii. Dane dotyczące odsetka

chorych, u których stwierdzono nawrót wiremii zestawiono w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką wyróżniono statystycznie znamienne wyniki obliczeń ryzyka względnego wystąpienia nawrotu wiremii pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 19. Odsetek chorych z nawrotem wiremii; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCED oraz PROVE2.

Podgrupa	Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N** (%)	grupa	n/N** (%)	
Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego						
	w analizowanych badaniach nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych					
	w analizowanych badaniach nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych					
Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego						
	w analizowanych badaniach nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych					
Populacja ogólna						
Wszyscy chorzy	ADVANCE	T12PR24/48	27/314 (9%)	PR48	64/229 (28%)	0,31 (0,20; 0,46); NNT = 6 (4; 8)
	PROVE2	T12PR24	8/57 (14%)	PR48	10/45 (22%)	0,63 (0,28; 1,44); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** podane liczebności dotyczą chorych, którzy na końcu leczenia charakteryzowali się brakiem wiremii;

† włóknienie wrotne, przeszłowe lub marskość wątroby;

NS nieistotnie statystycznie.

- **Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego oraz populacja kwalifikująca się do takiego leczenia**

Dla opisywanego punktu końcowego autorzy badań nie przedstawili wyników w podgrupach stanowiących populację kwalifikującą się, lub nie, do aktualnego programu lekowego.

- **Populacja ogólna**



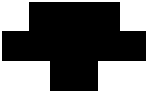
W grupie najbardziej zgodnej z zalecanym dawkowaniem telaprewiru, T12PR24/48 (badanie ADVANCE), odsetek chorych z nawrotem wiremii był istotnie niższy niż w grupie kontrolnej, gdzie zastosowano standardową terapię – 9% vs 28%, więc ryzyko wystąpienia nawrotu wiremii w przypadku zastosowania telaprewiru było o prawie 70% niższe w porównaniu do schematu dwulekowego: RR = 0,31 (95% CI: 0,20; 0,46) i wynik ten był znamieny statystycznie. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 6 (95% CI: 4; 8), co oznacza, że lecząc 6 chorych schematem uwzględniającym telaprewir, zamiast schematem zawierającym jedynie rybawiryneę oraz interferon, unikniemy jednego

dotaddkowego przypadku wystąpienia nawrotu wiremii. W badaniu *PROVE2* nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

1.5.4.4.1. Odsetek chorych z nawrotem wiremii w podgrupie pacjentów, którzy ukończyli pełen cykl leczenia

W badaniu *ADVANCE*, oprócz wyników dla całej grupy chorych, podano również dane dla podgrupy pacjentów którzy ukończyli pełny cykl leczenia. Dane na temat odsetka chorych, u których stwierdzono nawrót wiremii w tej podgrupie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Odsetek chorych z nawrotem wiremii; podgrupa chorych którzy ukończyli leczenie; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie *ADVANCE*.

Podgrupa	Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego						
	w analizowanych badaniach nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych					
	w analizowanych badaniach nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych					
Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego						
	w analizowanych badaniach nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych					
Populacja ogólna						
Wszyscy chorzy	<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	17/264 (6%)	PR48	51/189 (27%)	0,24 (0,14; 0,40); NNT = 5 (4; 8)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
† włóknienie wrotne, przeszłowe lub marskość wątroby.

- **Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego oraz populacja kwalifikująca się do takiego leczenia**

Dla opisywanego punktu końcowego autorzy badań nie przedstawili wyników w podgrupach stanowiących populację kwalifikującą się, lub nie, do aktualnego programu lekowego.




- **Populacja ogólna**

Wyniki uzyskane w podgrupie chorych, którzy ukończyli pełny cykl leczenia były podobne do tych obserwowanych w głównej analizie – w przypadku porównania obu grup zawierających schemat leczenia z telaprewirem, w porównaniu do kontroli ryzyko wystąpienia nawrotu wiremii było znacznie niższe: RR = 0,24 (95% CI: 0,14; 0,40), NNT = 5 (95% CI: 4; 8) dla porównania T12PR24/48 vs PR48.

1.5.4.4.2. Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym leczenia

Niepowodzenie wirusologiczne (z ang. *virologic failure*) przedstawiono w badaniu *ADVANCE*. Ten punkt końcowy został zdefiniowany jako wystąpienie u chorych reguł przerwania leczenia, lub uzyskanie stężenia RNA HCV większego niż 1000 IU/ml w 12. tygodniu badania (nawet w przypadku gdy stężenie RNA HCV uległo zmniejszeniu o 2 log₁₀) czy wykrywalnego stężenia RNA HCV na końcu leczenia (tydzień 24 lub 48). Dane odnośnie odsetka chorych, u których odnotowano brak odpowiedzi na leczenie zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie *ADVANCE*.

Podgrupa	Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego						
	w analizowanych badaniach nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych					
	w analizowanych badaniach nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych					
Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego						
	w analizowanych badaniach nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych					
Populacja ogólna						
Wszyscy chorzy	<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	29*/363 (8%)	PR48	116*/361 (32%)	0,25 (0,17; 0,36); NNT = 5 (4; 6)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† włóknienie wrotne, przęsłowe lub marskość wątroby.

- **Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego oraz populacja kwalifikująca się do takiego leczenia**

Dla opisywanego punktu końcowego autorzy badań nie przedstawili wyników w podgrupach stanowiących populację kwalifikującą się, lub nie, do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego.

- **Populacja ogólna**

W badaniu *ADVANCE* obserwowano znamienne niższe (o około 75%) ryzyko wystąpienia niepowodzenia wirusologicznego w przypadku zastosowania telaprewiru: ryzyko względne wystąpienia opisywanego zdarzenia dla porównania T12PR24/48 vs PR48 wyniosło 0,25 (95% CI: 0,17; 0,36), co było

znamiennym statystycznie wynikiem. Wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wyniósł NNT = 5 (95% CI: 4; 6), co oznacza że lecząc 5 chorych schematem leczenia zawierającym telaprewir zamiast standardowej terapii składającej się tylko z dwóch leków, unikniemy jednego dodatkowego przypadku niepowodzenia wirusologicznego. W badaniu *ADVANCE* zaznaczono ponadto, że niepowodzenie leczenia było bardziej powszechne u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie HCV-1a niż HCV-1b.

1.5.5. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa stosowania telaprewiru u pacjentów wcześniej nieleczonych, przewlekłe zakażonych HCV-1 przeprowadzono na podstawie dwóch odnalezionych badań, *ADVANCE* (opisane w publikacji *Jacobson 2011*, dodatkowe dane przedstawiono w suplemencie zamieszczonym na stronie wydawnictwa) oraz *PROVE2* (dane pochodzą z publikacji *Hézode 2009* oraz suplementu).

W poszczególnych badaniach przedstawiano dane dotyczące działań niepożądanych, które wystąpiły u określonego odsetka pacjentów w jednej z grup – u przynajmniej 10% i 20% chorych odpowiednio w badaniach *ADVANCE* i *PROVE2*. Ponadto w próbie *ADVANCE* dane dotyczące poważnych działań niepożądanych zamieszczano w publikacji, jeśli wystąpiły łącznie przynajmniej u 3 pacjentów w trakcie leczenia. Dane były zbierane w trakcie okresu leczenia oraz dalszej obserwacji. W raporcie uwzględniono dane dotyczące wszystkich działań niepożądanych przedstawionych w badaniach.

1.5.5.1. Poważne działania niepożądane

Dane dotyczące poważnych działań (*serious*) niepożądanych przedstawiono w badaniu *ADVANCE*. Tabela poniżej przedstawia liczbę i odsetek chorych, u których odnotowano poważne działania niepożądane.

Tabela 22. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *ADVANCE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	33	9%	PR48	361	24	7%	1,37 (0,83; 2,26); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *ADVANCE* nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych różniło się pomiędzy grupą otrzymującą terapię opartą na telaprewirze, a grupą leczoną standardową terapią: RR = 1,37 (95% CI: 0,83; 2,26) i wynik nie był znamieny statystycznie.

1.5.5.1.1. Poważne działania niepożądane – niedokrwistość

Niedokrwistość była najczęstszym poważnym (*serious*) działaniem niepożądanym zaobserwowanym w badaniu *ADVANCE*. Dane w postaci liczby i odsetka chorych, którzy odnotowali poważną niedokrwistość zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Liczba i odsetek chorych z poważną niedokrwistością; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *ADVANCE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	8	2%	PR48	361	4	1%	1,99 (0,64; 6,17); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia poważnego działania niepożądanego w postaci niedokrwistości okazało się nieistotne statystycznie dla każdej z grup z telaprewirem w porównaniu z kontrolą w badaniu *ADVANCE* – poważna niedokrwistość wystąpiła u 1-3% pacjentów w każdej z grup. Dla porównania grupy najbardziej zgodnej z zalecaną strategią leczenia (T12PR24/48) z kontrolą, ryzyko względne wystąpienia ocenianego zdarzenia wyniosło 1,99 (95% CI: 0,64; 6,17).

1.5.5.1.2. Poważne działania niepożądane – wysypka

Dane dotyczące poważnego (*serious*) działania niepożądanego w postaci wysypki przedstawiono w badaniu *ADVANCE*. Liczbę i odsetek chorych z powyższym działaniem niepożądanym zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Liczba i odsetek chorych z poważną wysypką; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *ADVANCE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	2	1%	PR48	361	0	0%	4,97 (0,45; 55,27); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W grupie najbardziej zgodnej z zalecanym schematem dawkowania (T12PR24/48) ryzyko wystąpienia poważnego działania niepożądanego w postaci wysypki nie różniło się znamienne w stosunku do grupy kontrolnej, RR = 4,97 (95% CI: 0,45; 55,27).

1.5.5.1.3. Pozostałe poważne działania niepożądane

W badaniu *ADVANCE* podano dane dotyczące innych niż wymienione powyżej poważnych działań niepożądanych. Tabela poniżej przedstawia liczbę i odsetek chorych z poszczególnymi poważnymi działaniami niepożądanymi.

Tabela 25. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi poważnymi działaniami niepożądanymi; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Działanie niepożądane	T12PR24/48			PR48			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Zapalenie tkani łącznej		1	< 1%		1	< 1%	0,99 (0,10; 9,50); NS
Zapalenie płuc		1	< 1%		0	0%	2,98 (0,25; 36,24); NS
Omdlenia		3	1%		0	0%	6,96 (0,65; 74,31); NS
Zaburzenia psychiatryczne		2	1		3	1	0,66 (0,13; 3,30); NS
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego		2	1%		3	1%	0,66 (0,13; 3,30); NS
Zaburzenia związane z sercem	363	2	1%	361	2	1%	0,99 (0,18; 5,61); NS
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		0	0		4	1%	0,11 (0,01; 1,15); NS
Choroby oczu (z ang. <i>eye disorders</i>)		1	< 1%		1	< 1%	0,99 (0,10; 9,50); NS
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		2	1%		0	0	4,97 (0,45; 55,27); NS
Zaburzenia naczyniowe		1	< 1%		1	< 1%	0,99 (0,10; 9,50); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Wszystkie rozpatrywane poważne działania niepożądane występowały z podobną częstością w grupie telaprewiru, stosowanego w schemacie najbardziej zgodnym z zalecanym (T12PR24/48), w porównaniu z grupą kontrolną ze standardową terapią.

1.5.5.2. Ciężkie działania niepożądane

Informacje na temat częstości występowania ciężkich działań niepożądanych (stopnia 3.) przedstawiono w badaniu PROVE2. Uzyskane z tego badania dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
PROVE2	T12PR24	81	13	16%	PR48	82	13	16%	1,01 (0,51; 2,02); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W rozpatrywanym porównaniu nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy grupami, co świadczy o podobnej częstości występowania ciężkich działań niepożądanych podczas terapii zawierającej telaprewir, jak i leczenia standardowego pegylowanym interferonem w skojarzeniu z rybawiryną.

1.5.5.3. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Dane liczbowe dotyczące częstości zakończenia terapii z powodu działań niepożądanych odnaleziono w badaniach *ADVANCE* oraz *PROVE2*. Wszelkie informacje na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE* oraz *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	36	10%	PR48	361	26	7%	1,38 (0,85; 2,22); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	11	13,6%*	PR48	82	6	7,3%*	1,86 (0,75; 4,66); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W żadnym z badań obliczone ryzyko względne zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych dla porównania grup z telaprewirem z grupami kontrolnymi nie było znamienne statystycznie, w tym dla porównania schematu leczenia najbardziej zgodnego z zalecanym postępowaniem – T12PR24/48 vs PR48 w próbie *ADVANCE*.

1.5.5.3.1. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poszczególnych działań niepożądanych

W badaniach *ADVANCE* i *PROVE2* podano informację na temat poszczególnych działań niepożądanych będących powodem zakończenia leczenia. Dane na ten temat zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poszczególnych działań niepożądanych – liczba i odsetek chorych; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE* i *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Wysypka lub świąd									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	5*	1,4%	PR48	361	bd.	bd.	-
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	12	7%	PR48	82	bd.	bd.	-
Niedokrwistość									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	4*	1%	PR48	361	bd.	< 1%	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *ADVANCE* leczenie z powodu wysypki lub świądu zakończyło 1,4% chorych z grupy T12PR24/48 (nie przedstawiono danych na ten temat dla grupy kontrolnej); natomiast odsetek cho-

rych kończących leczenie z powodu niedokrwistości wyniósł 1% w grupie telaprewiru, a w grupie kontrolnej był mniejszy niż 1%. W badaniu *PROVE2* odsetek chorych otrzymujących terapię z udziałem telaprewiru, którzy zakończyli leczenie z powodu wysypki lub świądu wyniósł 7%

1.5.5.3.2. Przedwczesne zakończenie przyjmowania telaprewiru/placebo z powodu działań niepożądanych

Powyższy punkt końcowy oceniano w badaniu *ADVANCE*. Liczbę i odsetek chorych, którzy zakończyli przyjmowanie telaprewiru lub placebo z powodu działań niepożądanych podano w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono istotne statystycznie wyniki.

Tabela 29. Przedwczesne zakończenie przyjmowania telaprewiru/placebo z powodu działań niepożądanych – liczba i odsetek chorych; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Ogółem									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	41	11%	PR48	361	3	1%	13,59 (4,53; 41,17); NNH = 10 (8; 14)
Wysypka¹									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	24	7%	PR48	361	2	1%	11,93 (3,16; 45,39); NNH = 17 (11; 28)
Niedokrwistość									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	13	4%	PR48	361	0	0%	26,85 (2,75; 264,59); NNH = 28 (16; 44)
Świąd									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	2	1%	PR48	361	0	0%	4,97 (0,45; 55,27); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ łącznie dla wszystkich dermatologicznych działań niepożądanych;

NS nieistotne statystycznie.

Ogółem 11% chorych w grupie T12PR24/48 zakończyło przyjmowanie telaprewiru, natomiast w grupie kontrolnej odsetek pacjentów przerywających stosowanie placebo wyniósł 1%. Prawdopodobieństwo zakończenia przyjmowania telaprewiru/placebo z powodu działań niepożądanych, w tym wysypki lub niedokrwistości, było znamienne większe w grupie otrzymującej leczenie telaprewirem niż w grupie kontrolnej. Obliczone ryzyka względne wyniosły: zakończenie leczenia telaprewirem/placebo z powodu działań niepożądanych ogółem 13,59 (95% CI: 4,53; 41,17), NNH = 10 (95% CI: 8; 14); z powodu wysypki 11,93 (95% CI: 3,16; 45,39), NNH = 17 (95% CI: 11; 28); z powodu niedokrwistości 26,85 (95% CI: 2,75; 264,59), NNH = 28 (95% CI: 16; 44). Tylko w przypadku świądu różnica

ryzyka zakończenia stosowania telaprewiru lub placebo w grupie kontrolnej nie była istotne statystycznie. W badaniu *ADVANCE* podano, że wysypka ustępowała po wycofaniu telaprewiru.

1.5.5.4. Działania niepożądane ogółem

Informacje o liczbie i odsetku chorych, którzy raportowali przynajmniej jedno działanie niepożądane przedstawiono w badaniach *ADVANCE* oraz *PROVE2*, dane te zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE* i *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	361	99%	PR48	361	354	98%	1,01 (1,00; 1,04); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	80	99%	PR48	82	81	99%	1,00 (0,94; 1,06); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ogółem działania niepożądane odnotowano u prawie wszystkich (98-99%) chorych w obu próbach, częstość ich występowania nie różniła się znamiennej pomiędzy porównywanymi schematami leczenia (w tym schemat najbardziej zgodny z zalecanym: T12PR24/48 vs standardowa terapia: PR48 z badania *ADVANCE*).

1.5.5.5. Zaburzenia ogólnoustrojowe i w miejscu podania

Dane dotyczące chorych z zaburzeniami ogólnoustrojowymi i w miejscu podania leku (ogółem i ciężkich) przedstawiono w badaniu *PROVE2*. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia ogólnoustrojowe i w miejscu podania – ogółem i ciężkie; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zaburzenia ogólnoustrojowe i w miejscu podania ogółem									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	72	89%	PR48	82	73	89%	1,00 (0,89; 1,12); NS
Zaburzenia ogólnoustrojowe i w miejscu podania ciężkie									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	1	1%	PR48	82	2	2%	0,51 (0,07; 3,80); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń ogólnoustrojowych lub w miejscu podania nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami badania *PROVE2* – zaburzenia tego typu wystąpiły u 89% pacjentów. Nie odnotowano także różnic między grupami w odsetku chorych z ciężkim AEs tego typu.

1.5.5.5.1. Zmęczenie

Informacje na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono obu analizowanym badaniach (*ADVANCE* oraz *PROVE2*). Dostępne dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 32. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE* i *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zmęczenie ogółem									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	207	57%	PR48	361	206	57%	1,00 (0,88; 1,13); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	21	26%	PR48	82	30	37%	0,71 (0,44; 1,12); NS
Zmęczenie 3. stopnia									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	0	0%	PR48	82	0	0%	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zmęczenie było jednym z częściej występujących działań niepożądanych w analizowanych badaniach – odnotowano je u kilkudziesięciu procent chorych (około 31% w *PROVE2*, około 57% w *ADVANCE*). Obliczone ryzyka względne pomiędzy analizowanymi grupami (grupy z telaprewirem vs standardowa terapia) nie wykazały znamiennej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia zmęczenia u chorych. W grupie najbardziej zgodnej z zalecanym schematem leczenia – T12PR24/48, ryzyko względne wystąpienia zmęczenia wobec grupy kontrolnej wyniosło 1,00 (95% CI: 0,88; 1,13). Dodatkowo autorzy badania *PROVE2* zaznaczyli, że w żadnej z grup nie odnotowano przypadków zmęczenia 3. stopnia.

1.5.5.5.2. Choroby grypopodobne

Informacje dotyczące powyższego działania niepożądanego zawarto w obu opisywanych badaniach. Dane w postaci liczby oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiły choroby grypopodobne zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły choroby grypopodobne; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE* oraz *PROVE2*.

Badanie	Interwencja	Komparator	RR (95% CI)*
---------	-------------	------------	--------------

	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	102	28%	PR48	361	101	28%	1,00 (0,80; 1,27); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	32	40%	PR48	82	43	52%	0,75 (0,53; 1,05); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W obu analizowanych badaniach nie wykazano statystycznie znamienych różnic w częstości występowania chorób grypopodobnych u chorych z grup telaprewiru wobec grup kontrolnych bez tego leku. W przypadku grupy najbardziej zgodnej z zalecanym schematem leczenia, T12PR24/48, ryzyko względne wystąpienia chorób grypopodobnych wobec kontroli wyniosło 1,00 (95% CI: 0,80; 1,27).

1.5.5.5.3. Gorączka

W badaniach *ADVANCE* oraz *PROVE2* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania gorączki (ogółem i 3. stopnia dodatkowo w *PROVE2*). Dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE* i *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Gorączka ogółem									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	95	26%	PR48	361	87	24%	1,09 (0,84; 1,40); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	14	17%	PR48	82	19	23%	0,75 (0,40; 1,37); NS
Gorączka 3. stopnia									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	0	0%	PR48	82	0	0%	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko względne wystąpienia gorączki w poszczególnych grupach otrzymujących telaprewir w porównaniu do grup kontrolnych bez tego leku nie było znamienne statystycznie w żadnym z badań. Gorączkę odnotowano u około 17-26% chorych w każdej z grup. W grupie badania *ADVANCE* otrzymującej najbardziej zgodny z zalecanym schemat dawkowania (T12PR24/48) ryzyko względne wystąpienia gorączki wobec kontroli wyniosło 1,09 (95% CI: 0,84; 1,40). Natomiast w próbie *PROVE2* dodatkowo zaznaczono, że u żadnego z pacjentów nie wystąpiła gorączka 3. stopnia nasilenia.

1.5.5.5.4. Astenia

Dane dotyczące astenii odnaleziono w obu włączonych badaniach. Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego.

Tabela 35. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła astenia – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (9% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Astenia ogółem									
ADVANCE	T12PR24/48	363	56	15%	PR48	361	58	16%	0,96 (0,69; 1,34); NS
PROVE2	T12PR24	81	37	46%	PR48	82	26	32%	1,44 (0,98; 2,15); NS
Astenia 3. stopnia									
PROVE2	T12PR24	81	1	1%	PR48	82	1	1%	1,01 (0,11; 9,60); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *ADVANCE* astenia wystąpiła u kilkunastu procent (15-16%) chorych, z kolei w badaniu *PROVE2* to działanie niepożądane stwierdzono u większego odsetka pacjentów w obu grupach (u 32-46%). W żadnej z przeprowadzonych analiz obliczone ryzyko względne nie było istotne statystycznie; w porównaniu grup T12PR24/48 i PR48 badania *ADVANCE* (grupa o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania vs kontrola) wyniosło 0,96 (95% CI: 0,69; 1,34). Ponadto w próbie *PROVE2* nie stwierdzono by ryzyko wystąpienia astenii 3. stopnia różniło się istotnie pomiędzy grupami.

1.5.5.5.5. Drażliwość

Omawiane działanie niepożądane odnotowano tylko w badaniu *ADVANCE*. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, którzy doświadczyli uczucia rozdrażnienia umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła drażliwość; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	80	22%	PR48	361	64	18%	1,24 (0,93; 1,67); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko względne wystąpienia drażliwości w grupie T12PR24/48 (wobec grupy kontrolnej) badania *ADVANCE* (grupa o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania) wyniosło 1,24 (95% CI: 0,93; 1,67), więc nie osiągnęło progu istotności statystycznej.

1.5.5.5.6. Dreszcze

Dane dotyczące chorych, u których wystąpiły dreszcze odnaleziono w badaniu *ADVANCE*. Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego.

Tabela 37. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły dreszcze; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	46	13%	PR48	361	54	15%	0,85 (0,59; 1,22); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko względne wystąpienia dreszczy w grupie T12PR24/48 wobec grupy kontrolnej wyniosło 0,85 (95% CI: 0,59; 1,22) i nie było to wynik istotny statystycznie, co oznacza, że częstość występowania analizowanego działania niepożądanego była zbliżona u chorych otrzymujących telaprewir w powyższym schemacie i u pacjentów leczonych standardową terapią.

1.5.5.5.7. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Dane dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku przedstawiono tylko w jednym analizowanym badaniu, ADVANCE. Dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	38	10%	PR48	361	33	9%	1,15 (0,74; 1,78); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia pomiędzy grupami otrzymującymi telaprewir, a kontrolną w poszczególnych próbach klinicznych nie było statystycznie znamienne. Dla grupy o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania (badanie ADVANCE, T12PR24/48) ryzyko względne wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia wobec grupy kontrolnej wyniosło 1,15 (95% CI: 0,74; 1,78).

1.5.5.6. Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej

Jedynie w badaniu PROVE2 przedstawiono dane dotyczące ogółem zaburzeń skórnych i tkanki podskórnej (autorzy zaznaczyli przy tym, że były to najczęstsze działania niepożądane). W poniższej tabeli zamieszczono dane zaburzeń skórnych i tkanki podskórnej ogółem i 3. stopnia ciężkości. Pogrubionym drukiem wyróżniono znamienne wyniki.

Tabela 39. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia skórne i tkanki podskórnej; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej									
PROVE2	T12PR24	81	74	91%	PR48	82	60	73%	1,25 (1,09; 1,47); NNH = 6 (4; 15)
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej 3. stopnia									
PROVE2	T12PR24	81	7	9%	PR48	82	0	0%	15,18 (1,55; 152,46); NNT = 12 (6; 26)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie chorych otrzymujących standardową terapię wraz telaprewirem ryzyko wystąpienia zaburzeń skórnych oraz tkanki podskórnej było znamienne większe w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących jedynie standardową terapię, RR = 1,25 (95% CI: 1,09; 1,47), NNH = 6 (95% CI: 4; 15). Również w ocenie przypadków 3. stopnia ciężkości zaburzenia skórne i tkanki podskórnej obserwowano znamienne częściej w grupie T12PR24 niż w grupie kontrolnej, RR = 15,18 (95% CI: 1,55; 152,46); NNT = 12 (95% CI: 6; 26).

1.5.5.6.1. Świąd

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których pojawił się świąd w trakcie leczenia. Informacje uzyskano z badań ADVANCE oraz PROVE2. Wyniki statystycznie znamienne wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 40. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił świąd – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Świąd ogółem									
ADVANCE	T12PR24/48	363	181	50%	PR48	361	131	36%	1,37 (1,16; 1,63); NNH = 8 (5; 16)
PROVE2	T12PR24	81	41	51%	PR48	82	29	35%	1,43 (1,00; 2,07); NNH = 7 (4; 15907)
Świąd 3. stopnia									
PROVE2	T12PR24	81	2	2%	PR48	82	0	0%	5,06 (0,46; 56,02); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniach ADVANCE i PROVE2 wykazano znamienne większe ryzyko wystąpienia świądu u chorych leczonych telaprewirem skojarzonym ze standardową terapią w porównaniu do kontroli bez tego leku. To działanie niepożądane występowało u 50-51% chorych w grupach telaprewiru i u 35-

36% pacjentów w grupach kontrolnych. Ryzyko względne wystąpienia świądu w grupie T12PR24/48 badania *ADVANCE* (grupa o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania) wobec grupy kontrolnej wyniosło 1,37 (95% CI: 1,16; 1,63), NNT = 8 (95% CI: 5; 16).

W próbie *PROVE2* nie stwierdzono, by świąd w 3. stopniu ciężkości występował zamiennie częściej w grupie otrzymującej terapię skojarzoną z telaprewirem, niż w grupie kontrolnej. Zaznaczono, że świąd ustępował po wstrzymaniu podawania telaprewiru i zastosowaniu miejscowego leczenia (kortykosteroidy, w niektórych przypadkach podawano kortykosteroidy systemowe).

1.5.5.6.2. Wysypka

Wysypka była częstym działaniem niepożądanym występującym u pacjentów w badaniach *ADVANCE* oraz *PROVE2*. Liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiło to działanie niepożądane, zebrano w tabeli poniżej. Istotne statystycznie wyniki wyróżniono pogrubionym drukiem.

Tabela 41. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka – ogółem i ciężka; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE* i *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Wysypka ogółem									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	133	37%	PR48	361	88	24%	1,50 (1,20; 1,89); NNH = 9 (6; 18)
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	40	49%	PR48	82	29	35%	1,40 (0,97; 2,03); NS
Ciężka wysypka									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	22*	6%	PR48	361	4*	1%	5,47 (2,00; 15,08); NNT = 21 (13; 42)
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	6	7%	PR48	82	0	0%	13,16 (1,33; 133,18); NNT = 14 (7; 37)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *ADVANCE* wysypki były początkowo wypryskowe oraz odwracalne po zakończeniu stosowania telaprewiru. Odnotowano jeden przypadek zespołu Stevens-Johnsona, który pojawił się około 11 tygodni po ostatniej dawce telaprewiru. W momencie wystąpienia wysypki w pierwszej kolejności wycofano telaprewir w celu łagodzenia jej objawów. Ryzyko wystąpienia wysypki w grupie chorych otrzymujących najbardziej zgodny z zalecanym schemat leczenia (T12PR24/48, badanie *ADVANCE*) wyniosło 1,50 (95% CI: 1,20; 1,89), NNT = 9 (95% CI: 6; 18). Autorzy badania *PROVE2* podali informację, że wysypki w grupach telaprewiru były zazwyczaj grudkowe i klinicznie podobne do tych obserwowanych w reakcjach na lek, a mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 9-12 dni. W badaniu tym

nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupą otrzymującą telaprewir a placebo (oba podawane z pegylovanym interferonem i rybawiryną).

Częstość występowania ciężkiej wysypki była znamienne większa w grupach telaprewiru w porównaniu do grup kontrolnych. Ryzyko względne jej wystąpienia w grupie T12PR24/48 badania *ADVANCE* (grupa o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania) w stosunku do grupy kontrolnej wyniosło 5,47 (95% CI: 2,00; 15,08), NNT = 21 (95% CI: 13; 42).

1.5.5.6.3. Suchość skóry

Informacje o liczbie i odsetku chorych, u których odnotowano suchość skóry podano w badaniach *ADVANCE* oraz *PROVE2*. Dane dotyczące tych pacjentów zawiera poniższa tabela.

Tabela 42. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła suchość skóry; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	63	17%	PR48	361	66	18%	0,95 (0,69; 1,30); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	21	26%	PR48	82	29	35%	0,73 (0,46; 1,16); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W obu próbach ryzyko wystąpienia suchości skóry było porównywalne w grupach otrzymujących telaprewir w skojarzeniu ze standardową terapią i w grupach kontrolnych. W zależności od grupy suchość skóry obserwowano u 17% do 35% pacjentów. W grupie otrzymującej schemat leczenia najbardziej zgodny z zalecanym (grupa T12PR24/48 badania *ADVANCE*) ryzyko względne wystąpienia suchości skóry wobec grupy kontrolnej wyniosło 0,95 (95% CI: 0,69; 1,30).

1.5.5.6.4. Utrata włosów

Dane dotyczące częstości występowania utraty włosów odnaleziono w badaniach *ADVANCE* oraz *PROVE2*. Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego.

Tabela 43. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła utrata włosów; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	83	23%	PR48	361	73	20%	1,13 (0,86; 1,49); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	15	19%	PR48	82	17	21%	0,89 (0,48; 1,65); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W przeprowadzonych porównaniach ryzyko wystąpienia utraty włosów było porównywalne w grupach z telaprewirem wobec kontroli bez tego leku. W przypadku grupy o schemacie najbardziej zgodnym z zalecanym leczeniem (T12PR24/48, badanie *ADVANCE*), ryzyko względne wystąpienia utraty włosów wobec grupy kontrolnej wyniosło 1,13 (95% CI: 0,86; 1,49).

1.5.5.7. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

W badaniu *PROVE2* podano ogólną liczbę i odsetek chorych, u których odnotowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Dane te zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	62	77%	PR48	82	69	84%	0,91 (0,77; 1,06); NS
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3. stopnia									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	2	2%	PR48	82	0	0%	5,06 (0,46; 56,02); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Uzyskane ryzyko względne świadczy o zbliżonym prawdopodobieństwie wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w grupie chorych przyjmujących telaprewir w porównaniu do grupy kontrolnej, zaburzenia te odnotowano odpowiednio u 77% i 84% chorych w tych grupach. Również ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w 3. stopniu ciężkości było podobne pomiędzy analizowanymi schematami leczenia.

1.5.5.7.1. Nudności

Powyższy punkt końcowy opisywano w próbach *ADVANCE* oraz *PROVE2*. Dane uzyskane z badań zaprezentowano w tabeli zamieszczonej poniżej, pogrubionym drukiem zaznaczając znamienne wyniki.

Tabela 45. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły nudności – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE* i *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Nudności ogółem									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	156	43%	PR48	361	112	31%	1,39 (1,14; 1,68); NNH = 9 (6; 21)

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	39	48%	PR48	82	33	40%	1,20 (0,85; 1,70); NS
Nudności 3. stopnia									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	1	1%	PR48	82	0	0%	3,04 (0,25; 36,73); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *ADVANCE* wykazano, że prawdopodobieństwo wystąpienia nudności jest istotnie statystycznie większe u chorych przyjmujących telaprewir według schematu najbardziej zgodnego z zalecanym T12PR24/48 niż u chorych w grupie kontrolnej, RR = 1,39 (95% CI: 1,14; 1,68), NNH = 9 (95% CI: 6; 21). Próba kliniczna *PROVE2* nie wykazała podobnej zależności, obliczone dla niej ryzyka względne nie były znamienne statystycznie. Ponadto wyniki badania *PROVE2* wskazują na brak znamienych statystycznie różnic w częstości występowania nudności w 3. stopniu ciężkości pomiędzy grupami.

1.5.5.7.2. Biegunka

Dane dotyczące odsetka chorych, u których występowała biegunka zamieszczono w badaniach *ADVANCE* i *PROVE2*. Dostępne informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	102	28%	PR48	361	80	22%	1,27 (0,98; 1,64); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	20	25%	PR48	82	23	28%	0,88 (0,53; 1,46); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W przypadku grupy najbardziej zgodnej z zalecanym schematem leczenia, T12PR24/48, ryzyko względne wystąpienia biegunki wobec grupy kontrolnej wyniosło 1,27 (95% CI: 0,98; 1,64) i nie było znamienne statystycznie. Oszacowane w badaniu *PROVE2* prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki również nie różniło się znamienne pomiędzy grupą telaprewiru a kontrolą bez tego leku.

1.5.5.7.3. Wymioty

Informacje o chorych, u których występowały wymioty, zamieszczono w próbie klinicznej *ADVANCE*. Tabela poniżej zawiera liczbę oraz odsetek pacjentów z tym działaniem niepożądanym.

Tabela 47. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wymioty; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	55	15%	PR48	361	38	11%	1,44 (0,98; 2,12); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia wymiotów było podobne pomiędzy ocenianymi grupami w badaniu ADVANCE. Dla porównania grupy T12PR24/48 z grupą kontrolną, w której stosowano standardową terapię, oszacowane ryzyko względne wyniosło 1,44 (95% CI: 0,98; 2,12) i nie było znamienne statystycznie.

1.5.5.7.4. Żylaki odbytu

Dane dotyczące chorych, u których wystąpiły żylaki odbytu zamieszczono w badaniu ADVANCE. Poniższa tabela zawiera liczbę i odsetek chorych, u których odnotowano to działanie niepożądane.

Tabela 48. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły żylaki odbytu; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	43	12%	PR48	361	13	4%	3,29 (1,82; 5,97); NNH = 13 (9; 23)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Prawdopodobieństwo wystąpienia żylaków odbytu u chorych poddanych terapii telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną było znamienne większe niż u chorych leczonych standardową terapią, RR = 3,29 (95% CI: 1,82; 5,97), NNH = 13 (95% CI: 9; 23).

1.5.5.7.5. Dyskomfort w okolicy odbytu

Informacje na temat powyższego działania niepożądanego przedstawia badanie ADVANCE. W tabeli poniżej zaprezentowano dane liczbowe odnośnie zanotowanych przypadków dyskomfortu w okolicy odbytu.

Tabela 49. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił dyskomfort w okolicy odbytu; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	46	13%	PR48	361	13	4%	3,52 (1,96; 6,36); NNH = 12 (8; 20)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dyskomfort w okolicy odbytu odnotowano u 13% i 4% chorych odpowiednio z grup T12PR24/48 i PR48. Uzyskane wyniki wskazują, iż leczenie telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną istotnie bardziej zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia powyższego działania niepożądanego niż standardowa terapia, RR = 3,52 (95% CI: 1,96; 6,36). Lecząc 12 chorych z HCV-1 telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią według schematu T12PR24/48 ryzykujemy wystąpienie dyskomfortu w okolicy odbytu u jednego pacjenta więcej, niż gdyby podawać im w tym czasie standardową terapię, NNH = 12 (95% CI: 8; 20).

1.5.5.8. Zaburzenia układu nerwowego

Informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu nerwowego ogółem i 3. stopnia przedstawiono w badaniu PROVE2. Dane te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 50. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia układu nerwowego – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zaburzenia układu nerwowego ogółem									
PROVE2	T12PR24	81	48	59%	PR48	82	45	55%	1,08 (0,83; 1,42); NS
Zaburzenia układu nerwowego 3. stopnia									
PROVE2	T12PR24	81	1	1%	PR48	82	1	1%	1,01 (0,11; 9,60); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Nie odnotowano istotnej różnicy między grupami pod względem odsetka chorych, u których wystąpiło analizowane działanie niepożądane. Również zaburzenia układu nerwowego w 3. stopniu ciężkości występowały z podobną częstością w obu grupach.

1.5.5.8.1. Ból głowy

Ból głowy to jedno z działań niepożądanych, które wystąpiły w badaniach ADVANCE oraz PROVE2. Tabela poniżej prezentuje dane dotyczące liczby i odsetka chorych, u których zaobserwowano ból głowy.

Tabela 51. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	148	41%	PR48	361	142	39%	1,04 (0,87; 1,24); NS

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE2	T12PR24	81	36	44%	PR48	82	37	45%	0,98 (0,70; 1,39); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W grupie chorych otrzymujących najbardziej zgodny z zalecanym schemat leczenia (T12PR24/48, badanie *ADVANCE*), ryzyko względne wystąpienia bólu głowy wobec grupy kontrolnej wyniosło 1,04 (95% CI: 0,87; 1,24), co nie było statystycznie znamionym wynikiem. Podobnie w drugim badaniu (*PROVE2*) nie wykazano znamionych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

1.5.5.8.2. Zawroty głowy

Informacje na temat zawrotów głowy przedstawia jedynie badanie *ADVANCE*. W tabeli poniżej zaprezentowano dane liczbowe odnośnie zaobserwowanych przypadków powyższego działania niepożądanego.

Tabela 52. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *ADVANCE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	57	16%	PR48	361	49	14%	1,16 (0,81; 1,64); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek pacjentów w analizowanych grupach, u których wystąpiły zawroty głowy był do siebie zbliżony – 16% vs 14%, telaprewir vs kontrola. Obliczone ryzyko względne pomiędzy tymi grupami nie było istotne statystycznie, RR = 1,16 (95% CI: 0,81; 1,64).

1.5.5.9. Zaburzenia układu krwiotwórczego lub limfotwórczego

Zbiorcze wyniki dla chorych, u których wystąpiły zaburzenia układu krwionośnego lub limfatycznego przedstawiono w badaniu *PROVE2*. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 53. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu krwionośnego lub limfatycznego; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zaburzenia układu krwionośnego lub limfatycznego ogółem									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	25	31%	PR48	82	26	32%	0,97 (0,62; 1,53); NS

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zaburzenia układu krwionośnego lub limfatycznego 3. stopnia									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	3	4%	PR48	82	7	9%	0,43 (0,13; 1,48); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia zaburzeń układu krwionośnego lub limfatycznego dla porównania grupy z telaprewirem wobec kontroli bez tego leku nie osiągnęło progu znamienności statystycznej, co świadczy o zbliżonym prawdopodobieństwie wystąpienia powyższych zaburzeń w analizowanych grupach. Podobny wynik uzyskano w porównaniu grup pod względem częstości występowania analizowanych zaburzeń w 3. stopniu ciężkości.

1.5.5.9.1. Niedokrwistość

Dane dotyczące powyższego działania niepożądanego odnaleziono w badaniach *ADVANCE* oraz *PROVE2*. Dodatkowo w obu próbach przedstawiono dane dotyczące ciężkiej niedokrwistości (≥ 3 . stopnia). W badaniu *ADVANCE* przedstawiono informacje o chorych ze stężeniem hemoglobiny poniżej 8,5 g/dl – grupę tę uznano jako chorych z ciężką niedokrwistością, gdyż obejmowała ona swoim zakresem chorych z niedokrwistością w 3. stopniu ciężkości, zwykle definiowaną jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny $< 8,0$ g/dl. Założenie to może stanowić pewne ograniczenie, choć mało prawdopodobne by w grupie chorych ze stężeniem $< 8,5$ g/dl większość wyników mieściła się w zakresie 8,0-8,5 g/dl. W próbie *PROVE2* zaznaczono, że niedokrwistość 4. stopnia wystąpiła tylko u jednego chorego, lecz nie zaznaczono w jakiej znajdował się grupie

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano niedokrwistość – ogółem i ciężką. Pogrubioną czcionką zostały zaznaczone istotne wyniki.

Tabela 54. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Niedokrwistość ogółem									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	135	37%	PR48	361	70	19%	1,92 (1,50; 2,46); NNH = 6 (5; 9)
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	22	27%	PR48	82	14	17%	1,59 (0,89; 2,88); NS
Ciężka niedokrwistość									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	33	9%	PR48	361	7	2%	4,69 (2,15; 10,28) NNH = 14 (10; 25)

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE2	T12PR24	81	3	4%	PR48	82	2	2%	1,52 (0,31; 7,46); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Niedokrwistość ogółem

W badaniu *ADVANCE* ryzyko wystąpienia niedokrwistości okazało się istotnie większe w grupie T12PR24/48 w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 1,92 (95% CI: 1,50; 2,46). Lecząc 6 chorych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią wg schematu przyjętego w grupie T12PR24/48 ryzykujemy wystąpienie niedokrwistości u jednego dodatkowego chorego, niż podczas podawania w tym czasie standardowej terapii, NNH = 6 (95% CI: 5; 9). W badaniu tym również ciężką niedokrwistość obserwowano znamienne częściej u pacjentów leczonych telaprewirem niż u chorych otrzymujących terapię standardową bez tego leku, RR = 4,69 (95% CI: 2,15; 10,28), NNH = 14 (95% CI: 10; 25). Z kolei w próbie *PROVE2* zarówno w ocenie niedokrwistości ogółem, jak i niedokrwistości 3. stopnia, nie wykazano znamienych różnic między telaprewirem stosowanym według schematu T12PR24 a schematem kontrolnym.

W przypadku zmian stężenia hemoglobiny w trakcie leczenia w próbie *ADVANCE* odnotowano większą redukcję wartości tego parametru w grupie z telaprewirem (T12PR24/48) w porównaniu z grupą kontrolną; różnica zmian między grupami była największa (1,4 g/dl) w 12. tygodniu terapii. Natomiast w próbie *PROVE2* wiadomo jedynie, że podczas pierwszych 12 tygodni mediana redukcji stężenia hemoglobiny była równa 3,0 g/dl w grupie PR48 oraz 3,6 g/dl w grupie T12PR24.

Ponadto autorzy badania *ADVANCE* podali dane dotyczące chorych, u których konieczna było przetoczenie krwi z powodu niedokrwistości – podczas leczenia zabieg ten wykonano u 4,7% chorych z grupy T12PR24/48 i u 1,7% w grupie PR48. Różnica pomiędzy grupami była znamienna, RR = 2,82 (95% CI: 1,16; 6,87), NNT = 34 (95% CI: 17; 199).

Tabela 55. Liczba i odsetek chorych, u których konieczne było przetoczenie krwi; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *ADVANCE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	17	4,7%*	PR48	361	6	1,7%	2,82 (1,16; 6,87); NNT = 34 (17; 199)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1.5.5.9.2. Neutropenia

Powyższe działanie niepożądane odnotowano u chorych z badania *ADVANCE*. W poniższej tabeli zamieszczono dane w postaci liczby i odsetka chorych, u których wystąpiła neutropenia.

Tabela 56. Liczba i odsetek chorych z neutropenią; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	51	14%	PR48	361	68	19%	0,75 (0,54; 1,04); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii w analizowanych grupach z badania *ADVANCE* było zbliżone. W grupie najbardziej zgodnym z zalecanym schematem stosowania telaprewiru (T12PR24/48) odsetek pacjentów z tym działaniem niepożądanym wyniósł 14%, w grupie kontrolnej był równy 19%.

1.5.5.10. Zaburzenia psychiatryczne

Dane dotyczące chorych, u których wystąpiły działania niepożądane w postaci zaburzeń psychiatrycznych zamieszczono w badaniu *PROVE2*.

Tabela 57. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami psychiatrycznymi – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zaburzenia psychiatryczne									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	44	54%	PR48	82	49	60%	0,91 (0,69; 1,19); NS
Zaburzenia psychiatryczne 3. stopnia									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	0	0%	PR48	82	1	1%	0,34 (0,03; 4,05); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych nie różniło się pomiędzy grupami badania *PROVE2*. Również częstość występowania tych działań niepożądanych w 3. stopniu ciężkość nie różniła się pomiędzy terapią z udziałem telaprewiru a standardowym leczeniem.

1.5.5.10.1. Bezsenność

W badaniach *ADVANCE* oraz *PROVE2* przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych, u których odnotowano bezsenność – informacje na ten temat umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła bezsenność – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Bezszenność ogółem									
ADVANCE	T12PR24/48	363	117	32%	PR48	361	111	31%	1,05 (0,85; 1,30); NS
PROVE2	T12PR24	81	23	28%	PR48	82	32	39%	0,73 (0,47; 1,12); NS
Bezszenność 3. stopnia									
PROVE2	T12PR24	81	0	0%	PR48	82	0	0%	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W obu badaniach odsetek chorych z bezsennością w grupach przyjmujących telaprewir był podobny do tego z odpowiednich grup kontrolnych. Obliczone ryzyko względne dla porównania grup telaprewiru z kontrolnymi nie było istotne statystycznie, w tym dla grupy najbardziej zgodnej z zalecanym schematem leczenia (T12PR24/48 w badaniu ADVANCE), RR = 1,05 (95%: 0,85; 1,30). Ponadto wiadomo, że u żadnego chorego w analizowanych grupach nie wystąpiła bezsenność 3. stopnia ciężkości.

1.5.5.10.2. Depresja

W opisywanych próbach klinicznych (ADVANCE, PROVE2) przedstawiono dane pochodzące od pacjentów, u których wystąpiła depresja. Informacje dotyczące tych chorych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła depresja; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Depresja ogółem									
ADVANCE	T12PR24/48	363	66	18%	PR48	361	79	22%	0,83 (0,62; 1,11); NS
PROVE2	T12PR24	81	16	20%	PR48	82	19	23%	0,85 (0,47; 1,52); NS
Depresja 3. stopnia									
PROVE2	T12PR24	81	0	0%	PR48	82	0	0%	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Depresję stwierdzano u 18-23% chorych w poszczególnych badaniach. Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia depresji jest zbliżone w grupach otrzymujących telaprewir jak i w grupach kontrolnych. Dla grupy o najbardziej zgodnym z zalecanym

schemacie leczenia (T12PR24/48 w badaniu *ADVANCE*), ryzyko względne wystąpienia depresji wobec grupy kontrolnej wyniosło 0,83 (95% CI: 0,62; 1,11) i nie było znamienne statystycznie. Ponadto w badaniu *PROVE2* w żadnej z ocenianych grup nie odnotowano depresji 3. stopnia.

1.5.5.10.3. Niepokój

Dane dotyczące występowania niepokoju u chorych zamieszczono w badaniu *ADVANCE*. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, którzy wykazywali niepokój.

Tabela 60. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił niepokój; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	35	10%	PR48	361	44	12%	0,79 (0,52; 1,20); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *ADVANCE* obliczone ryzyko względne pomiędzy grupą telaprewiru (najbardziej zgodną z zalecanym postępowaniem) a grupą kontrolną wyniosło 0,79 (95% CI: 0,52; 1,20) i nie było istotne statystycznie, co świadczy o podobnej częstotliwości występowania niepokoju w przypadku zastosowania obu schematów leczenia.

1.5.5.11. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące chorych z badania *PROVE2*, u których wystąpiły działania niepożądane związane z układem oddechowych, klatką piersiową oraz śródpiersiem. Przedstawiono dane dotyczące ogółem tych działań, jak i przypadków 3. stopnia ciężkości.

Tabela 61. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	39	48%	PR48	82	39	48%	1,01 (0,73; 1,40); NS
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia 3. stopnia									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	3	4%	PR48	82	0	0%	7,09 (0,68; 75,31); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia dla grup z badania *PROVE2* nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej, co wskazuje na brak znaczących różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia powyższych działań niepożądanych pomiędzy terapią opartą na telaprewirze a leczeniem kontrolnym bez tego leku. Również ryzyko wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia 3. stopniu nie różniło się znacząco pomiędzy grupami.

1.5.5.11.1. Kaszel

Powyższe działanie niepożądane odnotowano w badaniach *ADVANCE* i *PROVE2*. Informacje o liczbie i odsetku chorych, u których wystąpił kaszel w trakcie leczenia, zamieszczono w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką zaznaczono istotne wyniki.

Tabela 62. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił kaszel; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	61	17%	PR48	361	86	24%	0,71 (0,53; 0,94); NNT = 15 (8; 87)
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	15	19%	PR48	82	21	26%	0,72 (0,40; 1,29); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Uzyskane wyniki świadczą o braku znamiennych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia kaszlu w grupie z telaprewirem w porównaniu do grupy kontrolnej badania *PROVE2*. Istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia kaszlu wobec kontroli wykazano w grupie T12PR24/48 (badanie *ADVANCE*), RR = 0,71 (95% CI: 0,53; 0,94). Lecząc telaprewirem, peg-IFN i rybawiryną 15 chorych zakażonych HCV-1 według schematu T12PR24/48, unikniemy jednego więcej przypadku kaszlu, niż gdyby chorym podawać standardową terapię, NNT = 15 (95% CI: 8; 87).

1.5.5.11.2. Dusznosc

Ocenę powyższego działania niepożądanego przedstawiono w badaniach *ADVANCE* oraz *PROVE2*. Tabela poniżej zawiera dane na temat duszności, w postaci liczby oraz odsetka pacjentów, u których ją odnotowano.

Tabela 63. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły duszności – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
Duszności ogółem									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	47	13%	PR48	361	50	14%	0,93 (0,65; 1,35); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	18	22%	PR48	82	13	16%	1,40 (0,75; 2,65); NS
Duszności 3. stopnia									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	1	1%	PR48	82	0	0%	3,04 (0,25; 36,73); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W żadnym z badań obliczone ryzyka względne pomiędzy poszczególnymi grupami otrzymującymi telaprewir a grupami kontrolnymi nie wykazały znamiennej różnicy w częstości występowania duszności. Wynik obliczeń tego ryzyka dla porównania grupy T12PR24/48 badania *ADVANCE* (schemat najbardziej zgodny z zalecanym) wyniósł 0,93 (95% CI: 0,65; 1,35). Ponadto w badaniu *PROVE2* nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia duszności 3. stopnia.

1.5.5.12. Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej

Liczbę i odsetek chorych z zaburzeniami układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej zamieszczono w poniższej tabeli. Dane pochodzą z badania *PROVE2*. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 64. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *PROVE2*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowej i tkanki łącznej ogółem									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	27	33%	PR48	82	44	54%	0,62 (0,43; 0,89); NNT = 5 (3; 20)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowej i tkanki łącznej 3. stopnia									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	0	0%	PR48	82	1	1%	0,34 (0,03; 4,05); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko względne obliczone dla porównania grupy T12PR24 z PR48 wyniosło 0,62 (95% CI: 0,43; 0,89) i było znamienne statystycznie. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 3; 20) – lecząc więc pięciu chorych zakażonych HCV-1 telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią wg schematu T12PR24, unikniemy wystąpienia zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego lub tkanki łącznej

u jednego chorego więcej, niż gdyby podawać im standardową terapię przez 48 tygodni. W ocenie tych działań niepożądanych 3. stopnia nie odnotowano znamiennej różnicy między grupami.

1.5.5.12.1. Ból mięśni

Powyższy punkt końcowy uwzględniono w ocenie bezpieczeństwa prób *ADVANCE* i *PROVE2*. Dane uzyskane z tych badań zaprezentowano w tabeli poniżej. Znamienne wyniki zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 65. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból mięśni; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE* i *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	54	15%	PR48	361	77	21%	0,70 (0,51; 0,95); NNT = 16 (9; 118)
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	11	14%	PR48	82	17	21%	0,66 (0,33; 1,29); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W obu analizowanych badaniach odsetek chorych z bólem mięśni był mniejszy w grupach z telaprewirem niż w ich grupach kontrolnych, ale istotne statystycznie wyniki uzyskano dla porównania T12PR24/48 vs PR48 (*ADVANCE*), RR = 0,70 (95% CI: 0,51; 0,95), NNT = 16 (95% CI: 9; 118).

1.5.5.12.2. Ból stawów

Ból stawów był działaniem niepożądanym obserwowanym w badaniach *ADVANCE* i *PROVE2*. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, którzy doświadczyli bólu stawów umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE* i *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Ból stawów ogółem									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	49	13%	PR48	361	68	19%	0,72 (0,51; 1,00); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	8	10%	PR48	82	14	17%	0,58 (0,26; 1,27); NS
Ból stawów 3. stopnia									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	0	0%	PR48	82	1	1%	0,34 (0,03; 4,05); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia bólu stawów u chorych z HCV-1 było zbliżone w grupach z telaprewirem i w grupach kontrolnych. Dla żadnego porównania obliczone ryzyko względne nie uzyskało poziomu znaczącości statystycznej. Dla porównania grupy o najbardziej zalecanym schemacie leczenia, T12PR24/48 (badanie *ADVANCE*), ryzyko względne wystąpienia bólu stawów wobec kontroli wyniosło 0,72 (95% CI: 0,51; 1,00). Również odsetki chorych, u których odnotowano ból stawów w 3. stopniu ciężkości nie różniły się znacząco między ocenianymi schematami leczenia.

1.5.5.12.3. Ból pleców

Dane dotyczące bólu pleców odnaleziono w badaniu *ADVANCE*. Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego.

Tabela 67. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból pleców; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *ADVANCE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	28	8%	PR48	361	43	12%	0,65 (0,41; 1,01); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych z bólem pleców był mniejszy w grupie z telaprewirem niż w grupie kontrolnej, jednak nie odnotowano znaczących statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: 0,65 (95% CI: 0,41; 1,01).

1.5.5.13. Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe

Informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, którzy doświadczyli zaburzeń metabolicznych i żywieniowych w badaniu *PROVE2* zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 68. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami metabolicznymi i żywieniowymi; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	10	12%	PR48	82	20	24%	0,51 (0,25; 0,99); NNT = 9 (5; 884)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń metabolicznych i żywieniowych było znacząco mniejsze w grupie T12PR24 niż w grupie PR48, RR = 0,51 (95% CI: 0,25; 0,99). Lecząc 9 chorych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią wg schematu T12PR24 unikniemy wystąpienia zaburzeń metabolicznych i żywieniowych u jednego chorego więcej niż w przypadku leczenia standardową terapią, NNT = 9 (95% CI: 5; 884).

1.5.5.13.1. Zmniejszenie łąknienia

Informację na temat zmniejszenia łąknienia u chorych podano w badaniach *ADVANCE* oraz *PROVE2*. Liczbę i odsetek chorych z powyższym działaniem niepożądanym zawarto w tabeli poniżej, pogrubionym drukiem wyróżniając statystycznie znamienne wyniki.

Tabela 69. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmniejszone łąknienie; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE* i *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	53	15%	PR48	361	39	11%	1,35 (0,92; 1,99); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	5	6%	PR48	82	16	20%	0,32 (0,12; 0,79); NNT = 8 (5; 31)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *ADVANCE* prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia łąknienia nie różniło się znamienne pomiędzy grupami. Natomiast w próbie *PROVE2* uzyskano znamienne statystycznie wynik ryzyka względnego dla porównania grup T12PR24 vs PR48 – ryzyko wystąpienia zmniejszenia łąknienia było o 68% mniejsze w grupie z telaprewirem w porównaniu z grupą kontrolną, RR = 0,32 (95% CI: 0,12; 0,79). Wskaźnik NNT wyniósł 8 (95% CI: 5; 31) co oznacza, że lecząc 8 chorych telaprewirem, peg-IFN i rybawiryną wg schematu T12PR24 można uniknąć wystąpienia zmniejszenia łąknienia u jednego chorego więcej niż w przypadku terapii standardowej.

1.5.5.14. Zakażenia

Zakażenia to działania niepożądane, które odnotowano u pacjentów uczestniczących w badaniu *ADVANCE*. Dane dotyczące liczby i odsetka chorych z powyższym działaniem niepożądanym przedstawiono w poniższej tabeli, pogrubionym drukiem wyróżniając istotne wyniki.

Tabela 70. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *ADVANCE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	103	28%	PR48	361	136	38%	0,75 (0,61; 0,93); NNT = 11 (7; 41)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczone ryzyko względne dla porównania grupy T12PR24/48 z grupą kontrolną wyniosło 0,75 (95% CI: 0,61; 0,93), co wskazuje na mniejsze o 25% prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia u chorych otrzymujących telaprewir. Wskaźnik NNT wyniósł 11 (95% CI: 7; 41), zatem lecząc 11 chorych

telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią wg schematu T12PR24/48 możemy uniknąć zakażenia u jednego dodatkowego pacjenta niż w przypadku leczenia standardowego.

1.5.5.15. Choroby oczu

Dane dotyczące powyższego działania niepożądanego przedstawiono w badaniu *ADVANCE*. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których raportowano choroby oczu. Istotne wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 71. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły choroby oczu; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	88	24%	PR48	361	65	18%	1,35 (1,01; 1,79); NNH = 17 (9; 349)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Prawdopodobieństwo wystąpienia choroby oczu było znamienne większe w grupie T12PR24/48 niż w PR48, RR = 1,35 (95% CI: 1,01; 1,79). Wskaźnik NNH = 17 (95% CI:9; 349) oznacza, że lecząc 17 chorych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią wg schematu T12PR24/48 ryzykujemy wystąpienie choroby oczu u jednego pacjenta więcej, niż lecząc go terapią zastosowaną w grupie kontrolnej.

1.5.5.16. Konieczność badania lekarskiego

Informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, u których potrzebne były badania lekarskie w badaniu *ADVANCE* zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 72. Liczba i odsetek chorych, u których potrzebne były badania lekarskie; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	60	17%	PR48	361	63	17%	0,95 (0,69; 1,31); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych, którzy wymagali dodatkowego badania lekarskiego, był taki sam w grupach z telaprewirem i kontrolnej (17%). Obliczone ryzyko względne pomiędzy tymi grupami nie było statystycznie znamienne, RR = 0,95 (95% CI: 0,69; 1,31).

1.5.5.17. Zgony

Szczegółowe informacje na temat zgonów przedstawiono tylko w badaniu *ADVANCE*. W próbie *PROVE2* nie przedstawiono żadnych danych na ten temat. Dane dotyczące częstości występowania zgonów zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 73. Liczba i odsetek zgonów; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *ADVANCE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	2	0,6%*	PR48	361	1	0,3%*	1,99 (0,26; 15,14); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *ADVANCE* w grupie PR48 jeden pacjent popełnił samobójstwo w trakcie leczenia, w grupie T12PR24/48 odnotowano 2 zgony, jeden w wyniku samobójstwa, a drugi z powodu zakażenia HCV i choroby wątroby. Obliczone ryzyko względne pomiędzy grupą z telaprewirem a kontrolą nie wskazywało, aby prawdopodobieństwo zgonu zależało od przyjętej terapii (wyniki nie były istotne statystycznie). Ryzyko wystąpienia zgonu w grupie T12PR24/48 (o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania) wobec kontroli wyniosło 1,99 (95% CI: 0,26; 15,14).

1.6. Telaprewir + PR vs PR ([REDACTED])

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do analizy efektywności klinicznej telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną w populacji chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C wywołanym genotypem 1 wirusa HCV, którzy byli wcześniej leczeni terapią standardową, włączono dwie próby kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, umożliwiające ocenę w docelowych populacjach chorych: *PROVE3* (opisaną w publikacji *McHutchison 2010*, II faza) i *REALIZE* (opisaną w publikacji *Zeuzem 2011*, III faza). Ponadto włączono doniesienie konferencyjne *McHutchison 2009a* prezentujące dodatkowe wyniki do badania *PROVE3*.

U chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii populację docelową stanowią pacjenci nie kwalifikujący się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego, [REDACTED]. W odnalezionych badaniach włączano chorych bez względu na stopnie zwłóknienia wątroby, ale wyniki SVR przedstawiono w podgrupach wyróżnionych na tej podstawie.

Zgodnie z zaleceniami *ChPL Incivo 2014* chorzy z nawrotem wiremii po wcześniejszej terapii powinni otrzymywać telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną (PR) w schemacie zależnym od odpowiedzi (RGT, z ang. *Response Guided Therapy*) – T12PR24/48: przez pierwsze 12 tygodni stosować telaprewir + peg-IFN α + rybawiryna, a następnie kontynuować terapię dwulekową PR przez 12 tygodni (jeśli w 4. i 12. tygodniu terapii stężenie RNA HCV było niewykrywalne) lub 36 tygodni (jeśli stężenie wirusa w 4. lub 12. tygodniu było wykrywalne), a więc cały cykl terapii trwa 24 (T12PR24) lub 48 tygodni (T12PR48). Chorzy z marskością wątroby powinni otrzymywać 48 tygodni terapii (T12PR48).

Z kolei chorzy z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie powinni otrzymywać telaprewir w 48-tygodniowym schemacie: przez pierwsze 12 tygodni stosować telaprewir + peg-IFN α + rybawiryna, a następnie kontynuować terapię dwulekową PR przez 36 tygodni (T12PR48).

W obu badaniach (*PROVE3* i *REALIZE*) obecne było po kilka grup z różnymi schematami terapii (patrz Wykres 3); ponieważ badania prowadzono przed ustaleniem poprawnego schematu dawkowania leku, nie wszystkie schematy terapii odpowiadają aktualnie zalecanemu postępowaniu. Dla całej populacji ogólnej chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii w obu przedstawionych badaniach nie można wyróżnić zgodnego z zalecanym schematu leczenia, ponieważ *ChPL Incivo 2014* wskazuje inne schematy terapii dla pacjentów z nawrotem po wcześniejszej terapii, oraz dla chorych z wcześniejszą częściową odpowiedzią na leczenie lub jej brakiem, a także dla chorych z obecną marskością

wątroby. W związku z tym, rozpatrywano zgodność poszczególnych schematów terapii w tych podgrupach.

W tabeli poniżej (Tabela 74) przedstawiono porównanie schematów leczenia w analizowanych badaniach najbardziej zgodnych ze schematem postępowania zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Incivo.

Tabela 74. Porównanie schematów leczenia stosowanych w analizowanych badaniach, z postępowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego Incivo.

Źródło zaleceń	Chorzy	Zalecany schemat leczenia	
ChPL Incivo 2014	→ z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu	<p>Schemat RGT: T12PR24/48: długość terapii zależna od odpowiedzi 12 tygodni terapii telaprewirem, peg-IFN α i rybawiryną, a następnie</p> <ul style="list-style-type: none"> – T12PR24: u chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 4. i 12. tygodniu podawanie peg-IFN α i rybawiryny do 24. tygodnia – T12PR48: u chorych z wykrywalnym z RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu podawanie peg-IFN α i rybawiryny do 48. Tygodnia 	
	→ z częściową odpowiedzią, → z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub → z marskością wątroby	<p>T12PR48: 12 tygodni terapii telaprewirem, peg-IFN α i rybawiryną, a następnie kontynuacja peg-IFN α i rybawiryny do 48. Tygodnia</p>	
Badanie	Grupa	Schemat leczenia zastosowany w grupie	Zgodność z zalecanym schematem leczenia
PROVE3	T12PR24	12 tygodni telaprewiru oraz 24 tygodnie peg-IFN i rybawiryny	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schemat byłby zgodny z ChPL, ale tylko w podgrupie chorych z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii, u których w trakcie aktualnego leczenia RNA HCV jest niewykrywalne w 4. i 12. tygodniu; autorzy badania nie przedstawili wyników w takiej podgrupie
REALIZE	T12PR48	12 tygodni telaprewiru oraz 48 tygodnie peg-IFN i rybawiryny	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schemat byłby zgodny z ChPL, ale tylko w podgrupie chorych z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii, u których w trakcie aktualnego leczenia RNA HCV jest wykrywalne w 4. lub 12. tygodniu; autorzy badania nie przedstawili wyników w takiej podgrupie ▪ taki schemat byłby zgodny z ChPL również u chorych z marskością wątroby; autorzy badania przedstawili wyniki w takiej podgrupie ▪ taki schemat byłby również zgodny z ChPL u chorych z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie; autorzy badania przedstawili wyniki w takich podgrupach

W przypadku pacjentów z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii, nie da się wyróżnić jednej, najbardziej zgodnej z ChPL grupy – w obu badaniach część chorych otrzymywała zalecane leczenie, a część nie: w przypadku grupy T12PR24 z badania *PROVE3*, niektórzy chorzy otrzymywali leczenie przez zbyt krótki okres, natomiast część pacjentów z grupy T12PR48 z badania *REALIZE* była leczona za długo. W związku z tym, powyższe grupy należy traktować równorzędnie w tej subpopulacji.

Z kolei u pacjentów z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie można wyróżnić jeden całkowicie zgodny z ChPL schemat terapii – w grupie T12PR48 z badania *REALIZE*. Autorzy przedstawili wyniki SVR w obrębie takiej podgrupy.

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

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

1.6.1. Opis metodyki włączonych badań

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

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

Głównym punktem końcowym obu badań była analiza skuteczności terapii oceniana na podstawie odsetka pacjentów, u których wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *Sustained Viro-*

logic Response). Została ona zdefiniowana jako niewykrywalne stężenie RNA HCV w osoczu po upływie 24 tygodni od momentu przyjęcia ostatniej dawki leków zastosowanych w badaniu (SVR24).

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

Obydwa badania miały na celu wykazanie wyższości (hipoteza *superiority*) leczenia schematami zawierającymi telaprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylovanym interferonem w częstotliwości występowania SVR24. Charakterystykę badań *PROVE3* i *REALIZE* przedstawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 75. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności porównania telaprewiru vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.*

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>PROVE3</i> (McHutchison 2010)	wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/5 (R2; B2; W1)	24 lub 48 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji [^]	tak	115 vs 114 ¹	Analiza skuteczności, bezpieczeństwa: ITT	53 ośrodki (USA, Kanada, Holandia, Niemcy)	Vertex Pharmaceuticals
<i>REALIZE</i> (Zeuzem 2011)	wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/5 (R2; B2; W1)	48 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji	tak	266 vs 132 ²	Analiza skuteczności, bezpieczeństwa: ITT	wieloośrodkowe (17 krajów)	Tibotec i Vertex Pharmaceuticals

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

¹ T12PR24 vs PR48; dodatkowo w badaniu obecne grupy T24PR48 (N = 113) i T24P24 (N = 111), które ze względu na nieodpowiedni schemat podawania telaprewiru (podawany 24 tygodnie zamiast 12 tyg.) nie były opisywane w raporcie;

² T12PR48 vs PR48; dodatkowo w badaniu obecna grupa liPbo4T12PR48 (N = 264), która ze względu na nieodpowiedni schemat podawania telaprewiru (zastosowanie 4-tygodniowego okresu wprowadzającego terapii dwulekowej, przed rozpoczęciem stosowania telaprewiru) nie była opisywana w raporcie.

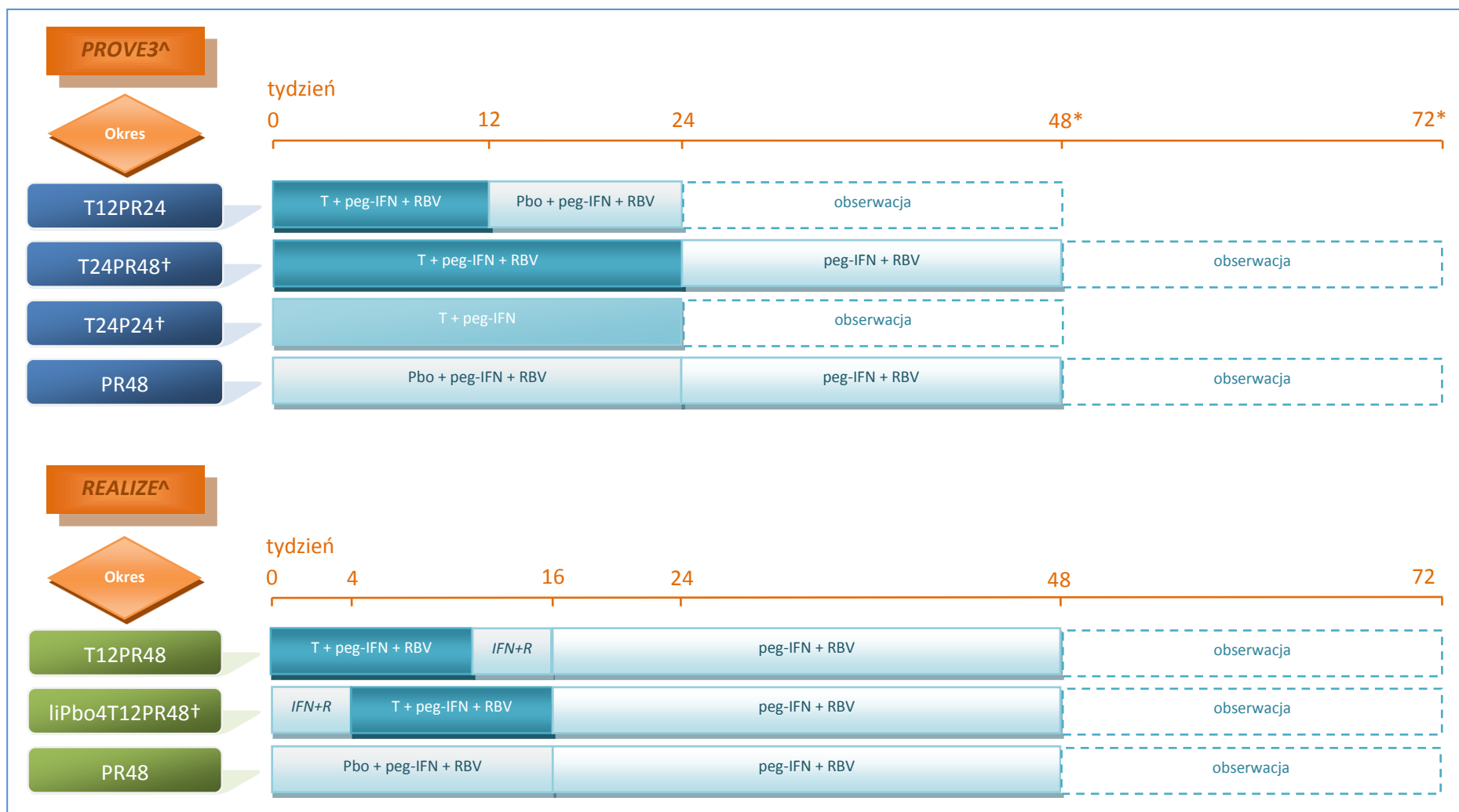
Próba kliniczna *PROVE3* była badaniem z randomizacją, w wyniku której pacjenci przypisywani byli do trzech grup terapeutycznych (T12PR24 – chorzy otrzymywali telaprewir, peg-IFN α -2a i rybawirynę [RBV] przez 12 tygodni, a następnie placebo, peg-IFN α -2a i rybawirynę przez 12 tygodni; T24PR48 – pacjenci byli leczeni terapią skojarzoną telaprewiru, peg-IFN α -2a i rybawiryny przez 24 tygodnie oraz peg-IFN α -2a i rybawiryną przez kolejne 24 tygodnie; T24P24 – chorzy otrzymujący telaprewir i peg-IFN α -2a przez 24 tygodnie) oraz do grupy kontrolnej (PR48 – pacjenci przyjmujący placebo, peg-IFN

α -2a i rybawiryne przez 24 tygodnie, a następnie peg-IFN α -2a i rybawiryne przez 24 tygodnie) w stosunku 1:1:1:1. Czynniki stratyfikacyjnymi były rasa (czarna vs inna niż czarna) oraz odpowiedź wirusologiczna na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryne (osiągnięty lub nieosiągnięty niewykrywalny poziom RNA HCV). W badaniu zastosowano częściowo podwójne zaślepienie – nie wprowadzono go w grupie bez rybawiryny (T24P24), z kolei w pozostałych grupach zaślepienie dotyczyło telaprewiru i utrzymywano je przez pierwsze 24 tygodnie badania.

Również w badaniu *REALIZE* przeprowadzono losowy podział chorych, z tym, że wyróżniono 3 następujące grupy: T12PR48 – telaprewir, peg-IFN α -2a i rybawiryne przez 12 tygodni, następnie 4 tygodnie placebo z peg-IFN α -2a i rybawiryne oraz kolejne 32 tygodnie peg-IFN α -2a i rybawiryne; liPbo4T12PR48 – 4 pierwsze tygodnie placebo z peg-IFN α -2a i rybawiryne, następnie 12 tygodni terapii telaprewirem, peg-IFN α -2a i rybawiryne oraz kolejne 32 tygodnie peg-IFN α -2a i rybawiryne; oraz grupę kontrolną PR48, w której chorzy otrzymywali placebo, peg-IFN α -2a i rybawiryne przez 16 tygodni, a następnie peg-IFN α -2a i rybawiryne przez kolejne 32 tygodnie. Proces randomizacji wykonano na podstawie centralnej listy randomizacyjnej, utworzonej z uwzględnieniem bloków permutacyjnych, przydział do grup w stosunku 2:2:1, odpowiednio dla grup terapeutycznych i grupy kontrolnej. W procesie randomizacji zastosowano stratyfikację według wyjściowego stężenia RNA HCV ($< 8 \times 10^5$ lub $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml) i rodzaju wcześniejszej odpowiedzi na terapię peg-IFN α i rybawiryne (brak odpowiedzi – redukcja RNA HCV o mniej niż $2 \log_{10}$ [100-krotnie] po 12 tygodniach terapii; częściowa odpowiedź – redukcja RNA HCV 100-krotnie lub więcej po 12 tygodniach terapii, ale zawsze wykrywalne RNA HCV w trakcie leczenia; nawrót wirerii – niewykrywalne RNA HCV na końcu wcześniejszego leczenia, a następnie obecność wirusa HCV po jego zakończeniu – brak uzyskania SVR). Zarówno badacze, pacjenci, jak i sponsorzy, nie byli świadomi przynależności chorych do danej grupy interwencji, aż do 72. tygodnia badania lub do momentu zniesienia zaślepienia z powodów medycznych.

Część grup z opisywanych badań nie była zgodna z zalecanym schematem leczenia (zbyt długi czas podawania telaprewiru w grupach T24PR48 oraz T24P48 badania *PROVE3* [w drugiej grupie dodatkowo nie zastosowano rybawiryny], oraz wprowadzenia okresu wstępnego w grupie liPbo4T12PR48 badania *REALIZE*), nie zostały więc opisane w ramach niniejszego raportu. W dalszych rozdziałach przedstawiono informacje jedynie dla opisywanych grup (T12PR24 z badania *PROVE3* oraz T12PR48 z badania *REALIZE*, oraz grupy kontrolnej). Na poniższym wykresie przedstawiono schematy podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych badań.

Wykres 3. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w badaniach PROVE3 i REALIZE.



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

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

† grupy nie oceniane w raporcie;

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

Oba analizowane badania były próbami klinicznymi bardzo dobrej jakości i uzyskały maksymalną ocenę w skali Jadad (5 punktów). Badanie *PROVE3* finansowane było przez Vertex Pharmaceuticals, natomiast próba *REALIZE* przez Tibotec i Vertex Pharmaceuticals.

Szczegóły dotyczące oceny jakości obu badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 76. Wynik oceny jakości badań *PROVE3* i *REALIZE* według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>PROVE3</i>	Tak	randomizacja w stosunku 1:1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na rasę (czarna vs inna niż czarna) oraz odpowiedź wirusologiczną na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną (osiągnięty lub nieosiągnięty niewykrywalny poziom RNA HCV)	Podwójne*	Placebo dopasowane do leku	Tak
<i>REALIZE</i>	Tak	listy randomizacji generowane centralnie z wykorzystaniem permutacji blokowej, w stosunku 2:2:1, ze stratyfikacją ze względu na wyjściowe stężenie RNA HCV ($< 8 \times 10^5$ lub $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml) i rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na terapię peg-IFN α i rybawiryną (brak odpowiedzi; częściowa odpowiedź, nawrót wiremii)	Podwójne	Placebo dopasowane do leku	Tak

* brak zaślepienia w grupie T24P24, jednak nie została ona uwzględniona w niniejszej analizie.

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

Tabela 77. Opis utraty chorych w badaniu PROVE3.

Przebieg chorych w badaniu PROVE3	T12PR24	T24PR48 [^]	T24P24 [^]	PR48
Randomizacja: 465				
Chorzy poddani randomizacji	116	117	115	117
Chorzy, którzy otrzymali leczenie	115	113	111	114
Zakończenie leczenia	29 (25,0%*)	58 (49,6%*)	53 (46,1%*)	78 (66,7%*)
• z powodu AEs	11 (9,65%*)	29 (24,8%*)	10 (8,7%*)	5 (4,3%*)
• wystąpienie wirusologicznych kryteriów wykluczenia	17 (14,7%*)	26 (22,2%*)	41 (35,7%*)	67 (57,3%*)
• wycofanie zgody	0 (0%)	1 (0,9%*)	0 (0%)	0 (0%)
• utrata z obserwacji	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,7%*)	1 (0,9%*)
• z innych przyczyn	1 (0,9%*)	2 (1,7%*)	0 (0%)	5 (4,3%*)
Chorzy, którzy ukończyli leczenie	86 (74,1%*)	55 (47,0%*)	58 (50,4%*)	36 (30,8%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] grupy nie oceniane w raporcie.

Tabela 78. Opis utraty chorych w badaniu REALIZE.

Przebieg chorych w badaniu REALIZE	T12PR48	liPbo4T12PR48 [^]	PR48
Skryning: 833 → Randomizacja: 663			
Chorzy poddani randomizacji	266	264	133
Chorzy, którzy otrzymali leczenie	266	264	132
Zakończenie stosowania ≥ 1 leku	100 (37,6%*)	79 (29,9%*)	82 (62,1%*)
• z powodu AEs	42 (15,8%*)	34 (12,9%*)	8 (6,1%*)
• wystąpienie wirusologicznych kryteriów wykluczenia	43 (16,2%*)	35 (13,3%*)	67 (50,8%*)
• z innych przyczyn	15 (5,6%*)	10 (3,8%*)	7 (5,3%*)
▪ zakończenie stosowania telaprewiru/placebo	75 (28,2%*)	52 (19,7%*)	44 (33,3%*)
▪ zakończenie stosowania rybawiryny	79 (29,7%*)	65 (24,6%*)	82 (62,1%*)
▪ zakończenie stosowania peginterferonu	76 (28,6%*)	65 (24,6%*)	82 (62,1%*)
▪ zakończenie stosowania wszystkich 3 leków	51 (19,2%*)	38 (14,4%*)	44 (33,3%*)
Chorzy, którzy ukończyli leczenie	166 (62%)	185 (70%)	50 (38%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] grupa nie oceniana w raporcie.

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

Tabela 79. Kryteria wcześniejszego przerwania leczenia (z ang. *stopping rules*) w badaniach PROVE3 i REALIZE.

Kryterium	PROVE3	REALIZE
1	stwierdzenie przełomu wirusologicznego między 4. a 24. tygodniem leczenia (potwierdzony wzrost stężenia RNA HCV > 1 log ₁₀ [10-krotnie] jednostki w porównaniu z wartością <i>nadir</i> , lub stężenie RNA HCV > 100 IU/ml, u pacjentów, którzy mieli niewykrywalne stężenie RNA HCV w poprzednim pomiarze)	stwierdzenie stężenia RNA HCV > 100 IU/ml w 4. tygodniu po rozpoczęciu terapii → zaprzestanie leczenia telaprewirem; chorzy mogli kontynuować terapię skojarzoną peg-IFN α-2a i rybawiryną
2	brak odpowiedzi w 4. tygodniu terapii (nie stwierdzenie ≥ 10-krotnego spadku stężenia RNA HCV w porównaniu do wartości początkowej u pacjentów z grupy kontrolnej PR48, lub stężenie RNA HCV < 30 IU/ml w grupach telaprewiru)	stwierdzenie stężenia RNA HCV > 100 IU/ml w 6. tygodniu po rozpoczęciu terapii → zaprzestanie leczenia telaprewirem; chorzy mogli kontynuować terapię skojarzoną peg-IFN α-2a i rybawiryną
3	brak odpowiedzi w 12. tygodniu terapii – brak ≥ 100-krotnego spadku stężenia RNA HCV	stwierdzenie stężenia RNA HCV > 100 IU/ml w 8. tygodniu po rozpoczęciu terapii → zaprzestanie leczenia telaprewirem; chorzy mogli kontynuować terapię skojarzoną peg-IFN α-2a i rybawiryną
4	brak odpowiedzi w 24. tygodniu terapii w grupie T24PR48 oraz w grupie kontrolnej PR48 – nie osiągnięcie niewykrywalnego stężenia RNA HCV	stwierdzenie redukcji stężenia RNA HCV < 2 log ₁₀ (100-krotna) w 12. tygodniu w grupie T12PR48 i PR48 (lub w 16. tygodniu w grupie liPbo4T12PR48 [^]), bądź też stwierdzenia wykrywalnego RNA HCV w 24. lub 36. tygodniu leczenia → zaprzestanie podawania wszystkich stosowanych leków

[^] grupa nie oceniana w raporcie.

W badaniu *PROVE3* wszyscy chorzy, którzy spełniali którekolwiek z powyższych kryteriów, byli wyłączeni z badania i uznawani w końcowej analizie za chorych z niepowodzeniem wirusologicznym (ang. *virologic failure*). Podobnie w próbie *REALIZE* pacjenci, którzy ukończyli terapię telaprewirem z powodu spełnienia kryteriów wykluczenia ustalonych w protokole, uznawani byli za chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie. Ponadto w badaniu podano, że leczenie telaprewirem był przerywane także, gdy redukcja lub zaprzestanie leczenia rybawiryną nie skutkowało poprawą obserwowanej niedokrwistości oraz w momencie stwierdzenia postępu lub braku poprawy wysypki 2. stopnia ciężkości lub wystąpienia wysypki w 3. stopniu ciężkości – w przypadku wysypki w publikacji podano, że chorzy mogli kontynuować leczenie peg-IFN α-2a i rybawiryną. Z kolei zaprzestanie leczenia rybawiryną (z lub bez peg-IFN α-2a) następowało w sytuacji braku poprawy wysypki w ciągu 7 dni po zakończeniu podawania telaprewiru.

1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.6.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do obu badań (*PROVE3* i *REALIZE*) kwalifikowano pacjentów obojga płci, z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1, w wieku 18-70 lat, u których nie stwierdzono trwałej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną. W obu próbach podano definicje poszczególnych odpowiedzi na

wcześniejszą terapię, którą mogli wykazywać pacjenci. W badaniu *PROVE3* do badania włączano chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, z nawrotem wirerii lub przełomem wirusologicznym. Z kolei w próbie *REALIZE* chorzy mogli wykazywać brak odpowiedzi, odpowiedź częściową lub nawrót wirerii. Ponadto w próbie *REALIZE* określono, że chorzy musieli otrzymać co najmniej 80% planowanych dawek oraz posiadać udokumentowany przebieg wcześniejszej terapii. W badaniu *PROVE3* kryteria włączenia obejmowały również seroujemne wyniki badań na obecność antygenów powierzchniowego wirusa HBV oraz przeciwciał przeciwko wirusowi HIV typu 1 i 2. Dodatkowo w obu badaniach włączano chorych z prawidłowym stężeniem bilirubiny oraz prawidłową całkowitą liczbą neutrofilów i płytek krwi; w badaniu *REALIZE* określono także dolną granicę stężenia hemoglobiny. W badaniach wymagano również przeprowadzenia biopsji wątroby. W badaniu *REALIZE* podkreślono, że chorzy włączeni do badania musieli charakteryzować się wykrywalnym RNA HCV.

Stwierdzenie współistnienia niewyrównanej choroby wątroby oraz innej choroby wątroby o dużej istotności klinicznej było czynnikiem wykluczającym z uczestnictwa w obu próbach klinicznych. Natomiast występowanie raka wątrobowokomórkowego lub obecność aktywnego nowotworu stanowiło kryterium wykluczające odpowiednio w badaniu *PROVE3* i w próbie *REALIZE*. Zestawienie kryteriów włączenia oraz wykluczenia chorych w obu uwzględnionych badaniach zebrano w tabeli poniżej.

*Tabela 80. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania telaprewiru vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.*

Badanie	Jednostka chorobowa	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>PROVE3</i>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1 	<ul style="list-style-type: none"> brak trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) po wcześniejszym leczeniu peg-IFN α i rybawiryną 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-70 lat ujemny wynik testu na obecność antygeny powierzchniowego wirusa HBV oraz w kierunku przeciwciał przeciwko HIV typu 1 i 2 liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$ liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$ prawidłowe stężenie bilirubiny biopsja wątroby w okresie 3 lat przed rozpoczęciem badania 	<ul style="list-style-type: none"> niewyrównana choroba wątroby, rak wątrobowokomórkowy lub inna, klinicznie istotna choroba wątroby
<i>REALIZE</i>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1 	<ul style="list-style-type: none"> brak trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) na wcześniejsze leczenie peg-IFN α-2a i rybawiryną, pomimo przyjęcia $\geq 80\%$ zaplanowanych dawek leków, z dostępnymi danymi dotyczącymi leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-70 lat wykrywalne stężenie RNA HCV liczba neutrofilów $\geq 1200/\text{mm}^3$ oraz płytek krwi $\geq 90000/\text{mm}^3$ stężenie hemoglobiny $\geq 12 \text{ g/dl}$ (kobiety) lub 	<ul style="list-style-type: none"> niewyrównana choroba wątroby lub inna, klinicznie istotna choroba wątroby choroba nowotworowa w aktywnym stadium

Badanie	Jednostka chorobowa	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
			≥ 13 g/dl (mężczyźni) • biopsja wątroby w ciągu 18 miesięcy przez rozpoczęciem skryningu	

Wszyscy chorzy z uwzględnionych badań charakteryzowali się nawrotem po wcześniejszym leczeniu, lub nie reagowali na wcześniejszą terapię – stwierdzono u nich brak odpowiedzi wirusologicznej, częściową odpowiedź lub przełom wirusologiczny. Definicje poszczególnych kategorii niepowodzenia wcześniejszej terapii w analizowanych badaniach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 81. Zestawienie definicji przyczyn niepowodzenia leczenia w badaniach uwzględnionych w ocenie telaprewiru.

Przyczyna niepowodzenia leczenia	Definicja	
	PROVE3	REALIZE
Brak odpowiedzi wirusologicznej na leczenie	Brak niewykrywalnego stężenia RNA HCV podczas lub na końcu leczenia	Zmniejszenie RNA HCV $< 2 \log_{10}$ po 12 tygodniach terapii
Częściowa odpowiedź na leczenie	–	Zmniejszenie RNA HCV $\geq 2 \log_{10}$ po 12 tygodniach terapii, jednak wykrywalne RNA HCV
Nawrót wiremii	Niewykrywalne stężenie RNA HCV podczas leczenia przez przynajmniej 42 tygodnie, wykrywalne w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia	Niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia, wykrywalne w okresie obserwacji po jego zakończeniu
Przełom wirusologiczny	Niewykrywalne stężenie RNA HCV w okresie leczenia, jednak wykrywalne tuż przed jego zakończeniem	–

W przypadku prób *PROVE3* oraz *REALIZE* zgodnie zdefiniowano nawrót wiremii – jako pojawienie się wykrywalnego stężenia RNA HCV w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia, przy jego braku na końcu leczenia.

Definicję częściowej odpowiedzi na leczenie przedstawiono w badaniu *REALIZE* – zmniejszenie RNA HCV $\geq 2 \log_{10}$ po 12 tygodniach terapii przy jednak wciąż wykrywalnym RNA wirusa w trakcie leczenia. W badaniu tym zdefiniowano również brak odpowiedzi wirusologicznej, określony precyzyjnie jako zmniejszenie stężenia RNA HCV o $< 2 \log_{10}$ po 12 tygodniach terapii. Również w badaniu *PROVE3* wyróżniono podobną grupę, ale jej definicja była dość szeroka – została zdefiniowana jako brak niewykrywalnego stężenia RNA HCV podczas leczenia lub na końcu terapii.

Przełom wirusologiczny, jako wynik wcześniejszego leczenia, wyodrębniono jedynie w próbie *PROVE3* i został zdefiniowany jako uzyskanie niewykrywalnego stężenia RNA HCV w okresie leczenia, które jednak wykryto tuż przed jego zakończeniem.

1.6.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

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

Większą grupę chorych analizowano w badaniu *REALIZE*, gdzie randomizacji i ocenie poddano 662 pacjentów, natomiast w próbie *PROVE3* do analizy włączono 453 chorych. Łącznie badania oceniały 1115 pacjentów, spośród których 869 pacjentów otrzymywało telaprewir w różnych schematach w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i/lub rybawiryną, a 246 chorych stanowiło grupę kontrolną leczoną standardową terapią dwulekową, peg-IFN α -2a i rybawiryną. Ponieważ jednak w niniejszej analizie nie uwzględniono wszystkich grup z telaprewirem, ostatecznie analizowano 229 chorych z badania *PROVE3* (115 vs 114), oraz 398 chorych z badania *REALIZE* (266 vs 132). W tabeli poniżej przedstawiono charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do obu badań.

Tabela 82. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania telaprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Grupa	Liczba chorych (ITT)	Mediana wieku (zakres) w latach	Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia log ₁₀ stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]**	Liczba chorych ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ [IU/ml] (%)**	Podtyp HCV-1, n (%)*	Wcześniejsza odpowiedź wirusologiczna, n (%)	Stadium włóknienia i marskość wątroby, n (%)†
PROVE3	T12PR24	115	51 (22-65)	27 (19-47)	78 (68%)	6,7 (0,5)	106 (92%)	1a: 69 (60%) 1b: 33 (29%) Nz: 13 (11%)	BO: 66 (57%) P: 7 (6%) NW: 42 (37%)	WBM: 26 (23%) WW: 44 (38%) WP: 26 (23%) M: 19 (17%)
	PR48	114	50 (18-65)	28 (17-44)	76 (67%)	6,6 (0,5)	104 (91%)	1a: 71 (62%) 1b: 34 (30%) Nz: 9 (8%)	BO: 68 (60%) P: 5 (4%) NW: 41 (36%)	WBM: 33 (29%) WW: 37 (32%) WP: 31 (27%) M: 13 (11%)
REALIZE	T12PR48	266	51 [^] (23-69)	średnia: 28 (SD: 5,0)	183 (69%)	6,6 (0,03)	238 (89%)	1a: 118 (44%) 1b: 121 (45%) 1c: 0 (0%) Nz: 27 (10%)	BO: 72 (27%) OC: 49 (18%) NW: 145 (55%)	WBM: 51 (19%) WW: 83 (31%) WP: 60 (23%) M: 72 (27%)
	PR48	132	50 [^] (21-69)	średnia: 27 (SD: 4,6)	88 (67%)	6,6 (0,05)	114 (86%)	1a: 59 (45%) 1b: 59 (45%) 1c: 1 (1%) Nz: 13 (10%)	BO: 37 (28%) OC: 27 (20%) NW: 68 (52%)	WBM: 35 (27%) WW: 38 (29%) WP: 29 (22%) M: 30 (23%)

* oznaczono w badaniu PROVE3 za pomocą testu Trugene (Bayer), a w badaniu REALIZE przy użyciu testu Trugene (Siemens) oraz w przypadku jednego pacjenta analizy NS3;

** określone w badaniu PROVE3 za pomocą testu COBAS TaqMan 1.0 (Roche Molecular Systems) o dolnej granicy zakresu pomiaru ilościowego wynoszącej 30 IU/ml oraz o progu wykrywalności wynoszącym 10 IU/ml; z kolei w próbie REALIZE za pomocą COBAS TaqMan 2.0 (Roche) o dolnej granicy zakresu pomiaru ilościowego wynoszącej 25 IU/ml oraz o progu wykrywalności wynoszącym 10 IU/ml;

† w badaniu podano odsetek pacjentów z poszczególnymi stopniami włóknienia wątroby, nasilenie to odpowiada włóknieniu w skali METAVIR w następujący sposób: 0 punktów oznacza brak włóknienia; 1 punkt – włóknienie wrotne bez przęsłowego; 2 punkty – włóknienie wrotne z nielicznym przęsłowym; 3 punkty – włóknienie wrotne z licznym przęsłowym; 4 punkty – marskość wątroby;

Nz – nieznan; BO – brak odpowiedzi; OC – odpowiedź częściowa; P – przełom wirusologiczny; NW – nawrót wiremii;

WBM – brak lub minimalne włóknienie; WW – włóknienie wrotne; WP – włóknienie przęsłowe; M – marskość wątroby.

Pacjenci włączeni do analizowanych prób charakteryzowali się podobnym wiekiem, który wynosił średnio około 51 lat. Zarówno w badaniu *PROVE3*, jak i *REALIZE*, odsetek mężczyzn był wyższy niż odsetek kobiet i kształtował się na poziomie około 68%.

Jedyną kategorią wcześniejszej nieskutecznej terapii, której definicje były podobne w obu badaniach był nawrót wirerii, który występował częściej wśród chorych z badania *REALIZE* niż w populacji pacjentów z próby *PROVE3*, odpowiednio 53% vs 36%. Wśród populacji włączonej do badania *PROVE3*, pozostałe kategorie odpowiedzi na wcześniejsze leczenie występowały z następującą częstością: brak odpowiedzi (zawsze wykrywalne RNA HCV w trakcie leczenia) – 59% i grupa chorych z przełomem wirusologicznym – 5%. Z kolei w próbie *REALIZE* odsetki występowania innych wyróżnionych typów wcześniejszej nieskutecznej terapii kształtowały się następująco: brak odpowiedzi – 27% i odpowiedź częściowa – 19%.

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

Najczęściej występującym genotypem wirusa wśród chorych włączonych do badania *PROVE3* był HCV podtypu 1a – obecny u 61% zakażonych, podczas gdy w próbie *REALIZE* podtyp 1a i 1b obecny był u takiego samego odsetka chorych (około 45%).

Marskość wątroby występowała u 14% i 26% chorych analizowanych w badaniach (odpowiednio w *PROVE3* i *REALIZE*).

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

W obu badaniach (*PROVE3* i *REALIZE*) interwencją stanowił telaprewir w formie tabletek doustnych przyjmowany co 8 godzin w dawce 750 mg (3 razy na dobę) – dodatkowo w badaniu *PROVE3* podano informację, że terapię telaprewirem rozpoczynano od podania dawki początkowej wynoszącej 1125 mg. Lek stosowano w skojarzeniu z peg-IFN α -2a, podawanym w jednorazowej dawce tygodniowej 180 μ g, w postaci iniekcji podskórnej i rybawiryną podawaną dwa razy na dobę w całkowitej dawce dziennej wynoszącej 1000 mg lub 1200 mg (na podstawie badania *PROVE3* odpowiednio dla chorych z masą ciała < 75 kg i dla pacjentów z masą ciała \geq 75 kg).

Uczestnicy badania *PROVE3* zostali przypisani między innymi do grupy terapeutycznej T12PR24 oraz do grupy kontrolnej PR48 (w pozostałych wyróżnionych grupach pacjenci otrzymywali telaprewir

w schemacie niezgodnym z zalecanym i nie zostały opisane). W grupie T12PR24 uwzględnionej w analizie, całkowity okres leczenia wynosił 24 tygodnie, przy czym przez pierwsze 12 tygodni pacjenci otrzymywali telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną, natomiast w kolejnych 12 tygodniach telaprewir zastąpiono placebo. Natomiast czas leczenia pacjentów z grupy PR48 wynosił 48 tygodni, przy czym przez pierwsze 24 tygodnie leczenia otrzymywali oni placebo w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną, a później jedynie peg-IFN α -2a i rybawirynę.

Z kolei w przypadku próby *REALIZE* schemat leczenia odpowiadający zaleceniom zastosowano w grupie T12PR48, w której chorzy otrzymywali telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną przez okres 12 tygodni, a następnie telaprewir zastępowany był przez placebo i po 4 tygodniach wycofywany, tak iż pacjenci otrzymywali jedynie peg-IFN α -2a i rybawirynę przez kolejne 32 tygodnie. Kontrolę (PR48) stanowili natomiast pacjenci przyjmujący placebo, peg-IFN α -2a i rybawirynę przez 16 tygodni, a następnie wyłącznie peg-IFN α -2a i rybawirynę przez kolejne 32 tygodnie.

We wszystkich grupach terapeutycznych leki podawane były w takich samych dawkach i częstotliwościach, przez okres zdefiniowany odpowiednio dla każdej grupy. Szczegóły dotyczące schematów leczenia najbardziej zgodnych z zalecanymi w ChPL Incivo (szczegółowy opis wyboru odpowiednich grup zawiera rozdział 1.6.) zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 83. Opis interwencji w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania telaprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja	Komparator
PROVE3 (McHutchison 2010)	T12PR24: telaprewir 750 mg 3 × dziennie (VX-950, Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α -2a 180 μ g 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]	PR48: placebo + peg-IFN α -2a 180 μ g 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [24 tygodnie]
	↓	↓
	placebo + peg-IFN α -2a 180 μ g 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]	peg-IFN α -2a 180 μ g 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [24 tygodnie]
REALIZE (Zeuzem 2011)	T12R48: telaprewir 750 mg 3 × dziennie (Tibotec) + peg-IFN α -2a 180 μ g 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie (Copegus, Roche) [12 tygodni]	PR48: placebo + peg-IFN α -2a 180 μ g 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie (Copegus, Roche) [16 tygodni]
	↓	↓
	placebo + peg-IFN α -2a 180 μ g 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie (Copegus, Roche) [4 tygodnie]	peg-IFN α -2a 180 μ g 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie (Copegus, Roche) [32 tygodnie]

Badanie	Interwencja	Komparator
	↓ peg-IFN α -2a 180 μ g 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie (Copegus, Roche) [32 tygodnie]	

* dawka zależna od masy ciała chorego;

↓ kolejny okres leczenia.

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

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

W badaniu *PROVE3* podano informację, że w przypadku wystąpienia wysypki dozwolono stosowanie miejscowych preparatów przeciwalergicznych oraz miejscowych i ogólnoustrojowych preparatów przeciwświądowych według uznania lekarza, dla każdego stopnia ciężkości obserwowanej wysypki. Jeśli wskazane było wycofanie leków, zaprzestawano podawania telaprewiru i rybawiryny kontynuując jednak leczenie peg-IFN.

1.6.4. Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego do porównawczej oceny skuteczności klinicznej telaprewiru wśród pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie włączono dwa badania kliniczne, *PROVE3* (opisane w *McHutchison 2010* oraz doniesieniu konferencyjnym *McHutchison 2009a*) oraz *REALIZE* (publikacja *Zeuzem 2011*). W obu próbach klinicznych zastosowano randomizację i grupę kontrolną placebo wraz ze standardową terapią rybawiryną oraz pegylowanym interferonem α -2a (peg-IFN α -2a), również w obu zastosowano podwójne zaślepienie (szczegółowe informacje dotyczące zastosowanych procedur w opisywanych badaniach przedstawiono w rozdziale poświęconym metodyce odnalezionych prób klinicznych).

Skuteczność terapii w obu badaniach oceniano głównie w kontekście odsetka chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, z ang. *Sustained Virologic Response*), zdefiniowaną jako brak wykrywalnego stężenia RNA HCV po 24 tygodniach od zakończenia schematu leczenia (SVR24). W badaniach oceniano również odsetki chorych, u których nie stwierdzono RNA HCV w określonych tygodniach badania, a także częstość występowania nawrotu wiremii, przełomu wirusologicznego

oraz braku odpowiedzi na leczenie. Dla niektórych punktów końcowych wykonano również analizę w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych.

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

Według charakterystyki produktu leczniczego dla telaprewiru (*ChPL Incivo 2014*) wśród chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię, oraz u chorych z marskością wątroby standardowym postępowaniem jest podawanie telaprewiru z peg-IFN i rybawiryną przez 12 tygodni, a następnie terapia peg-IFN α i rybawiryną przez kolejne 36 tygodni (łącznie 48 tygodni terapii). W przypadku chorych z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu telaprewir podaje się standardowo przez 12 tygodni, następnie powinien zostać wycofany, a terapię kontynuuje się rybawiryną i peg-IFN α . Chorzy z nawrotem choroby, u których nie stwierdzono wykrywalnego stężenia wirusowego RNA w 4. oraz 12. tygodniu leczenia powinni kontynuować terapię rybawiryną/peg-IFN α do 24 tygodnia, natomiast ci, u których w 4. lub 12. tygodniu wykryto RNA HCV – do 48 tygodnia.

Schemat dawkowania zastosowany w analizowanych badaniach odbiegał nieco od tego zalecanego w charakterystyce produktu leczniczego. W badaniu *REALIZE* w podgrupie chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię, oraz u chorych z marskością wątroby stosowano schemat całkowicie zgodny z zalecanym: terapia T12PR48. Natomiast w podgrupie chorych z nawrotem wiremii w żadnym z badań nie stosowano całkowicie zgodnego z zalecanym schematu terapii: w próbie *PROVE3* terapia T12PR24 była dla niektórych chorych za krótka, a w badaniu *REALIZE* terapia T12PR48 – za długa dla niektórych chorych. W związku z tym obydwie grupy były traktowane jako równorzędne dla tej podgrupy pacjentów (szczegółowy opis zawiera rozdział 1.6.).

W niniejszym raporcie docelową populację stanowili chorzy nie kwalifikujący się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego. Wśród chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii do takiego leczenia w ramach programu lekowego kwalifikowani są chorzy z włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera, czyli docelową populację stanowią pacjenci z włóknieniem wątroby < 2 w skali Scheuera. Jeśli były takie dane, przedstawiono wyniki w obu podgrupach, pokazano również wyniki w populacji ogólnej.

1.6.4.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po zakończeniu terapii (SVR24)

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) była głównym punktem końcowym obu analizowanych badań, *PROVE3* oraz *REALIZE* (w przypadku drugiego badania jako główny punkt końcowy przyjęto odsetek chorych uzyskujących SVR w podgrupach wyróżnionych pod względem rodzaju wcześniejszego niepowodzenia leczenia), i została zdefiniowana jako brak wykrywalnego stężenia RNA HCV po 24 tygodniach od podania ostatniej dawki leków stosowanych w poszczególnych schematach leczenia (SVR24). Dane dotyczące liczby oraz odsetka chorych uzyskujących SVR zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 84. Odsetek chorych z SVR24; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)	
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)		
Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego						
[Redacted]	<i>PROVE3</i>	T12PR24	16/26 (62%)	PR48	5/33 (15%)	4,06 (1,83; 9,66); NNT = 3 (2; 5)*
	<i>REALIZE</i>	T12PR48	35/51 (69%)*	PR48	7/35 (20%)*	3,43 (1,84; 6,98); NNT = 3 (2; 4)*
[Redacted]	<i>REALIZE</i>	T12PR48	5/7 (71,4%)	PR48	0/10 (0%)	15,4 (1,97; 149,65); NNT = 2 (2; 3)*
[Redacted]	<i>REALIZE</i>	T12PR48	1/10 (10,0%)	PR48	0/5 (0%)	1,57 (0,15; 18,27); NS*
[Redacted]	<i>REALIZE</i>	T12PR48	29/34 (85,3%)	PR48	7/20 (35,0%)	2,44 (1,45; 4,76); NNT = 2 (2; 5)*
Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego						
Chorzy z włóknieniem ≥ 2 w skali Scheuera†	<i>PROVE3</i>	T12PR24	43/89 (48%)*	PR48	11/81 (14%)*	3,56 (2,03; 6,45); NNT = 3 (3; 5)*
	<i>REALIZE</i>	T12PR48	136/215 (63%)*	PR48	15/97 (15%)*	4,09 (2,61; 6,65);

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)	
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)		
NNT = 3 (2; 3)*						
Chorzy z częściową odpowiedzią po wcześniejszej terapii i włóknieniem ≥ 2 w skali Scheuera†	REALIZE	T12PR48	24/42 (57%)*	PR48	4/17 (23,5%)*	2,43 (1,13; 6,16); NNT = 3 (2; 19)*
Chorzy z brakiem odpowiedzi po wcześniejszej terapii i włóknieniem ≥ 2 w skali Scheuera†	REALIZE	T12PR48	20/62 (32%)*	PR48	2/32 (6%)*	5,16 (1,51; 19,34); NNT = 4 (3; 11)*
Chorzy z nawrotem wiremii po wcześniejszej terapii i włóknieniem ≥ 2 w skali Scheuera†	REALIZE	T12PR48	92/111 (83%)*	PR48	9/48 (19%)*	4,42 (2,57; 8,17); NNT = 2 (2; 3)*
Populacja ogólna						
Wszyscy chorzy	PROVE3	T12PR24	59/115 (51%)	PR48	16/114 (14%)	3,66 (2,28; 5,99); NNT = 3 (3; 4)*; p < 0,001
	REALIZE	T12PR48	171/266 (64%)	PR48	22/132 (17%)	3,86 (2,65; 5,76); NNT = 3 (2; 3)*; p < 0,001
<ul style="list-style-type: none"> Podgrupy wyróżnione na podstawie przyczyn wcześniejszego niepowodzenia terapii 						
Brak odpowiedzi wirusologicznej	PROVE3	T12PR24	26/66 (39%)	PR48	6/68 (9%)	4,46 (2,05; 10,07); NNT = 4 (3; 6)*
	REALIZE	T12PR48	21/72 (29%)	PR48	2/37 (5%)	5,40 (1,56; 20,25); NNT = 5 (3; 12)*; p < 0,001
Częściowa odpowiedź na leczenie	REALIZE	T12PR48	29/49 (59%)	PR48	4/27 (15%)	3,99 (1,74; 10,24); NNT = 3 (2; 5)*; p < 0,001
	PROVE3	T12PR24	29/42 (69%)	PR48	8/41 (20%)	3,54 (1,93; 6,92); NNT = 3 (2; 4)*
Nawrót wiremii	REALIZE	T12PR48	121/145 (83%)	PR48	16/68 (24%)	3,55 (2,38; 5,58); NNT = 2 (2; 3)*; p < 0,001
	PROVE3	T12PR24	4/7 (57%)	PR48	2/5 (40%)	1,43 (0,46; 5,37); NS*
<ul style="list-style-type: none"> Podgrupy wyróżnione na podstawie stopnia włóknienia wątroby 						
Brak lub minimalne włóknienie (WBM)	PROVE3	T12PR24	16/26 (62%)	PR48	5/33 (15%)	4,06 (1,83; 9,66); NNT = 3 (2; 5)*
Włóknienie wrotne (WW)	PROVE3	T12PR24	23/44 (52%)	PR48	6/37 (16%)	3,22 (1,56; 7,13); NNT = 3 (2; 7)*
Włóknienie przęsłowe (WP)	PROVE3	T12PR24	10/26 (38%)	PR48	4/31 (13%)	2,98 (1,13; 8,24); NNT = 4 (3; 34)*
Marskość wątroby (M)	PROVE3	T12PR24	10/19 (53%)	PR48	1/13 (8%)	6,84 (1,44; 39,62);

	Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)	
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)		
NNT = 3 (2; 9)*							
▪ <u>Podgrupy wyróżnione na podstawie przyczyn wcześniejszego niepowodzenia terapii i stopnia włóknienia wątroby†</u>							
Nawrót wirerii	WBM	REALIZE	T12PR48	29/34 (85,3%)	PR48	7/20 (35,0%)	2,44 (1,45; 4,76); NNT = 2 (2; 5)*
	WW	REALIZE	T12PR48	38/47 (80,9%)	PR48	5/18 (27,8%)	2,91 (1,55; 6,53); NNT = 2 (2; 4)*
	WP	REALIZE	T12PR48	31/36 (86,1%)	PR48	2/15 (13,3%)	6,46 (2,24; 23,16); NNT = 2 (2 ; 3)*
	M	REALIZE	T12PR48	23/28 (82,1%)	PR48	2/15 (13,3%)	6,16 (2,12; 22,17); NNT = 2 (2; 3)*
Częściowa odpowiedź po wcześniejszej terapii	WBM	REALIZE	T12PR48	5/7 (71,4%)	PR48	0/10 (0%)	15,4 (1,97; 149,65); NNT = 2 (2; 3)*
	WW	REALIZE	T12PR48	13/17 (76,5%)	PR48	3/7 (42,9%)	1,78 (0,89; 4,96); NS*
	WP	REALIZE	T12PR48	5/7 (71,4%)	PR48	0/5 (0%)	8,07 (1,23; 78,10); NNT = 2 (2 ; 5)*
	M	REALIZE	T12PR48	6/18 (33,3%)	PR48	1/5 (20,0%)	1,67 (0,40; 9,90); NS*
Brak odpowiedzi po wcześniejszej terapii	WBM	REALIZE	T12PR48	1/10 (10,0%)	PR48	0/5 (0%)	1,57 (0,15; 18,27); NS*
	WW	REALIZE	T12PR48	8/19 (42,1%)	PR48	1/13 (7,7%)	5,47 (1,11; 32,21); NNT = 3 (2; 40)*
	WP	REALIZE	T12PR48	7/17 (41,2%)	PR48	0/9 (0%)	8,14 (1,06; 79,99); NNT = 3 (2; 9)*
	M	REALIZE	T12PR48	5/26 (19,2%)	PR48	1/10 (10,0%)	1,92 (0,37; 11,95); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ brak lub minimalne włóknienie;

† włóknienie wrotne, przeszłowe lub marskość wątroby;

‡ dane z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny – *Clinical Research Report VX-950-TiDP24-C216* z 2010 roku;

NS nieistotne statystycznie;

WBM brak lub minimalne włóknienie; WW – włóknienie wrotne; WP – włóknienie przeszłowe; M – marskość wątroby.

- **Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego**

U chorych nie kwalifikujących się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego () częstość uzyskiwania SVR była istotnie statystycznie wyższa w grupie z terapią telaprewirem (w skojarzeniu z peg-IFN i RBV) niż w grupie z terapią dwule-

kową, dla porównania schematu T12PR24 vs PR48 (*PROVE3*): 62% vs 15%, RB = 4,06 (95% CI: 1,83; 9,66), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), a dla porównania T12PR48 vs PR48 (*REALIZE*): 69% vs 20%, RB = 3,43 (95% CI: 1,84; 6,98), NNT = 3 (95% CI: 2; 4).

Wyniki dla schematów zgodnych z zalecanymi pochodzą tylko z badania *REALIZE* z danych dla podgrup z małą liczbą chorych. U pacjentów z brakiem lub z częściową odpowiedzią na poprzednią terapię stosowano schemat całkowicie zgodny z zalecanym (T12PR48), natomiast u pacjentów z nawrotem wiremii po poprzednim leczeniu schemat ten był częściowo zgodny (telaprewir powinno podawać się w schemacie RGT). U chorych z częściową odpowiedzią na poprzednią terapię odsetki SVR wyniosły odpowiednio 71,4% vs 0%, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie: RB = 15,4 (95% CI: 1,97; 149,65), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), podczas gdy w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie wynik nie był statystycznie znamienne, 10,0% vs 0%, RB = 1,57 (95% CI: 0,15; 18,27), co wynika z małej liczby chorych. Natomiast u chorych z nawrotem wiremii uzyskano istotne statystycznie wyniki: 85,3% vs 35,0%, RB = 2,44 (95% CI: 1,45; 4,76), NNT = 2 (95% CI: 2; 5).

- **Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego**

Terapia telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną u chorych z włóknieniem ≥ 2 w skali Scheuera (populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego) w porównaniu do terapii dwulekowej istotnie statystycznie zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania SVR. Również w obrębie każdej z podgrup ze schematami terapii zgodnymi z zalecanymi (podgrupy wyróżnione na podstawie przyczyn wcześniejszego niepowodzenia terapii) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść telaprewiru. Szczegółowe wyniki prezentuje Tabela 84.

- **Populacja ogólna**

W obu badaniach w grupach z telaprewirem obserwowano znamienne wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w porównaniu do kontroli ze schematem dwulekowym. W przypadku grupy T12PR48 (badanie *REALIZE*) odsetek chorych z SVR wyniósł 64% w porównaniu do 17% w grupie kontrolnej; RB = 3,86 (95% CI: 2,65; 5,76), NNT = 3 (95% CI: 2; 3), wynik jest statystycznie znamienne ($p < 0,001$). W krótszym schemacie terapii (w grupie T12PR24 w badaniu *PROVE3*) również uzyskano znamienne wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w grupie z telaprewirem w porównaniu do kontroli (51% vs 14%), RB = 3,66 (95% CI: 2,28; 5,99), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,001$.

Wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie przyczyn wcześniejszego niepowodzenia terapii potwierdziły wynik głównej analizy – obserwowano znamienne wyższy odsetek chorych uzyskujących SVR w grupie z telaprewirem w porównaniu do grupy kontrolnej wśród chorych z brakiem odpowiedzi wirusologicznej, nawrotem wirerii oraz z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie, a prawdopodobieństwo uzyskania SVR wobec grupy kontrolnej, podobnie jak w całej analizowanej populacji, było ponad trzykrotnie wyższe w przypadku telaprewiru. Szczegółowe wyniki zawiera Tabela 84.

1.6.4.2. Niewykrywalne RNA HCV w określonych punktach czasowych badania

W obu badaniach przeprowadzono ocenę wykrywalności RNA HCV w określonym punkcie czasowym badania, podając odsetki chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA wirusa. Brak wspomnianego materiału genetycznego w 4. tygodniu leczenia traktowano jako uzyskanie szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR, z ang. *Rapid Virologic Response*). W przypadku badania *PROVE3* podano również odsetek chorych bez wykrywalnego stężenia RNA HCV w drugim i dwunastym tygodniu leczenia oraz na końcu terapii, natomiast w badaniu *REALIZE* przedstawiono informacje o chorych bez wykrywalnego stężenia RNA HCV w 8. tygodniu leczenia, w podgrupach wyróżnionych ze względu na przyczynę niepowodzenia wcześniejszej terapii.

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

Tabela 85. Odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w poszczególnych punktach czasowych badania; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania *PROVE3*, *REALIZE*.

Podgrupa	Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego						
w żadnym z badań nie przedstawiono wyników w [REDACTED]						
Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego						
w żadnym z badań nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych z włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera						
Populacja ogólna						
2. tydzień leczenia						
Wszyscy chorzy	<i>PROVE3</i>	T12PR24	25/115 (22%)	PR48	0/114 (0%)	50,56 (5,37; 490,07); NNT = 5 (4; 7)*
4. tydzień leczenia – RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna						
Wszyscy chorzy	<i>PROVE3</i>	T12PR24	70/115 (61%)	PR48	0/114 (0%)	139,78 (15,04; 1341,37); NNT = 2 (2; 2)*

Podgrupa	Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
	REALIZE	T12PR48	152/266 (57%)*	PR48	3/132 (2,3%)*	25,14 (8,79; 73,95); NNT = 2 (2; 3)*
Nawrót po wcześniejszej terapii	REALIZE	T12PR48	101/145 (70%)	PR48	2/68 (3%)	23,68 (6,86; 86,25); NNT = 2 (2; 2)*
Częściowa odpowiedź po wcześniejszej terapii	REALIZE	T12PR48	32/49 (65%)	PR48	0/27 (0%)	36,11 (4,26; 346,83); NNT = 2 (2; 2)*
Brak odpowiedzi wirusologicznej po wcześniejszej terapii	REALIZE	T12PR48	19/72 (26%)	PR48	1/37 (3%)	9,76 (1,83; 56,61); NNT = 5 (3; 10)*
▪ 8. tydzień leczenia						
Nawrót po wcześniejszej terapii	REALIZE	T12PR48	135/145 (93%)	PR48	7/68 (10%)	9,04 (4,70; 18,36); NNT = 2 (2; 2)*
Częściowa odpowiedź po wcześniejszej terapii	REALIZE	T12PR48	40/49 (82%)	PR48	0/27 (0%)	45,00 (5,34; 431,15); NNT = 2 (2; 2)
Brak odpowiedzi wirusologicznej po wcześniejszej terapii	REALIZE	T12PR48	34/72 (47%)	PR48	1/37 (3%)	17,47 (3,35; 99,71); NNT = 3 (2; 4)*
▪ 12. tydzień leczenia						
Wszyscy chorzy	PROVE3	T12PR24	86/115 (75%)	PR48	9/114 (8%)	9,47 (5,17; 17,91); NNT = 2 (2; 2)*
▪ Koniec leczenia (ETR)						
Wszyscy chorzy	PROVE3	T12PR24	87/115 (76%)	PR48	34/114 (30%)	2,54 (1,90; 3,46); NNT = 3 (2; 3)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

- **Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego**

W żadnym z badań nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych z [REDACTED], nie była więc możliwa analiza danego punktu końcowego w populacji docelowej.

- **Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego**

W żadnym z badań nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych z włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera.

- **Populacja ogólna**

W badaniu *PROVE3* w grupie T12PR24 zarówno w 2., 4. i 12. tygodniu leczenia, jak i na końcu terapii obserwowano większy odsetek chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA HCV, w porównaniu do grupy kontrolnej (PR48) odsetki te wyniosły odpowiednio 22% vs 0%, 61% vs 0%, 75% vs 8%

oraz 76% vs 30% w kolejnych punktach czasowych badania (schemat z telaprewirem vs kontrola). Obserwowane różnice w każdym z tych punktów czasowych były istotne statystycznie i wskazywały na większe prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV u chorych otrzymujących telaprewir w skojarzeniu ze standardową terapią, niż u chorych otrzymujących jedynie standardową terapię.

Z kolei w badaniu *REALIZE* wyniki zaprezentowano w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie przyczyn niepowodzenia wcześniejszej terapii. Wśród chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie schemat T12PR48 był całkowicie zgodny z zalecanym, natomiast w podgrupie pacjentów z nawrotem wiremii zalecane jest stosowanie telaprewiru w schemacie RGT, więc stosowany w badaniu schemat nie był w pełni zgodny. W każdej z analizowanych podgrup odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem wirusa w 4. i 8. tygodniu leczenia był istotnie statystycznie większy w grupie telaprewiru w porównaniu do grupy kontrolnej. Oceniając różne populacje wyróżnione ze względu na rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie, efekt kliniczny telaprewiru był największy w grupie chorych z nawrotem wiremii (70% vs 3% dla pomiarów w 4. tygodniu i 93% vs 10% w 8. tygodniu) i odpowiedzią częściową (odpowiednio 65% vs 0% i 82% vs 0%), a mniejszy u pacjentów z brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie (odpowiednio 26% vs 3% i 47% vs 3%).

1.6.4.3. Przełom wirusologiczny

Częstość występowania przełomu wirusologicznego oceniono zarówno w badaniu *PROVE3*, jak również *REALIZE*, jednak w tym drugim badaniu wystąpienie przełomu użyto jako jedno z kryteriów braku odpowiedzi na leczenie (niepowodzenie wirusologiczne) i nie przedstawiono dla niego osobnych wyników. W badaniu *PROVE3* przełom choroby został zdefiniowany jako potwierdzony wzrost stężenia RNA HCV pomiędzy 4. a 24. tygodniem badania o $\geq 1 \log_{10}$ od wartości nadir, lub stężenie RNA HCV > 100 IU/ml u chorych bez wykrywalnych stężeń w poprzednich pomiarach. W badaniu *REALIZE* przełom wirusologiczny zdefiniowano podobnie – jako zwiększenie wiremii o przynajmniej $1 \log_{10}$ od wartości nadir, lub uzyskanie stężenia RNA HCV powyżej 100 IU/ml u chorych którzy we wcześniejszych pomiarach mieli wirię < 25 IU/ml. Dane dotyczące liczby oraz odsetka chorych z przełomem wirusologicznym zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 86. Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie PROVE3.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)	
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)		
Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego						
w żadnym z badań nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych [REDACTED]						
Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego						
w żadnym z badań nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych z włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera						
Populacja ogólna						
Wszyscy chorzy	PROVE3	T12PR24	15*/115 (13%)	PR48	3*/114 (3%)	4,96 (1,59; 15,72); NNH = 10 (6; 27)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

- **Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego**

W żadnym z badań nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych [REDACTED] [REDACTED] nie była więc możliwa analiza danego punktu końcowego w populacji docelowej.

- **Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego**

W żadnym z badań nie przedstawiono wyników dotyczących częstości stwierdzenia przełomu wirusologicznego w sposób umożliwiający prezentację takich danych w podgrupie pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego.

- **Populacja ogólna**

Przełom wirusologiczny obserwowano częściej w grupie chorych otrzymujących telaprewir, w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej terapią standardową – wystąpił on odpowiednio u 13% chorych z grupy T12PR24 i u 3% w grupie kontrolnej (badanie PROVE3). Oszacowane ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego było istotnie statystycznie większe w grupie T12PR24 niż w grupie kontrolnej, RR = 4,96 (95% CI: 1,59; 15,72), NNH = 10 (95% CI: 6; 27).

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

Tabela 87. Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym w poszczególnych tygodniach badania w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyniku wcześniejszego leczenia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie PROVE3.

Wynik wcześniejszej terapii	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Tydzień 4.					
Chorzy bez odpowiedzi na leczenie	T12PR24	2/66 (3%)	PR48	0/68 (0%)	5,15 (0,47; 56,94); NS*
Przełom wirusologiczny	T12PR24	0/7 (0%)	PR48	0/5 (0%)	NS
Nawrót wirerii	T12PR24	0/42 (0%)	PR48	0/41 (0%)	NS
Tydzień 8.					
Chorzy bez odpowiedzi na leczenie	T12PR24	8/66 (12%)	PR48	0/68 (0%)	17,51 (1,82; 174,56); NNH = 9 (5; 16)*
Przełom wirusologiczny	T12PR24	0/7 (0%)	PR48	0/5 (0%)	NS
Nawrót wirerii	T12PR24	1/42 (2%)	PR48	0/41 (0%)	2,93 (0,25; 35,25); NS*
Tydzień 12.					
Chorzy bez odpowiedzi na leczenie	T12PR24	8/66 (12%)	PR48	0/68 (0%)	17,51 (1,82; 174,56); NNH = 9 (5; 16)*
Przełom wirusologiczny	T12PR24	0/7 (0%)	PR48	0/5 (0%)	NS
Nawrót wirerii	T12PR24	1/42 (2%)	PR48	0/41 (0%)	2,93 (0,25; 35,25); NS*
Tydzień 24.					
Chorzy bez odpowiedzi na leczenie	T12PR24	13/66 (20%)	PR48	2/68 (3%)	6,70 (1,79; 25,98); NNH = 6 (4; 15)*
Przełom wirusologiczny	T12PR24	1/7 (14%)	PR48	0/5 (0%)	2,20 (0,22; 25,20); NS*
Nawrót wirerii	T12PR24	1/42 (2%)	PR48	1/41 (2%)	0,98 (0,10; 9,17); NS*
Tydzień 48.					
Chorzy bez odpowiedzi na leczenie	T12PR24	ND	PR48	2/68 (3%)	ND
Przełom wirusologiczny	T12PR24	ND	PR48	0/5 (0%)	ND
Nawrót wirerii	T12PR24	ND	PR48	1/41 (2%)	ND

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie;

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

Analiza wykazała, że w poszczególnych tygodniach leczenia najczęściej chorych, u których wystąpił przełom wirusologiczny należało do grupy bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie – odsetki chorych z przełomem wirusologicznym sięgały w niej 20-23% w schemacie leczenia z telaprewirem oraz 3% w grupie standardowej terapii, podczas gdy w pozostałych podgrupach (przełom wirusologiczny lub

nawrót wirerii po wcześniejszej terapii) odsetki te nie przekroczyły odpowiednio 14% oraz 2% (grupy z telaprewirem w schemacie trójlekowym i kontrola).

W przypadku podgrupy chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, jedynie w 4. tygodniu badania ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego nie różniło się znamienne w grupie T12PR24 w porównaniu do grupy kontrolnej PR48, w pozostałych przypadkach obserwowano w tej podgrupie znamienne wyższe ryzyko wystąpienia przełomu choroby w grupie telaprewiru wobec kontroli. W pozostałych podgrupach (przełom lub nawrót wirusologiczny po wcześniejszym leczeniu) nie obserwowano znamienych różnic pomiędzy grupami telaprewiru a kontrolą.

W badaniu *PROVE3* zaznaczono, że większość przypadków przełomu wirusologicznego wystąpiło w pierwszych 12. tygodniach badania. Stwierdzono, że większość obserwowanych przypadków przełomu choroby była wywołana odmianami wirusa opornymi na terapię telaprewirem.

1.6.4.4. Nawrót wirerii

W obu analizowanych badaniach oceniano odsetek chorych z nawrotem wirerii (z *ang.* *relapse*). Nawrót definiowano jako niewykrywalne RNA HCV w czasie leczenia i jego ponowne wykrycie po zakończeniu terapii, bez uzyskania SVR. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę oraz odsetek chorych z nawrotem choroby.

Tabela 88. Odsetek chorych z nawrotem choroby; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania *PROVE3*, *REALIZE*.

Podgrupa	Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego						
w żadnym z badań nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych z [REDACTED]						
Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego						
w żadnym z badań nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych z włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera						
Populacja ogólna						
Wszyscy chorzy	<i>PROVE3</i>	T12PR24	26/87 (30%)	PR48	18/34 (53%)	0,56 (0,36; 0,90); NNT = 5 (3; 27)*
Nawrót po wcześniejszej terapii	<i>REALIZE</i>	T12PR48	10/135 (7%)	PR48	30/46 (65%)	0,11 (0,06; 0,21); NNT = 2 (2; 3)*
Częściowa odpowiedź po wcześniejszej terapii	<i>REALIZE</i>	T12PR48	8/39 (21%)	PR48	0	ND
Brak odpowiedzi wirusologicznej po wcześniejszej terapii	<i>REALIZE</i>	T12PR48	8/30 (27%)	PR48	3/5 (60%)	0,44 (0,20; 1,31); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

ND nie dotyczy – brak danych o liczebności grupy kontrolnej w 72. tygodniu badania;
NS nieistotne statystycznie.

- **Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego**

W żadnym z badań nie przedstawiono wyników dotyczących nawrotu wiremii w podgrupie [REDACTED], nie była więc możliwa analiza danego punktu końcowego w populacji docelowej.

- **Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego**

W żadnym z badań nie przedstawiono wyników częstości nawrotu wiremii w sposób umożliwiający prezentację takich danych w podgrupie pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego.

- **Populacja ogólna**

Chorzy otrzymujący telaprewir w schemacie T12PR24 (badanie *PROVE3*) istotnie rzadziej wykazywali nawrót wiremii w porównaniu do pacjentów otrzymujących dwulekową terapię – wystąpił on u odpowiednio 30% oraz 53% w obu tych grupach. Ryzyko względne wystąpienia nawrotu wiremii w grupie otrzymującej telaprewir, w porównaniu do grupy ze standardową terapią wyniosło 0,56 (95% CI: 0,36; 0,90), wynik był znamieny statystycznie. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 3; 27). Autorzy badania *PROVE3* podali informację, że spośród pacjentów, którzy ukończyli pełen cykl leczenia nawrót wiremii zaobserwowano u 28% chorych z grupy T12PR24 (37% chorych w podgrupie z brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejszą terapię i u 18% pacjentów z nawrotem po leczeniu pierwszorazowym).

W przypadku badania *REALIZE* przedstawiono wyniki dotyczące nawrotu wiremii w 72. tygodniu badania, w podgrupach wyróżnionych pod względem rodzaju niepowodzenia wcześniejszej terapii (całkowite liczebności poszczególnych podgrup przedstawione w tabeli dotyczą chorych obecnych w 72. tygodniu badania, dlatego różnią się od liczebności prezentowanych dla tych podgrup w przypadku opisu poprzednich punktów końcowych). W podgrupach chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią na leczenie stosowany schemat terapii (T12PR48) był całkowicie zgodny z zalecanym, natomiast wśród chorych z nawrotem wiremii po poprzedniej terapii zalecanym jest schemat RGT, więc terapia wg schematu T12PR48 nie jest całkowicie zgodna z zaleceniami (u niektórych pacjentów będzie zbyt długa). U chorych z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię częstość nawrotów wiremii wy-

niosta 21% w grupie T12PR48, przy równoczesnym braku nawrotów w grupie otrzymującej standardową terapię. Z powodu niewystarczających danych (całkowitej liczby chorych w grupie kontrolnej w 72. tygodniu badania), nie wykonano dalszych obliczeń. W przypadku grupy chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, ryzyko nawrotu jest blisko 60% niższe w grupach telaprewiru w porównaniu do kontroli, ale wyniki nie były statystycznie znamienne. Wśród chorych z nawrotem po wcześniejszym leczeniu, telaprewir w schemacie T12PR48 skutkował istotnym zmniejszeniem odsetka nawrotów wirerii, w porównaniu do kontroli (samej standardowej terapii) – 7% vs 65%, RR = 0,11 (95% CI: 0,06; 0,21), NNT = 2 (95% CI: 2; 3).

1.6.4.5. Niepowodzenie wirusologiczne

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

W przypadku próby *PROVE3*, za niepowodzenie wirusologiczne uznawano wystąpienie u chorego jednej z reguł przerywania leczenia, które zdefiniowano jako wystąpienie przełomu pomiędzy 4. a 24. tygodniem leczenia lub nie uzyskanie określonego stężenia RNA HCV w 4., 12. oraz 24. tygodniu badania (szczegóły przedstawiono w rozdziale opisującym metodykę odnalezionych badań, Tabela 79). Wyniki dotyczące oceny przełomu wirusologicznego w badaniach *PROVE3* i *REALIZE* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 89. Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Podgrupa	Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego						

w żadnym z badań nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych [REDACTED]

Podgrupa	Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego						
w żadnym z badań nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych z włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera						
Populacja ogólna						
Wszyscy chorzy	<i>PROVE3</i>	T12PR24	17/115 (15%*)	PR48	67/114 (59%*)	0,25 (0,16; 0,39); NNT = 3 (2; 4)*
	<i>REALIZE</i>	T12PR48	52/266 (19,5%*)	PR48	68/132 (51,5%*)	0,38 (0,28; 0,51); NNT = 4 (3; 5)*
Nawrót po wcześniejszej terapii	<i>REALIZE</i>	T12PR48	2/145 (1%)	PR48	18/68 (26%)	0,05 (0,01; 0,19); NNT = 4 (3; 7)*
Częściowa odpowiedź po wcześniejszej terapii	<i>REALIZE</i>	T12PR48	9/49 (18%)	PR48	19/27 (70%)	0,26 (0,14; 0,50); NNT = 2 (2; 4)*
Brak odpowiedzi wirusologicznej po wcześniejszej terapii	<i>REALIZE</i>	T12PR48	41/72 (57%)	PR48	31/37 (84%)	0,68 (0,53; 0,88); NNT = 4 (3; 12)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

- **Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego**

W żadnym z badań nie przedstawiono wyników w sposób umożliwiający prezentację danych dla tego punktu końcowego w podgrupie chorych [REDACTED]

- **Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego**

W żadnym z badań nie przedstawiono wyników częstości niepowodzenia w podgrupie pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego.

- **Populacja ogólna**

W obu badaniach w grupie telaprewiru telaprewir obserwowano istotnie mniejsze odsetki pacjentów z niepowodzeniem wirusowym, w porównaniu do grupy z samą standardową terapią – odpowiednio kilkanaście procent w porównaniu do niecałych 60% w grupie kontrolnej. W badaniu *PROVE3* w grupie T12PR24 zaobserwowano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia niepowodzenia wirusologicznego, co było statystycznie znamienne wynikiem, RR = 0,25 (95% CI: 0,16; 0,39), NNT = 3 (95% CI: 2; 4).

W badaniu *REALIZE* u chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię schemat terapii T12PR48 był całkowicie zgodny z zalecanym, natomiast u pacjentów z nawrotem wirerii po poprzednim leczeniu taki schemat nie do końca odpowiadał zalecanemu (zaleca się terapię w sche-

macie RGT). W grupie T12PR48, zarówno u chorych z nawrotem po wcześniejszej terapii, jak i tych z częściową odpowiedzią na leczenie lub całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej po wcześniejszej terapii, obserwowano mniejszą częstość niepowodzenia wirusologicznego, niż w grupie otrzymujących jedynie standardową terapię. Efekt był jednak najsilniej wyrażony w grupie z nawrotem, mniej u chorych z częściową odpowiedzią, a najsłabiej w populacji bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. W grupie T12PR48 vs PR48 odsetki chorych z niepowodzeniem wirusologicznym wyniosły w tych podgrupach odpowiednio 1% vs 26%, 18% vs 70% oraz 57% vs 84%. Ryzyko wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie było znamienne mniejsze w przypadku zastosowania telaprewiru – RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,19), RR = 0,26 (95% CI: 0,14; 0,50) oraz RR = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,88) odpowiednio dla podgrup chorych z nawrotem po wcześniejszej terapii, z częściową odpowiedzią na leczenie lub brakiem odpowiedzi po wcześniejszej terapii, wyniki te były znamienne statystycznie. Obliczono również wskaźniki NNT, które dla tych porównań wyniosły odpowiednio 4 (95% CI: 3; 7), 2 (95% CI: 2; 4) oraz 4 (95% CI: 3; 12).

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

1.6.5. Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa stosowania telaprewiru skojarzonego ze standardową terapią (pegylowany interferon α -2a i rybawiryna) w porównaniu do terapii standardowej, została przeprowadzona na podstawie dwóch odnalezionych badań z randomizacją, *PROVE3* (publikacja *McHutchison 2010*) i *REALIZE* (publikacja *Zeuzem 2011*). Obydwa badania oceniały opisywaną interwencję w populacji chorych zakażonych HCV-1, którzy byli wcześniej leczeni peg-IFN i rybawiryną, lecz nie uzyskali trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

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

W publikacji *Zeuzem 2011* zebrano dane dotyczące poważnych działań niepożądanych (AEs, z ang. *adverse events*) odnotowanych przynajmniej u dwóch chorych w którejkolwiek z grup, natomiast w suplemencie zamieszczono dane dla AEs odnotowanych u $\geq 10\%$ chorych w jednej z grup. W publikacji *McHutchison 2010* opisującej badanie *PROVE3* przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych

danych występujących u $\geq 15\%$ chorych w którejkolwiek z rozpatrywanych grup, z wyjątkiem takich działań niepożądanych jak zmęczenie, gorączka, nudności, biegunka, żylaki odbytu, świąd, zdarzenia związane z wysypką, łysienie, bezsenność oraz niedokrwistości, które prezentowano wówczas, gdy częstość ich występowania była wyższa o 10 punktów procentowych w przynajmniej jednej z grup telaprewiru, wobec grupy kontrolnej (PR48).

W obu badaniach wyniki dotyczące analizy bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ogólnej i nie wyróżniono żadnych danych w podgrupach chorych.

1.6.5.1. Zgony

W żadnym z badań nie stwierdzono zgonów.

1.6.5.2. Przedwczesne zakończenie leczenia

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

Tabela 90. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie bez względu na przyczynę; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>PROVE3</i>	T12PR24	115	29	25%	PR48	114	78	68%	0,37 (0,26; 0,51); NNT = 3 (2; 4)
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	51	19,2%*	PR48	132	44	33,3%*	0,58 (0,41; 0,81); NNT = 8 (5; 20)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

1.6.5.2.1. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu wystąpienia reguł przerywania leczenia (poza przełomem wirusologicznym)

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

Tabela 91. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu wystąpienia reguł przerywania leczenia (poza przełomem wirusologicznym); telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie PROVE3.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12PR24	115	5	4%	PR48	114	66	58%	0,08 (0,03; 0,18); NNT = 2 (2; 3)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość zakończenia leczenia z opisanych powyżej przyczyn była znamiennej mniejsza w grupie telaprewiru w porównaniu do grupy kontrolnej – ryzyko względne wystąpienia tego zdarzenia wyniosło 0,08 (95% CI: 0,03; 0,18), i wynik ten byłby znamiennej statystycznie. Wskaźnik NNT wyniósł 2 (95% CI: 2; 3), co oznacza że lecząc 2 chorych schematem T12PR24 unikniemy dodatkowego przypadku przedwczesnego zakończenia terapii z powodu wystąpienia reguł przerywania leczenia (z wyjątkiem wystąpienia przełomu wirusologicznego).

1.6.5.2.2. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu wystąpienia przełomu wirusologicznego

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

Tabela 92. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu wystąpienia przełomu wirusologicznego; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie PROVE3.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12PR24	115	12	10%	PR48	114	1	1%	11,90 (2,04; 70,80); NNH = 11 (7; 24)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zakończenie leczenia z powodu wystąpienia przełomu wirusologicznego obserwowano częściej w grupie T12PR24 niż kontrolnej – ryzyko względne wystąpienia tego zdarzenia wobec grupy kontrolnej wyniosło 11,90 (95% CI: 2,04; 70,80), wynik ten okazał się znamiennej statystycznie. Wskaźnik NNH obliczony dla tego porównania wyniósł 11 (95% CI: 7; 24), co oznacza że lecząc 11 chorych schematem T12PR24 zamiast terapii standardowej należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zakończenia leczenia z powodu wystąpienia przełomu wirusologicznego.

1.6.5.2.3. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Dane liczbowe dotyczące ogółem częstości zakończenia terapii z powodu działań niepożądanych odnaleziono w badaniu PROVE3 (w próbie REALIZE przedstawiono bardziej szczegółowy podział

uwzględniający rodzaj przerywanego leku, który przedstawiono w rozdziale poniżej). Informacje na temat tego punktu końcowego zamieszczono w poniższej tabeli (zarówno dla przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych ogółem, jak również wybranych poszczególnych działań niepożądanych).

Tabela 93. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie PROVE3.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych ogółem									
PROVE3	T12PR24	115	11	10%	PR48	114	5	4%	2,18 (0,82; 5,87); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu niedokrwistości									
PROVE3	T12PR24	115	0	0%	PR48	114	1	1%	0,33 (0,03; 3,98); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu dermatologicznych działań niepożądanych									
PROVE3	T12PR24	115	6	5%	PR48	114	3	3%	1,98 (0,56; 7,11); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu PROVE3 ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs było większe w grupie przyjmującej telaprewir, w porównaniu do grupy kontrolnej nie stosującej tego leku, ale nie odnotowano znamienych statystycznie różnic wobec grupy kontrolnej, RR = 2,18 (95% CI: 0,82; 5,87).

Odsetek chorych kończących leczenie z powodu wystąpienia niedokrwistości był mały i wynosił 1% w grupie kontrolnej, przy braku zdarzeń w grupie z telaprewirem. Obliczone ryzyko względne wobec grupy kontrolnej wyniosło 0,33 (95% CI: 0,03; 3,98) i nie było znamienne statystycznie.

Ryzyko względne zakończenia leczenia z powodu dermatologicznych działań niepożądanych w grupie telaprewiru w porównaniu do grupy kontrolnej nie różniło się znamienne między grupami, RR = 1,98 (95% CI: 0,56; 7,11).

1.6.5.2.3.1. Przedwczesne zakończenie terapii określonym lekiem z powodu działań niepożądanych

W badaniu REALIZE autorzy przedstawili odsetki chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie jednym ze stosowanych leków, bądź wszystkimi lekami jednocześnie, z powodu działań niepożądanych. Dane te zebrano w tabeli poniżej. Istotne statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 94. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.

Lek przerywany w terapii	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych ogółem									
TPV/placebo	T12PR48	266	39	15%	PR48	132	4	3%	4,84 (1,86; 12,85); NNH = 9 (6; 17)
peg-IFN	T12PR48	266	22	8%	PR48	132	8	6%	1,36 (0,64; 2,95); NS
RBV	T12PR48	266	25	9%	PR48	132	8	6%	1,55(0,74; 3,31); NS
Wszystkie 3 leki	T12PR48	266	17	6%	PR48	132	4	3%	2,11 (0,77; 5,91); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu wysypki									
TPV/placebo	T12PR48	266	12	5%	PR48	132	0	0%	12,43 (1,29; 122,69); NNT = 23 (13; 62)
peg-IFN	T12PR48	266	2	1%	PR48	132	0	0%	2,49 (0,23; 27,62); NS
RBV	T12PR48	266	3	1%	PR48	132	0	0%	3,48 (0,33; 37,13); NS
Wszystkie 3 leki	T12PR48	266	2	1%	PR48	132	0	0%	2,49 (0,23; 27,62); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu niedokrwistości									
TPV/placebo	T12PR48	266	6	2%	PR48	132	0	0%	6,46 (0,65; 65,65); NS
peg-IFN	T12PR48	266	2	1%	PR48	132	0	0%	2,49 (0,23; 27,62); NS
RBV	T12PR48	266	4	2%	PR48	132	0	0%	4,47 (0,44; 46,63); NS
Wszystkie 3 leki	T12PR48	266	2	1%	PR48	132	0	0%	2,49 (0,23; 27,62); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu świądu									
TPV/placebo	T12PR48	266	1	< 1%	PR48	132	0	0%	1,49 (0,12; 18,11); NS
peg-IFN	T12PR48	266	0	0%	PR48	132	0	0%	NS
RBV	T12PR48	266	0	0%	PR48	132	0	0%	NS
Wszystkie 3 leki	T12PR48	266	0	0%	PR48	132	0	0%	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Przeprowadzone porównanie wskazywało na znamienne większe prawdopodobieństwo zakończenia leczenia telaprewirem lub placebo, z powodu działań niepożądanych w grupie T12PR48 w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 4,84 (95% CI: 1,86; 12,85), NNH = 9 (95% CI: 6; 17). Podobnie odnotowano znamienne większe ryzyko przerwania leczenia telaprewirem (lub placebo) z powodu wysypki w porównaniu do kontroli: RR = 12,43 (95% CI: 1,29; 122,69), NNT = 23 (95% CI: 13; 62). W pozostałych porównaniach nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami.

Spośród chorych, którzy w badaniu *REALIZE* przedwcześnie zakończyli leczenie telaprewirem, 22 (56%) z grupy T12PR48 kontynuowało przyjmowanie peg-IFN i rybawiryny.

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

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

Tabela 95. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie z innych powodów lub w wyniku utraty chorych z obserwacji; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie *PROVE3*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>PROVE3</i>	T12PR24	115	1	1%	PR48	114	6	5%	0,17 (0,03; 1,02); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia przedwczesnego zakończenia leczenia z innych, niesprecyzowanych powodów lub w wyniku utraty chorych z obserwacji było podobne w grupie T12PR48 oraz w grupie kontrolnej – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia tego zdarzenia w analizowanych grupach, RR = 0,17 (95% CI: 0,03; 1,02).

1.6.5.3. Działania niepożądane ogółem

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

Tabela 96. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiekolwiek działania niepożądane; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	260	98%	PR48	132	126	95%	1,02 (0,99; 1,08); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko względne wystąpienia przynajmniej jednego działania niepożądanego w grupie telaprewiru było zbliżone do grupy kontrolnej. Wynik był nieistotny statystycznie, RR = 1,02 (95% CI: 0,99; 1,08).

1.6.5.3.1. Poważne działania niepożądane

Dane na temat chorych, u których odnotowano poważne działania niepożądane (SAEs, z ang. *Serious Adverse Events*) podano jedynie w badaniu *REALIZE*. Liczbę i odsetek chorych, u których odnotowano SAEs zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 97. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	33	12%	PR48	132	7	5%	2,34 (1,10; 5,09); NNH = 15 (8; 106)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych było ponad dwukrotnie większe w grupie T12PR48 w porównaniu do grupy PR48, RR = 2,34 (95% CI: 1,10; 5,09), a wynik był statystycznie znamieny. Wskaźnik NNH obliczony dla tego porównania wynosił 15 (95% CI: 8; 106), co oznacza, że lecząc 15 chorych telaprewirem w schemacie T12PR48 zamiast leczenia standardowego, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku wystąpienia SAEs.

1.6.5.3.2. Ciężkie działania niepożądane

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

Tabela 98. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie *PROVE3*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12PR24	115	19	17%	PR48	114	13	11%	1,45 (0,76; 2,77); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych było większe w grupie z telaprewirem, niż w grupie kontrolnej, jednak nie stwierdzono by obserwowane różnice były znamienne statystycznie: RR = 1,45 (95% CI: 0,76; 2,77).

1.6.5.4. Ogólnoustrojowe działania niepożądane

1.6.5.4.1. Zmęczenie

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

Tabela 99. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12PR24	115	77	67%	PR48	114	64	56%	1,19 (0,97; 1,48); NS
REALIZE	T12PR48	266	145	55%	PR48	132	53	40%	1,36 (1,08; 1,73); NNH = 7 (5; 26)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W obydwu badaniach ryzyko wystąpienia zmęczenia było większe w grupach z telaprewirem niż w grupach kontrolnych bez tego leku. Jednak istotne statystycznie wyniki uzyskano jedynie dla porównania T12PR48 vs PR48 (*REALIZE*), RR = 1,36 (95% CI: 1,08; 1,73). Współczynnik NNH wyniósł 7 (95% CI: 5; 26), co oznacza, że lecząc 7 chorych telaprewirem w schemacie T12PR48, należy oczekiwać wystąpienia zmęczenia u jednego chorego więcej, niż w przypadku leczenia dwulekową terapią.

1.6.5.4.2. Choroby grypopodobne

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

Tabela 100. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła choroba grypopodobna; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12PR24	115	29	25%	PR48	114	36	32%	0,80 (0,53; 1,20); NS
REALIZE	T12PR48	266	85	32%	PR48	132	33	25%	1,28 (0,92; 1,81); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W obu badaniach nie wykazano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania chorób grypopodobnych u pacjentów w grupie otrzymującej telaprewir wobec grupy kontrolnej: RR = 0,80 (95% CI: 0,53; 1,20) w badaniu *PROVE3* oraz RR = 1,28 (95% CI: 0,92; 1,81) w próbie *REALIZE*.

1.6.5.4.3. Gorączka

Gorączka była działaniem niepożądanym, które oceniono w obydwu analizowanych badaniach. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów z tym AEs zawiera tabela poniżej.

Tabela 101. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12PR24	115	16	14%	PR48	114	14	12%	1,13 (0,59; 2,19); NS
REALIZE	T12PR48	266	60	23%	PR48	132	36	27%	0,83 (0,58; 1,19); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W obu badaniach nie wykazano znamienych różnic między grupami w ryzyku wystąpienia gorączki u chorych z grupy telaprewiru w porównaniu do grupy kontrolnej.

1.6.5.4.4. Astenia

Dane dotyczące chorych z astenią odnaleziono w badaniu REALIZE. Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego.

Tabela 102. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła astenia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
REALIZE	T12PR48	266	51	19%	PR48	132	38	29%	0,67 (0,47; 0,96); NNT = 11 (6; 115)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia astenii było istotnie statystycznie mniejsze u pacjentów leczonych telaprewirem i standardową terapią, niż u chorych nie otrzymujących inhibitora proteaz wirusowych, RR = 0,67 (95% CI: 0,47; 0,96). Współczynnik NNT wyniósł 11 (95% CI: 6; 115), co oznacza, że lecząc 11 chorych telaprewirem i standardową terapią wg schematu T12PR48, unikniemy wystąpienia powyższego działania niepożądanego u jednego chorego więcej, niż gdyby podawać im standardową terapię.

1.6.5.4.5. Drażliwość

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

Tabela 103. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła drażliwość; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12PR24	115	20	17%	PR48	114	25	22%	0,79 (0,47; 1,33); NS
REALIZE	T12PR48	266	36	14%	PR48	132	21	16%	0,85 (0,52; 1,40); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W próbie klinicznej PROVE3 drażliwość odnotowano u 17% chorych z grupy T12PR24 oraz u 22% chorych z grupy PR48, a w badaniu REALIZE odpowiednio u 14% oraz 16% chorych. W żadnym z porównań grup (telaprewir vs kontrola) obliczone ryzyko względne nie było istotne statystycznie, RR = 0,79 (95% CI: 0,47; 1,33) w badaniu PROVE3 oraz 0,85 (95% CI: 0,52; 1,40) w badaniu REALIZE.

1.6.5.4.6. Dreszcze

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące chorych z badań PROVE3 i REALIZE, u których wystąpiły dreszcze.

Tabela 104. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły dreszcze; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12PR24	115	17	15%	PR48	114	15	13%	1,12 (0,60; 2,12); NS
REALIZE	T12PR48	266	42	16%	PR48	132	19	14%	1,10 (0,67; 1,81); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Dreszcze odnotowano u 13% do 16% chorych w obu próbach. Obliczone ryzyko względne pomiędzy grupami otrzymującymi telaprewir a grupą kontrolną nie wskazywało na obecność znamienych różnic między grupami, wyniosło 1,12 (95% CI: 0,60; 2,12) w badaniu PROVE3 oraz 1,10 (95% CI: 0,67; 1,81) w badaniu REALIZE.

1.6.5.5. Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej

1.6.5.5.1. Świąd

Autorzy obu opisywanych badań przedstawili dane na temat częstości występowania świądu. Dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 105. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił świąd – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
Świąd ogółem									
PROVE3	T12PR24	115	39	34%	PR48	114	17	15%	2,27 (1,39; 3,79); NNH = 6 (4; 13)
REALIZE	T12PR48	266	138	52%	PR48	132	36	27%	1,90 (1,42; 2,60); NNH = 5 (3; 7)
Świąd 3. stopnia									
REALIZE	T12PR48	266	5	1%	PR48	132	0	0%	2,75 (0,27; 28,22); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia świądu, oszacowane na podstawie danych z badań *PROVE3* i *REALIZE*, okazało się znamienne większe w grupach przyjmujących telaprewir w skojarzeniu ze standardową terapią, w porównaniu do leczenia kontrolnego, odpowiednio RR = 2,27 (95% CI: 1,39; 3,79) oraz 1,90 (95% CI: 1,42, 2,60). Oszacowane dla powyższych porównań wskaźniki NNH wynosiły 6 (95% CI: 4; 13) w badaniu *PROVE3* oraz 5 (95% CI: 3; 7) w badaniu *REALIZE*, co oznacza, że stosując u 6 lub 5 chorych schemat zawierający telaprewir i standardową terapię zamiast schematu dwulekowego, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku wystąpienia świądu.

Ponadto autorzy badania *REALIZE* podali, u 1% chorych w grupie z telaprewirem odnotowano świąd 3. stopnia, podczas gdy w grupie kontrolnej nie odnotowano świądu o takim nasileniu (0%); różnice pomiędzy tymi grupami okazały się nieistotne statystycznie: RR = 2,75 (95% CI: 0,27; 28,22). W przypadku badania *PROVE3*, nie podano danych dotyczących częstości występowania świądu 3. stopnia.

1.6.5.5.2. Rumień

Informacje na temat częstości występowania rumienia przedstawiono w jednym analizowanym badaniu – *REALIZE*. W tabeli poniżej zaprezentowano dane liczbowe odnośnie zaobserwowanych przypadków powyższego działania niepożądanego.

Tabela 106. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił rumień; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
REALIZE	T12PR48	266	27	10%	PR48	132	7	5%	1,91 (0,88; 4,22); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Rumień wystąpił u 10% i 5% chorych odpowiednio w grupach T12PR48 i kontrolnej. Oszacowane ryzyko względne dla powyższego porównania nie było istotne statystycznie, RR = 1,91 (95% CI: 0,88; 4,22), co świadczy o podobnej częstości występowania rumienia u chorych w ocenianych grupach.

1.6.5.5.3. Wysypka

Wysypka była działaniem niepożądanym odnotowanym u pacjentów w obydwu badaniach, przy czym w *PROVE3* określono je jako jakiegokolwiek działania niepożądane związane z wysypką. Liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiły powyższe działania niepożądane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 107. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
Wysypka ogółem									
<i>PROVE3</i> [^]	T12PR24	115	58	50%	PR48	114	23	20%	2,50 (1,68; 3,78); NNH = 4 (3; 6)
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	99	37%	PR48	132	25	19%	1,97 (1,35; 2,91); NNH = 6 (4; 12)
Wysypka 3. stopnia									
<i>PROVE3</i>	T12PR24	115	6*	5%	PR48	114	0	0%	12,89 (1,30; 130,63); NNH = 20 (10; 56)
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	16*	3%	PR48	132	0	0%	8,24 (0,86; 80,80); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jakiegokolwiek działania niepożądane związane z wysypką;

NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia wysypki było znamienne większe w obydwu badaniach w grupach przyjmujących telaprewir w skojarzeniu ze standardową terapią, niż w przypadku standardowej terapii. Wszystkie obliczone ryzyka względne pomiędzy odpowiednimi grupami były istotne statystycznie: RR = 2,50 (95% CI: 1,68; 3,78), NNH = 4 (95% CI: 3; 6) w badaniu *PROVE3* (dodatkowo zaznaczono, że najczęściej obserwowano zmiany typu grudkowego) oraz RR = 1,97 (95% CI: 1,35; 2,91), NNH = 6 (95% CI: 4; 12) w badaniu *REALIZE*.

Ciężka wysypka (3. stopnia) wystąpiła u 5% chorych z grupy T12PR24 badania *PROVE3*, podczas gdy w grupie kontrolnej nie odnotowano jej u żadnego pacjenta, różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, RR = 12,89 (95% CI: 1,30; 130,63), NNH = 20 (95% CI: 10; 56). Ciężkie przypadki wysypki ustąpiły u 12 na 14 chorych z grup telaprewiru w okresie 9 do 104 dni (u dwóch pacjentów dane z okresu obserwacji po zakończeniu leczenia nie były dostępne); u sześciu pacjentów wymagane było zastosowanie kortykosteroidów, a jeden był hospitalizowany. Z kolei w badaniu *REALIZE* podano, że wysypka 3. stopnia wystąpiła u 3% chorych z grupy z telaprewirem, w grupie kontrolnej nie odnoto-

wano jej u żadnego chorego – różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie, RR = 8,24 (95% CI: 0,86; 80,80).

1.6.5.5.4. Suchość skóry

Informacje o liczbie i odsetku chorych, u których odnotowano suchość skóry podano w badaniu *REALIZE*. Dane dotyczące tego działania niepożądanego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 108. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła suchość skóry; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	44	17%	PR48	132	21	16%	1,04 (0,65; 1,68); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Suchość skóry odnotowano u 17% chorych z grupy T12PR48 w porównaniu do 16% w grupie kontrolnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego było zbliżone w obu grupach.

1.6.5.5.5. Łysienie

Dane dotyczące łysienia odnaleziono w badaniach *PROVE3* i *REALIZE*. Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego.

Tabela 109. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło łysienie; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>PROVE3</i>	T12PR24	115	24	21%	PR48	114	13	11%	1,83 (1,00; 3,40); NS
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	38	14%	PR48	132	17	13%	1,11 (0,66; 1,89); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo utraty włosów było zbliżone w grupach telaprewiru i w ich grupach kontrolnych obu badań. Żadne obliczone ryzyko względne nie uzyskało poziomu znamienności statystycznej: RR = 1,83 (95% CI: 1,00; 3,40) w badaniu *PROVE3* oraz 1,11 (95% CI: 0,66; 1,89) w badaniu *REALIZE*.

1.6.5.6. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

1.6.5.6.1. Nudności

Powyższy punkt końcowy odnotowano w obu analizowanych próbach klinicznych (*PROVE3* i *REALIZE*). Dane uzyskane zaprezentowano w tabeli poniżej. Znamienne wyniki pogrubiono.

Tabela 110. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły nudności; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
PROVE3	T12PR24	115	41	36%	PR48	114	39	34%	1,04 (0,73; 1,48); NS
REALIZE	T12PR48	266	94	35%	PR48	132	31	23%	1,50 (1,07; 2,15) NNH = 9 (5; 45)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *PROVE3* porównanie grup T12PR24 i kontrolnej nie wykazało znamienych statystycznie różnic w częstości występowania nudności, RR = 1,04 (95% CI: 0,73; 1,48). Z kolei w badaniu *REALIZE* ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było o 50% większe w grupie z telaprewirem, w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 1,50 (95% CI: 1,07; 2,15). Lecząc 9 chorych telaprewirem według schematu T12PR48, ryzykujemy wystąpienie jednego więcej przypadku nudności, niż gdyby podawać tym pacjentom standardową terapię, NNH = 9 (95% CI: 5; 45).

1.6.5.6.2. Biegunka

Dane dotyczące odsetka chorych, u których występowała biegunka zamieszczono w badaniach *PROVE3* i *REALIZE*. Dostępne informacje zamieszczono w poniższej tabeli, pogrubioną czcionką wyróżniono znamienne wyniki.

Tabela 111. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
PROVE3	T12PR24	115	37	32%	PR48	114	22	19%	1,67 (1,06; 2,65); NNH = 8 (5; 65)
REALIZE	T12PR48	266	66	25%	PR48	132	18	14%	1,82 (1,15; 2,95); NNH = 9 (6; 36)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obydwu badaniach biegunka występowała częściej u chorych otrzymujących telaprewir, a ryzyko jej wystąpienia wobec grupy kontrolnej wyniosło 1,67 (95% CI: 1,06; 2,65) w badaniu *PROVE3* oraz 1,82 (95% CI: 1,15; 2,95) w próbie *REALIZE* i wyniki te były znamienne statystycznie. Lecząc od 8 lub 9 chorych z HCV telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią (w zależności od schematu), ryzykujemy wystąpienie jednego więcej przypadku biegunki, niż gdyby podawać terapię dwulekową, odpowiednio NNH = 8 (95% CI: 5; 65) i NNH = 9 (95% CI: 6; 36).

1.6.5.6.3. Wymioty

Dane dotyczące chorych, u których wystąpiły wymioty zamieszczono w próbie klinicznej *REALIZE*. Tabela poniżej zawiera liczby oraz odsetek pacjentów z tym działaniem niepożądanym.

Tabela 112. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wymioty; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	37	14%	PR48	132	11	8%	1,67 (0,90; 3,16); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Wymioty odnotowano u 14% i 8% chorych odpowiednio w grupach T12PR48 i PR48. Obserwowane różnice nie były znamienne statystycznie, RR = 1,67 (95% CI: 0,90; 3,16).

1.6.5.6.4. Żylaki odbytu

Dane dotyczące chorych, u których pojawiły się żylaki odbytu zamieszczono w obydwu badaniach (*PROVE3* i *REALIZE*). Poniższa tabela zawiera liczby i odsetki chorych, u których odnotowano powyższe działanie niepożądane.

Tabela 113. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły żylaki odbytu; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>PROVE3</i>	T12PR24	115	15	13%	PR48	114	3	3%	4,96 (1,59; 15,72); NNH = 10 (6; 27)
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	40	15%	PR48	132	9	7%	2,21 (1,13; 4,39); NNH = 13 (8; 66)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia żylaków odbytu u chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią było większe niż w przypadku chorych z grup kontrolnych i obserwowane różnice były znamienne statystycznie. W badaniu *PROVE3* obliczone ryzyko względne wobec grupy kontrolnej wyniosło 4,96 (95% CI: 1,59; 15,72), natomiast w próbie *REALIZE* wynosiło 2,21 (95% CI: 1,13; 4,39). Wskaźniki NNH dla tych porównań wyniosły odpowiednio 10 (95% CI: 6; 27) oraz 13 (95% CI: 8; 66), co oznacza że lecząc 10 lub 13 chorych schematem zawierającym telaprewir, zamiast terapii dwulekowej, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku wystąpienia żylaków odbytu.

1.6.5.6.5. Ból brzucha

Informacje na temat chorych zgłaszających ból brzucha przedstawiono w badaniu *REALIZE*. W tabeli poniżej zaprezentowano dane liczbowe odnośnie zanotowanych przypadków tego AEs.

Tabela 114. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból brzucha; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	43	16%	PR48	132	22	17%	0,97 (0,61; 1,55); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ból brzucha odnotowano u kilkunastu procent chorych w badaniu *REALIZE* (16% w grupie z telaprewirem oraz u 17% z grupy kontrolnej). Obliczone ryzyko względne pomiędzy grupą telaprewiru a kontrolą wyniosło 0,97 (95% CI: 0,61; 1,55) i nie było znamienne statystycznie.

1.6.5.7. Zaburzenia układu nerwowego

1.6.5.7.1. Ból głowy

Ból głowy to jedno z działań niepożądanych, które wystąpiły w badaniach *PROVE3* i *REALIZE*. Tabela poniżej prezentuje dane dotyczące liczby i odsetka chorych, którzy odczuwali ból głowy.

Tabela 115. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12PR24	115	51	44%	PR48	114	41	36%	1,23 (0,90; 1,70); NS
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	112	42%	PR48	132	49	37%	1,13 (0,88; 1,49); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ból głowy odnotowano u 36% do 44% chorych w obydwu badaniach. Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupach otrzymujących telaprewir, peg-IFN i rybawirynę lub kontrolę bez telaprewiru były zbliżone, żaden z wyników nie był istotny statystycznie: RR = 1,23 (95% CI: 0,90; 1,70) w badaniu *PROVE3* oraz RR = 1,13 (95% CI: 0,88; 1,49) w badaniu *REALIZE*.

1.6.5.7.1.1. Zawroty głowy

Informacje na temat zawrotów głowy przedstawiają dwa analizowane badania (*PROVE3* i *REALIZE*). W tabeli poniżej zaprezentowano dane liczbowe odnośnie zaobserwowanych przypadków tego AEs.

Tabela 116. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12PR24	115	10	9%	PR48	114	18	16%	0,55 (0,27; 1,12); NS
REALIZE	T12PR48	266	19	7%	PR48	132	7	5%	1,35 (0,60; 3,07); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Oszacowane ryzyko względne pomiędzy grupami z telaprewirem a grupami kontrolnymi nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, co sugeruje podobne prawdopodobieństwo wystąpienia zawrotów głowy u chorych z analizowanych grup: RR = 0,55 (95% CI: 0,27; 1,12) w badaniu PROVE3 oraz 1,35 (95% CI: 0,60; 3,07) w badaniu REALIZE.

1.6.5.7.2. Zaburzenia smaku

Dane na temat zaburzenia smaku u chorych podano w badaniu REALIZE. Liczby i odsetki chorych z powyższym działaniem niepożądanym zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 117. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia smaku; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
REALIZE	T12PR48	266	33	12%	PR48	132	8	6%	2,05 (1,00; 4,27); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zaburzenia smaku wystąpiły u 12% pacjentów w grupie z telaprewirem i u 6% chorych w grupie kontrolnej. Różnica częstości występowania analizowanego działania niepożądanego pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

1.6.5.8. Zaburzenia układów krwiotwórczego i limfotwórczego

1.6.5.8.1. Niedokrwistość

Dane dotyczące powyższego działania niepożądanego przedstawiono w obydwu badaniach (PROVE3 i REALIZE). W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiła niedokrwistość. Pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie wyniki.

Tabela 118. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Niedokrwistość ogółem									
PROVE3	T12PR24	115	30	26%	PR48	114	9	8%	3,30 (1,68; 6,61); NNH = 6 (4; 12)
REALIZE	T12PR48	266	79	30%	PR48	132	20	15%	1,96 (1,28; 3,07); NNH = 7 (5; 18)
Niedokrwistość 3. stopnia									
PROVE3 [^]	T12PR24	115	0	0%	PR48	114	1*	1%	0,33 (0,03; 3,98); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane przedstawiono w doniesieniu *McHutchison 2009a*;

NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych z niedokrwistością był większy w grupach otrzymujących telaprewir (niezależnie od schematu) w porównaniu do grup kontrolnych z terapią standardową, różnice były istotne statystycznie w obu próbach – RR = 3,30 (95% CI: 1,68; 6,61), NNH = 6 (95% CI: 4; 12) w *PROVE3* i RR = 1,96 (95% CI: 1,28; 3,07), NNH = 7 (95% CI: 5; 18) w *REALIZE*.

Nie odnotowano natomiast znamiennej różnicy pomiędzy schematami porównanymi w badaniu *PROVE3* w częstości występowania niedokrwistości 3. stopnia (doniesienie *McHutchison 2009a*).

1.6.5.8.2. Neutropenia

Dane dotyczące chorych z neutropenią, którą odnotowano w badaniu *REALIZE*, zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 119. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła neutropenia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
REALIZE	T12PR48	266	38	14%	PR48	132	14	11%	1,35 (0,77; 2,40); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Neutropenia wystąpiła u 14% chorych otrzymujących telaprewir, w porównaniu do 11% chorych z grupy kontrolnej. Obliczone ryzyko względne wystąpienia neutropenii w grupie T12PR48 w porównaniu do kontroli nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej, RR = 1,35 (95% CI: 0,77; 2,40).

1.6.5.8.3. Leukopenia

Informacje dotyczące częstości występowania leukopenii u chorych zamieszczono w badaniu *REALIZE*. Dane na temat leukopenii, w postaci liczby oraz odsetka pacjentów, u których ją odnotowano, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 120. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła leukopenia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	27	10%	PR48	132	11	8%	1,22 (0,64; 2,37); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Leukopenię stwierdzono u 10% i 8% chorych, odpowiednio w grupach telaprewiru i kontrolnej. Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było zbliżone w obu grupach.

1.6.5.9. Zaburzenia psychiatryczne

1.6.5.9.1. Bezsenność

W badaniach *PROVE3* i *REALIZE* przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych, u których odnotowano bezsenność – informacje na ten temat umieszczono w poniższej tabeli. Wyniki znamienne statystycznie wyróżniono pogrubionym drukiem.

Tabela 121. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła bezsenność; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>PROVE3</i>	T12PR24	115	33	29%	PR48	114	19	17%	1,72 (1,05; 2,84); NNH = 9 (5; 86)
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	68	26%	PR48	132	34	26%	0,99 (0,70; 1,42); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Istotnie statystycznie ryzyko względne wystąpienia bezsenności wykazano dla porównania schematów T12PR24 z kontrolnym w badaniu *PROVE3*, które wyniosło 1,72 (95% CI: 1,05; 2,84). Lecząc 9 chorych telaprewirem wg schematu przyjętego w tej grupie, zamiast podawać im standardową terapię, należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku bezsenności, NNH = 9 (95% CI: 5; 86). Porównanie wykonane w ramach badania *REALIZE* nie dało znamienych statystycznie wyników, RR = 0,99 (95% CI: 0,70; 1,42).

1.6.5.9.2. Depresja

W opisywanych próbach klinicznych (*PROVE3* i *REALIZE*) przedstawiono dane pochodzące od pacjentów, u których wystąpiła depresja. Liczby i odsetki chorych z tym działaniem niepożądanym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 122. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła depresja; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>PROVE3</i>	T12PR24	115	13	11%	PR48	114	19	17%	0,68 (0,35; 1,29); NS
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	24	9%	PR48	132	19	14%	0,63 (0,36; 1,10); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Depresję odnotowano u 9-17% chorych w poszczególnych grupach obydwu badań. Ryzyko wystąpienia depresji było mniejsze w grupach z telaprewirem, w porównaniu do kontroli bez tego leku, jednak żaden z wyników porównań nie był istotny statystycznie, RR = 0,68 (95% CI: 0,35; 1,29) w przypadku badania *PROVE3*, oraz RR = 0,63 (95% CI: 0,36; 1,10) w przypadku próby *REALIZE*.

1.6.5.10. Zaburzenia układu oddechowego

1.6.5.10.1. Kaszel

Dane dotyczące chorych, u których odnotowano kaszel przedstawiono w badaniach *PROVE3* i *REALIZE*. Informację o liczbie i odsetku chorych, u których w trakcie leczenia wystąpiło to działanie niepożądane zamieszczono w tabeli poniżej. Znamienne wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 123. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił kaszel; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>PROVE3</i>	T12PR24	115	15	13%	PR48	114	20	18%	0,74 (0,40; 1,36); NS
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	62	23%	PR48	132	26	20%	1,18 (0,80; 1,79); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W próbie klinicznej *PROVE3* kaszel obserwowano u 13% i 18% chorych odpowiednio w grupach T12PR24 i PR48, a w badaniu *REALIZE* to działanie niepożądane wystąpiło u 23% chorych leczonych telaprewirem oraz u 20% pacjentów w grupie kontrolnej. Obserwowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie, RR = 0,74 (95% CI: 0,40; 1,36) w badaniu *PROVE3* oraz RR = 1,18 (95% CI: 0,80; 1,79) oraz *REALIZE*.

1.6.5.10.2. Duszność

Wyniki oceny powyższego działania niepożądanego przedstawiono w badaniu *REALIZE*. Tabela poniżej zawiera dane na temat duszności, w postaci liczby oraz odsetka pacjentów, u których ją odnotowano.

Tabela 124. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła duszność; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	32	12%	PR48	132	17	13%	0,93 (0,55; 1,62); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Duszność wystąpiła u podobnego odsetka chorych (12% i 13%) w grupach telaprewiru oraz kontrolnej. Obliczone ryzyko względne wystąpienia duszności między grupami nie było znamienne statystycznie, RR = 0,93 (95% CI: 0,55; 1,62).

1.6.5.11. Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej

1.6.5.11.1. Ból mięśni

Powyższy punkt końcowy uwzględniono w ocenie bezpieczeństwa prób *PROVE3* i *REALIZE*. Dane uzyskane z badań zestawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 125. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból mięśni; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>PROVE3</i>	T12PR24	115	25	22%	PR48	114	21	18%	1,18 (0,71; 1,98); NS
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	45	17%	PR48	132	24	18%	0,93 (0,60; 1,46); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ból mięśni odczuwało 17-22% pacjentów w poszczególnych grupach obydwu badań. Zarówno w badaniu *PROVE3*, jak i w próbie *REALIZE* nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą z telaprewirem a grupą kontrolną, odpowiednio RR = 1,18 (95% CI: 0,71; 1,98) oraz RR = 0,93 (95% CI: 0,60; 1,46).

1.6.5.11.2. Ból stawów

Ból stawów był działaniem niepożądanym, dla którego dane przedstawiono w badaniach *PROVE3* i *REALIZE*. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, którzy doświadczyli bólu stawów umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 126. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>PROVE3</i>	T12PR24	115	14	12%	PR48	114	21	18%	0,66 (0,36; 1,22); NS
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	36	14%	PR48	132	20	15%	0,89 (0,55; 1,48); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ból stawów odczuwało około 12-18% chorych w obydwu badaniach. Oszacowane ryzyko jego wystąpienia było zbliżone w grupach otrzymujących telaprewir w porównaniu do grup kontrolnych, a wyniki nie były istotne statystycznie: RR = 0,66 (95% CI: 0,36; 1,22) w badaniu *PROVE3* oraz RR = 0,89 (95% CI: 0,55; 1,48) w badaniu *REALIZE*.

1.6.5.12. Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe

1.6.5.12.1. Jadłowstręt

Dane z badania *REALIZE* dotyczące liczby i odsetka chorych z jadłowstrętem zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 127. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił jadłowstręt; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	34	13%	PR48	132	19	14%	0,89 (0,53; 1,50); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Jadłowstręt stwierdzono u 13% chorych w grupie telaprewiru oraz u 14% chorych w grupie kontrolnej badania *REALIZE*. Obliczone ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego dla powyższego porównania nie było istotne statystycznie, RR = 0,89 (95% CI: 0,53; 1,50).

1.6.5.13. Zakażenia

Informacje na temat pacjentów, u których w trakcie leczenia doszło do zakażenia, przedstawiono w próbie *REALIZE*. Dane dotyczące liczby i odsetka chorych, u których odnotowano takie działania niepożądane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 128. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	99	37%	PR48	132	47	36%	1,05 (0,80; 1,39); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W trakcie badania *REALIZE* zakażenia odnotowano u 37% chorych z grupy telaprewiru, oraz u 36% chorych z grupy kontrolnej. Ryzyko względne wystąpienia zakażenia nie różniło się znacząco pomiędzy ocenianymi grupami: RR = 1,05 (95% CI: 0,80; 1,39).

1.6.5.14. Choroby oczu

Dane dotyczące pacjentów z chorobami oczu przedstawiono w badaniu *REALIZE*. W poniższej tabeli zamieszczono liczby i odsetki chorych, u których stwierdzono takie działania niepożądane.

Tabela 129. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły choroby oczu; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>REALIZE</i>	T12PR48	266	49	18%	PR48	132	21	16%	1,16 (0,73; 1,85); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *REALIZE* choroby oczu stwierdzono u 18% chorych z grupy telaprewiru oraz u 16% pacjentów z grupy kontrolnej. Ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych było nieznacznie większe w grupie z telaprewirem w porównaniu do kontroli, jednak wynik nie był statystycznie znaczący, RR = 1,16 (95% CI: 0,73; 1,85).

1.7. Telaprewir + PR – dodatkowa ocena efektywności klinicznej

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 prospektywne badania bez randomizacji oceniające terapię telaprewirem podawanym w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1, które spełniały kryteria włączenia w niniejszym raporcie i umożliwiały ocenę w obrębie podgrup nie objętych obecnie refundacją do terapii trójlekowej: *Backus 2014* (*Backus 2014*, *Belperio 2013*) oraz *Muir 2011*.

Włączone badania różniły się w zakresie ocenianej populacji chorych, gdyż w próbie *Backus 2014* uwzględniano pacjentów wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu terapii, podczas gdy w próbie *Muir 2011* – wyłącznie chorych po niepowodzeniu terapii. Ponieważ status wcześniejszej terapii HCV ma wpływ na schemat stosowania telaprewiru i uzyskiwane efekty kliniczne, w niniejszym raporcie ocenę skuteczności klinicznej przedstawiono osobno dla populacji dotychczas nieleczonej – podgrupa 98 (49%) pacjentów z próby *Backus 2014*, oraz po niepowodzeniu terapii – pozostałych 100 (51%) chorych z próby *Backus 2014* i populacja 117 (100%) chorych z badania *Muir 2011*. Natomiast w przypadku oceny bezpieczeństwa – wyniki przedstawiono dla populacji ogółem (N = 198) badania *Backus 2014* (autorzy nie wyróżnili danych na ten temat osobno w podgrupach wcześniej leczonej lub nie), oraz dla populacji po niepowodzeniu terapii z badania *Muir 2011*.

Jak wcześniej zaznaczono terapia oparta na telaprewirze uzależniona jest od przebiegu wcześniejszego leczenia (lub jego braku), co jest związane z dużą liczbą zalecanych schematów postępowania terapeutycznego. Autorzy badania *Backus 2014* zaznaczyli, że telaprewir stosowano zgodnie z zaleceniami FDA zamieszczonymi w ulotce leku, zatem w odniesieniu do tego badania przyjęto, że wszyscy pacjenci byli poddani właściwemu postępowaniu terapeutycznemu. Natomiast w przypadku badania *Muir 2011* wyjściowo wszyscy chorzy otrzymywali telaprewir w schemacie T12PR24, przy czym w wyniku zmiany protokołu u chorych z wcześniejszym brakiem odpowiedzi wprowadzono możliwość zastosowania dłuższego leczenia – według schematu T12PR48, co odpowiadało zaleceniom *ChPL Incivo 2014* (ostatecznie schemat ten otrzymało 27 [23%] chorych spośród ogółem 117 włączonych), natomiast u pozostałych ocenianych pacjentów możliwe było zastosowanie schematu zależnego od odpowiedzi (RGT, z ang. *Response Guided Therapy*) – T12PR24/48. Szczegóły dotyczące oceny zgodności procedur medycznych stosowanych w próbach *Backus 2014* i *Muir 2011* z postępowaniem zalecanym w *ChPL Incivo 2014* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 130. Porównanie schematów leczenia stosowanych w badaniach Backus 2014 i Muir 2011 z postępowaniem zalecanym w ChPL Incivo 2014.

Zalecany schemat leczenia (ChPL Incivo 2014)	Schemat zastosowany w badaniu	Ocena zgodności
T12PR24/48: 12 tyg. telaprewiru i 24 lub 48 tyg. terapii standardowej [#]	Chorzy wcześniej nieleczeni	
	<i>Backus 2014</i>	Zgodny z zalecanym przez FDA <ul style="list-style-type: none"> schemat leczenia zgodny z zalecanym w całej podgrupie chorych nieleczonych
	Chorzy z nawrotem wiremii	
	<i>Backus 2014</i> [^]	Zgodny z zalecanym przez FDA <ul style="list-style-type: none"> schemat leczenia zgodny z zalecanym w całej podgrupie chorych z nawrotem wiremii
T12PR48: 12 tyg. telaprewiru i 48 tyg. terapii standardowej	<i>Muir 2011</i>	Wyjściowo: T12PR24; Po zmianie protokołu: T12PR24/48 <ul style="list-style-type: none"> schemat leczenia zgodny z zalecanym u części chorych z nawrotem wiremii, po zmianie protokołu[§]
	Chorzy z brakiem lub częściową odpowiedzią	
	<i>Backus 2014</i> [^]	Zgodny z zalecanym przez FDA <ul style="list-style-type: none"> schemat leczenia zgodny z zalecanym w całej podgrupie chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią
	<i>Muir 2011</i>	Wyjściowo: T12PR24; Po zmianie protokołu: T12PR24/48 <ul style="list-style-type: none"> schemat leczenia zgodny z zalecanym u części chorych z brakiem odpowiedzi, po zmianie protokołu (23% populacji ogółem) schemat leczenia zgodny z zalecanym u części chorych z częściową odpowiedzią, którzy otrzymywali terapię standardową przez 48 tygodni po zmianie protokołu[§]

[#] okres leczenia wynosił 24 tygodnie w momencie niewykrywalnego RNA HCV w 4. i 12. tygodniu, w przeciwnym przypadku terapia trwała 48 tygodni;

[^] w badaniu włączono 1% chorych, u których wcześniejsza terapia trwała krócej niż 12 tygodni (włączeni jako chorzy z niezdefiniowaną odpowiedzią – kategoria, której nie wyróżniono w ChPL Incivo);

[§] nie podano jaki odsetek chorych otrzymywał terapię według zalecanego schematu.

1.7.1. Opis metodyki włączonych badań – badania bez randomizacji

Próby *Backus 2014* i *Muir 2011* były wieloośrodkowymi badaniami bez randomizacji i grupy kontrolnej, charakteryzującymi się wysoką jakością w skali NICE, uzyskując 7 punktów na 8 możliwych; w pierwszej próbie wyróżniono również grupę z boceprewirem, ale lek ten nie stanowił komparatora w niniejszym raporcie, dlatego została ona opisana jako próba jednoramienna.

Badane *Backus 2014* przeprowadzono w obrębie 198 chorych, którzy pomiędzy 1 czerwca 2011 roku a 31 grudnia 2011 roku rozpoczęli leczenie telaprewirem w obrębie 94 ośrodków klinicznych znajdujących w amerykańskim rejestrze weteranów (ang. *Veteran Affairs*). Główną miarą oceny skuteczności klinicznej była ocena odsetka chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, z ang. *Sustained Virologic Response*) 12 tygodni po zakończeniu terapii, choć nie zostało to bezpośrednio określone – zaznaczono, że w analizie trwałej odpowiedzi wirusologicznej uwzględniano chorych z dostępnymi wynikami wszystkich pomiarów wiremii po zakończeniu terapii, w tym z danymi z 12. tygodnia lub późniejszego okresu (*per-protocol*). Spośród włączonych pacjentów 96 nie było wcześniej leczonych, a 102 miało niepowodzenie terapii, w tym brak lub częściową odpowiedź, nawrót

wiremii lub odpowiedź nieokreśloną (2 chorych leczonych krócej niż przez 12 tygodni, w ocenie SVR uwzględnieni w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych).

Natomiast próba *Muir 2011* miała charakter międzynarodowy i uwzględniała 117 pacjentów z brakiem lub częściową odpowiedzią, nawrotem wiremii lub przełomem wirusologicznym pomimo stosowania standardowej terapii w ramach grup kontrolnych 3 badań z randomizacją, w tym 2 uwzględnionych w raporcie *PROVE2* i *PROVE3*. Autorzy oceniali częstość występowania SVR w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia; zaplanowano także długotrwałą ocenę SVR (ostatnią wizytę kontrolną zaplanowano w 48. tygodniu obserwacji). Dodatkowo wykonano ocenę szybkiej odpowiedzi wirusologicznej, przełomu wirusologicznego i nawrotu wiremii. Należy zaznaczyć, że w opisywanym badaniu wyjściowo u wszystkich chorych stosowano terapię według schematu T12PR24, jednak na podstawie wstępnych wyników (i danych z badania *PROVE3*) wprowadzono zmianę protokołu umożliwiającą zastosowanie u chorych z brakiem odpowiedzi dłuższego schematu leczenia, T12PR48, a u pozostałych pacjentów – schematu zależnego od odpowiedzi T12PR24/48 (RGT).

W obu próbach ocenę SVR wykonano w obrębie populacji ogólnej (wspomniana analiza *per-protocol* uwzględniająca 191 chorych w *Backus 2011* i ITT uwzględniająca 117 pacjentów otrzymujących ≥ 1 dawkę leków w *Muir 2011*). Dodatkowo w badaniu *Muir 2011* (populacja po niepowodzeniu leczenia) wyróżniono wyniki w podgrupie chorych w pełni zgodnej z ocenianą w raporcie, [REDACTED] (autorzy nie sprecyzowali skali użytej w ocenie włóknienia wątroby, jednak wyróżniona podgrupa sugeruje zastosowanie skali METAVIR [REDACTED]). Natomiast w próbie *Backus 2014* (populacja mieszana) przedstawiono wyniki w podgrupach ze względu na stopień włóknienia wątroby – z wartością odcięcia wskaźnika FIB-4 na poziomie 3,25. Wskaźnik ten jest nieinwazyjną metodą oceny włóknienia wątroby, który uwzględnia aktywność ALT i AST, liczbę płytek krwi oraz wiek. W badaniach diagnostycznych wykonywanych celu potwierdzenia zaawansowanego włóknienia wątroby, tj. w stopniu F3 lub F4 w skali METAVIR lub F4-F6 w skali Ishaka wartość FIB-4 $> 3,25$ charakteryzuje dodatnia wartość predykcyjna na poziomie 82,1%. Należy jednak zaznaczyć, że autorzy opisali tę populację jako chorych z marskością. Z tego względu wyniki próby *Backus 2014* należy traktować z ostrożnością, ze względu na nieinwazyjny test użyty do określenia włóknienia wątroby oraz niejednoznaczność przełożenia wyników FIB4 na skalę METAVIR. W badaniu tym nie przedstawiono natomiast analizy w podgrupach chorych [REDACTED]

Tabela 131. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności klinicznej telaprewiru.

Badanie	Metodyka	Okres obserwacji	Liczba włączonych chorych	Ocena jakości NICE / Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Backus 2014</i> (<i>Belperio 2013</i> , <i>Backus 2014</i>)	prospektywne badanie bez grupy kontrolnej [^]	24 lub 48 tyg. leczenia + ≥ 12. tyg. obserwacji ^{^^}	198	7/8; IVA	94 (USA)	brak
<i>Muir 2011</i>	prospektywne badanie bez grupy kontrolnej	24 lub 48 tyg. leczenia + 48 tyg. obserwacji	117	7/8; IVA	28 (USA, Kanada, Wielka Brytania, Francja, Niemcy, Austria, Portoryko)	Vertex Pharmaceuticals Inc. i Tibotec

[^] w badaniu wyróżniono grupę kontrolną z terapią 3-lekową z udziałem boceprewiru; terapia ta nie była jednak komparatorem w niniejszym raporcie, dlatego nie przedstawiono danych na jej temat, a badanie opisano jako próbę jednoramienną (stąd ocena jakości według skali NICE);

^{^^} okres obserwacji zastosowany w celu oceny SVR, uwzględniającej chorych z dostępnymi wynikami wszystkich pomiarów wirerii po zakończeniu leczenia, w tym z danymi z 12. tygodnia lub okresu późniejszego (z odcięciem danych 3 sierpnia 2013 roku).

W badaniu *Muir 2011* włączono i ocenie poddano 117 chorych, z czego 81 (69%) i 34 (29%) otrzymywało terapię telaprewirem odpowiednio według schematu T12PR24 lub T12PR48 (pozostałych 2 [2%] przerwało terapię przed 12 tygodniem i nie miało przepisanych żadnego z tych schematów). Większość ocenianych pacjentów ukończyła w pełni otrzymywane leczenie, a odsetek terapii przerwanych wynosił 32%. Najczęściej (22%) stosowanie leków przerywano z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej. Dodatkowo 8% pacjentów przerwało terapię z powodu działań niepożądanych. Natomiast w badaniu *Backus 2014* włączono 198 chorych, którzy rozpoczęli stosowanie telaprewiru. Odsetek terapii przerwanych przed 28 tygodniem wyniósł 28%, a przed 48 tygodniem był równy 69%. Autorzy tego badania nie podali przyczyn przerwania leczenia. Ponadto w żadnej z obu prób, *Backus 2014* i *Muir 2011*, nie podano informacji o pacjentach utraconych z obserwacji. Szczegółowe dane dotyczące przepływu chorych w opisywanych badaniach zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 132. Przepływ chorych w badaniach *Backus 2014* i *Muir 2011*.

Przepływ chorych	<i>Backus 2014</i> [§]	<i>Muir 2011</i>			
		Populacja ogółem	schemat T12PR24	schemat T12PR48	
Włączenie	198	117 [#]	81	34	
Ocena skuteczności klinicznej	191 (96%*) [^]	117 (100%)	81 (100%)	34 (100%)	
Ocena bezpieczeństwa	198 (100%)	117 (100%)	81 (100%)	34 (100%)	
Ukończenie leczenia	48 tyg.: 62/113 (55%) ^{&}	79 (68%*)	59 (73%*)	20 (59%*)	
Populacja ogółem:					
Przerwanie leczenia	łącznie	przed 24. tyg.: 55/198* (28%) przed 48. tyg.: 137/198* (69%)	38 (32%)* [†]	22 (27%*)	14 (41%*)
Chorzy nieleczeni:					

Przeptyw chorych	Backus 2014 [§]	Populacja ogółem	Muir 2011	
			schemat T12PR24	schemat T12PR48
	przed 24. tyg.: 29*/96 (30%) przed 48. tyg.: 69*/96 (72%)			
	Chorzy po niepowodzeniu terapii:			
	przed 24. tyg.: 27*/102 (26%) przed 48. tyg.: 66*/102 (65%)			
działania niepożądane	bd.	10 (9%) [‡]	5 (6%*)	3 (10%*)
wirusologiczne kryteria przerwania leczenia	bd.	26 (22%)	16 (20%*)	10 (29%*)
inne przyczyny	bd.	2 (2%*)	1 (1%*)	1 (3%*)
Utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	bd.	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ w badaniu oceniano łącznie 859, z czego 661 (77%) przepisano boceprewir – lek niestanowiący komparatora dla telaprewiru w niniejszym raporcie, nie przedstawiono danych na jego temat;

w badaniu włączono dodatkowo 2/117 (2%) chorych, którzy przerwali leczenie przed 12. tygodniem, nie wykonano u nich oceny wirerii w 4. i 12. tygodniu i nie przypisano żadnego ze stosowanych schematów leczenia;

& dane dotyczą chorych, którzy otrzymywali leczenie przez \geq 28 tygodni;

‡ w tym 2 chorych, którzy przerwali leczenie przed 12. tygodniem i nie zostali uwzględnieni w podgrupie leczonej schematem T12PR24 lub T12PR48;

^ chorzy uwzględnieni w ocenie SVR12 (populacja *per-protocol*).

1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji – badania bez randomizacji

1.7.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Backus 2014* włączano chorych z zakażeniem HCV-1, którzy nie byli leczeni lub mieli niepowodzenie wcześniejszej terapii i wystąpił u nich brak lub częściowa odpowiedź, nawrót wirerii, lub tzw. odpowiedź niezdefiniowana (gdy okres terapii był krótszy niż 12 tygodni). Uwzględniano pacjentów figurujących w amerykańskim rejestrze weteranów, którzy rozpoczęli terapię z udziałem telaprewiru (lub boceprewiru – lek nieuwzględniony w analizie) pomiędzy 1 czerwca 2011 a 31 grudnia 2001 roku i mieli dostępne dane dotyczące wyjściowej wirerii. Natomiast wykluczano chorych zakażonych HBV lub HIV, chorych u których wykonano przeszczepienie wątroby, lub u których występował rak wątrobowokomórkowy.

W próbie *Muir 2011* włączano chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1 wyłącznie po niepowodzeniu leczenia standardowego (z brakiem lub częściową odpowiedzią, nawrotem wirerii lub przełomem wirusologicznym), które stosowano w ramach grup kontrolnych 3 badań RCT. Chorzy musieli charakteryzować się określonymi parametrami krwi. Czynnikiem wykluczającym z udziału w próbie było zakażenie HBV lub HIV, lub niewyrównana choroba wątroby.

Tabela 133. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań Backus 2014 i Muir 2011.

Kryteria selekcji	Backus 2014	Muir 2011
Jednostka chorobowa	Włączenie: <ul style="list-style-type: none"> zakażenie HCV-1 Wykluczenie: <ul style="list-style-type: none"> zakażenie HBV lub HIV przeszczepienie wątroby rak wątrobowokomórkowy niewykrywalne RNA wirusa na początku badania 	Włączenie: <ul style="list-style-type: none"> zakażenie HCV-1 Wykluczenie: <ul style="list-style-type: none"> zakażenie HBV lub HIV niewyrównana choroba wątroby
Wcześniejsze leczenie	Włączenie: <ul style="list-style-type: none"> brak lub niepowodzenie wcześniejszej terapii, w tym: <ul style="list-style-type: none"> brak odpowiedzi – redukcja RNA HCV o < 2 log po 12 tygodniach leczenia; częściowa odpowiedź – redukcja RNA o ≥ 2 log po 12 tygodniach, ale wykrywalne stężenie w 24. tygodniu); nawrót wiremii – niewykrywalne RNA na końcu leczenia, ale wykrywalne w trakcie okresu obserwacji, lub: odpowiedź niesprecyzowana – gdy okres leczenia wynosił < 12 tygodni Wykluczenie: <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 	Włączenie: <ul style="list-style-type: none"> niepowodzenie wcześniejszej terapii, w tym: <ul style="list-style-type: none"> brak odpowiedzi – redukcja RNA HCV o < 2 log po 4 tygodniach lub o < 2 log po 12 tygodniach częściowa odpowiedź – redukcja RNA HCV o > 2 log po 12 tygodniach, ale wykrywalne stężenie w 24. tygodniu nawrót wiremii – niewykrywalne RNA HCV na końcu leczenia, ale wykrywalne w okresie 24 tygodni po jego zakończeniu przełom wirusologiczny – wykrywalne RNA HCV u chorych uzyskujących uprzednio niewykrywalne stężenie w trakcie leczenia Wykluczenie: <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
Pozostałe	Włączenie: <ul style="list-style-type: none"> chorzy włączeni do rejestru <i>Veteran Affairs</i> (VA) w Stanach Zjednoczonych, rozpoczynający terapię z udziałem telaprewiru lub boceprewiru[^], z dostępnymi danymi dotyczącymi wyjściowego stężenia RNA HCV Wykluczenie: <ul style="list-style-type: none"> niewykrywalne RNA HCV na początku badania 	Włączenie: <ul style="list-style-type: none"> chorzy otrzymujący terapię standardową w grupach kontrolnych jednego z trzech badań RCT: <i>PROVE1</i>^{^^}, <i>PROVE2</i> lub <i>PROVE3</i> liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 9 \times 10^4/\text{mm}^3$ prawidłowe stężenie hemoglobiny Wykluczenie: <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano

[^] w okresie pomiędzy 1 czerwca 2011 a 31 grudnia 2011 roku;

^{^^} badanie wykluczone z niniejszego raportu, ze względu na brak wyników w ocenianych podgrupach chorych.

1.7.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W opisywanych badaniach bez grupy kontrolnej oceniano zróżnicowane populacje chorych, liczące 198 pacjentów w *Backus 2014*, w tym 96 (49%) wcześniej nieleczonych i 102 (51%) po niepowodzeniu terapii, oraz 117 (100%) wyłącznie po niepowodzeniu leczenia standardowego w *Muir 2011*. Ponieważ autorzy pierwszego z badań przedstawili dane dla populacji ogółem (bez wyróżnienia podgrupy wcześniej leczonej), wyjściowe charakterystyki chorych w powyższych próbach opisano osobno. Szczegółowe dane liczbowe na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 134. Wyjściowe charakterystyki chorych w badaniach Backus 2014 i Muir 2011.

Wyjściowa charakterystyka		Backus 2014 [^]	Muir 2011 [^]
Liczba chorych		198	117
Liczba mężczyzn (%)		192* (97%)	81 (69%)
Średni wiek (SD) [lata]		58 (5)	50 (zakres: 19-63)
Wiek ≥ 60 lat, n (%)		81* (41%)	bd.
Średnie BMI (SD) [kg/m ²]		29 (5)	28 (zakres: 18-57)
BMI ≥ 30 kg/m ² , n (%)		79* (40%)	bd.
Rasa/grupa etniczna, n (%)	biała/kaukaska:	115* (58%)	106 (91%)
	czarna/afro-amerykańska:	59* (30%)	9 (8%)
	latynoska:	12* (6%)	9 (8%) [#]
	inna:	14* (7%)	2 (2%)
Genotyp HCV, n (%)	1a:	97* (49%)	69 (59%)
	1b:	51* (26%)	38 (32%)
	nieznany:	50* (25%)	10 (9%)
Brak wcześniejszej terapii HCV, n (%)		96* (49%)	0 (0%)
Niepowodzenie terapii HCV, n (%)		102* (51%)	117 (100%)
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi	brak odpowiedzi:	39*/102 (38%)	51/117 (44%)*
	częściowa odpowiedź:	28*/102 (27%)	29/117 (25%*)
	nawrót wirerii:	34*/102 (33%)	29/117 (25%*)
	przełom wirusologiczny:	0/102 (0%)	8/117 (7%*)
	niezdefiniowana ^{SS} :	2*/102 (2%)	0/117 (0%)
Średnie stężenie RNA HCV (SD) [logIU/ml]		6,7 (7,0)	bd.
Stężenie RNA HCV ≥ 800000 IU/ml, n (%)		bd.	97 (83%)
Włóknienie wątroby [†] , n (%)	brak/minimalne:	bd.	29 (25%)
	wrotne:	bd.	44 (38%)
	prześłowe:	bd.	34 (29%)
	marskość:	bd.	10 (9%)
Istotne klinicznie włóknienie wątroby wg FIB-4, n (%)	nie (FIB-4 ≤ 3,25 ^a):	111 (56%)*	bd.
	tak (FIB-4 > 3,25 ^b):	87* (44%)	bd.
Występowanie cukrzycy, n (%)		57* (29%)	bd.
Średnia aktywność enzymów wątrobowych (SD) [U/l]	ALT:	93 (68)	bd.
	AST:	81 (61)	bd.
Średnie stężenie (SD)	bilirubiny [mg/dl]:	0,8 (0,5)	bd.
	kreatyniny [mg/dl]:	1,00 (0,33)	bd.
	hemoglobiny [g/dl]:	14,9 (1,6)	bd.

Wyjściowa charakterystyka	Backus 2014 [^]	Muir 2011 [^]
Średnia wartość INR (SD)	1,1 (0,2)	bd.
Średnia liczba płytek krwi (SD) [× 1000/μl]	153 (60)	bd.
Średnia całkowita liczba neutrofilów (SD) [× 1000/μl]	3,3 (1,5)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] przedstawione dane mogą nie sumować się do 100% ze względu na błąd wynikający z zaokrąglenia;

dane dotyczą grupy etnicznej, która była uwzględniona w obrębie rasy białej, dlatego dane nie sumują się do 100%;

§ w przypadku terapii przerwanej przed 12. tygodniem;

† nie sprecyzowano w jaki sposób oceniano włóknienie wątroby, ale wyróżnione podgrupy sugerują zastosowanie skali METAVIR (podobnie jak w badaniu RCT *REALIZE*, gdzie brak lub minimalne włóknienie odpowiadało stopniom F0 lub F1 – podgrupa chorych oceniana w raporcie, niespełniająca kryteriów programu lekowego), włóknienie wrotne lub przesłowe odpowiednio stopniom F2 i F3, a marskość wątroby stopniu F4;

a wartość skorelowana z włóknieniem wątroby w stopniu F0 do F2 w skali METAVIR lub F0 do F3 w skali Ishaka (podgrupa chorych częściowo odpowiadająca chorym niespełniającym kryteriów programu lekowego dla populacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia);

b wartość skorelowana z włóknieniem wątroby stopnia F3 lub F4 w skali METAVIR lub F4 do F6 w skali Ishaka (podgrupa częściowo odpowiadająca populacji docelowej dla chorych wcześniej nieleczonych), przy czym w badaniu grupa ta została opisana jako chorzy z marskością.

W próbie *Backus 2014* oceniano głównie mężczyzn (97%), średnio w wieku 58 lat, ale należy pamiętać, że była to próba przeprowadzona na podstawie rejestru weteranów VA. Większość populacji stanowili chorzy rasy białej (58%), a odsetek osób rasy czarnej wynosił 30%. Odsetek chorych nieleczonych w kierunku HCV wynosił 49%, a pozostałych 51% miało niepowodzenie wcześniejszej terapii, z czego u 38% stwierdzono brak odpowiedzi, u 27% częściową odpowiedź, a u 33% nawrót wirerii; dodatkowo 2% pacjentów miało odpowiedź niezdefiniowaną, gdyż wcześniejsza terapia trwała u nich krócej niż 12 tygodni (chorzy ci w ocenie skuteczności zostali uwzględnieni w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych). Wyjściowo u 56% chorych wskaźnik FIB-4 wynosił $\leq 3,25$ [redacted]

[redacted], a u 44% chorych FIB-4 $> 3,25$ [redacted]

W badaniu *Muir 2011* większość ocenianej populacji stanowili mężczyźni, których odsetek wynosił 69%, byli to przeważnie chorzy rasy białej (91%), o średniej wieku 50 lat. Wszyscy chorzy byli wcześniej nieskutecznie leczeni peg-IFN α -2a i rybawiryną, w tym u 44% i 25% stwierdzono odpowiednio brak lub częściową odpowiedź, u kolejnych 25% nawrót wirerii, a u 7% przełom wirusologiczny. Zaznaczono przy tym, że okres pomiędzy zakończeniem leczenia standardowego a rozpoczęciem terapii telaprewirem wynosił od 1 do 17 miesięcy, średnio 7 miesięcy (nie wymagano określonego leków okresu wypłukiwania, z ang. *wash-out*), a także, że większość chorych otrzymała wcześniej ≥ 2 schematy terapii HCV. Wyjściowo 83% chorych miało stężenie RNA HCV ≥ 800000 IU/ml. Ponadto u 25% włączonych pacjentów stwierdzono [redacted]

[redacted]). Autorzy próby przedstawili również wyjściowe charakterystyki w

podgrupach wyróżnionych ze względu na przyczynę niepowodzenia wcześniejszej terapii, które odpowiadały tym opisanym dla populacji ogólnej. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 135. Wyjściowe charakterystyki chorych w podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie w badaniu Muir 2011.

Wyjściowa charakterystyka	Brak odpowiedzi [^]	Częściowa odpowiedź	Przełom wirusologiczny	Nawrót wiremii	
Liczba chorych	51*	29	8	29	
Liczba mężczyzn (%)	37 (73%)*	22 (76%)	4 (50%)	18 (62%)	
Średni wiek (zakres) [lata]	bd. (19-63)	51 (27-62)	50 (46-55)	50 (31-60)	
Średnie BMI (zakres) [kg/m ²]	bd. (21-57)	28 (20-37)	25 (18-28)	26 (19-39)	
Rasa, n (%)	biała:	46 (90%)*	27 (93)	7 (88)	26 (90%)
	czarna:	5 (10%)*	1 (3%)	1 (12)	2 (7%)
	inna:	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (3%)
Genotyp HCV, n (%)	1a:	30 (59%)*	17 (59%)	5 (62)	17 (59%)
	1b:	18 (35%)*	7 (24%)	3 (38)	10 (34%)
	nieznany:	3 (6%)*	5 (17%)	0 (0%)	2 (7%)
RNA HCV ≥ 800000 IU/ml, n (%)	50 (98%)*	25 (86%)	3 (38%)	19 (66%)	
Włóknienie wątroby [§] , n (%)	<u>brak/minimalne:</u>	<u>11 (22%)*</u>	<u>8 (28%)</u>	<u>2 (25%)</u>	<u>8 (28%)</u>
	wrotne:	18 (35%)*	9 (31%)	2 (25%)	15 (52%)
	przęsłowe:	18 (35%)*	7 (24%)	4 (50%)	5 (17%)
	marskość:	4 (8%)*	5 (17%)	0 (0%)	1 (3%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w tym 24 i 27 chorych otrzymujących telaprewir odpowiednio według schematu T12PR24 i T12PR48;

[§] nie sprecyzowano w jaki sposób oceniano włóknienie wątroby, ale przedstawione dane sugerują zastosowanie skali METAVIR (podobnie jak w badaniu RCT REALIZE, gdzie brak lub minimalne włóknienie odpowiadało stopniom F0 lub F1 (podgrupa chorych nieobjęta refundacją dla chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii), włóknienie wrotne lub przęsłowe odpowiednio stopniom F2 i F3, a marskość wątroby stopniu F4.

1.7.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji – badania bez randomizacji

W badaniach *Backus 2014* i *Muir 2011* oceniano chorych leczonych telaprewirem podawanym w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; dodatkowo w drugiej próbie wyróżniono grupę pacjentów otrzymujących boceprewir – lek, który nie stanowił komparatora dla telaprewiru, dlatego nie przedstawiono danych na jego temat.

W badaniu *Backus 2014* przedstawiono ograniczony opis procedur medycznych, ale podano, że telaprewir (co do dawkowania i schematu terapii) stosowano zgodnie z zaleceniami FDA zamieszczonymi w ulotce dla pacjenta. Zaznaczono przy tym, że chorzy wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby, otrzymywali terapię zależną od obserwowanej odpowiedzi wirusologicznej (RGT, z ang. *Response Guided Therapy* – schemat T12PR24/48, który zastosowano u 58% chorych we wspomnianej podgru-

pie). Dodatkowo sprecyzowano wirusologiczne kryteria przerwania leczenia. Przyjęto zatem, że wszyscy pacjenci w tej próbie – zarówno wcześniej leczeni w kierunku HCV, jak i nieleczeni, otrzymywali leczenie zgodne z zalecanym.

Autorzy badania *Muir 2011* wyjściowo u wszystkich chorych (niezależnie od odpowiedzi na wcześniejszą terapię standardową) stosowali telaprewir według schematu T12PR24, a więc przez okres 12 tygodni w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną, po którym następował 12-tygodniowy okres terapii standardowej. Jednak w wyniku zmiany protokołu, wprowadzonej z powodu wstępnych wyników oraz danych z badania *PROVE3*, chorzy z brakiem odpowiedzi otrzymywali terapię przez 48 tygodni według schematu T12PR48 (odpowiadający zaleceniom), a pacjenci z częściową odpowiedzią, nawrotem wiremii lub przełomem wirusologicznym byli leczeni według schematu RGT – całkowity okres leczenia mógł być skrócony do 24 tygodni w momencie niewykrywalnego RNA HCV w 4. oraz 12. tygodniu. Takie postępowanie było w pełni zgodne z zalecanym jedynie w przypadku nawrotu wiremii i częściowo zgodne w przypadku częściowej odpowiedzi (jeśli chory nie spełniał kryteriów RGT i otrzymywał leczenie przez 48 tygodni, nie podano jednak danych o odsetku takich chorych; podobnie nie wiadomo ilu pacjentów z nawrotem wiremii otrzymywało schemat RGT a ilu wyjściowy schemat T12PR24). Natomiast w przypadku przełomu wirusologicznego *ChPL Incivo 2014* nie definiuje optymalnego postępowania terapeutycznego. Ostatecznie zatem leczenie w pełni odpowiadające zaleceniom zastosowano u 27/117 (23%) chorych z brakiem odpowiedzi, którzy otrzymywali terapię T12PR48. Ponadto określone w badaniu kryteria określały stężenie RNA HCV w 4. i 12. tygodni i obejmowały również wystąpienie przełomu wirusologicznego w dowolnym momencie terapii.

W obu opisywanych badaniach określono wymagania odnośnie dodatkowych leków i procedur medycznych. W badaniu *Backus 2014* celem kontroli hematologicznych działań niepożądanych chorzy mogli otrzymywać G-CSF, czynniki stymulujące erytropoezę lub przetoczenie krwi (lub preparatów krwiopochodnych w postaci płytek krwi), podczas gdy w badaniu *Muir 2011* zabronione było stosowanie czynników stymulujących (w tym erytropoetyny).

Obie próby przeprowadzono w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej i autorzy badania *Backus 2014* podkreślili, że zakończenie terapii następowało z datą wykorzystania ostatniej dawki peg-IFN, a okres obserwacji zależał od decyzji lekarza prowadzącego, przy czym nie mógł być krótszy niż 12 tygodni w celu oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Z kolei w badaniu *Muir 2011* obserwację kontynuowano przez 48 tygodni po zakończeniu leczenia celem długotrwałej oceny odpowiedzi wirusologicznej.

Tabela 136. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach Backus 2014 i Muir 2011.

Opis interwencji	Backus 2014	Muir 2014
Schemat leczenia	Zgodnie z zaleceniami FDA zamieszczonymi w ulotce leku; <ul style="list-style-type: none"> chorzy wcześniej nieleczeni w kierunku HCV, bez marskości wątroby mogli otrzymać terapię według schematu RGT, w przypadku niewykrywalnego RNA HCV w 4. i 12. tygodniu (publikacja <i>Belperio 2013</i>) 	<p><u>Wszyscy chorzy:</u></p> <p>T12PR24: telaprewir, peg-IFN α-2a i rybawiryna przez 12 tyg., następnie peg-IFN α-2a i rybawiryna przez kolejne 12 tyg.</p> <p>→ Zmiana protokołu:</p> <p><u>Chorzy z brakiem odpowiedzi:</u></p> <p>T12PR48: telaprewir, peg-IFN α-2a i rybawiryna przez 12 tyg., następnie peg-IFN α-2a i rybawiryna przez kolejne 36 tyg.;</p> <p><u>Chorzy z częściową odpowiedzią, przełomem wirusologicznym lub nawrotem wiremii:</u></p> <p>T12PR24/48 (RGT): telaprewir, peg-IFN α-2a i rybawiryna przez 12 tygodni, następnie peg-IFN α-2a i rybawiryna przez kolejne 12 lub 36 tygodni[^]</p>
Dawkowanie leków	Zgodnie z zaleceniami FDA zamieszczonymi w ulotce leku; <ul style="list-style-type: none"> dostosowanie dawki peg-IFN α-2a i rybawiryny w przypadku hematologicznych działań niepożądanych 	<ul style="list-style-type: none"> <u>telaprewir:</u> 750 mg co 8 godz.; <u>peg-IFN α-2a:</u> podskórnie 180 μg/tydz. <u>rybawiryna:</u> 1000 lub 1200 mg/dzień^{^^}
Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia	<ul style="list-style-type: none"> stężenie RNA HCV > 1000 IU/ml w 4. lub 12. tygodniu lub wykrywalne w 24. tygodniu (obydwa pomiary musiały być wykonane w założonych ramach czasowych) 	<p><u>W trakcie całego okresu badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przełom wirusologiczny: zwiększenie stężenia RNA HCV o > 1 log w porównaniu do <i>nadiru</i> w trakcie leczenia lub RNA HCV > 100 IU/ml w przypadku niewykrywalnego stężenia w poprzednich pomiarach; <p><u>Przed zmianą protokołu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie RNA HCV > 25 IU/ml w 4. tygodniu lub zmniejszenie wiremii o < 2 log w 12. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej; <p><u>Po zmianie protokołu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie RNA HCV > 100 IU/ml[#] w 4. tygodniu stężenie RNA HCV > 25 IU/ml w 12. tygodniu lub < 25 IU/ml ale powyżej progu wykrywalności
Dodatkowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> dozwolone: G-CSF, czynniki stymulujące erytropoezę, przetoczenie krwi i preparatów krwipochodnych zabronione: nie sprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> dozwolone: nie sprecyzowano zabronione: czynniki wzrostu (w tym czynniki stymulujące erytropoezę)

[^] skrócenie całkowitego okresu terapii do 24 tygodni (schemat T12PR24) – w momencie niewykrywanego stężenia RNA HCV w 4. i 12. tygodniu;

^{^^} odpowiednio u chorych z masą ciała < 75 kg i \geq 75kg;

[#] wynik w zakresie 25-100 IU/ml był wskazaniem do powtórzenia pomiaru po upływie 4 tygodni; w przypadku potwierdzonego w drugim pomiarze stężenia RNA HCV > 100 IU/ml przerywano leczenie.

1.7.4. Skuteczność kliniczna – badania bez randomizacji

W ocenie skuteczności klinicznej telaprewiru w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych zakażonych HCV o genotypie 1 włączono dwa badania bez randomizacji, opisane jako próby jedno-ramienne: *Backus 2014* i *Muir 2011*. Ponieważ w pierwszym z powyższych badań oceniano chorych

wcześniej leczonych i nieleczonych w kierunku HCV, a w drugim wyłącznie chorych po niepowodzeniu terapii standardowej – w niniejszym raporcie ocenę skuteczności wykonano osobno dla:

- *populacji nieleczonej*, w tym podgrupa 98 chorych z próby *Backus 2014*;
- *populacji po niepowodzeniu leczenia*, w tym podgrupa 100 chorych z badania *Backus 2014* i populacja 117 chorych z próby *Muir 2011*.

W przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia główną analizę przeprowadzono w obrębie chorych, którzy nie kwalifikowali się do terapii trójlekowej w ramach obowiązującego programu lekowego. Docelowo analiza obejmowała pacjentów otrzymujących leczenie telaprewirem zgodnie z zaleceniami *ChPL Incivo 2014*, dlatego w odniesieniu do pacjentów po niepowodzeniu terapii musiała uwzględniać rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. W oparciu o powyższe w badaniu *Backus 2014* możliwe było wyróżnienie podgrupy chorych jedynie częściowo zgodnej z docelową –

Natomiast w badaniu *Muir 2011* wyróżniono podgrupę chorych w pełni zgodną z docelową w rapor-

Dla chorych wcześniej nieleczonych populację docelową stanowili w badaniu *Backus 2014* dostępne były jedynie wyniki w podgrupie pacjentów,

Dodatkowo w niniejszym raporcie w celach poglądowych prezentowano wyniki w populacjach ogółem badań *Backus 2014* i *Muir 2011*. W drugiej z wymienionych prób przedstawiono również analizę w podgrupie chorych z brakiem wcześniejszej odpowiedzi, którzy otrzymywali telaprewir w schemacie T12PR24 lub T12PR48.

Autorzy obu badań oceniali odsetki chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) w 12. lub 24. tygodniu po zakończeniu zaplanowanego okresu leczenia, odpowiednio ocena SVR12 w próbie *Backus 2014* i SVR24 w *Muir 2011*, a także częstość występowania wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia. Dodatkowo w próbie *Muir 2011* przedstawiono ocenę szybkiej odpowiedzi wirusologicznej, przełomu wirusologicznego i nawrotu wirerii. Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono wraz z opisem wyników w rozdziałach poniżej.

1.7.4.1. *Chorzy wcześniej nieleczeni*

1.7.4.1.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania SVR12 (analiza *per-protocol* obejmująca chorych z dostępnymi wynikami wszystkich pomiarów wirerii wykonanych lokalnie w trakcie okresu obserwacji, w tym w 12. tygodniu).

Tabela 137. Liczba i odsetek chorych z SVR12; telaprewir + terapia standardowa; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Backus 2014.

Badanie	Rodzaj analizy	Liczba chorych	Chorzy z SVR12 (%)
	Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego		
		nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych	
	Chorzy z zaawansowanym włóknieniem†	43	19 (44%)
Backus 2014	Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego		
	Chorzy z genotypem TT IL28B	nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych	
	Ogółem chorzy wcześniej nieleczeni[^]		
	chorzy wcześniej nieleczeni	94	52 (55%)

[^] w ocenie uwzględniono chorych z dostępnymi wynikami wszystkich pomiarów stężenia RNA HCV po zakończeniu leczenia, w tym z danymi dotyczącymi 12. tygodnia obserwacji (populacja *per-protocol*);

† podgrupa częściowo zgodna z populacją docelową: wartość wskaźnika FIB-4 > 3,25, co odpowiada włóknieniu F3-F4 w skali METAVIR (> 2 w skali Scheuera), przy czym w badaniu opisano tych pacjentów jako marskość wątroby.

➤ **Chorzy wcześniej nieleczeni, niekwalifikujący się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego**

Wśród chorych wcześniej nieleczonych SVR stwierdzono u 44% pacjentów z włóknieniem wątroby FIB4 > 3,25 (podgrupa częściowo zgodna z populacją docelową). Nie przedstawiono natomiast wyników

➤ **Chorzy wcześniej nieleczeni, kwalifikujący się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego**

Nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych z genotypem TT interleukiny 28B, nie ma więc danych dla populacji kwalifikującej się do aktualnego programu lekowego.

➤ **Ogółem chorzy wcześniej nieleczeni**

W badaniu *Backus 2014* nieco ponad połowa chorych uwzględnionych w ocenie (55%) uzyskała trwałą odpowiedź wirusologiczną 12 tygodni po zakończeniu terapii z udziałem telaprewiru.

1.7.4.1.2. Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia

Autorzy próby *Backus 2014* oceniali częstość występowania wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia w 4., 12. lub 24. tygodniu. Wyniki analizy przedstawiono w dodatkowej publikacji *Belperio 2013* (konieczne było odczytanie danych z wykresu, co ogranicza ich wiarygodność).

Tabela 138. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wirusologiczne kryteria przerwania leczenia; telaprewir + terapia standardowa; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Backus 2014.

Bada- nie	Rodzaj analizy	Punkt czasowy okresu leczenia, n*/N (% [§])		
		4. tydz.	12. tydz.	24. tydz.
	Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego			
		nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych		
	Chorzy z zaawansowanym włóknieniem†	0/38 (0%)	2/38 (5,1%)	3/38 (7,9%)
<i>Backus 2014</i>	Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego			
	Chorzy z genotypem TT IL28B	nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w rozpatrywanej podgrupie chorych		
	Ogółem chorzy wcześniej nieleczeni			
	chorzy wcześniej nieleczeni	4/98 ^{^^} (4%)	3/98 (3%)	7/98 (7%)

[§] dane odczytano z wykresu;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† podgrupa częściowo zgodna z populacją docelową: wartość wskaźnika FIB-4 > 3,25, co odpowiada włóknieniu F3-F4 w skali METAVIR (> 2 w skali Scheuera), przy czym w badaniu opisano tę podgrupę jako chorych z marskością;

^{^^} w tym 2/98 (1%) chorych, którzy byli wcześniej leczeni, ale okres terapii wynosił < 12 tygodni (w badaniu włączeni jako chorzy z niezdefiniowaną wcześniej odpowiedzią).

➤ **Chorzy wcześniej nieleczeni, niekwalifikujący się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego**

U chorych wcześniej nieleczonych z włóknieniem wątroby FIB4 > 3,25 (podgrupa częściowo zgodna z populacją docelową) nie stwierdzono przerwania terapii 3-lekowej w 4. tygodniu leczenia. W 12. i 24. tygodniu leczenie przerywano z powodu kryteriów wirusologicznych odpowiednio u 5,1% i 7,9% chorych.

➤ **Chorzy wcześniej nieleczeni, kwalifikujący się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego**

Nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w podgrupie chorych z genotypem TT IL28B.

➤ **Ogółem chorzy wcześniej nieleczeni**

Ogółem u około 4% chorych terapię 3-lekową przerwano już w 4. tygodniu (wszyscy z wartością wskaźnika FIB-4 \leq 3,25). U kolejnych 3,5% i 7% pacjentów leczenie przerywano z powodu kryteriów wirusologicznych odpowiednio w 12. i 24. tygodniu.

Okolo 25% chorych wcześniej nieleczonych przerwało leczenie przed 24. tygodniem z powodów innych niż kryteria wirusologiczne lub zakończenie terapii nastąpiło przed wykonaniem pomiaru stężenia RNA HCV w 24. tygodniu.

1.7.4.2. Chorzy po niepowodzeniu terapii standardowej

Ocenę skuteczności klinicznej telaprewiru dodanego do standardowej terapii przeprowadzono w obrębie 212 chorych z HCV-1 z niepowodzeniem wcześniejszej terapii, w tym populacja 117 chorych z badania *Muir 2011* i podgrupa 95 pacjentów z badania *Backus 2014*.

Autorzy obu prób klinicznych przedstawili dane ogółem dla chorych po niepowodzeniu terapii, a także w podgrupach wyróżnionych na podstawie rodzaju wcześniejszej odpowiedzi (brak lub częściowa, nawrót wirerii oraz przełom wirusologiczny dodatkowo w *Muir 2011*). Ponadto dane były prezentowane w sposób umożliwiający analizę uwzględniającą jednocześnie chorych spełniających, lub nie, kryteria obowiązującego programu lekowego oraz rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. Dane te przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

1.7.4.2.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna

W próbie *Muir 2011* oceniano częstość występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 24. tygodniu po zakończeniu terapii (SVR24), a w badaniu *Backus 2014* – SVR po 12 tygodniach od zakończenia terapii (SVR12) (odpowiednio analiza *per-protocol* i ITT). W poniższej tabeli (Tabela 139) przedstawiono dane dotyczące oceny powyższych odpowiedzi na leczenie – wyniki zaprezentowano w podgrupie chorych niespełniających kryteriów programu lekowego (główna analiza) oraz w podgrupie pacjentów obecnie refundowanych. Natomiast w kolejnej tabeli przedstawiono wyniki ogółem dla chorych po niepowodzeniu leczenia (Tabela 140).

Tabela 139. Liczba i odsetek chorych z SVR; telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia (główna analiza); badania *Backus 2014* i *Muir 2011*.

Badanie	Rodzaj analizy	Liczba chorych (N)	Chorzy z SVR, n (%)
<u>Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego</u> ^			

Badanie	Rodzaj analizy	Liczba chorych (N)	Chorzy z SVR, n (%)
SVR24			
	łącznie	29	18 (62%)
Muir 2011	Przyczyna niepowodzenia wcześniejszego leczenia	ogółem	11*
		brak odpowiedzi	5
		schemat T12PR24	6
		schemat T12PR48	0 (0%)
		częściowa odpowiedź	8
		nawrót wirerii	8 (100%)
	przełom wirusologiczny	2	2 (100%)
SVR12			
	łącznie	54*	33 (61%)*
Backus 2014	Przyczyna niepowodzenia wcześniejszego leczenia	brak odpowiedzi	17
		częściowa odpowiedź	14
		nawrót wirerii	23
Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego ^^			
SVR24			
	łącznie	88*	51 (58%)*
Muir 2011	Przyczyna niepowodzenia wcześniejszego leczenia	ogółem	40*
		brak odpowiedzi	19*
		schemat T12PR24	21*
		schemat T12PR48	15 (71%)*
		częściowa odpowiedź	21*
		nawrót wirerii	21*
	przełom wirusologiczny	6* [‡]	4 (67%)*
SVR12			
	łącznie	41*	13 (32%)*
Backus 2014	Przyczyna niepowodzenia wcześniejszego leczenia	brak odpowiedzi	21
		częściowa odpowiedź	12
		nawrót wirerii	8

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^

^^ chorzy z włóknieniem wrotnym lub przęsłowym, lub marskością wątroby (≥ 2 stopień w skali Scheuera [lub METAVIR]) z badania Muir 2011; chorzy z FIB-4 > 3,25 (odpowiada włóknieniu > 2 stopnia w skali Scheuera [lub METAVIR], lub > 3. stopnia w skali Ishaka) z badania Backus 2014, przy czym autorzy opisali tę podgrupę jako chorych z marskością;

‡ w tym chorzy z włóknieniem wrotnym lub przeszłowym, bez chorych z marskością wątroby.

➤ **Chorzy po niepowodzeniu leczenia niespełniający wskazań do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego**

Trwałą odpowiedź wirusologiczną 24. tygodnie po zakończeniu terapii (SVR24) z udziałem telaprewiru odnotowano u 62% chorych niekwalifikujących się do terapii trójlekowej w ramach obowiązującego programu lekowego (Muir 2011). W przypadku chorych z badania *Backus 2014*, będących częściowo poza wskazaniami do terapii trójlekowej w ramach programu [REDACTED] odnotowano podobną częstość występowania SVR12 (61%). Wyniki te wskazują na utrzymywanie się skuteczności klinicznej telaprewiru podawanego z peg-IFN α -2a i rybawiryną w obrębie analizowanych chorych.

Największe efekty terapeutyczne związane z zastosowaniem telaprewiru odnotowano u chorych z nawrotem wiremii po terapii standardowej, a więc w obrębie chorych otrzymujących schemat leczenia zgodny z zalecanym w obu próbach (przy czym w Muir 2011 schemat był zgodny u chorych po zmianie protokołu), u których częstość występowania SVR12 i SVR24 wynosiła odpowiednio 83% i 100% (w próbie *Muir 2011* SVR24 wystąpiła u wszystkich pacjentów z wcześniejszym przełomem wirusologicznym). Również u pacjentów z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię, telaprewir dodany do peg-IFN α -2a i rybawiryny skutkowało uzyskaniem wysokiej częstości występowania powyższych odpowiedzi, odpowiednio 71% i 88%. Najmniejszą częstość występowania SVR obserwowano u chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi (9% i 24% odpowiednio w *Muir 2011* i *Backus 2014*).

➤ **Chorzy po niepowodzeniu leczenia kwalifikujący się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego**

W obrębie chorych kwalifikujących się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego, terapia z udziałem telaprewiru skutkowało częstością występowania SVR12 wynoszącą 32%, a SVR24 wynoszącą 58%.

W analizie uwzględniającej rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie terapia oparta na telaprewirze największą skuteczność wykazywała u pacjentów z wcześniejszym nawrotem wiremii (SVR12 i SVR24 na poziomie odpowiednio 62% i 95%), a podobną lub wyższą (w ocenie SVR12) u pacjentów z częściową odpowiedzią w porównaniu do chorych z brakiem odpowiedzi.

➤ **Ogółem chorzy po niepowodzeniu leczenia**

W badaniu *Muir 2011* w populacji ogólnej SVR24 uzyskano u 69 (59%) chorych, w obrębie których 64 w pełni ukończyło zaplanowany schemat leczenia; autorzy badania zaznaczyli, że w obrębie tej podgrupy pacjentów 63 (98%) miało wykonaną ponową ocenę wirerii potwierdzającą utrzymywanie się SVR w dłuższym okresie obserwacji. Natomiast w próbie *Backus 2014* częstość występowania SVR12 wynosiła 48%.

W obu próbach największy odsetek odpowiedzi SVR24 lub SVR12 odnotowano w obrębie pacjentów z nawrotem wirerii, odpowiednio 97% i 77%. W pozostałych podgrupach chorych (z przełomem, brakiem lub częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie) częstość występowania SVR w 12. lub 24. tygodniu po zakończeniu terapii 3-lekowej wynosiła od 18% do 75%.

Tabela 140. Liczba i odsetek chorych z SVR; telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia; badania *Backus 2014* i *Muir 2011*.

Rodzaj analizy		Badanie	Liczba chorych	Chorzy z SVR (%)
SVR24				
Populacja ogółem	<i>ITT</i> [^]	<i>Muir 2011</i>	117	69 (59%)
Przyczyna niepowodzenia	brak odpowiedzi	łącznie	51*	19 (37%)*
		<i>Muir 2011</i> <i>T12PR24</i>	24	4 (17%)
		<i>T12PR48</i>	27	15 (56%)
	częściowa odpowiedź		29	16 (55%)
	nawrót wirerii	<i>Muir 2011</i>	29	28 (97%)
przełom wirusologiczny		8	6 (75%)	
SVR12				
Populacja ogółem	<i>per-protocol</i> [§]		95*	46 (48%)*
Przyczyna niepowodzenia	brak odpowiedzi	<i>Backus 2014</i>	38	7 (18%)
	częściowa odpowiedź		26	15 (58%)
	nawrót wirerii		31	24 (77%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] chorzy, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę ocenianych leków;

[§] do oceny włączano chorych z dostępnymi wynikami pomiarów stężenia RNA HCV po zakończeniu leczenia, w tym z danymi dotyczącymi 12. tygodnia lub późniejszego okresu obserwacji.

1.7.4.2.2. Wystąpienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia

W dodatkowej publikacji do badania *Backus 2014* (*Belperio 2013*) przedstawiono dane dotyczące częstości występowania wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie zaawansowania włóknienia wątroby, w tym podgrupa częściowo zgodna

z docelową w raporcie [redacted] Nie przedstawiono analizy tego typu w próbie *Muir 2011*. Szczegóły na ten temat zawiera tabela poniżej (dane odczytywano z wykresu, co ogranicza ich wiarygodność). Natomiast w kolejnej tabeli przedstawiono ocenę powyższego punktu końcowego ogółem w obrębie pacjentów po niepowodzeniu terapii z obu prób, a także w podgrupach wyróżnionych na podstawie przyczyny niepowodzenia terapii (Tabela 142).

Tabela 141. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wirusologiczne kryteria przerwania leczenia (główna analiza); telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia; badanie *Backus 2014*

Badanie	Rodzaj analizy	Punkt czasowy okresu leczenia, n*/N (%#)		
		4. tydz.	12. tydz.	24. tydz.
<i>Backus 2014</i>	Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego ^	6/57 (11%)	3/57 (6%)	3/57 (6%)
	Populacja kwalifikująca się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego §	1/43 (2%)	2/43 (5%)	3/43 (7%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

dane odczytano z wykresu;

^ [redacted]

§ chorzy z FIB-4 > 3,25 (odpowiada włóknieniu > 2 stopnia w skali Scheuera [lub METAVIR], lub > 3. stopnia w skali Ishaka), przy czym autorzy opisali ją jako podgrupę z marskością wątroby.

➤ **Chorzy po niepowodzeniu leczenia niespełniający wskazań do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego**

Odsetek chorych niekwalifikujących się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego, którzy przerwali leczenie z powodu niskiej skuteczności (spełnienie określonych kryteriów wirusologicznych) był niewielki i w zależności od punktu czasowego wynosił od 5% do 11%.

➤ **Chorzy po niepowodzeniu leczenia kwalifikujący się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego**

Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia wystąpiły u 2% do 7% pacjentów z podgrupy spełniającej kryteria kwalifikacji do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego.

➤ **Ogółem chorzy po niepowodzeniu terapii**

Ogółem w obrębie chorych po niepowodzeniu terapii częstość występowania wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia w założonych punktach czasowych wynosiła 5-7% w badaniu *Backus 2014* oraz 8-9% w próbie *Muir 2011*, z czego najczęściej kryteria te spełniali chorzy z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię (8-16%).

Ponadto w próbie *Backus 2014* około 13 (13%) chorych przerwało terapię przed 24. tygodniem z powodów innych niż analizowane lub zakończenie leczenia nastąpiło u nich przed oceną wiremii w tym punkcie czasowym.

Tabela 142. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wirusologiczne kryteria przerwania leczenia; telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia; badania Backus 2014 i Muir 2011.

Badanie	Oceniany punkt czasowy	Populacja ogółem, n/N (%)	Przyczyna niepowodzenia wcześniejszego leczenia, n/N (%)			
			brak odpowiedzi	częściowa odpowiedź	nawrót wiremii	przełom wirusologiczny
Backus 2014	4. tydz.	7*/100 (7%^)	6*/38 (16%^)	1*/27 (4%^)	0/33 (0%)^	nd.
	12. tydz.	5*/100 (5%^)	3*/38 (8%^)	1*/27 (4%^)	1*/33 (3%^)	nd.
	24 tydz.	6*/100 (6%^)	4*/38 (10%)	2*/27 (7%^)	0/33 (0%)^	nd.
Muir 2011	4. tydz.:	9/117 (8%)	8/51 (16%)* T12PR24: 7/24 (29%) T12PR48: 1/27 (4%)	1/29 (3%)	0/26 (0%)	0/8 (0%)
	12. tydz.:	10/117 (9%)	6/51 (12%)* T12PR24: 4/24 (17%) T12PR48: 2/27 (7%)	1/29 (3%)	0/26 (0%)	1/8 (12%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytano z wykresu.

1.7.4.2.3. Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej w badaniu Muir 2011

W próbie *Muir 2011*, przedstawiono ocenę częstości występowania szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR – niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. tygodniu leczenia), przełomu wirusologicznego (zdefiniowanego jako zwiększenie stężenia RNA HCV o > 1 log w porównaniu do *nadiru* lub stężenie > 100 IU/ml w przypadku wcześniejszego niewykrywalnego RNA HCV), oraz nawrotów wiremii (u chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV na końcu leczenia, ale wykrywalnym w trakcie okresu obserwacji). Nie przeprowadzono analizy powyższych punktów końcowych w podgrupach, więc nie dało się wyróżnić wyników w podgrupie chorych niekwalifikujących się do terapii trójlekowej w ramach obowiązującego programu lekowego. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 143. Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej w badaniu Muir 2011; telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia.

Badanie	Punkt końcowy	Populacja ogółem, n/N (%)	Przyczyna niepowodzenia leczenia, n/N (%)			
			brak odpowiedzi	częściowa odpowiedź	nawrót wiremii	przełom wirusologiczny
Muir	Szybka odpowiedź wiru-	80/117 (68%)	21/51 (41%)*	25/29 (86%)	27/29 (93%)	7/8 (88%)

Badanie	Punkt końcowy	Populacja ogółem, n/N (%)	Przyczyna niepowodzenia leczenia, n/N (%)			
			brak odpowiedzi	częściowa odpowiedź	nawrót wiremii	przełom wirusologiczny
2011	sologiczna (RVR)		T12PR24: 5/24 (21%) T12PR48: 16/27 (59%)			
	Przełom wirusologiczny	27*/117 (23%*)	23/51 (45%*) T12PR24: 15*/24 (63%*) T12PR48: 8*/27 (30%*)	2/29 (7%)	0/26 (0%)	2*/8 (25%*)
	łącznie	13/83 [^] (16%)	6/25 (24%*) T12PR24: 2/6 (33%) T12PR48: 4/19 (21%)	6/23 (26%)	1/29 (3%)	0/6 (0%)
	Nawrót wiremii					
	ukończenie pełnego okresu leczenia	9/74 [^] (12%)	4/21 (19%*) T12PR24: 1/5 (20%) T12PR48: 3/16 (19%)	5/21 (24%)	0/26 (0%)	0/6 (0%)
	przedwczesne zakończenie leczenia	4/9 [^] (44%)	2/4 (50%*) T12PR24: 1/1 (100%) T12PR48: 1/3 (33%)	1/2 (50%)	1/3 (33%)	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane dotyczą chorych z niewykrywanym stężeniem RNA HCV na końcu leczenia.

Szybka odpowiedź wirusologiczna

Szybka odpowiedź wirusologiczna wystąpiła u 68% chorych w 4. tygodniu stosowania terapii 3-lekowej. Najczęściej (88%) odpowiedź tą obserwowano u pacjentów z wcześniejszym przełomem wirusologicznym. W pozostałych wyróżnionych podgrupach RVR uzyskało 41% i 48% chorych odpowiednio z brakiem odpowiedzi lub nawrotem wiremii, oraz 26% pacjentów z częściową odpowiedzią po wcześniejszej terapii.

Przełom wirusologiczny

W populacji ITT przełom wirusologiczny odnotowano u 23% chorych. Najczęściej analizowany punkt końcowy występował w podgrupie pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię (45%). W przypadku pozostałych podgrup przełom odnotowano u 8% i 25% chorych, odpowiednio z częściową odpowiedzią lub z wcześniejszym przełomem, oraz u żadnego pacjenta (0%) z nawrotem wiremii.

Nawrót wiremii

W obrębie chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV na końcu leczenia u 16% odnotowano nawrót wiremii. Ta odpowiedź na terapię telaprewirem występowała u 24% i 26% chorych odpo-

wiednio z brakiem lub częściową odpowiedzią, u 3% z wcześniejszym nawrotem wiremii (3%), oraz u żadnego pacjenta (0%) z przełomem wirusologicznym.

1.7.5. Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa terapii 3-lekowej z udziałem telaprewiru stosowanej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1 uwzględniono 2 badania bez grupy kontrolnej: próbę *Backus 2014* dotyczącą populacji mieszanej i próbę *Muir 2011*, w której włączano pacjentów po niepowodzeniu standardowego leczenia. Ponieważ w badaniu *Backus 2014* nie wyróżniono wyników osobno dla chorych wcześniej leczonych, w niniejszym raporcie ocenę bezpieczeństwa przedstawiono osobno dla obu prób. Ponadto w żadnym z badań nie wykonano analiz w podgrupach chorych niespełniających kryteriów obowiązującego programu lekowego, ocenianych w niniejszym raporcie.

W badaniu *Backus 2014* ocena bezpieczeństwa dotyczyła wyłącznie hematologicznych działań niepożądanych – autorzy przedstawili dane dotyczące częstości ich występowania w populacji ogółem (198 chorych), a także informacje na temat redukcji dawki peg-IFN α -2a i rybawiryny oraz stosowania dodatkowych leków w celu kontroli tych działań niepożądanych.

Natomiast w próbie *Muir 2011* w ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane dotyczące poszczególnych działań niepożądanych występujących u > 10% chorych, oraz dane na temat odsetka terapii przerwanych z powodu działań niepożądanych. Ocena obejmowała zaplanowany okres leczenia (24 lub 48 tygodni, w zależności od odpowiedzi na wcześniejszą terapię), a wyniki przedstawiono dla populacji ITT – chorych otrzymujących przynajmniej 1 dawkę leków (N = 117). Dodatkowo wyróżniono dane w podgrupach pacjentów otrzymujących telaprewir według schematów T12PR24 (n = 81) lub T12PR48 (n = 34) wprowadzonego w wyniku zmiany protokołu (w tym chorzy z brakiem lub częściową odpowiedzią, nawrotem wiremii lub przełomem wirusologicznym), oraz w podgrupie pacjentów (n = 2), którym nie przepisano żadnego z powyższych schematów terapii (przerwywających leczenie przed 12 tygodniem, bez oceny stężenia RNA HCV w 4. i 12. tygodniu).

1.7.5.1. Mieszana populacja chorych

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące oceny hematologicznych działań niepożądanych występujących u 198 chorych włączonych do badania *Backus 2014*. W głównej publikacji przedstawiono wyniki dotyczące pełnego okresu leczenia, czyli z 24 lub 48 tygodni, a w dodatkowej publikacji *Belperio 2013* wyniki z pierwszych 24 tygodni terapii (w raporcie przedstawione w celach poglądowych).

Tabela 144. Ocena hematologicznych działań niepożądanych w badaniu Backus 2014; chorzy nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia: 24 lub 48 tygodni		Okres leczenia: 24 tygodnie [§]	
		N	n* (%)	N	n* (%)
Backus 2014	1. stopień:	198	95 (48%)	198	99 (50%)
	2. stopień:	198	79 (40%)	198	73 (37%)
	3. stopień:	198	20 (10%)	198	24 (12%)
	4. stopień:	198	2 (1%)	198	2 (1%)
	Ogółem niedokrwistość	198	196 (99%)*	198	198 (100%)
	Niedokrwistość 2-4. stopnia	198	101 (51%)*	198	97 (49%)
	Ciężka (<i>severe</i>) niedokrwistość (3-4. stopnia)	198	22 (11%)*	198	26 (13%)
	Średni czas do <i>nadiru</i> stężenia Hb (SD) [dni]	198	118 (85)	198	75 (47)
	Zastosowanie ESA	198	55 (28%)	198	51 (26%)
	Redukcja dawki rybawiryny	198	50 (25%)	198	75 (38%)
	Redukcja dawki rybawiryny i zastosowanie ESA	198	24 (12%)	198	28 (14%)
	Przetoczenie krwi	198	18 (9%)	198	16 (8%)
	1. stopień:	198	101 (51%)	198	117 (59%)
	2. stopień:	198	38 (19%)	198	46 (23%)
	3. stopień:	198	44 (22%)	198	28 (14%)
	4. stopień:	198	14 (7%)	198	10 (5%)
	Ogółem trombocytopenia	198	196 (99%)*	198	198 (100%)* [#]
Ciężka (<i>severe</i>) trombocytopenia (3-4. stopnia)	198	57 (29%)*	198	38 (19%)*	
Średni czas do <i>nadiru</i> liczby płytek krwi (SD) [dni]	198	120 (86)	198	80 (56)	
Przetoczenie płytek krwi	198	2 (1%)	198	2 (1%)	
2. stopień:	198	145 (73%)	198	152 (77%)	
3. stopień:	198	30 (15%)	198	32 (16%)	
4. stopień:	198	24 (12%)	198	10 (5%)	
Ogółem neutropenia	198	198 (100%)*	198	194 (98%)*	
Ciężka (<i>severe</i>) neutropenia (3-4. stopień)	198	53 (27%)	198	42 (21%)	
Średni czas do <i>nadiru</i> całkowitej liczby neutrofilów (SD) [dni]	198	153 (90)	198	97 (68)	
Redukcja dawki peg-IFN α-2a	198	32 (16%)	198	26 (13%)	

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia: 24 lub 48 tygodni		Okres leczenia: 24 tygodnie [§]	
		N	n* (%)	N	n* (%)
	Zastosowanie G-CSF	198	4 (2%)	198	4 (2%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane przedstawiono w publikacji *Belperio 2013*;

przedstawione w publikacji odsetek sumują się do 101%; błąd ten może wynikać zaokrąglenia danych, dlatego przyjęto, że trombocytopenia wystąpiła u wszystkich chorych (100%);
ESA czynniki stymulujące erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*).

Ogółem hematologiczne działania niepożądane wystąpiły u wszystkich lub prawie wszystkich chorych (u \geq 99%), ale najczęściej obserwowano przypadki 1. lub 2. stopień ciężkości. Zaznaczono przy tym, że ciężką (3-4. stopień) neutropenię u 27%, a ciężką niedokrwistość i ciężką neutropenię odpowiednio u 11% i 29% chorych.

W celu kontroli niedokrwistości u 25% chorych zmniejszono dawkę rybawiryny, u 12% konieczne było zmniejszenie dawki tego leku i równoczesne podanie czynników stymulujących erytropoezę, a u 9% wykonano zabieg przetoczenia krwi. Ponadto 16% chorych otrzymywało zmniejszoną dawkę peg-IFN α -2a z powodu neutropenii (natomiast u 2% konieczne było podanie G-CSF). Natomiast rzadko występowała konieczność kontrolowania trombocytopenii za pomocą przetoczenia płytek krwi (u 1% chorych).

1.7.5.2. Chorzy po niepowodzeniu terapii standardowej

Profil bezpieczeństwa telaprewiru podawanego z peg-IFN α -2a i rybawiryną u chorych po niepowodzeniu leczenia był zbliżony w badaniu *Muir 2011* do profilu terapii 3-lekowej obserwowanego w badaniach klinicznych II fazy. Ponadto w trakcie badania obserwowano zaburzenia parametrów laboratoryjnych typowe dla terapii standardowej, przy czym w okresie stosowania telaprewiru (pierwsze 12 tygodni) częściej obserwowano redukcję stężenia hemoglobiny i zwiększenie stężenia kwasu moczowego oraz całkowitej bilirubiny.

1.7.5.2.1. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące działań niepożądanych (AEs, z ang. *adverse events*), które były przyczyną przerwania leczenia u co najmniej 2 chorych. Dodatkowo wymieniono poszczególne AEs prowadzące do przerwania terapii.

Tabela 145. Liczba i odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych; telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia; badanie Muir 2011.

Badanie	Punkt końcowy	Populacja ogółem	Schemat stosowania telaprewiru, n/N (%)			
			T12PR24	T12PR48	chorzy niesklasyfikowani [^]	
		N = 117 [§]	N = 81	N = 34	N = 2	
	Przerwanie leczenia z powodu AEs [#] (u ≥ 2 chorych)	10 (9%) ^{##}	5 (6%)	3 (9%)	2 (100%)	
Muir 2011	AE prowadzące do przerwania leczenia	objawy podobne do wysypki	6 (5%) ^{###††}	4 (5%) ^{###}	1 (3%) ^{###}	1 (50%) ^{###}
		świąd	2 (2%) ^{&}	1 (1%)	0 (0%)	1 (50%)
		gorączka	2 (2%)	1 (1%)	1 (3%)	0 (0%)
		niedokrwistość	2 (2%)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)

[^] przerywający leczenie w okresie pierwszych 12 tygodni, u których nie wykonano oceny stężenia RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu i nie przepisano schematu T12PR24 lub T12PR48.

[§] w tym 51 i 29 chorych odpowiednio z brakiem lub częściową odpowiedzią, 29 z nawrotem wirerii i 8 z przełomem wirusologicznym;

[#] z czego 8 chorych przerwało terapię w okresie stosowania telaprewiru, a 2 w trakcie stosowania peg-IFN α-2a i rybawiryny (z powodu zmęczenia, rabdomiolizy i depresji);

^{###} przypadki ciężkiej (*severe*) wysypki, które wystąpiły w trakcie stosowania telaprewiru i ustąpiły po zaprzestaniu leczenia;

[†] u 1 chorego przerwanie leczenia nastąpiło z powodu: pokrzywki, pancytopenii, powiększenia węzłów chłonnych, astenii, obrzęku twarzy lub obrzęku obwodowego, wysypki w miejscu iniekcji leku, bólu, infekcyjnego zapalenia kaletki, odwodnienia, hipokaliemii, zapalenia połączenia i chrząstki żebrowej (z ang. *costochondritis*), bólu głowy oraz zapalenia oskrzeli i niedociśnienia;

^{††} w tym 1 chory z wysypką polekową z eozynofilią i objawami systemowymi występującą w 56. dniu leczenia (która ustąpiła po przerwaniu leczenia i 1-tygodniowej hospitalizacji chorego);

[&] pacjenci uwzględnieni w podgrupie chorych, którzy przerwali leczenie z powodu objawów podobnych do wysypki.

Ogółem 9% chorych przedwcześnie zakończyło terapię z powodu działań niepożądanych, w tym 7% w okresie stosowania telaprewiru (z czego 2 chorym nie przepisano żadnego z ocenianych schematów leczenia, gdyż nie wykonano u nich oceny RNA HCV w 4. i 12. tygodniu) i 2% w trakcie terapii standardowej. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była ciężka (*severe*) wysypka (5%) (wszystkie przypadki wystąpiły w okresie terapii 3-lekowej i ustąpiły po zaprzestaniu leczenia). Natomiast w obrębie podgrup chorych otrzymujących telaprewir w schemacie T12PR24 lub T12PR48 odsetki przerwanych terapii wynosiły odpowiednio 6% i 9%.

1.7.5.2.2. Ciężkie działania niepożądane

Autorzy badania *Muir 2011* przedstawili dane dotyczące ciężkich (ang. *severe*) działań niepożądanych, które wystąpiły u > 10% chorych. Dane te zamieszczono w tabeli poniżej dla populacji ogółem oraz dla podgrup chorych wyróżnionych na podstawie przepisanej terapii telaprewirem.

Tabela 146. Liczba i odsetek chorych z ciężkimi (severe) działaniami niepożądanymi; telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia; badanie Muir 2011.

Badanie	Populacja ogółem		Schemat stosowania telaprewiru, n/N (%)					
			T12PR24		T12PR48		chorzy niesklasyfikowani [^]	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Muir 2011	117 [§]	20 (17%)	81	12 (15%)	34	7 (21%)	2	1 (50%)

§ w tym 51 i 29 chorych odpowiednio z brakiem lub częściową odpowiedzią, 29 z nawrotem wiremii i 8 z przełomem wirusologicznym;
[^] przerywający leczenie w okresie pierwszych 12 tygodni, u których nie wykonano oceny stężenia RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu i nie przepisano schematu T12PR24 lub T12PR48.

W populacji ogółem częstość występowania ciężkich AEs wynosił 17%. Odsetek chorych, u których wystąpiły analizowane działania niepożądane był większy w przypadku 48-tygodniowego schematu leczenia w porównaniu do schematu 24-tygodniowego, odpowiednio 21% vs 15%.

1.7.5.2.3. Poszczególne działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych występujących u ponad 10% chorych w populacji ogółem badania Muir 2011.

Tabela 147. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia; badanie Muir 2011.

Badanie	Działanie niepożądane [#]	Populacja ogółem	Schemat stosowania telaprewiru, n/N (%)			
			T12PR24	T12PR48	chorzy niesklasyfikowani [^]	
		N = 117 [§]	N = 81	N = 34	N = 2	
Muir 2011	Zaburzenia ogólnoustrojowe					
	Zmęczenie	52 (44%)	30 (37%)	21 (62%)	1 (50%)	
	Objawy grypopodobne	28 (24%)	17 (21%)	10 (29%)	1 (50%)	
	Gorączka	22 (19%)	16 (20%)	6 (18%)	0 (0%)	
	Dreszcze	15 (13%)	11 (14%)	4 (12%)	0 (0%)	
	Astenia	12 (10%)	9 (11%)	3 (9%)	0 (0%)	
	Zaburzenia układu pokarmowego					
	Nudności	32 (27%)	20 (25%)	11 (32%)	1 (50%)	
	Biegunka	25 (21%)	19 (24%)	6 (18%)	0 (0%)	
	Hemoroidy	13 (11%)	9 (11%)	4 (12%)	0 (0%)	
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
	Świąd	24 lub 48 tyg.	45 (38%)	34 (42%)	9 (26%)	2 (100%)
		12 tyg.	41 (35%)	bd.	bd.	bd.

Badanie	Działanie niepożądane [#]	Populacja ogółem N = 117 [§]	Schemat stosowania telaprewiru, n/N (%)		
			T12PR24 N = 81	T12PR48 N = 34	chorzy niesklasyfikowani [^] N = 2
	Jakakolwiek wysypka	37 (32%)	23 (28%)	13 (38%)	1 (50%)
	24 lub 48 tyg.	37 (32%)	23 (28%)	13 (38%)	1 (50%)
	12 tyg.	32 (27%)	bd.	bd.	bd.
	Suchość skóry	15 (13%)	10 (12%)	5 (15%)	0 (0%)
Zaburzenia układu nerwowego					
	Ból głowy	37 (32%)	23 (28%)	14 (41%)	0 (0%)
Zaburzenia psychiatryczne					
	Bezsenna	22 (19%)	14 (17%)	7 (21%)	1 (50%)
	Depresja	13 (11%)	9 (11%)	4 (12%)	0 (0%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe					
	Ból mięśni	15 (13%)	10 (12%)	5 (15%)	0 (0%)
	Ból stawów	13 (11%)	11 (14%)	2 (6%)	0 (0%)
Zaburzenia układu oddechowego					
	Kaszel	15 (13%)	9 (14%)	4 (12%)	2 (100%)
Zaburzenia układu hematologicznego					
	Niedokrwistość	29 (25%)	22 (27%)	7 (21%)	0 (0%)

przedstawiono działania niepożądane, które wystąpiły u > 10% chorych w populacji ogółem;

§ w tym 51 i 29 chorych odpowiednio z brakiem lub częściową odpowiedzią, 29 z nawrotem wiremii i 8 z przełomem wirusologicznym;

^ przerywający leczenie w okresie pierwszych 12 tygodni, u których nie wykonano oceny stężenia RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu i nie przepisano schematu T12PR24 lub T12PR48.

Populacja ogółem

W badaniu *Muir 2011* do najczęstszych działań niepożądanych należały zaburzenia ogólnoustrojowe w postaci zmęczenia (odnotowane u 44% chorych), a także zaburzenia dermatologiczne takie jak wysypka i świąd (odpowiednio 32% i 38%; większość przypadków obu AEs wystąpiła w pierwszych 12 tygodniach leczenia, gdy podawano telaprewir), oraz ból głowy (32%). Pozostałe działania niepożądane występowały u 10% do 27% chorych.

Chorzy otrzymujący leczenie według schematu T12PR24 lub T12PR48

W obu podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie przepisano schematu leczenia najczęściej obserwowano te same działania niepożądane, które zaobserwowano w populacji ogółem badania *Muir 2011*. Największe różnice pomiędzy schematami terapii dotyczyły zmęczenia i bólu głowy, które wystąpiły u mniejszego odsetka osób otrzymujących schemat T12PR24 w porównaniu do schematu

T12PR48, odpowiednio 37% i 62% oraz 28% i 41%, oraz świądu raportowanego z kolei częściej w przypadku zastosowania krótszego okresu leczenia, odpowiednio 42% i 26

1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu INCIVO opisano na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych II i III fazy (zarówno kontrolowanych, jak i niekontrolowanych), obejmujących 3441 pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu produktem INCIVO oraz zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Produkt INCIVO zawsze podaje się jednocześnie z peg-interferonem alfa i rybawiryną. Działania niepożądane związane z opisywanymi produktami leczniczymi podano w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego.

Częstość występowania działań niepożądanych o co najmniej umiarkowanym nasileniu (\geq stopnia 2) była większa w grupie otrzymującej INCIVO niż w grupie przyjmującej placebo.

Podczas fazy stosowania produktu INCIVO lub placebo najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi o nasileniu co najmniej drugiego stopnia w grupie otrzymującej INCIVO (częstość \geq 5,0%) były: niedokrwistość, wysypka, świąd, nudności i biegunka. Podczas fazy stosowania produktu INCIVO lub placebo najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi o nasileniu co najmniej trzeciego stopnia w grupie otrzymującej INCIVO (częstość \geq 1,0%) były: niedokrwistość, wysypka, małopłytkowość, limfopenia, świąd i nudności.

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych określona jest zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (\geq 1/10); często (\geq 1/100 do $<$ 1/10); niezbyt często (\geq 1/1000 do $<$ 1/100) oraz rzadko (\geq 1/10000 do $<$ 1/1000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane produktu INCIVO (w skojarzeniu z peg-interferonem alfa i rybawiryną) u pacjentów z zakażeniem HCV opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego opisane na podstawie oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej w kontrolowanych badaniach II i III fazy (dane zbiorcze). Zebrano je w tabeli poniżej.

Tabela 148. Częstość działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Incivo®.

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane podczas leczenia skojarzonego produktem INCIVO, peg-interferonem alfa i rybawiryną N=1 346
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	kandydoza jamy ustnej

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane podczas leczenia skojarzonego produktem INCIVO, peg-interferonem alfa i rybawiryną N=1 346
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często	niedokrwistość
	często	trombocytopenia*, limfopenia*
Zaburzenia endokrynologiczne	często	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	hiperurykemia*, hipokaliemia*
	niezbyt często	dna moczanowa
Zaburzenia układu nerwowego	często	zaburzenia smaku, omdlenie
Zaburzenia oka	niezbyt często	retinopatia
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	nudności, biegunka, wymioty, żylaki odbytu, ból odbytnicy
	często	świąd odbytu, krwawienie z odbytnicy, szczelina odbytu
	niezbyt często	zapalenie odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	hiperbilirubinemia*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	świąd, wysypka
	często	wyprysk, obrzęk twarzy, wysypka złuszcząca
	niezbyt często	osutka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi (zespół DRESS), pokrzywka
	rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie smaku

* częstości występowania na podstawie częstości zgłoszeń zdarzeń niepożądanych.

Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych

W poniższej tabeli przedstawiono wybrane nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych o co najmniej umiarkowanym nasileniu (stopnia ≥ 2), stanowiące pogorszenie w stosunku do wartości początkowej i uznane za działania niepożądane na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych II i III fazy z kontrolą placebo, zaobserwowane u pacjentów zakażonych wirusem HCV, otrzymujących produkt INCIVO w leczeniu skojarzonym.

Tabela 149. Wybrane nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (DAIDSa stopnia ≥ 2 .) stanowiące pogorszenie w stosunku do wartości początkowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Incivo®.

Działanie niepożądane	Nasilenie		
	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.
Zwiększenie wartości^b			
Stężenie kwasu moczowego	17,9% (10,1-12,0 mg/dl)	4,6% (12,1-15,0 mg/dl)	1,1% ($> 15,0$ mg/dl)
Stężenie bilirubiny	13,6% (1,6-2,5 \times GGN)	3,6% (2,6-5,0 \times GGN)	0,3% ($> 5,0 \times$ GGN)
Stężenie cholesterolu całkowitego	15,4% (6,20-7,77 mmol/l 240-300 mg/dl)	2,0% ($> 7,77$ mmol/l > 300 mg/dl)	nd.
Stężenie lipoprotein małej gęstości	6,9% (4,13-4,90 mmol/l 160-190 mg/dl)	2,5% ($\geq 4,91$ mmol/l ≥ 191 mg/dl)	nd.
Stężenie kreatyniny	0,9% (1,4-1,8 \times GGN)	0,2% (1,9-3,4 \times GGN)	0% ($> 3,4 \times$ GGN)
Zmniejszenie wartościⁱ			
Stężenie hemoglobiny	27,0% (9,0-9,9 g/dl lub jakiegolwiek zmniejszenie 3,5-4,4 g/dl)	51,1% (7,0-8,9 g/dl lub jakiegolwiek zmniejszenie $\geq 4,5$ g/dl)	1,1% ($< 7,0$ g/dl)
Liczba płytek krwi	24,4% (50 000-99 999/mm ³)	2,8% (25 000-49 999/mm ³)	0,2% ($< 25 000$ /mm ³)
Całkowita liczba limfocytów	13,1% (500-599/mm ³)	11,8% (350-499/mm ³)	4,8% (< 350 /mm ³)
Stężenie potasu	1,6% (2,5-2,9 mEq/l)	0% (2,0-2,4 mEq/l)	0% ($< 2,0$ mEq/l)

^a w zbiorczym zestawie danych badań laboratoryjnych zastosowano tabelę DAIDS (z ang.: *The Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Paediatric Adverse Events*) wersja 1.0, grudzień 2004;

^b częstość występowania wyliczono na podstawie liczby pacjentów dla każdego parametru.

W okresie do 24 tygodni większość wyników badań laboratoryjnych powraca do wartości obserwowanych podczas stosowania peg-interferonu alfa i rybawiryny, z wyjątkiem liczby płytek krwi, która do 48. tygodnia utrzymuje się na poziomie niższych wartości niż obserwowane podczas stosowania peg-interferonu alfa i rybawiryny.

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi występuje bardzo często podczas leczenia produktem INCIVO w skojarzeniu z peg-interferonem alfa i rybawiryną. Po zakończeniu terapii INCIVO stężenia kwasu moczowego zazwyczaj zmniejszają się w ciągu następnych 8 tygodni i są porównywalne z wartościami obserwowanymi u pacjentów otrzymujących tylko peg-interferon alfa i rybawirynę.

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania telaprewiru u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych trzech instytucji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Wyszukiwanie przeprowadzono: 7 listopada 2014 roku.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono informację o 2 przypadkach martwicy toksyczno-rozplywowej naskórka związanych ze stosowaniem telaprewiru (w tym jeden zgon pacjenta z postępującą wysypką i objawami układowymi, który kontynuował terapię), odnotowanych w Japonii po wprowadzeniu leku do obrotu. Zaznaczono przy tym, że reakcje tego typu nie były wcześniej obserwowane u osób przyjmujących telaprewir, a obserwowanymi na etapie badań klinicznych ciężkimi skórnymi działaniami niepożądanymi były zespół DRESS i zespół Stevensa-Johnsona (odpowiednio u 0,4% i < 1% chorych). W komunikacie podkreślono konieczność stosowania się do zaleceń postępowania w momencie wystąpienia wysypki, w szczególności ciężkiej reakcji tego typu wymagającej natychmiastowego przerwania stosowania telaprewiru. Zwrócono również uwagę wskazania nowych wytycznych klinicznych, które w przypadku wystąpienia wysypki z objawami układowymi, zalecają przerwanie zarówno telaprewiru, jaki i peg-IFN i rybawiryny.

Według danych *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu) do najczęstszych działań niepożądanych, występujących u > 1 na 10 pacjentów podczas leczenia telaprewirem, należą: niedokrwistość, nudności, biegunka, wymioty, hemoroidy, ból odbytu, świąd i wysypka. Dodatkowo w badaniach klinicznych dotyczących tego leku obserwowano zwiększoną częstość występowania limfopenii i retinopatii (w przypadku której nie wykazano wyraźnego związku przyczynowo-skutkowego z ocenianą terapią). Znaczącymi działaniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem telaprewiru, są ciężka wysypka i poważne reakcje skórne. W badaniach klinicznych u co najmniej 3 chorych podejrzewano wystąpienie zespołu Stevens-Johnson'a (SJS, z ang. *Stevens Johnson Syndrome*), a około 5% odnotowano wysypkę 3. stopnia nasilenia. Ogółem poważne reakcje skórne, takie jak zespół SJS i wysypka polekowa z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS, z ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) występowały u 0,5% pacjentów. Należy jednak podkreślić, że w badaniach klinicznych nie odnotowano zgonów, ale ogółem były one raportowane i często były

następstwem działań niepożądanych związanych ze skórą (*FDA 2012d*). Na stronach agencji podkreślono również, że telaprewir nie powinien być stosowany u chorych z nadwrażliwością na substancję czynną lub któryś z pozostałych składników leku. Preparatu nie powinno się podawać w połączeniu z kilkoma innymi lekami, zwłaszcza z tymi, które zależą od lub mogą wpływać na gen CYP3A oraz lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub III. Stwierdzono, że telaprewir wykazuje umiarkowany wpływ na wydłużenie odcinka QT i z tego powodu należy zachować ostrożność w jego stosowaniu w połączeniu z lekami wydłużającymi QT (w szczególności z metadonem) (*EMA 2014, EMA 2012*). Ponadto w Europejskiej bazie zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (z ang. *European database of suspected adverse drug reaction report*), publikującej informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono dane na temat 2733 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii telaprewirem (dane do października 2014). Do najczęstszych należały: zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (1062 przypadki, 39,0% chorych), skóry i tkanki podskórnej (1048 przypadków, 38%) oraz zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (662 przypadki, 24%) (*EudraVigilance 2014*).

Na stronach internetowych *Food and Drug Administration* (www.fda.gov) podano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi u co najmniej 5% chorych więcej w grupach telaprewiru w porównaniu do grup kontrolnych, są: wysypka, świąd, niedokrwistość, biegunka, nudności, hemoroidy, uczucie dyskomfortu w okolicach odbytu, zaburzenia smaku, zmęczenie, wymioty i świąd odbytu. Zaznaczono również, że w celu kontroli ryzyka wystąpienia niedokrwistości zaleca się regularne monitorowanie stężenia hemoglobiny (przed rozpoczęciem leczenia oraz jego trakcie, przynajmniej w 2., 4., 8. i 12. tygodniu, oraz w klinicznie uzasadnionych przypadkach). Ponieważ użycie rybawiryny może powodować wady wrodzone lub śmierć płodu, a schemat leczenia telaprewirem zawiera ten preparat, podkreślono, że chorzy płci żeńskiej oraz partnerki chorujących mężczyzn, u których rozważane jest rozpoczęcie leczenia telaprewirem muszą unikać zajścia w ciążę poprzez stosowanie co najmniej dwóch skutecznych metod antykoncepcji. Ponadto podano informację, że leczenie telaprewirem powinno być przerwane w momencie wystąpienia poważnych reakcji skórnych, wysypki oraz niedokrwistości (*FDA 2012, FDA 2012a*). W komunikatach bezpieczeństwa, zamieszczonych w systemie AERS (z ang. *Adverse Event Reporting System*) prowadzonym przez FDA w celu rejestracji nowych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, do poważnych reakcji skórnych mogących wystąpić u chorych otrzymujących telaprewir zaliczono wysypkę polekową z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS), zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz zespół Lyella (TEN) (*FDA 2012b*).

Według informacji przedstawionych na stronach internetowych FDA inhibitory proteazy HCV w istotny sposób zwiększają osoczowe stężenie niektórych statyn. Z tego względu należy unikać skojarzenia atorwastatyny z telaprewirem. Nie zaleca się również podawania telaprewiru z lekami, których metabolizm w dużej mierze zależy od enzymu CYP3A (*FDA 2012a*). Z powodu ryzyka wystąpienia miopatii (w tym rabdomiolizy mogącej prowadzić do uszkodzenia i niewydolności nerek ze skutkiem śmiertelnym), nie jest wskazane równoległe podawanie wspomnianych inhibitorów u chorych otrzymujących dodatkowo lowastatynę lub symwastatynę (*FDA 2012c*).

1.10. Badania w bazie *clinicaltrials.org*

W celu identyfikacji aktualnie trwających badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania telaprewiru, u osób z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie danych *clinicaltrials.gov* (7 listopada 2014), jako słowa kluczowego używając „telaprevir”, uzyskując 103 trafienia. Wśród odnalezionych badań poszukiwano trwających lub zakończonych, ale nie opisanych (tzn. takich przy których nie podano informacji o publikacji prezentującej końcowe wyniki, ani nie zamieszczono informacji o tym, że wyniki do tego badania są dostępne), prób klinicznych z lub bez randomizacji, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo telaprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α i rybawiryną (w przypadku rejestrów nie stosowano tego typu ograniczenia dotyczącego schematu interwencji). Włączono jedynie te badania, gdzie populację stanowili chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1 lub próby, w których nie podano informacji na temat rodzaju genotypu HCV u analizowanych chorych. Wykluczono badania, w których wyraźnie zaznaczono że oceniano bardziej obciążoną populację chorych (pacjentów z włóknieniem 3 lub 4 w skali METAVIR).

W wyniku analizy odnalezionych badań, w poniższej tabeli opisano 23 rekordy spełniające przyjęte kryteria włączenia.

*Tabela 150. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie *clinicaltrials.gov*, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania telaprewiru.*

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT02113631	Comparative Effectiveness and Tolerability of Boceprevir vs Telaprevir and Re-assessment of Treatment Duration in Patients With Chronic Hepatitis C	Metodyka: Prospektywne badanie z randomizacją bez zaślepienia, z aktywną kontrolą, Cel: porównanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania telaprewiru oraz boceprewiru w populacji chorych z kliniki weteranów wojennych	Planowane rozpoczęcie: wrzesień 2011 Planowane zakończenie: wrzesień 2014 Liczba uczestników: 100 Sponsor: Louis Stokes VA Medical Center Badanie aktualnie rekrutuje pacjentów.
NCT01571583	Open-Label, Phase 3b Study To Determine Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated-Interferon-alfa-2a and Ribavirin in Hepatitis C Genotype 1 Infected, Stable Liver Transplant Subjects	Metodyka: Prospektywne badanie bez zaślepienia, bez grupy kontrolnej Cel: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii trójlekowej z telaprewirem u chorych po przeszczepie wątroby	Planowane rozpoczęcie: luty 2012 Planowane zakończenie: lipiec 2014 Liczba uczestników: 74 Sponsor: Janssen-Cilag International NV Badanie zakończone, nie opublikowano wyników
NCT02057003	Security and Efficacy of Triple Therapy Including Direct-Acting Antivirals Against Chronic Hepatitis C Infection In HIV-Coinfected Patients In Real-Life Conditions: The Prospective HEPAVIR Cohort.	Metodyka: prospektywne badanie kohortowe. Cel: ocena skuteczności terapii z bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi (telaprewir, boceprewir) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej leczenia chorych	Planowane rozpoczęcie: styczeń 2012 Planowane zakończenie: grudzień 2015 Liczba uczestników: 230 Sponsor: Valme University Hospital Badanie aktualnie rekrutuje

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		z koinfekcją HCV/HIV	uczestników
NCT00916474	EXTEND: A 3-Year, Virology Follow up Study in Subjects Previously Treated With Telaprevir in Select Clinical Studies.	<p>Metodyka: Wieloośrodkowe prospektywne badanie obserwacyjne.</p> <p>Cel: Ocena długofalowej odpowiedzi na działanie telaprewiru u chorych z poprzednich badań: <i>PROVE1</i>, <i>PROVE2</i>, <i>PROVE3</i>, <i>PROVE107</i> (chorzy z grupy kontrolnej z <i>PROVE3</i>, którzy nie uzyskali SVR), <i>ADVANCE</i>, <i>VX08-950-111</i>, <i>REALIZE</i>.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Czerwiec 2009.</p> <p>Planowane zakończenie: Grudzień 2013.</p> <p>Liczba uczestników: 408.</p> <p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated.</p> <p>Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.</p>
NCT00262483	A Phase 2 Study of VX-950 in Combination With peg-interferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects With Hepatitis C.	<p>Metodyka: Wieloośrodkowe prospektywne badanie II fazy, bez randomizacji, bez zaślepienia, bez grupy kontrolnej.</p> <p>Cel: Ocena bezpieczeństwa telaprewiru w skojarzeniu z pegylovanym interferonem α-2a i rybawiryną, u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Grudzień 2005.</p> <p>Planowane zakończenie: Kwiecień 2006.</p> <p>Liczba uczestników: 12.</p> <p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated.</p> <p>Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.</p>
NCT01332955	Pilot Study of PegInterferon-Ribavirin-Telaprevir Efficacy and Tolerability in HIV-HCV Coinfected Patients Who Had Previously Failed a PegInterferon-Ribavirin Regimen. (ANRS HC26 TelapreVIH).	<p>Metodyka: Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne II fazy, bez zaślepienia, bez grupy kontrolnej.</p> <p>Cel: Oszacowanie SVR u pacjentów z HCV wywołanym wirusem o genotypie 1 z koinfekcją HIV leczonych telaprewirem w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa oraz rybawiryną, po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia peginterferonem i rybawiryną.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Kwiecień 2011.</p> <p>Planowane zakończenie: Wrzesień 2013.</p> <p>Liczba uczestników: 70.</p> <p>Sponsor: French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS), Janssen-Cilag Ltd.</p> <p>Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.</p>
NCT01459913	Phase 3b Study of 2 Treatment Durations of Telaprevir, Peg-IFN (Pegasys®), and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naive and Prior Relapser Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C and IL28B CC Genotype	<p>Metodyka: Badanie obserwacyjne III fazy, w układzie równoległym, bez zaślepienia.</p> <p>Cel: 12. tygodniowa ocena bezpieczeństwa stosowania telaprewiru w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną u pacjentów z genotypem CC IL28B i WZW C wywołanym genotypem 1 wirusa, bez marskości wątroby.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Grudzień 2011. Planowane zakończenie: Styczeń 2014.</p> <p>Liczba uczestników: 239.</p> <p>Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated.</p> <p>Badanie zakończone, nie opublikowano wyników</p>
NCT01500616	Multicenter, Open-Label, Study of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa and Ribavirin in Human Immunodeficiency Virus/Genotype 1 Chronic Hepatitis C Coinfected Subjects With Severe Fibrosis or Compensated Cirrhosis.	<p>Metodyka: Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne III fazy, bez zaślepienia, bez grupy kontrolnej.</p> <p>Cel: Zebranie danych na temat bezpieczeństwa oraz tolerancji leczenia telaprewirem w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa oraz rybawiryną u pacjentów z WZW C wywołanym genotypem 1 wirusa i koinfekcją HIV z ciężką lub wyrównaną marskością wątroby, którzy nie kwalifikowali się do włączenia do innych badań klinicznych.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Czerwiec 2012.</p> <p>Planowane zakończenie: Sierpień 2014.</p> <p>Liczba uczestników: 122.</p> <p>Sponsor: Janssen-Cilag International NV.</p> <p>Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.</p>
NCT01467492	An Open-Label, Phase 4 Study of Telaprevir, Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®), and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Experienced Black/African American and Non-	<p>Metodyka: Badanie obserwacyjne IV fazy, nierandomizowane bez zaślepienia, bez grupy kontrolnej.</p> <p>Cel: Zebranie dodatkowych danych</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Styczeń 2012.</p> <p>Planowane zakończenie: Maj 2014.</p>

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Black/African American Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Who Have Not Achieved a Sustained Viral Response With a Prior Course of Interferon-Based Therapy.	dotyczących wcześniej leczonych Afroamerykanów, które mogą być wykorzystane w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia tej populacji.	Liczba uczestników: 121. Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Badanie zakończone, nie opublikowano wyników
NCT01508286	Multicenter, Open-label, Early Access Program of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa and Ribavirin in Genotype 1 Chronic Hepatitis C Subjects With Severe Fibrosis and Compensated Cirrhosis	Metodyka: Wieloośrodkowe badanie przekrojowe, program wczesnego dostępu do terapii telaprewirem w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa oraz rybawiryną. Cel: Badanie przekrojowe umożliwiające dostęp do leczenia telaprewirem pacjentom niekwalifikującym się do trwających badań klinicznych lub pochodzących z krajów, gdzie lek ten nie jest dostępny.	Planowane rozpoczęcie: b.d. Planowane zakończenie: b.d. Liczba uczestników: b.d. Sponsor: Janssen-Cilag International NV. Badanie w toku.
NCT01592006	A Pilot Study on the Efficacy and Safety of Pegylated Interferon, Ribavirin and Telaprevir in Recurrent Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Orthotopic Liver Transplant (OLT) Recipients.	Metodyka: Pilotażowe badanie obserwacyjne, bez zaślepienia, bez grupy kontrolnej. Cel: Ocena skuteczności terapii trójlekowej (telaprewir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa oraz rybawiryną) u pacjentów z WZW C po przeszczepieniu wątroby.	Planowane rozpoczęcie: kwiecień 2012. Planowane zakończenie: kwiecień 2018. Liczba uczestników: 20. Sponsor: University of Chicago Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT01492426	A Phase 3 Evaluation of BMS-790052 (Daclatasvir) Compared With Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C.	Metodyka: Badanie obserwacyjne III fazy, randomizowane, w układzie równoległym, niezaślepienie. Cel: Porównanie skuteczności daklataswiru i telaprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa oraz rybawiryną w leczeniu pacjentów wcześniej nieleczonych z WZW C.	Planowane rozpoczęcie: Styczeń 2012. Planowane zakończenie: Marzec 2014. Liczba uczestników: 605. Sponsor: Bristol-Myers Squibb. Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT01467479	An Open Label, Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects Coinfected With Genotype 1 Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HCV/HIV-1).	Metodyka: Badanie obserwacyjne III fazy, nierandomizowane, bez zaślepienia, bez grupy kontrolnej. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania telaprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a i rybawiryną w leczeniu pacjentów z WZW C i koinfekcją HIV.	Planowane rozpoczęcie: Styczeń 2012. Planowane zakończenie: Luty 2014. Liczba uczestników: 185. Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT02006745	An Open Label, Randomised, Pilot Trial of Pegylated Interferon, Ribavirin and Telaprevir Versus Pegylated Interferon and Ribavirin Alone in the Response Guided Treatment of Acute Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection in Patients With HIV-1 Co-infection.	Metodyka: Pilotażowe badanie obserwacyjne III fazy, randomizowane, w układzie równoległym, niezaślepienie. Cel: Porównanie bezpieczeństwa i skuteczności terapii telaprewirem w skojarzeniu z pegylowanym interferonem i rybawiryną i pegylowanym interferonem i rybawiryną w leczeniu ostrego WZW C wywołanego genotypem 1 wirusa u pacjentów z koinfekcją HIV.	Planowane rozpoczęcie: Styczeń 2014. Planowane zakończenie: Listopad 2014. Liczba uczestników: 20. Sponsor: St Stephens Aids Trust. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT01467505	A 2-Part, Open Label Study of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects Chronically Infected With Genotype 1	Metodyka: Dwuczściowe badanie obserwacyjne II fazy, nierandomizowane, bez zaślepienia, bez grupy kontrolnej.	Planowane rozpoczęcie: Luty 2012. Planowane zakończenie: Kwiecień 2014.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Hepatitis C Virus Following Liver Transplantation.	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania telaprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa 2a i rybawiryną u pacjentów z przewlekłym WZW C wywołanym genotypem 1 wirusa po transplantacji wątroby.	Liczba uczestników: 61. Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Badanie zakończono, nie opublikowano wyników.
NCT01716403	Influence of Telaprevir Exposure on the Severe Anemia Induced by Ribavirin/Pegylated Interferon/Telaprevir Tri-therapy in HCV Infected Patients.	Metodyka: prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe. Cel: Określenie wpływu telaprewiru na występowanie ostrej anemii u pacjentów leczonych terapią trójlekową (telaprewir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem oraz rybawiryną).	Planowane rozpoczęcie: październik 2012. Planowane zakończenie: październik 2014. Liczba uczestników: 48. Sponsor: University Hospital, Grenoble. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT01854697	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered With and Without Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered With Pegylated Interferon α-2a and Ribavirin in Treatment-Naïve Adults With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE I)	Metodyka: Badanie obserwacyjne, III fazy, randomizowane, w układzie równoległym, bez zaślepienia. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ABT-450/Ritonavir/ABT-267 i ABT-333 podawanego w skojarzeniu z/bez rybawiryny w porównaniu z telaprewirem podawanym w skojarzeniu z interferonem alfa2a i rybawiryną w leczeniu dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C wywołanym genotypem 1 wirusa.	Planowane rozpoczęcie: Marzec 2013. Planowane zakończenie: Lipiec 2015. Liczba uczestników: 314. Sponsor: AbbVie Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.
NCT01854528	A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered With Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered With Pegylated Interferon α-2a and Ribavirin in Treatment-Experienced Adults With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE-II)	Metodyka: Badanie obserwacyjne III fazy, randomizowane, w układzie równoległym, bez zaślepienia. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ABT-450/Ritonavir/ABT-267 i ABT-333 podawanego w skojarzeniu z/bez rybawiryny w porównaniu z telaprewirem podawanym w skojarzeniu z interferonem alfa2a i rybawiryną w leczeniu dorosłych pacjentów wcześniej leczonych z przewlekłym WZW C wywołanym genotypem 1 wirusa.	Planowane rozpoczęcie: Czerwiec 2013. Planowane zakończenie: Lipiec 2015. Liczba uczestników: 150. Sponsor: AbbVie. Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów
NCT01743521	DAA Based Therapy for Recently Acquired Hepatitis C.	Metodyka: Prospektywne, wielośrodkowe badanie pilotażowe, nierandomizowane, w układzie r równoległym, bez zaślepienia. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii zależnej od odpowiedzi (pegylowany interferon, rybawiryna, telaprewir) w leczeniu wczesnych przewlekłych infekcji HCV.	Planowane rozpoczęcie: Styczeń 2013. Planowane zakończenie: Kwiecień 2015. Liczba uczestników: 20. Sponsor: Janssen-Cilag Ltd., Kirby Institute Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów
NCT01485991	Phase III in Partial and Null Responders.	Metodyka: Prospektywne badanie III fazy randomizowane, w układzie równoległym, z podwójnym zaślepieniem. Cel: Wykazanie skuteczności TMC435 w skojarzeniu z pegylowanym interferonem i rybawiryną poprzez porównanie jej z zatwierdzonego schematem (telaprewir + PegIFN + rybawiryną) u pacjentów, u których wcześniej nie powiodło się leczenie PegIFN .	Planowane rozpoczęcie: Luty 2012. Planowane zakończenie: Kwiecień 2014. Liczba uczestników: 766. Sponsor: Janssen R&D Ireland. Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT01771653	Comparison of Two Triple Regimens for Treatment and Retreatment of Chronic Hepatitis C Infection.	<p>Metodyka: Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.</p> <p>Cel: Porównanie dwóch zatwierdzonych schematów terapii trójlekowej, pegylowanym interferonem w skojarzeniu z rybawiryną boceprewirem lub telaprewirem.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Wrzesień 2011.</p> <p>Planowane zakończenie: Grudzień 2015.</p> <p>Liczba uczestników: 108.</p> <p>Sponsor: Southern Illinois University.</p> <p>Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.</p>
NCT01604291	Multi-Center, Non-Interventional Study, on the Efficacy of Dual and Triple Therapies Based on Pegylated Interferon Alfa-2a for the Treatment of Chronic Hepatitis C Patients.	<p>Metodyka: Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, wielośrodkowe.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dwulekowej (i trójlekowej opartej na pegylowanym interferonie alfa (odpowiednio w skojarzeniu z rybawiryną oraz rybawiryną i boceprewirem/telaprewirem) u pacjentów z przewlekłym WZW C.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: Maj 2012.</p> <p>Planowane zakończenie: Wrzesień 2015.</p> <p>Liczba uczestników: 961.</p> <p>Sponsor: Hoffmann-La Roche, Clalit Health Services.</p> <p>Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.</p>
NCT01508130	Non-Interventional, Prospective Cohort Study of the Effectiveness, Safety and Utilization of Two Approved Pegylated Interferon-Based Direct Acting Antiviral Triple Therapies in the Management of Genotype 1 Chronic Hepatitis C in Routine Clinical Practice in the USA.	<p>Metodyka: Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii trójlekowych opartych na pegylowanym interferonie w skojarzeniu z rybawiryną DAAs (telaprewirem lub boceprewirem).</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: styczeń 2012</p> <p>Planowane zakończenie: marzec 2014</p> <p>Liczba uczestników: 672</p> <p>Sponsor: Hoffmann-La Roche.</p> <p>Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.</p>

1.11. Wyniki

Włączono 13 przeglądów systematycznych: *CADTH 2013, CADTH 2012, CADTH 2012a, Chou 2012, Dang 2012, Goralczyk 2013, Gu 2012, IQWIG 2012, Lanini 2014, Lee 2012, Matthews 2012, Perry 2012, Wilby 2012*, które potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania – nie opisano w nich żadnych badań pierwotnych spełniających przyjęte kryteria włączenia, a których nie uwzględniono w analizie. Autorzy odnalezionych przeglądów prezentowali wyniki dotyczące skuteczności klinicznej telaprewiru w populacji chorych z HCV-1, bez wyróżnienia wyników w docelowych podgrupach chorych ocenianych w raporcie.

Telaprewir + PR vs PR, pacjenci wcześniej nieleczeni

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa 3-lekowej terapii telaprewirem, peg-IFN i rybawiryną w populacji chorych z HCV-1 wcześniej nieleczonych wykonano w oparciu o dwa badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem z kontrolą placebo – II fazy, *PROVE2 (Hézode 2009 i doniesienie konferencyjne Bronowicki 2012)*, oraz III fazy: *ADVANCE (Jacobson 2011 i doniesienie konferencyjne Jacobson 2011a)*, które charakteryzowały się bardzo wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad).

We włączonych badaniach oceniano wiele różnych schematów z telaprewirem, które porównywano z terapią dwulekową – peg-IFN α -2a i rybawiryną, podawanymi przez 48 tygodni. Za najbardziej zgodny z zalecanym w *ChPL Incivo 2014* uznano schemat zależny od odpowiedzi wirusologicznej (RGT) – T12PR24/48 (okres leczenia 24 lub 48 tygodni, w tym 12 tygodni z telaprewirem) z badania *ADVANCE*, oraz schemat T12PR24 z badania *PROVE2*.

Wyniki przedstawiono osobno dla docelowej populacji, czyli chorych nie kwalifikujących się aktualnie do terapii trójlekowej w ramach programu leczenia WZW C, o których ulega poszerzeniu uzgodniony program lekowy [REDAKTOWANE], przy czym możliwe było to przede wszystkim dla głównego punktu oceny skuteczności leczenia przeciwwirusowego, czyli trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, z ang. *sustained virologic response*) i oddzielnie dla podgrup wyróżnionych [REDAKTOWANE]. Celem porównania przedstawiono także wyniki dla populacji ogólnej badań.

Skuteczność kliniczna

Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej. Podobnie jak w populacji ogólnej, telaprewir skojarzony z terapią dwulekową okazał się znamienne skuteczniejszy niż leczenie standardowe w populacji chorych nie kwalifikujących się obecnie do terapii trójlekowej. Ponadto efektywność kliniczna telaprewiru w ocenianej subpopulacji jest nie niższa niż w przypadku populacji ogólnej.

prawdopodobieństwo wystąpienia SVR było co najmniej dwa razy większe w grupach telaprewiru: RB = 2,82 (95% CI: 1,91; 4,30), NNT = 3 (95% CI: 2; 4) – badanie *ADVANCE* (71% vs 25%) oraz RB = 2,13 (95% CI: 1,04; 4,94), NNT = 3 (95% CI: 2; 81) – badanie *PROVE2* (67% vs 31%).

Analizując wyniki dla **poszczególnych genotypów IL28B** zwraca uwagę podobnie niekorzystny wpływ rokowniczy genotypu TT i CT na prawdopodobieństwo uzyskania SVR w przypadku terapii dwulekowej, które w badaniu *ADVANCE* wyniosły: CC – 64%, CT – 25%, TT – 23%, różnice pomiędzy grupami CT i TT były nieznamienne, natomiast częstość SVR była istotnie wyższa w genotypie CC. Jest to dodatkowy argument za rozszerzeniem możliwości zastosowania terapii trójlekowej na oba genotypy IL28B o podobnie niekorzystnym rokowaniu.

W podgrupie pacjentów wykazano znamienne wyższą skuteczność telaprewiru wobec terapii dwulekowej w uzyskiwaniu SVR: RB = 1,66 (95% CI: 1,40; 2,00); NNT = 4 (95% CI: 3; 6), badanie *ADVANCE*.

Telaprewir w obrębie populacji chorych aktualnie nie kwalifikujących się do terapii trójlekowej znamienne zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania RVR (szybka odpowiedź wirusowa) w porównaniu do kontroli: RB = 24,12 (95% CI: 6,86; 88,55), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), a także eRVR (poszerzona szybka odpowiedź wirusowa): RB = 22,94 (95% CI: 6,52; 84,35); NNT = 2 (95% CI: 2; 3) – badanie *ADVANCE*.

Populacja ogólna. W grupie T12PR24/48 badania *ADVANCE* odsetek chorych uzyskujących SVR24 był istotnie większy w porównaniu do grupy z terapią standardową, odpowiednio 75% vs 44%, RB = 1,71 (95% CI: 1,50; 1,95), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,001$. Podobną korzyść względną uzyskano dla porównania T12PR24 vs kontrola (69% vs 46%), która w próbie *PROVE2* wyniosła 1,49 (95% CI: 1,14; 1,99), NNT = 5 (95% CI: 3; 14), $p = 0,004$.

W obu analizowanych badaniach chorzy otrzymujący telaprewir znamienne częściej uzyskiwali RVR, w porównaniu do grupy kontrolnej: RB = 7,20 (95% CI: 5,22; 10,01), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,001$ w badaniu *ADVANCE* oraz RB = 5,15 (95% CI: 3,01; 9,18), $p < 0,001$, NNT = 2 (95% CI: 2; 3) w badaniu *PROVE2*. Dodatkowo, w badaniu *ADVANCE* wykazano, że istotnie więcej chorych otrzymujących telaprewir uzyskało eRVR, w porównaniu do grupy kontrolnej: RB = 7,27 (95% CI: 5,11; 10,44), NNT = 2 (95% CI: 2; 3).

Telaprewir okazał się znamienne zwiększać prawdopodobieństwo zaniku wykrywalnego stężenia HCV RNA na końcu terapii, co wykazano w badaniu *ADVANCE*, $RB = 1,36$ (95% CI: 1,25; 1,49), $NNT = 5$ (95% CI: 4; 6) oraz w badaniu *PROVE2*, $RB = 1,28$ (95% CI: 1,01; 1,65); $NNT = 7$ (95% CI: 4; 170).

Bezpieczeństwo

Schematy leczenia oparte na telaprewirze charakteryzowały się podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do terapii dwulekowej. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w częstości występowania działań niepożądanych (ogółem i ciężkich [*severe*]) oraz poważnych (*serious*) działań niepożądanych, a także w odsetku chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych. Natomiast odsetek chorych przerywających wyłącznie telaprewir był znamienne większy od odsetka przerywających placebo (11% vs 1%): $RR = 13,59$ (95% CI: 4,53; 41,17); $NNH = 10$ (95% CI: 8; 14). W przypadku telaprewiru znamienne częściej obserwowano charakterystyczne działania niepożądane głównie związane ze skórą (wysypki, świąd) oraz niedokrwistość.

Telaprewir + PR vs PR, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa telaprewiru podawanego z peg-IFN i rybawiryną ze standardową terapią (peg-IFN α -2a i rybawiryną stosowanymi przez 48 tygodni) przeprowadzono na podstawie 2 wieloośrodkowych badań RCT wysokiej jakości (5 punktów w skali Jadad), z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem: *PROVE3* (publikacja *McHutchison 2010*, doniesienie *McHutchison 2009a*) i *REALIZE* (*Zeuzem 2011*).

W przypadku obu badań wybrano tylko te schematy leczenia, który były najbardziej zgodne ze wskazaniem *ChPL Incivo 2014* – z telaprewirem podawanym 12 tygodni w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną stosowanymi przez 24 tygodnie w badaniu *PROVE3* lub przez 48 tygodni w badaniu *REALIZE* (odpowiednio grupy T12Pbo12PR24 i T12Pbo4PR48). W grupach kontrolnych stosowano terapię standardową przez 48 tygodni.

Wyniki przedstawiono osobno dla docelowej populacji, czyli chorych nie kwalifikujących się aktualnie do terapii trójlekowej w ramach programu leczenia WZW C – [REDACTED] oraz dla populacji ogólnej, przy czym możliwe było to przede wszystkim dla głównego punktu oceny skuteczności leczenia przeciwwirusowego, czyli trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, z ang. *sustained virologic response*).

Skuteczność kliniczna

Populacja aktualnie nie kwalifikująca się do terapii trójlekowej. Podobnie jak w populacji ogólnej, telaprewir skojarzony z terapią dwulekową okazał się znamienne skuteczniejszy niż leczenie standardowe w populacji chorych nie kwalifikujących się obecnie do terapii trójlekowej. Ponadto efektywność kliniczna telaprewiru w ocenianych subpopulacjach jest nie niższa niż w przypadku populacji ogólnej. U chorych nie kwalifikujących się aktualnie do terapii trójlekowej prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 było istotnie statystycznie większe w grupie z telaprewirem w odniesieniu do kontroli, dla porównania schematu T12PR24 vs PR48 (*PROVE3*): 62% vs 15%, RB = 4,06 (95% CI: 1,83; 9,66), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), a dla porównania T12PR48 vs PR48 (*REALIZE*): 69% vs 20%, RB = 3,43 (95% CI: 1,84; 6,98), NNT = 3 (95% CI: 2; 4).

Populacja ogólna. W badaniach *PROVE3* i *REALIZE* częstość występowania SVR24 była istotnie większa w grupach telaprewiru. W przypadku grupy T12PR48 (badanie *REALIZE*) prawdopodobieństwo uzyskania SVR było niemal czterokrotnie większe niż w grupie kontrolnej (64% vs 17%), RB = 3,86 (95% CI: 2,65; 5,76), NNT = 3 (95% CI: 2; 3), wynik był statystycznie znamieny ($p < 0,001$). W krótszym schemacie terapii (w grupie T12PR24 w badaniu *PROVE3*) również uzyskano znamienne wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w grupie z telaprewirem w porównaniu do kontroli (51% vs 14%), RB = 3,66 (95% CI: 2,28; 5,99), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,001$.

Efekt stosowania telaprewiru z terapią dwulekową w porównaniu z samą terapią dwulekową utrzymywał się niezależnie od odpowiedzi na wcześniejsze leczenie – u chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią, lub z nawrotem wirerii (*PROVE3*, *REALIZE*), oraz w przypadku wszystkich stopni włóknienia wątroby (brak lub minimalne włóknienie, wrotne, przeszłowe, marskość) (*PROVE3*).

Bezpieczeństwo

Ogółem profil bezpieczeństwa schematów terapii z telaprewirem był zbliżony do terapii dwulekowej (*PROVE3*, *REALIZE*). Większość ocenianych punktów końcowych nie różniła się znamienne pomiędzy wyróżnionymi grupami. Jedynie stosowanie inhibitora proteazy w schemacie 48-tygodniowej terapii peg-IFN α -2a i rybawiryną wiązało się z ponad 2-krotnie większym ryzykiem wystąpienia poważnych (*serious*) działań niepożądanych, w porównaniu z leczeniem peg-IFN α -2a i rybawiryną, RR = 2,34 (95% CI: 1,10; 5,09), NNH = 15 (95% CI: 8; 106) (*REALIZE*). Natomiast działaniami niepożądanymi, które w obu badaniach występowały znamienne częściej u chorych otrzymujących telaprewir były: świąd, wysypka, żylaki odbytu oraz niedokrwistość. Dodatkowo w badaniu *REALIZE* wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odsetku chorych przerywających telaprewir lub placebo z powodu działań niepożądanych ogółem (w tym z powodu wysypki), oraz częstości występowania

zmęczenia, astenii i nudności, a w próbie *PROVE3* różnice w częstości występowania wysypki 3. stopnia i bezsenności. W żadnym z badań nie odnotowano zgonów.

Dodatkowa ocena efektywności klinicznej

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania telaprewiru podawanego w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych z HCV-1 przeprowadzono w oparciu o 2 prospektywne badania bez randomizacji, w tym badanie dotyczące populacji nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: *Backus 2014* (*Backus 2014, Belperio 2013*), oraz badanie dotyczące populacji po niepowodzeniu terapii standardowej: *Muir 2011*.

Ocenę skuteczności klinicznej przedstawiono osobno dla 98 chorych wcześniej nieleczonych – podgrupa badania *Backus 2014*, oraz dla chorych po niepowodzeniu leczenia, w tym podgrupa 100 pacjentów z *Backus 2014* i populacja 117 chorych z próby *Muir 2011* (łącznie 217 chorych). Wyróżniono także wyniki w podgrupach chorych niekwalifikujących się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego –

. W przypadku chorych nieleczonych wyróżniono wyniki w podgrupie w *Backus 2014*, nie przedstawiono wyników w podgrupach wyróżnionych. Wyniki próby *Backus 2014* należy traktować z ostrożnością, ze względu na nieinwazyjny test użyty do określenia włóknienia wątroby oraz niejednoznaczność przełożenia

Ocenę bezpieczeństwa autorzy obu badań przedstawili wyłącznie ogółem dla ocenianych chorych, czyli dla mieszanej populacji w *Backus 2014* i populacji po niepowodzeniu terapii w *Muir 2011*.

Chorzy wcześniej nieleczeni

Podgrupa aktualnie niekwalifikująca się do terapii trójlekowej (*Backus 2014*). W obrębie chorych wcześniej nieleczonych, prawdopodobieństwo wystąpienia SVR12 wyniosło 44%. Ponadto 5,1 i 7,9% chorych przedwcześnie zakończyło przepisany schemat leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej (w 12. i 24. tygodniu, w 4. tygodniu nie zakończono leczenia z tego powodu u żadnego pacjenta).

Populacja ogółem (*Backus 2014*). Ogółem u chorych nieleczonych zastosowanie terapii 3-lekowej z udziałem telaprewiru wiązało się z częstością występowania SVR12 wynoszącą 55%. Odsetek terapii przerwanych z powodu kryteriów wirusologicznych wynosił 3-7%.

Chorzy po niepowodzeniu leczenia

Podgrupa aktualnie niekwalifikująca się do terapii trójlekowej (Backus 2014). W obrębie chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, [REDACTED] częstość występowania odpowiedzi na leczenie, SVR12 i SVR24, wynosiła odpowiednio 61% i 62%. Ponadto 5-11% chorych przedwcześnie zakończyło przepisany schemat leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej (ocenianej w 4., 12. lub 24. tygodniu).

Największe efekty kliniczne związane ze stosowaniem telaprewiru odnotowano w obrębie pacjentów z wcześniejszym nawrotem wirerii, u których częstość występowania SVR12 wynosiła 83%, a SVR24 – 100% (oraz u pacjentów z przełomem wirusologicznym – SVR24 na poziomie 100%). Również u chorych z częściową odpowiedzią terapia 3-lekowa wykazywała skuteczność kliniczną z SVR12 i SVR24 występującymi odpowiednio u 71% i 88% pacjentów. W przypadku braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie SVR12 wystąpiła u 24%, a SVR24 u 9% chorych.

Populacja ogółem (Backus 2014, Muir 2011). Ogółem u chorych po niepowodzeniu leczenia częstość występowania odpowiedzi wirusologicznej SVR12 i SVR24 wynosiła odpowiednio 48% i 59%, a szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR) – 88%. Ponadto odnotowano niewielki odsetek chorych, u których wystąpiły wirusologiczne kryteria przerwania leczenia w 4., 12. lub 24. tygodniu (5-9%). U 23% pacjentów wystąpił przełom wirusologiczny. Natomiast częstość występowania nawrotu wirerii wynosiła 16%.

Częstość występowania SVR różniła się w zależności od rodzaju odpowiedzi na wcześniejsze leczenie i była największa u chorych z nawrotem wirerii (77% i 97%, odpowiednio SVR12 i SVR24), a najmniejsza u pacjentów z brakiem odpowiedzi (odpowiednio 18% i 37%). Podobnie chorzy z nawrotem wirerii najczęściej uzyskiwali RVR, natomiast najrzadziej odpowiedź tą obserwowano u chorych z brakiem odpowiedzi (41%). Ponadto chorzy z brakiem odpowiedzi najczęściej spełniali wirusologiczne kryteria przerwania leczenia (8-16%), a także często stwierdzano u nich przełom wirusologiczny (45%) oraz nawrót wirerii (24%). Ostatni z punktów końcowych występował równie często (u 26% chorych) w przypadku częściowej odpowiedzi na wcześniejszą terapię.

Bezpieczeństwo (Muir 2011)

Profil bezpieczeństwa terapii z udziałem telaprewiru był zbliżony do tego, który obserwowano w innych badaniach klinicznych II fazy. Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych wynosił 9%. Częstość występowania ciężkich (*severe*) działań niepożądanych wynosiła

17%. Natomiast do najczęstszych działań niepożądanych należał zmęczenie (44%), zaburzenia dermatologiczne w postaci świądu (38%) i wysypki (32%), a także ból głowy (32%).

Tabela 151. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48, populacja chorych wcześniej nieleczonych, badania ADVANCE oraz PROVE2.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						Interwencja	Kontrola	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), [REDACTED] badanie ADVANCE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	48/68 (71%) [†]	20/80 (25%) [†]	RB = 2,82 (1,91; 4,30)	NNT = 3 (2; 4)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), [REDACTED], badanie PROVE2											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	12/18 (67%) [†]	5/16 (31%) [†]	RB = 2,13 (1,04; 4,94)	NNT = 3 (2; 81)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), populacja ogólna, badanie ADVANCE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	271/363 (75%) [†]	158/361 (44%) [†]	RB = 1,71 (1,50; 1,95); p < 0,001	NNT = 4 (3; 5)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), populacja ogólna, badanie PROVE2											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	56/81 (69%) [†]	38/82 (46%) [†]	RB = 1,49 (1,14; 1,99); p = 0,004	NNT = 5 (3; 14)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne działania niepożądane, badanie ADVANCE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	33/363 (9%) [†]	24/361 (7%) [†]	RR = 1,37 (0,83; 2,26)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegolwiek działania niepożądane, badanie ADVANCE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	361/363 (99%) [†]	354/361 (98%) [†]	RR = 1,01 (1,00; 1,04)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						Interwencja	Kontrola	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Jakiegokolwiek działania niepożądane, badanie PROVE2											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	80/81 (99%) [†]	81/82 (99%) [†]	RR = 1,00 (0,94; 1,06)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych, badanie ADVANCE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	36/363 (10%) [†]	26/361 (7%) [†]	RR = 1,38 (0,85; 2,22)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych, badanie PROVE2											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	11/81 (13,6%) [†]	6/82 (7,3%) [†]	RR = 1,86 (0,75; 4,66)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

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

[†] n/N (%);

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie;

ND nie dotyczy.

Tabela 152. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48, populacja chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie, badania PROVE3 oraz REALIZE.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						Interwencja	Kontrola	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), [REDACTED] badanie PROVE3											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	16/26 (62%) [†]	5/33 (15%) [†]	RB = 4,06 (1,83; 9,66)	NNT = 3 (2; 5)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						Interwencja	Kontrola	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), ██████████, badanie REALIZE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	35/51 (69%) [†]	7/35 (20%) [†]	RB = 3,43 (1,84; 6,98)	NNT = 3 (2; 4)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), ██████████ i częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię, badanie REALIZE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	5/7 (71,4%) [†]	0/10 (0%) [†]	RB = 15,4 (1,97; 149,65)	NNT = 2 (2; 3)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), ██████████ brakiem odpowiedzi po wcześniejszej terapii, badanie REALIZE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	1/10 (10,0%) [†]	0/5 (0%) [†]	RB = 1,57 (0,15; 18,27)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), ██████████ a i nawrotem wiremii po wcześniejszej terapii, badanie REALIZE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	29/34 (85,3%) [†]	7/20 (35,0%) [†]	RB = 2,44 (1,45; 4,76)	NNT = 2 (2; 5)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), populacja ogólna, badanie PROVE3											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	59/115 (51%) [†]	16/114 (14%) [†]	RB = 3,66 (2,28; 5,99); p < 0,001	NNT = 3 (3; 4)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), populacja ogólna, badanie REALIZE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	171/266 (64%) [†]	22/132 (17%) [†]	RB = 3,86 (2,65; 5,76); p < 0,001	NNT = 3 (2; 3)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne działania niepożądane, badanie REALIZE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	33/266 (12%) [†]	7/132 (5%) [†]	RR = 2,34 (1,10; 5,09)	NNH = 15 (8; 106)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						Interwencja	Kontrola	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Jakiegokolwiek działania niepożądane, badanie REALIZE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	260/266 (98%) [†]	132/162 (95%) [†]	RR = 1,02 (0,99; 1,08)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych, badanie PROVE3											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	11/115 (10%) [†]	5/114 (4%) [†]	RR = 2,18 (0,82; 5,87)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

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

[†] n/N (%);

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie;

ND nie dotyczy.

1.12. Dyskusja

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

W obecnym programie lekowym wprowadzono ograniczenia dotyczące możliwości zastosowania optymalnej terapii przeciwwirusowej obejmującej inhibitory proteaz, uwzględniające stopień zaawansowania zwłóknienia wątroby, a w przypadku chorych dotychczas nieleczonych – dodatkowo genotyp IL28B, będący predyktorem wystąpienia SVR u pacjentów leczonych terapią dwulekową. Dołączenie nowych leków do terapii standardowej zwiększa kilkukrotnie prawdopodobieństwo wyleczenia. Wprowadzone ograniczenia refundacyjne, zwłaszcza w grupie pacjentów dotychczas nieleczonych, wynikające głównie z konieczności oznaczania genotypu IL28B, powodują, że optymalną terapię można zastosować tylko u niewielkiego odsetka pacjentów obejmując kilkanaście procent leczonych, przez co uzyskiwane efekty zdrowotne są znacznie niższe niż w sytuacji pełnej dostępności optymalnej terapii trójlekowej i dwukrotnie więcej chorych wymaga ponownej, obciążającej i kosztownej terapii standardowej. Ponadto jedynie osoby o genotypie TT mają możliwość otrzymania optymalnej terapii trójlekowej, podczas gdy podobnie niekorzystnym rokowaniem charakteryzuje się genotyp CT dwulekową (Ge 2010, Cybula 2013, Mach 2012, Halfon 2011).

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej telaprewiru w obrębie podgrup pacjentów nie objętych obecnie kryteriami terapii trójlekowej w ramach programu lekowego, o których ulega poszerzeniu uzgodniony program lekowy tj. [REDACTED]

W celu oceny efektywności klinicznej stosowania telaprewiru w schemacie leczenia wraz z pegylowanym interferonem α oraz rybawiryną, u chorych z przewlekłym WZW C o genotypie 1, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia standardową terapią (pegylowany interferon α /rybawiryna), przeprowadzono systematyczny przegląd doniesień naukowych w bazach infor-

macji medycznych. Opracowano strategię wyszukiwania obejmującą zarówno pierwotne badania kliniczne z randomizacją, jak również próby bez randomizacji bez względu na obecność grupy kontrolnej oraz opracowania wtórne i badania oceniające efektywność praktyczną stosowania wspomnianego schematu leczenia w analizowanej populacji. Do analizy włączono badania prezentujące wyniki w ocenianych podgrupach pacjentów.

W ramach wyszukiwania opracowań wtórnych odnaleziono 13 przeglądów systematycznych: *CADTH 2013, CADTH 2012, CADTH 2012a, Chou 2012, Dang 2012, Goralczyk 2013, Gu 2012, IQWIG 2012, Lanini 2014, Lee 2012, Matthews 2012, Perry 201* oraz *Wilby 2012*. Włączone przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania, ponieważ nie odnaleziono w nich żadnych badań pierwotnych, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszego raportu, a nie zostałyby uwzględnione w analizie.

W obrębie publikacji pierwotnych w wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania odnaleziono dwa badania z randomizacją oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania telaprewiru w populacji wcześniej nieleczonej (próby *ADVANCE* oraz *PROVE2*), oraz dwa badania RCT oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania telaprewiru w populacji chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (próby *PROVE3* i *REALIZE*).

Stosowanie telaprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem i rybawiryną różni się długością trwania okresu podawania poszczególnych preparatów w zależności od wcześniejszej terapii i odpowiedzi na nią. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Incivo (*ChPL Incivo 2014*), u chorych wcześniej nieleczonych oraz u pacjentów z nawrotem wirerii po poprzedniej terapii, terapia z wykorzystaniem tego leku powinna być modyfikowana w zależności od odpowiedzi chorych na leczenie (strategia RGT, z ang. *response guided therapy*). Lek podaje się standardowo przez 12 tygodni w dawce 750 mg co 8 godzin w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, następnie powinien zostać wycofany, a terapia kontynuowana rybawiryną oraz peg-IFN α . Chorzy, u których nie stwierdzono wykrywalnego stężenia wirusowego RNA w 4. oraz 12. tygodniu leczenia powinni kontynuować terapię rybawiryną i peg-IFN α do 24. tygodnia, natomiast ci, u których w 4. bądź 12. tygodniu wykryto RNA HCV – do 48. tygodnia. Z kolei u chorych nie odpowiadających (lub odpowiadających częściowo) na wcześniejszą terapię zalecane jest podawanie telaprewiru (750 mg co 8 godzin) wraz z peg-IFN oraz rybawiryną przez 12 tygodni, a następnie terapia peg-IFN α oraz rybawiryną przez kolejne 36 tygodni (łącznie 48 tygodni terapii). Taki sam schemat terapii stosuje się u chorych z marskością wątroby. We włączonych badaniach poszukiwano schematów zbliżonych do zalecanych i te opisano w raporcie.

W porównaniu do standardowej terapii, leczenie telaprewirem, bez względu na zastosowany schemat, znamienne zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej u chorych z HCV-1 wcześniej nieleczonych oraz u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Już w trakcie leczenia znamienne wyższy odsetek chorych uzyskiwał niewykrywalne stężenie RNA HCV, które utrzymywało się w czasie – częstość występowania nawrotów wirerii była znamienne niższa w przypadku tego leku, podobnie jak brak odpowiedzi na leczenie. Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy telaprewirem stosowanym w terapii trójlekowej, a standardową terapią w częstości występowania przełomu wirusologicznego. Skuteczność telaprewiru została potwierdzona zarówno w populacji chorych wcześniej nieleczonych, jak również otrzymujących wcześniejsze leczenie, którzy aktualnie nie kwalifikują się do terapii trójlekowej w ramach programu lekowego leczenia WZW typu C. Wyniki w tych podgrupach wskazywały na znamienne wyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR dzięki zastosowaniu telaprewiru, a wielkość efektu nie jest niższa od obserwowanego w populacji ogólnej. Dodanie telaprewiru do standardowej terapii u chorych wcześniej nieleczonych [redacted] zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR ponad dwukrotnie w porównaniu do terapii standardowej, podobnie jak w populacji chorych aktualnie kwalifikującej się do programu lekowego – czyli pacjentów z genotypem TT IL28B. Również u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia dodanie telaprewiru do standardowej terapii istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR w porównaniu do stosowania terapii standardowej, wielkość efektu u chorych z brakiem [redacted] [redacted] czyli populacji nie kwalifikującej się do terapii trójlekowej w aktualnym programie lekowym) jest podobna do uzyskiwanego u chorych spełniających kryteria włączenia do terapii z telaprewirem w ramach programu lekowego (chorzy z włóknieniem w ≥ 2 w skali Scheuera).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania telaprewiru był dobry – nie stwierdzono, by w stosunku do standardowej terapii zwiększał on ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym poważnych działań niepożądanych. Również ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było podobne w przypadku standardowej terapii oraz schematu leczenia telaprewirem, podobnie nie stwierdzono by terapia tym lekiem wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Zgodnie z przewidywaniami wykazano, że telaprewir istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych jak (między innymi) świąd, wysypka, nudności, wymioty oraz niedokrwistość – w tym odnotowano, że ciężkie postaci takich działań niepożądanych jak niedokrwistość oraz wysypka występowały odpowiednio czterokrotnie i sześciokrotnie częściej w przypadku schematów opartych na telaprewirze. Z kolei niektóre działania niepożądane (zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, zaburzenia metaboliczne i żywieniowe, zakażenia oraz ból) występowały znamienne rzadziej w przypadku zastosowania schematu zawierającego telaprewir.

Na podstawie odnalezionych badań można stwierdzić, że telaprewir podawany wraz z rybawiryną oraz pegylowanym interferonem skutecznie wpływa na zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia SVR. Dołączenie tego leku do standardowej terapii może być bardzo korzystne dla chorych leczonych obecnie w sposób standardowy, pomimo zwiększonego ryzyka niektórych działań niepożądanych. Zwiększenie dostępności do leczenia terapią trójlekową, zwłaszcza w zakresie chorych uprzednio nieleczonych, w tym przede wszystkim zniesienie konieczności genotypowania IL28B, może znacząco zwiększyć odsetek chorych uzyskujących wyleczenie po pierwszej próbie leczenia i zmniejszyć konieczność stosowania kosztownej i obciążającej pacjentów reterapii. Rozszerzenie wskazań refundacyjnych w programie lekowym dla chorych z wcześniej nieleczonych [REDACTED], oraz dla pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii [REDACTED] wydaje się być zasadnym postępowaniem i zwiększy dostępność do optymalnej terapii dla szerszej grupy chorych, u których skuteczność leczenia standardowego jest niewystarczająca.

1.13. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Populację wnioskowaną w niniejszym raporcie stanowią chorzy nie kwalifikujący się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego, o których rozszerzeniu ulega uzgodniony program lekowy, a więc pacjentów [REDACTED].
[REDACTED]
[REDACTED]. Ponieważ kryteria te nie są zalecane przez wytyczne jako ograniczające do stosowania terapii trójlekowej, dostępne próby kliniczne przeprowadzono w populacji ogólnej. Z tego powodu wyjściowo nie zawężano ocenianej populacji do kryteriów populacji wnioskowanej, ale opisano wyniki w populacji ogólnej, a następnie oceniano wyniki w docelowych podgrupach. Należy zwrócić uwagę, że wyniki dla podgrup zostały [REDACTED].
[REDACTED] nie były czynnikami stratyfikacyjnymi przy randomizacji. Uwzględniając te ograniczenia należy jednak stwierdzić, że wyniki w populacji ogólnej wiarygodnie wskazują na efektywność kliniczną telaprewiru, natomiast wyniki w zdefiniowanych powyżej podgrupach potwierdzają je i wskazując na co najmniej nie niższą skuteczność;
- Ponieważ wspomniane kryteria nie są powszechnie stosowane do doboru chorych do leczenia, używane są jedynie przy okazji szerszej oceny skuteczności w zależności od wybranych czynników predykcyjnych, liczba badań prezentujących efektywność praktyczną w wybranych podgrupach była także ograniczona;
- Odnalezione badania kliniczne zostały przeprowadzone przed rejestracją inhibitorów proteazy wirusowej, analizowano w nich różne schematy leczenia, na tej podstawie wybrano optymalne postępowanie uwzględnione w ChPL. W analizowanych badaniach zastosowane schematy leczenia nie były w pełni zgodne z zalecanymi przez ChPL. W raporcie prezentowano grupy z najbardziej zbliżonym do zalecanego dawkowaniem;
- W badaniu *PROVE3* w każdej z grup gdzie stosowano telaprewir, na początku leczenia chorym podawano dawkę inicjującą wynoszącą 1125 mg, nie wydaje się jednak, by mogło to w znaczący sposób wpłynąć na uzyskane wyniki. W badaniu *REALIZE* telaprewir dawkowano już w zalecany sposób;
- W próbie *Backus 2014* (populacja mieszana) przedstawiono wyniki w podgrupach ze względu na stopień włóknienia wątroby – z wartością odcięcia wskaźnika FIB-4 [REDACTED]. Wskaźnik ten jest nieinwazyjną metodą oceny włóknienia wątroby, który uwzględnia aktywność ALT i AST, liczbę płytek krwi oraz wiek. W badaniach diagnostycznych wykonywanych celu potwierdzenia zaawansowanego włóknienia wątroby, tj. w stopniu F3 lub F4 w skali METAVIR lub F4-F6 w skali Ishaka wartość FIB-4 > 3,25 charakteryzuje dodatnia wartość predyk-

cyjna na poziomie 82,1%. Należy jednak zaznaczyć, że autorzy opisali tę populację jako chorych z marskością. Z tego względu wyniki próby *Backus 2014* należy traktować z ostrożnością, ze względu na nieinwazyjny test użyty do określenia włóknienia wątroby oraz niejednoznaczność przełożenia wyników FIB4 na skalę METAVIR i Scheuera.

1.14. Wnioski końcowe

Telaprewir, innowacyjny inhibitor proteazy serynowej NS3.4A, będącej enzymem kluczowym dla replikacji wirusa HCV, stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, jest znamienne skuteczniejszy od terapii standardowej w leczeniu genotypu 1 przewlekłego WZW C, u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy nie byli wcześniej leczeni, oraz u pacjentów którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie. Telaprewir w schemacie trójlekowym znamienne zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu do terapii dwulekowej. Wnioskowanie na temat skuteczności tego leku pochodzi z wysokiej jakości licznych prób klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Jego zastosowanie wiąże się charakterystycznymi działaniami niepożądanymi, obejmującymi objawy skórne (świąd, wysypkę), niedokrwistość, oraz objawy ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności). Również w przypadku populacji obecnie nie kwalifikującej się obecnie do terapii trójlekowej, o którą ulega poszerzeniu uzgodniony program lekowy [REDACTED]

[REDACTED] potwierdzono istotną skuteczność kliniczną telaprewiru, która jest co najmniej nie niższa niż w populacji ogólnej.

Rozszerzenie programu lekowego pozwala na zastosowanie optymalnej terapii trójlekowej u pacjentów, u których skuteczność leczenia dwulekowego jest znacząco niewystarczająca, czyli objęcie taką refundacją całej grupy pacjentów wcześniej nieleczonych wymagających terapii [REDACTED]

2. Piśmiennictwo

- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Backus 2014** Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Cheung R, Mole LA. Comparative effectiveness of the hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir and telaprevir in a large U.S. cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(1):93-103.
- Belperio 2013** Belperio PS, Hwang EW, Thomas IC, Mole LA, Cheung RC, Backus LI. Early virologic responses and hematologic safety of direct-acting antiviral therapies in veterans with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):1021-1027.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Bronowicki 2012** Bronowicki J-P, Hezode C, Bengtsson L, Pol S, Bourliere M, Serfaty L, De Ledinghen V, Tran A, Benhamou Y, Grange J-D, Mathurin P, Marcellin P, Trepo C, Zarski J-P, Seepersaud S, Kelliher K, Botfield M, Pawlotsky J-M. 100% SVR in IL28B CC patients treated with 12 weeks of telaprevir, peginterferon and ribavirin in the PROVE2 trial. *J. Hepatol.* 2012;56:S430-S431.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- CADTH 2012** CADTH. Protease inhibitor use for chronic hepatitis C infection in special populations: a review of the clinical evidence and guidelines (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database 2012 (3).*
- CADTH 2012a** CADTH. Retreatment, switching and extended therapy with boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C infection: a review of the clinical effectiveness and safety (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database 2012 (3).*
- CADTH 2013** CADTH. Protease inhibitor use for chronic hepatitis C infection in prior null responders and recurrent hepatitis C infection post liver transplant: a review of the clinical evidence (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database 2013 (3).*
- Chou 2012** Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell E, Fu R. Treatment for hepatitis C infections in adults. *Comparative Effectiveness Review.* 2012;76.
- ChPL Incivo 2014** 24/07/2014 Incivo -EMA/H/C/002313 -II/0026/G. Charakterystyka Produktu Leczniczego Incivo z dnia 22 września 2014 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Cybula 2013** Cybula M, Szemraj J. Rola hepcydyny oraz polimorfizmów w regionie regulatorowym genu IL-28B w zakażeniach HCV. *Postepy Hig Med Dosw (online),* 2013; 67: 1273-1282.
- Czepiel 2008** Czepiel J, Biesiada G, Mach T. Viral hepatitis C. *Pol. Arch. Med. Wewn* 2008;118(12):734-740.
- Dang 2012** Dang SS, Wang WJ, Wang XF, Li YP, Li M, Jia XL, Wang Y, Liu E, Zhao S. Telaprevir for chronic hepatitis C with genotype 1: a meta-analysis. *Hepato-Gastroenterology.* 2012;59(114):461-468.
- EMA 2012** Dostępny on-line pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/04/WC500124937.pdf. Data ostatniego dostępu 7 listopada 2014 r.
- EMA 2013** Dostępny on-line pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002313/WC500115507.pdf. Data ostatniego dostępu 7 listopada 2014 r.

- EudraVigilance 2014** Dostępny on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu>. Data ostatniego dostępu: 7 listopada 2014 r.
- Everson 2009** Everson G, Zeuzem S. Telaprevir, PEGINterferon Alfa-2a and Ribavirin Improved Rates of Sustained Virologic Response (SVR) in “Difficult-to-Cure” Patients With Chronic Hepatitis C (CHC): a Pooled Analysis From the PROVE1 and PROVE2 Trials [Internet]. AASLD 09. http://www.natap.org/2009/AASLD/AASLD_37.htm (accessed July 2011).
- FDA 2012** Dostępny on-line pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/201917s004lbl.pdf. Data ostatniego dostępu 7 listopada 2014 r.
- FDA 2012a** Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm299625.htm>. Data ostatniego dostępu 7 listopada 2014 r.
- FDA 2012b** Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm295585.htm>. Data ostatniego dostępu 7 listopada 2014 r.
- FDA 2012c** Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293877.htm>. Data ostatniego dostępu 7 listopada 2014 r.
- FDA 2012d** Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm332860.htm>. Data ostatniego dostępu 7 listopada 2014 r.
- Forestier 2007** Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, McNair L, Kieffer TL, Chu HM, Purdy S, Jansen PLM, Zeuzem S: Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology*. 2007; 46:640-648.
- Ge 2009** Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461(17), September 2009, 399 – 401.
- Goralczyk 2013** Goralczyk AD, Cameron S, Amanzada A. Treatment of chronic HCV genotype 1 infection with telaprevir: a Bayesian mixed treatment comparison of fixed-length and response-guided treatment regimens in treatment-naive and -experienced patients (Provisional abstract). *BMC Gastroenterology*. 2013;13(1):148.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Gu 2012** Gu L, Chen Q, Xie J, Yan Y, Wu G, Tan J, Liang B, Chen W, Wu P, Su L, Tang N. Telaprevir for genotype 1 chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis (Provisional abstract). *Pharmazie* 2012; 67(12):963-972
- Guido 2011** Guido M, Mangia A, Faa G. Chronic viral hepatitis: The histology report. *Digestive and Liver Disease* 2011 mar;43, (Supplement 4):S331-S343.
- Halfon 2011** Halfon P, Bourliere M, Ouzan D, Maor Y, Renou C, Wartelle C, Pénaranda G, Tran A, Botta D, Oules V, Castellani P, Portal I, Argiro L, Dessein A. A single IL28B genotype SNP rs12979860 determination predicts treatment response in patients with chronic hepatitis C Genotype 1 virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(10):931-935.
- Hayashi 2012** Hayashi N, Okanou T, Tsubouchi H, et al. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepatol*. 2012;19:e134-e142.
- Hézode 2009** Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peg-interferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(18):1839-1850.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

- IQWiG 2012** IQWiG. Telaprevir - Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment) (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2012 (3).
- Jacobson 2011** Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcelin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25):2405-2416.
- Jacobson 2011a** Jacobson I, Catlett I, Marcellin P. Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial. *J Hepatol.* 2011;54(Suppl 1):S542-S543.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- Joshi 2013** Joshi D, Carey I, Agarwal K. Review article: The treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection in liver transplant candidates and recipients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(7):659-671.
- Kumada 2012** Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol.* 2012;56(1):78-84. doi:10.1016/j.jhep.2011.07.016.
- Kumada 2012** Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol.* 2012;56(1):78-84. PMID: 21827730.
- Lanini 2014** Lanini S, Mammone A, Puro V, Girardi E, Bruzzi P, Ippolito G. 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.* 2014;37(3):263-276.
- Lee 2012** Lee LY, Tong CY, Wong T, Wilkinson M. New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials. *Int J Clin Pract.* 2012;66(4):342-355.
- Mach 2012** Mach T, Cieśla A, Sanak M, Głowacki M, Warunek W, Owczarek D, Ciećko-Michalska I. The importance of IL28B polymorphism in response to pegylated interferon α and ribavirin in chronic hepatitis caused by HCV genotype 1b. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2012; 7 (1): 38–42.
- Marcellin 2011** Marcellin P, Forns X, Goeser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol.* 2011 Feb;140(2):459-68.e1; quiz e14. PMID: 21034744.
- Matthews 2012** Matthews SJ, Lancaster JW. Telaprevir: a hepatitis C NS3/4A protease inhibitor. *Clin Ther.* 2012;34(9):1857-1882.
- McHutchison 2009** McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ. Telaprevir with peg-interferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1827-1838.
- McHutchison 2009a** McHutchison JG, Manns MP, Muir A, et al. PROVE 3 final results and 1 year durability of SVR with telaprevir regimen in hepatitis C genotype-1-infected patients with prior non-response, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and Ribavirin therapy. *Hepatology.* 2009;50(Suppl):334-5A.
- McHutchison 2010** McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(14):1292-1303.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet.* 1999;354(9193):1896-900.
- Muir 2011** Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, Shiffman ML, Berg T, Ferenci P, Heathcote EJ, Pawlotsky JM, Zeuzem S, Reesink HW, Dusheiko G, Martin EC, George S, Kauffman RS, Adda N.

- Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. *Hepatology*. 2011;54(5):1538-1546.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2014** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>. Data ostatniego dostępu: 9 grudnia 2014 r.
- Parfieniuk 2009** Parfieniuk A, Flisiak R. Nowe możliwości leczenia przewlekłych zakażeń HCV. *Gastroenterologia Polska* 2009,16(4): 329-32.
- Perry 2012** Perry CM. Telaprevir: a review of its use in the management of genotype 1 chronic hepatitis C. *Drugs* 2012; 72(5):619-641.
- Reesink 2006** Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, van Vliet A, van de Wetering de Rooij J, McNair L, Purdy S, Kauffman R, Alam J, Jansen PLM: Rapid Decline of Viral RNA in Hepatitis C Patients Treated With VX-950: A Phase Ib, Placebo-Controlled, Randomized Study. *Gastroenterology*. 2006;131:997-1002.
- Rizzetto 2011** Rizzetto M, Andreone P, Colombo M et al. OC-13 ADVANCE study: final results of the phase III trial with telaprevir in combination with PEG-IFN and RBV in treatment-naïve genotype 1 HCV. *Digest Liver Dis*. 2011;43(Suppl. 2):S69.
- Sherman 2011** Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, et al: Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;365:1014-1024.
- Sterling 2006** Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2007;43:1317-25.
- Vallet-Pichard 2007** Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46:32-6.
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Data ostatniego dostępu: 19 listopada 2012 r.
- Wilby 2012** Wilby KJ, Partovi N, Ford JA, Greanya E, Yoshida EM. Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol* 2012; 26(4):205-210.
- Yang 2013** Yang D, Liang HJ, Li D, Wei X, Ma L, Jia Z. The efficacy and safety of telaprevir-based regimens for treating chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a meta-analysis of randomized trials (Provisional abstract). *Internal Medicine* 2013; 52(6):653-660.
- Zeuzem 2011** Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Mullhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417-2428.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie

3.1.1. Skala Jadad

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

Tabela 153. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

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

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

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

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

Punkty można odjąć, gdy:

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

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

3.1.2. Skala NICE

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

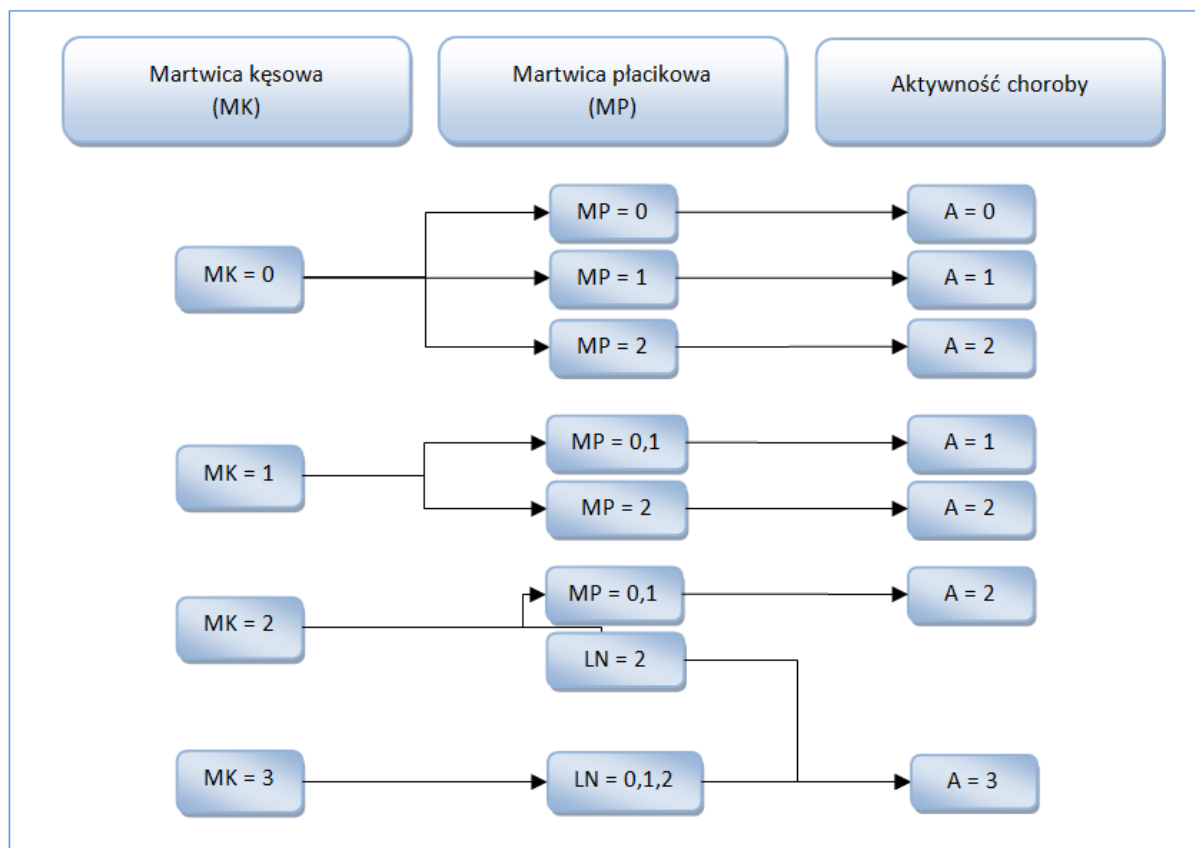
Tabela 154. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

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

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

3.1.3. Skala METAVIR

Wykres 4. Algorytm oceny histologicznej aktywności WZW C METAVIR (Guido 2011).



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

Tabela 155. Ocena punktowa martwicy według skali METAVIR (Guido 2011).

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

3.1.4. Skala Scheuera

Tabela 156. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuera (Guido 2011).

Aktywność procesu zapalno-martwiczego (<i>grade</i>)		Zaawansowanie włóknienia (<i>stage</i>)	Ocena punktowa
Okołowrotna/wrotna	Płacikowa		
Brak	Brak	Brak włóknienia	0
Samodzielny stan zapalny w przestrzeniach wrotnych	Stan zapalny bez martwicy	Poszerzone, włókniste przestrzenie wrotne	1
Łagodna martwica kęsowa	Ogniskowa martwica lub ciała kwasochłonne	Włóknienie około wrotne lub przegrody wrotno-wrotne bez zaburzenia architektury narządu	2
Umiarkowana martwica kęsowa	Zaawansowane ogniskowe uszkodzenie komórek	Włóknienie z zaburzeniem architektury narządu bez ewidentnej marskości	3
Ciężka martwica kęsowa	Uszkodzenie obejmujące martwicę przęsłową	Prawdopodobna lub pewna marskość	4

3.1.5. Skala Ishaka

Tabela 157. Kryteria histopatologiczne oceny wg Ishaka (Guido 2011).

Cecha	Charakterystyka obrazu	ocena punktowa
	Brak	0
	Łagodna (ogniskowa, pojedyncze przestrzenie wrotne)	1
Okołowrotne zapalenie wątroby (martwica kęsowa)	Łagodna/umiarkowana (ogniskowa, większość przestrzeni wrotnych)	2
	Umiarkowana (ciągła, poniżej 50% dróg żółciowych lub przegród)	3
	Ciężka (ciągła, ponad 50% dróg żółciowych lub przegród)	4
	Brak	0
	Ogniskowa martwica zlewna	1
	Martwica strefy 3 w części obszarów	2
Martwica zlewna (z ang. <i>confluent necrosis</i>)	Martwica strefy 3 w większości obszarów	3
	Martwica strefy 3 oraz miejscowo mostki wrotno-centralne (z ang. <i>portal-central bridging</i>)	4
	Martwica strefy 3 oraz mnogie mostki wrotno-centralne (z ang. <i>portal-central bridging</i>)	5
	Martwica całego zrazika lub mnogich zrazików	6
	Brak	0
Ogniskowa martwica rozplywna, apoptoza oraz ogniskowy stan zapalny	1 lub mniej ognisk na 10 pól widzenia	1
	2-4 ognisk na 10 pól widzenia	2
	5-10 ognisk na 10 pól widzenia	3

Cecha	Charakterystyka obrazu	ocena punktowa
	ponad 10 ognisk na 10 pól widzenia	4
Stan zapalny w przestrzeniach wrotnych (z ang. <i>portal inflammation</i>)	Brak	0
	Łagodny w pojedynczych lub wszystkich przestrzeniach wrotnych	1
	Umiarkowany w pojedynczych lub wszystkich przestrzeniach wrotnych	2
	Umiarkowany/zaznaczony (z ang. <i>marked</i>) we wszystkich przestrzeniach wrotnych	3
	Zaznaczony (z ang. <i>marked</i>) we wszystkich przestrzeniach wrotnych	4
Włóknienie	Brak	0
	Rozrost tkanki włóknistej w niektórych przestrzeniach wrotnych, bez lub z krótkimi przegrodami włóknistymi	1
	Rozrost tkanki włóknistej w większości przestrzeniach wrotnych, bez lub z krótkimi przegrodami włóknistymi	2
	Rozrost tkanki włóknistej w większości przestrzeniach wrotnych, z pojedynczymi przegrodami międzywrotnymi (z ang. <i>portal to portal</i>)	3
	Rozrost tkanki włóknistej w większości przestrzeniach wrotnych, z przegrodami międzywrotnymi (z ang. <i>portal to portal</i>) oraz wrotno-centralnymi (z ang. <i>portal to central</i>)	4
	Zaznaczone włóknienie międzywrotne oraz wrotno-centralne z pojedynczymi guzkami regeneracyjnymi (z ang. <i>nodules</i>)	5
	Marskość prawdopodobna lub pewna	6

3.2. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Telaprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja wcześniej nieleczona)

ADVANCE (Jacobson 2011)	Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. <i>N Engl J Med</i> 2011; 364(25):2405-2416.
ADVANCE (doniesienie Jacobson 2011a)	Jacobson I, Catlett I, Marcellin P. Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial. <i>J Hepatol.</i> 2011;54(Suppl 1):S542–S543.
PROVE2 (Hézode 2009)	Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peg-interferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2009;360(18):1839-1850.
PROVE2 (doniesienie Bronowicki 2012)	Bronowicki J-P, Hezode C, Bengtsson L, Pol S, Bourliere M, Serfaty L, De Ledinghen V, Tran A, Benhamou Y, Grange J-D, Mathurin P, Marcellin P, Trepo C, Zarski J-P, Seepersaud S, Kelliher K, Botfield M, Pawlotsky J-M. 100% SVR in IL28B CC patients treated with 12 weeks of telaprevir, peginterferon and ribavirin in the PROVE2 trial. <i>J. Hepatol.</i> 2012;56:S430–S431.

Telaprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja po niepowodzeniu leczenia)

PROVE3 (McHutchison 2010)	McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2010;362(14):1292-1303.
PROVE3 (doniesienie McHutchison 2009a)	McHutchison JG, Manns MP, Muir A, et al. PROVE 3 final results and 1 year durability of SVR with telaprevir regimen in hepatitis C genotype-1-infected patients with prior non-response, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and Ribavirin therapy. <i>Hepatology</i> 2009;50(Suppl):334-5A.
REALIZE (Zeuzem 2011)	Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Mullhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. <i>N Engl J Med</i> 2011; 364(25):2417-2428.

Telaprewir + PR – dodatkowa ocena efektywności klinicznej

Backus 2014	Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Cheung R, Mole LA. Comparative effectiveness of the hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir and telaprevir in a large U.S. cohort. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2014;39(1):93-103.
Belperio 2013 (Backus 2014)	Belperio PS, Hwang EW, Thomas IC, Mole LA, Cheung RC, Backus LI. Early virologic responses and hematologic safety of direct-acting antiviral therapies in veterans with chronic hepatitis C. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2013;11(8):1021-1027.
Muir 2011	Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, Shiffman ML, Berg T, Ferenci P, Heathcote EJ, Pawlotsky JM, Zeuzem S, Reesink HW, Dusheiko G, Martin EC, George S, Kauffman RS, Adda N. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. <i>Hepatology.</i> 2011;54(5):1538-1546.

3.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Abe H, Tsubota A, Shimada N, Atsukawa M, Kato K, Takaguchi K, Asano T, Chuganji Y, Sakamoto C, Toyoda H, Kumada T, Ide T, Sata M, Aizawa Y. Predictors of response to 24-week telaprevir-based triple therapy for treatment-naive genotype 1b chronic hepatitis c patients. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014.
- Aggarwal J, Vera-Llonch M, Donepudi M, Suthoff E, Younossi Z, Goss TF. Work productivity among treatment-naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection receiving telaprevir combination treatment. *J Viral Hepatitis* 2014.
- Akiyama MJ, Piotrowski JJ, Roytman MM, Chan SM, Hong LK, Huddleston L, Trujillo R, Tsai NC. New triple therapy for chronic hepatitis C: real life clinical experience in a community setting. *Hawaii J Med Public Health* 2013; 72(9 Suppl 4):6-13.
- Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region of genotype 1b affect very early viral dynamics during treatment with telaprevir, peginterferon, and ribavirin. *J Med Virol* 2010;82(4):575-582.
- Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Hara T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Emergence of telaprevir-resistant variants detected by ultra-deep sequencing after triple therapy in patients infected with HCV genotype 1. *Journal of medical virology* 2013; 85(6):1028-1036.
- Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Determinants of response to triple therapy of telaprevir, peginterferon, and ribavirin in previous non-responders infected with HCV genotype 1. *J Med Virol* 2012; 84(7):1097-1105.
- Al-Bawardy B, Kim WR, Poterucha JJ, Gross JB, Charlton MR, Larson JJ, Colby CL, Canterbury K, Warner J, Therneau TM. Comparative effectiveness of telaprevir-based triple therapy in patients with chronic hepatitis C. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(5):595-601.
- Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Abe H, Kondo C, Ito-kawa N, Nakagawa A, Iwakiri K, Kawamoto C, Aizawa Y, Sakamoto C. Serum 25(OH)D3 levels affect treatment outcomes for telaprevir/peg-interferon/ribavirin combination therapy in genotype 1b chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2014; 46(8):738-743.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – telaprewir stosowano wyjściowo w dawce 1500 lub 2250 mg/dzień odpowiednio u 39% i 61% chorych; nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności klinicznej osobno dla chorych otrzymujących zalecaną dawkę leku (2250 mg/dzień)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* uwzględniająca chorych z badania *ADVANCE* i badania wykluczonego z raportu w wyniku analizy pełnych tekstów (porównanie różnych schematów leczenia telaprewirem, brak komparatora w postaci terapii standardowej), w której oceniano wpływ zakażenia HCV i schematu terapii na produktywność chorych i czynniki predykcyjne absencji w pracy; wyniki przedstawiano z podziałem na dwa schematy leczenia telaprewirem, T12PR24 i T12PR48, łącznie dla obu badań (nie wyróżniono danych dla telaprewiru w badaniu badania *ADVANCE*, z wyjątkiem ograniczonych wyników dotyczących 36. tygodnia terapii prezentowanych na wykresach i w tabeli); nie wyróżniono wyników dotyczących chorych ocenianych w raporcie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu włączano mieszaną populację chorych; nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności klinicznej dotyczących chorych ocenianych w raporcie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – telaprewir podawano wyjściowo w dawce 1500 lub 2250 mg/dzień odpowiednio u 15% i 85% chorych; nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności klinicznej osobno dla chorych otrzymujących zalecaną dawkę leku (2250 mg/dzień); ponadto u 30% pacjentów schemat leczenia był niezgodny z zalecanym w ChPL (telaprewir w skojarzeniu z terapią standardową przez 12 tygodni – schemat TPR12)
- Nieodpowiednia interwencja – całkowity okres leczenia wynosił 24 tygodnie (schemat T12PR24) i był zbyt krótki wobec zalecanego w ChPL w przypadku chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią (populacja oceniana w badaniu)
- Nieodpowiednia interwencja – całkowity okres leczenia wynosił 24 tygodnie (schemat T12PR24) i był zbyt krótki wobec zalecanego w ChPL w przypadku chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią (populacja oceniana w badaniu)
- Nieodpowiednia interwencja – nie przedstawiono opisu schematu stosowania telaprewiru i leków w terapii standardowej; w badaniu oceniano mieszaną populację chorych i nie było możliwe ustalenie czy otrzymywali oni leczenie według zaleceń ChPL
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniano mieszaną populację chorych; wyniki prezentowano dla populacji ogółem i w wybranych podgrupach chorych, w tym wyróżnionych ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, ale nie przedstawiono danych dotyczących chorych ocenianych w raporcie

Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Impact of provider type on hepatitis c outcomes with boceprevir-based and telaprevir-based regimens. *J Clin Gastroenterol* 2014.

Beinhardt S, Staettermayer AF, Rutter K, Maresch J, Scherzer TM, Steindl-Munda P, Hofer H, Ferenci P. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 patients at an academic center in Europe involved in prospective, controlled trials: Is there a selection bias?. *Hepatology* 2012; 55(1):30-38.

Bonnet D, Guivarch M, Berard E, Combis JM, Remy AJ, Glibert A, Payen JL, Metivier S, Barange K, Desmorat H, Palacin A, Nicot F, Abravanel F, Alric L. Telaprevir- and boceprevir-based tritherapies in real practice for F3-F4 pretreated hepatitis C virus patients. *World J Hepatol* 2014; 6(9):660-669.

Burton Jr JR, O'Leary JG, Verna EC, Saxena V, Dodge JL, Stravitz RT, Levitsky J, Trotter JF, Everson GT, Brown Jr RS, Terrault NA. A US multicenter study of hepatitis C treatment of liver transplant recipients with protease-inhibitor triple therapy. *J Hepatol* 2014; 61(3):508-514.

Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, Nyberg L, Brown Jr RS, Hezode C, Rizzetto M, Parana R, De Meyer S, De Masi R, Luo D, Bertelsen K, Witek J. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2014; 146(3):744-753.e3.

Cachay ER, Wyles DL, Torriani FJ, Ballard C, Colwell B, Lin JC, Hill L, Mathews WC. High incidence of serious adverse events in HIV-infected patients treated with a telaprevir-based hepatitis C virus treatment regimen. *AIDS* 2013; 27(18):2893-2897.

Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Infect Dis* 2011; 204(1):84-93.

Chen EY, Sclair SN, Czulf F, Apica B, Dubin P, Martin P, Lee WM. A small percentage of patients with hepatitis C receive triple therapy with boceprevir or telaprevir. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(8):1014-20.e1-2.

Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D,

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena wpływu rodzaju świadczeniodawcy (lekarz lub inny świadczeniodawca) na efektywność kliniczną terapii 3-lekowych z udziałem telaprewiru lub bocepreviru; na podstawie przedstawionych wyników nie było możliwe wyróżnienie wiarygodnych danych osobno dla telaprewiru; ponadto w badaniu oceniano mieszaną populację chorych i nie sprecyzowano jakie schematy leczenia były stosowane

Brak poszukiwanych punktów końcowych – porównanie charakterystyk wyjściowych i częstości występowania SVR w obrębie 2 kohort chorych – otrzymujących standardową terapię HCV lub terapię z użyciem leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu (w tym telaprewir); nie przedstawiono danych osobno dla terapii telaprewirem, ani wyników dotyczących chorych ocenianych w raporcie

Nieodpowiednia populacja – w badaniu oceniano chorych z HCV-1, z brakiem lub częściową odpowiedzią po wcześniejszej terapii, z ciężkim włóknieniem wątroby (stadium F3 lub F4 w skali METAVIR); u żadnego z pacjentów nie stwierdzono włóknienia wątroby < 2 stopnia (podgrupa oceniana w raporcie w przypadku populacji chorych po niepowodzeniu leczenia)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniano 81 chorych z nawrotem HCV po przeszczepie wątroby, którzy otrzymywali leczenie z udziałem telaprewiru (90%) lub bocepreviru (10%); nie przedstawiono wyników dotyczących oceny efektywności klinicznej terapii przeciwwirusowej osobno dla telaprewiru; ponadto u 95% pacjentów przed rozpoczęciem terapii 3-lekowej zastosowano fazę wstępną, w której stosowano peg-IFN i rybawiryne w celu określenia największej tolerowanej dawki tych leków

Nieodpowiedni komparator – badanie RCT, w którym porównywano częstość stosowania telaprewiru (2 × dobowe vs 3 × dobowe) w skojarzeniu ze standardową terapią; nie wyróżniono grupy kontrolnej z terapią standardową

Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena częstości występowania poważnych działań niepożądanych u 24 chorych z koinfekcją HCV i HIV; przedstawiono ograniczone dane dotyczące skuteczności klinicznej osobno dla każdego pacjenta, wyłącznie w formie tabelarycznej (seria przypadków) – nie przedstawiono zbiorczej analizy dla populacji ogółem, a także dla podgrup chorych ocenianych w raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie przedstawiono wyników dotyczących chorych ocenianych w raporcie; ponadto w badaniu włączano chorych nieleczonych lub po niepowodzeniu terapii, którzy otrzymywali telaprewir według schematu T12PR24; u 27% pacjentów (z brakiem lub częściową odpowiedzią) okres leczenia był zbyt krótki wobec zalecanego w ChPL

Nieodpowiednia interwencja – nie przedstawiono opisu schematu stosowania telaprewiru i leków w terapii standardowej; ponadto celem badania była ocena czynników wpływających na rozpoczęcie terapii 3-lekowej z udziałem inhibitorów proteazy wirusa HCV (telaprewir lub boceprevir), nie przedstawiono danych dotyczących oceny skuteczności klinicznej telaprewiru, a w przypadku oceny bezpieczeństwa podano jedynie informacje o odsetku przedwcześnie zakończonych terapii i o częstości występowania niedokrwistości

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniano

Radenne S, Pageaux G-P, Si-Ahmed S-N, Guillaud O, Antonini TM, Haim-Boukobza S, Roque-Afonso A-M, Samuel D, Duclos-Vallee J-C. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: A multicenter experience. *J Hepatol* 2014; 60(1):78-86.

Colombo M, Fernandez I, Abdurakhmanov D, Ferreira PA, Strasser SI, Urbanek P, Moreno C, Streinu-Cercel A, Verheijen A, Iraqi W, DeMasi R, Hill A, Lauffer JM, Lonjon-Domanec I, Wedemeyer H. Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. *Gut* 2014; 63(7):1150-1158.

Crismale JF, Martel-Laferriere V, Bichoupan K, Schonfeld E, Pappas A, Wyatt C, Odin JA, Liu LU, Schiano TD, Perumalswami PV, Bansal M, Dieterich DT, Branch AD. Diabetes mellitus and advanced liver fibrosis are risk factors for severe anaemia during telaprevir-based triple therapy. *Liver Int* 2014; 34(7):1018-1024.

De Meyer S, Dierynck I, Ghys A, Beumont M, Daems B, Van Baelen B, Sullivan JC, Bartels DJ, Kieffer TL, Zeuzem S, Picchio G. Characterization of telaprevir treatment outcomes and resistance in patients with prior treatment failure: Results from the REALIZE trial. *Hepatology* 2012; 56(6):2106-2115.

Faisal N, Yoshida EM, Bilodeau M, Wong P, Ma M, Burak KW, Al-Judaibi B, Renner EL, Lilly LB. Protease inhibitor-based triple therapy is highly effective for hepatitis C recurrence after liver transplant: A multicenter experience. *Ann Hepatol* 2014; 13(5):525-532.

Foster GR, Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz EJ, Diago M, Roberts S, Pockros PJ, Younossi Z, Lonjon-Domanec I, De Meyer S, Luo D, George S, Beumont M, Picchio G. Sustained virologic response rates with telaprevir by response after 4 weeks of lead-in therapy in patients with prior treatment failure. *J Hepatol* 2013; 58(3):488-494.

Furusyo N, Ogawa E, Murata M, Toyoda K, Ohnishi H, Eiraku K, Shimizu M, Harada Y, Mitsumoto F, Takayama K, Kainuma M, Okada K, Hayashi J. Therapeutic drug monitoring of telaprevir in chronic hepatitis C patients receiving telaprevir-based triple therapy is useful for predicting virological response. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(2):483-490.

Furusyo N, Ogawa E, Nakamura M, Kajiwaru E, Nomura H, Dohmen K, Takahashi K, Satoh T, Azuma K, Kawano A, Tanabe Y, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J. Telaprevir can be successfully and safely used to treat older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 59(2):205-212.

37 chorych z nawrotem HCV po przeszczepie wątroby, którzy otrzymywali terapię z udziałem telaprewiru (51%) lub boceprewiru (49%); nie przedstawiono zbiorczo wyników dotyczących efektywności klinicznej telaprewiru u chorych ocenianych w raporcie; ponadto u 42% chorych otrzymujących telaprewir zastosowano wstępną fazę leczenia z udziałem peg-IFN alfa i rybawiryny (postępowanie niezgodne z zalecanym w ChPL) celu ustalenia maksymalnej tolerowanej dawki tych leków

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniano mieszaną populację chorych z ciężkim włóknieniem wątroby (stopień F3 lub F4 w skali METAVIR lub ≥ 3 . stopień w skali Ishaka); w przypadku podgrupy chorych nieleczonych nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności klinicznej telaprewiru w obrębie genotypu CC lub CT IL28B (podgrupa oceniana w raporcie); dodatkowo z racji kryteriów włączenia nie było możliwe wyróżnienie podgrupy chorych z włóknieniem wątroby < 2 stopnia w skali Scheuera

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena czynników predykcyjnych wystąpienia istotnej klinicznie, ciężkiej niedokrwistości u chorych z HC-1, którzy otrzymywali leczenie z udziałem telaprewiru; nie przedstawiono szczegółowych wyników dotyczących oceny efektywności klinicznej

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badania *REALIZE*, w której oceniano wpływ wyjściowych charakterystyk chorych na skuteczność leczenia i występowanie opornych wariantów wirusa HCV; uwzględniono dane wyłącznie dla 2 grup z telaprewirem (bez grupy kontrolnej z terapią standardową), dlatego nie było możliwe ich wykorzystanie w analizie porównawczej terapia 3-lekowa vs 2-lekowa w niniejszym raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu włączano mieszaną populację chorych, z nawrotem zakażenia HCV po przeszczepie wątroby; nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności klinicznej telaprewiru u chorych ocenianych w raporcie

Nieodpowiednia interwencja – dodatkowa analiza do badania *REALIZE*, w której uwzględniono chorych z grupy telaprewiru ze wstępną fazą (*lead-in*) leczenia peg-IFN alfa i rybawiryną, z dostępnymi danymi z 4. tygodnia terapii; oceniany schemat leczenia telaprewirem był niezgodny z zalecanym w ChPL

Brak poszukiwanych punktów końcowych – prospektywne badanie w obrębie chorych wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu terapii, leczonych telaprewirem według schematu T12PR24; u 30% chorych z niewystarczającą odpowiedzią [ang. *non-response*] okres terapii był zbyt krótki wobec zalecanego w ChPL; nie przedstawiono wyników w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie statusu wcześniejszej terapii (brak lub niepowodzenie, z podziałem na rodzaj odpowiedzi), które jednocześnie uwzględniały pacjentów ocenianych w raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – prospektywne badanie w obrębie chorych wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu terapii, leczonych telaprewirem według schematu T12PR24; u 20,8% chorych z niewystarczającą odpowiedzią [ang. *non-response*] zastosowano zbyt krótki okres leczenia wobec zalecanego w ChPL; nie przedstawiono wyników w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie statusu wcześniejszej terapii (brak lub niepowodzenie, z podziałem na rodzaj odpowiedzi),

Genebat M, Vera F, Hernandez-Quero J, Domingo P, Guardiola JM, Martinez-Madrid O, Martinez L, De La Llana FG, Sanchez-Villegas J, Alvarez H, Marino A, Lluch JF, Martinez-Perez MA, Marin J, Ruiz-Mateos E, Leal M. Efficacy and tolerability after 24 weeks of treatment with telaprevir, pegylated interferon and ribavirin in cirrhotic HIV-HCV coinfecting subjects. *Antiviral Res* 2014; 104(1):59-61.

Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 2012; 19(2):e134-e142.

Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, De Ledinghen V, Poynard T, Samuel D, Bourliere M, Zarski J-P, Raabe J-J, Alric L, Marcellin P, Riachi G, Bernard P-H, Loustaud-Ratti V, Metivier S, Tran A, Serfaty L, Abergel A, Causse X, Di Martino V, Guyader D, Lucidarme D, Grando-Lemaire V, Hillon P, Feray C, Dao T, Cacoub P, Rosa I, Attali P, Petrov-Sanchez V, Barthe Y, Pawlotsky J-M, Pol S, Carrat F, Bronowicki J-P. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol* 2013; 59(3):434-441.

Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, De Ledinghen V, Poynard T, Samuel D, Bourliere M, Alric L, Raabe J-J, Zarski J-P, Marcellin P, Riachi G, Bernard P-H, Loustaud-Ratti V, Chazouilleres O, Abergel A, Guyader D, Metivier S, Tran A, Di Martino V, Causse X, Dao T, Lucidarme D, Portal I, Cacoub P, Gournay J, Grando-Lemaire V, Hillon P, Attali P, Fontanges T, Rosa I, Petrov-Sanchez V, Barthe Y, Pawlotsky J-M, Pol S, Carrat F, Bronowicki J-P. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology* 2014; 147(1):132-142.e4.

Ioannou GN, Beste LA, Green PK. Similar Effectiveness of Boceprevir and Telaprevir Treatment Regimens for Hepatitis C Virus Infection on the Basis of a Nationwide Study of Veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(8):1371-1380.

Ishida H, Sakane S, Toyama T, Fukutomi K, Kimura K, Sugimoto A, Hibino K, Tamura T, Iwasaki T, Iwasaki R, Hasegawa H, Sakakibara Y, Yamada T, Nakazuru S, Mita E. Administration of low-dose epoetin-alpha facilitates adherence to ribavirin in triple therapy with pegylated interferon-alpha-2b and telaprevir. *Hepatol Res* 2014; 44(10):E84-91.

Juneja M, Euliano R, Satoskar R, Lewis JH. Polypharmacy and comorbidity are associated with a lower early virologic response in hepatitis c patients treated with first generation protease inhibitor triple therapy: A preliminary analysis. *Dig Dis Sci* 2013; 58(11):3348-3358.

Kawakami Y, Suzuki F, Karino Y, Toyota J, Kumada H, Cha-

które jednocześnie uwzględniały pacjentów ocenianych w raporcie

Nieodpowiednia interwencja – nie sprecyzowano długości okresu terapii z udziałem telaprewiru; w badaniu oceniano chorych z koinfekcją HCV-HIV, z wyrównaną marskością wątroby; przedstawiono dane dotyczące efektywności klinicznej z okresu 24 tygodni leczenia (nie wiadomo czy leczenie było później kontynuowane, zaznaczono tylko, że są to wyniki wstępnej analizy); natomiast zgodnie z uzgodnionym programem lekowym w przypadku jednoczesnego zakażenia HCV i HIV terapię należy kontynuować przez 48 tygodni, niezależnie od genotypu wirusa HCV

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniano chorych nieskutecznie leczonych z powodu zakażenia HCV i nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności klinicznej telaprewiru w podgrupie pacjentów z włóknieniem < 2 stopnia w skali Sheuera (podgrupa oceniania w raporcie w przypadku niepowodzenia terapii)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności klinicznej telaprewiru dla chorych ocenianych w raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności klinicznej telaprewiru dla chorych ocenianych w raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniano mieszaną populację chorych, u których schematy leczenia były zgodne z zaleceniami ChPL; przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności telaprewiru w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie statusu wcześniejszej terapii (brak lub niepowodzenie, z podziałem na rodzaj odpowiedzi), ale nie uwzględniały one pacjentów ocenianych w raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności klinicznej dla chorych ocenianych w raporcie

Nieodpowiednia interwencja – nie przedstawiono opisu schematu stosowania telaprewiru i leków w terapii standardowej

Nieodpowiedni komparator – badanie RCT, w którym porówny-

yama K. Telaprevir is effective given every 12 h at 750 mg with pegylated interferon-(alpha)2b and ribavirin to Japanese patients with HCV-1b IL28B rs8099917 TT. *Antiviral Ther* 2014; 19(3):277-285.

Kumada H, Toyota J, Okanou T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2012; 56(1):78-84.

Londono MC, Perello C, Cabezas J, Canete N, Lens S, Marino Z, Gambato M, Rodriguez R, Menendez S, Carrion JA, Crespo J, Calleja JL, Fornis X. The Addition of a Protease Inhibitor Increases the Risk of Infections in Patients with Hepatitis C-Related Cirrhosis. *J Hepatol* 2014.

Maasoumy B, Port K, Deterding K, Honer Zu Siederdisen C, Markova AA, Rogalska-Taranta M, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Limited effectiveness and safety profile of protease inhibitor-based triple therapy against chronic hepatitis C in a real-world cohort with a high proportion of advanced liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(8):836-845.

Maasoumy B, Port K, Markova AA, Serrano BC, Rogalska-Taranta M, Sollik L, Mix C, Kirschner J, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS One* 2013; 8(2):e55285.

Macartney MJ, Irish D, Bridge SH, Garcia-Diaz A, Booth CL, McCormick AL, Labbett W, Smith C, Velazquez C, Tanwar S, Trembling P, Jacobs M, Dusheiko G, Rosenberg W, Haque T. Telaprevir or boceprevir based therapy for chronic hepatitis C infection: Development of resistance-associated variants in treatment failure. *Antiviral Res* 2014; 105(1):112-117.

Mandorfer M, Payer BA, Niederecker A, Lang G, Aichelburg MC, Strassl R, Boesecke C, Rieger A, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Reiberger T. Therapeutic potential of and treatment with boceprevir/telaprevir-based triple-therapy in HIV/chronic hepatitis C co-infected patients in a real-world setting. *AIDS Patient Care STDS* 2014; 28(5):221-227.

Marcellin P, Fornis X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, Drenth JP, Serfaty L, Backer K, Heeswijk R, Luo D, Picchio G, Beumont M. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140(2):459-468.e1; quiz e14.

Martel-Laferriere V, Brinkley S, Bichoupan K, Posner S, Stivala A, Perumalswami P, Schiano T, Sulkowski M, Dieterich D, Branch A. Virological response rates for telaprevir-based hepatitis C triple therapy in patients with and without HIV coinfection. *HIV Med* 2014; 15(2):108-115.

Mauss S, Hueppe D, Alshuth U. Renal impairment is frequent in chronic hepatitis C patients under triple therapy with telaprevir or boceprevir. *Hepatology* 2013.

wano częstość stosowania telaprewiru (2 × dobę vs 3 × dobę) w skojarzeniu ze standardową terapią; nie wyróżniono grupy kontrolnej z terapią standardową

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu włączano chorych wcześniej nieleczonych z powodu HCV i nie przedstawiono wyników w podgrupach z włóknieniem wątroby < 2 stopnia lub z genotypem CC lub CT interleukiny 28B (podgrupy oceniane w raporcie w przypadku braku wcześniejszej terapii)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniano skuteczności kliniczną i bezpieczeństwo terapii 3-lekowej oraz terapii standardowej; nie przedstawiono wyników osobno dla telaprewiru, a także danych dla chorych ocenianych w raporcie; terapię stosowano zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w ulotce pacjenta, ale nie sprecyzowano kryteriów selekcji odnośnie wcześniejszej terapii HCV

Nieodpowiednia interwencja – w badaniu oceniano terapię z udziałem telaprewiru lub bocepreviru, przy czym w indywidualnych przypadkach przed rozpoczęciem leczenia możliwe było zastosowanie wstępnej fazy leczenia peg-IFN i rybawiryną (postępowanie niezgodne z zalecanym w ChPL); podano jedynie, że postępowanie takie zastosowano u większości osób leczonych

Nieodpowiednia interwencja – w badaniu oceniano terapię z udziałem telaprewiru lub bocepreviru, przy czym w indywidualnych przypadkach przed rozpoczęciem leczenia możliwe było zastosowanie wstępnej fazy leczenia peg-IFN i rybawiryną (postępowanie niezgodne z zalecanym w ChPL); podano jedynie, że postępowanie takie zastosowano u większości osób leczonych

Nieodpowiedni rodzaj badania – w publikacji przedstawiono wyniki dotyczące efektywności klinicznej telaprewiru stosowanego zgodnie z zaleceniami u chorych wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu terapii (populacja ogółem); przedstawiono dane dotyczące niepowodzenia leczenia u chorych ocenianych w raporcie, ale wyniki były prezentowane osobno dla każdego pacjenta, wyłącznie w formie tabelarycznej (seria przypadków) – nie przedstawiono wyników analizy zbiorczej

Nieodpowiednia interwencja – nie przedstawiono opisu schematu stosowania telaprewiru i leków w terapii standardowej

Nieodpowiedni komparator – badanie RCT porównujące cztery schematy terapii 3-lekowej, które różniły się częstością podawania telaprewiru (2 × dobę vs 3 × dobę) oraz rodzajem stosowanego peg-IFN α (2a vs 2b) – badanie C208

Brak poszukiwanych punktów końcowych – porównywanie wyjściowych charakterystyk i skuteczność terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru w kohortach chorych z koinfekcją HCV-1 i HIV lub wyłącznie z HCV-1; nie przedstawiono wyników dotyczących chorych ocenianych w raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena wpływu terapii 3-lekowej z udziałem telaprewiru lub bocepreviru oraz standardowej terapii peg-IFN i rybawiryną na zaburzenia czynności

McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360(18):1827-1838.

Ogawa E, Furusyo N, Kajiwaru E, Nomura H, Dohmen K, Takahashi K, Nakamuta M, Satoh T, Azuma K, Kawano A, Tanabe Y, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J. Influence of low-density lipoprotein cholesterol on virological response to telaprevir-based triple therapy for chronic HCV genotype 1b infection. *Antiviral Res* 2014; 104(1):102-109.

Ogawa E, Furusyo N, Nakamuta M, Kajiwaru E, Nomura H, Dohm En K, Takahashi K, Satoh T, Azuma K, Kawano A, Tanabe Y, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J. Clinical milestones for the prediction of severe anemia by chronic hepatitis C patients receiving telaprevir-based triple therapy. *J Hepatol* 2013; 59(4):667-674.

Ogawa E, Furusyo N, Nakamuta M, Kajiwaru E, Nomura H, Dohmen K, Takahashi K, Satoh T, Azuma K, Kawano A, Tanabe Y, Kotoh K, Shimoda S, Akahoshi T, Maehara Y, Hayashi J. Efficacy and safety of splenectomy in telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C patients with thrombocytopenia and advanced fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29(9):1728-1735.

Ogawa E, Furusyo N, Nakamuta M, Kajiwaru E, Nomura H, Dohmen K, Takahashi K, Satoh T, Azuma K, Kawano A, Tanabe Y, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J. Telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis: A prospective clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(9):1076-1085.

Ogawa E, Furusyo N, Shimizu M, Ihara T, Hayashi T, Harada Y, Toyoda K, Murata M, Hayashi J. Non-invasive fibrosis assessment predicts sustained virological response to telaprevir with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2014.

Papadopoulos-Kohn A, Achterfeld A, Paul A, Canbay A, Timm J, Jochum C, Gerken G, Herzer K. Daily Low-Dose Tacrolimus Is a Safe and Effective Immunosuppressive Regimen During Telaprevir-Based Triple Therapy for Hepatitis C Virus Recurrence After Liver Transplant. *Transplantation* 2014.

Picchio G, De Meyer S, Dierynck I, Ghys A, Gritz L, Kieffer TL, Bartels DJ, Witek J, Bengtsson L, Luo D, Kauffman RS, Adda N, Sarrazin C. Patterns of viral load decline with telaprevir-based therapy in patients with genotype 1 chronic HCV infection. *J Clin Virol*. 2014;59(3):148-155.

nerek; nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności klinicznej telaprewiru dla chorych ocenianych w raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu włączano chorych wcześniej nieleczonych z powodu HCV i nie przedstawiono wyników w podgrupach z włóknieniem wątroby < 2 stopnia lub z genotypem CC lub CT interleukiny 28B (podgrupy oceniane w raporcie w przypadku braku wcześniejszej terapii) – badanie *PROVE1*

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniano 241 chorych z HCV-1 po niepowodzeniu terapii, którzy otrzymywali telaprewir w schemacie T12PR24; u 33% pacjentów (z brakiem lub częściową odpowiedzią) okres leczenia był zbyt krótki wobec zaleceń ChPL, u pozostałych 67% chorych terapia częściowo odpowiadała zaleceniom (w tym chorzy z nawrotem wirerii, u których leczenie należy kontynuować przez 24 lub 48 tygodni, w zależności od obserwowanej odpowiedzi); nie przedstawiono jednak wyników w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie rodzaju odpowiedzi na wcześniejszą terapię, które jednocześnie uwzględniały pacjentów ocenianych w raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności klinicznej telaprewiru dla chorych ocenianych w raporcie; ponadto w badaniu oceniano mieszaną populację chorych, w tym 30,8% nieleczonych i 69,2% po niepowodzeniu terapii, którzy otrzymywali telaprewir w schemacie T12PR24; nie wiadomo czy w badaniu uczestniczyli chorzy z brakiem lub częściową odpowiedzią (u których całkowity okres leczenia powinien wynosić 48 tygodni), nie było zatem możliwe ustalenie stopnia zgodności stosowanej terapii z zaleceniami ChPL

Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności klinicznej telaprewiru dla chorych ocenianych w raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniano mieszaną populację chorych z HCV-1, z włóknieniem wątroby w stopniu F3 lub F4 w skali METAVIR; nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności klinicznej telaprewiru dla chorych ocenianych w raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – telaprewir stosowano wyjściowo w dawce 1500 lub 2250 mg/dzień (nie przedstawiono informacji o tym jaki odsetek chorych otrzymywał dawkę zalecaną w ChPL [2250 mg/dzień])

Nieodpowiednia interwencja – całkowita dawka telaprewiru wynosiła 2050 mg/dzień i była zbyt niska wobec dawki 2250 mg/dzień zalecanej w ChPL

Nieodpowiedni rodzaj badania – analiza zmian stężenia RNA HCV w różnych punktach czasowych okresu leczenia u chorych włączonych do badań *ADVANCE* i *REALIZE*; nie przedstawiono wyników dotyczących chorych ocenianych w raporcie; publikacja nie zawiera również dodatkowych danych do wspomnianych badań klinicznych

Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz EJ, Roberts S, Younossi Z, Foster GR, Focaccia R, Horban A, Pockros PJ, Heeswijk RP, Meyer S, Luo D, Botfield M, Beumont M, Picchio G. Limited impact of IL28B genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure. *Journal of hepatology* 2013; 58(5):883-889.

Pungpapong S, Aqel BA, Koning L, Murphy JL, Henry TM, Ryland KL, Yataco ML, Satyanarayana R, Rosser BG, Vargas HE, Charlton MR, Keaveny AP. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19(7):690-700.

Remy A-J, Lesgourgues B, Nalet B, Causse X, Henrion J, Denis J, Arotcarena R, Hagege H, Pariente A. Renal dysfunction associated with telaprevir-containing triple therapy for chronic hepatitis C: Is early prediction possible?. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(9):996-1002.

Saxena V, Manos MM, Yee HS, Catali L, Wayne E, Murphy RC, Shvachko VA, Pauly MP, Chua J, Monto A, Terrault NA. Telaprevir or boceprevir triple therapy in patients with chronic hepatitis C and varying severity of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(10):1213-1224.

Serfaty L, Fornis X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, Drenth JP, Lonjon-Domanec I, DeMasi R, Picchio G, Beumont M, Marcellin P. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon (alpha) and ribavirin in treatment-naive patients infected with HCV genotype 1. *Gut* 2012; 61(10):1473-1480.

Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365(11):1014-1024.

Shimada N, Toyoda H, Tsubota A, Ide T, Takaguchi K, Kato K, Kondoh M, Matsuyama K, Kumada T, Sata M. Baseline factors and very early viral response (week 1) for predicting sustained virological response in telaprevir-based triple combination therapy for Japanese genotype 1b chronic hepatitis C patients: a multicenter study. *J Gastroenterol* 2013;1-10.

Shimada N, Tsubota A, Atsukawa M, Abe H, Ide T, Takaguchi K, Chuganji Y, Toyoda H, Yoshizawa K, Ika M, Sato Y, Kato K, Kumada T, Sakamoto C, Aizawa Y, Sata M. A 48-week telaprevir-based triple combination therapy improves sustained virological response rate in previous non-responders to peginterferon and ribavirin with genotype 1b chronic hepatitis C: A multicenter study. *Hepatol Res* 2014.

Shimada N, Tsubota A, Atsukawa M, Abe H, Ika M, Kato K, Sato Y, Kondo C, Sakamoto C, Tanaka Y, Aizawa Y. (alpha)-Fetoprotein is a surrogate marker for predicting treatment failure in telaprevir-based triple combination therapy for genotype 1b chronic hepatitis C Japanese patients with the

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *REALIZE*, w której oceniano częstość występowania SVR u chorych po niepowodzeniu terapii w zależności od genotypu IL28B (CC, CT, TT); analiza w tak wyróżnionych podgrupach w przypadku populacji wcześniej leczonej nie stanowiła przedmiotu oceny niniejszego raportu; nie przedstawiono żadnych dodatkowych danych do głównej publikacji badania *REALIZE*

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności klinicznej telaprewiru w podgrupie chorych z włóknieniem wątroby ≤ 2 stopnia w skali METAVIR, które dotyczyły 24. tygodnia leczenia (całkowity okres leczenia wynosił 48 tygodni); nie przedstawiono oceny SVR; ponadto przed rozpoczęciem terapii 3 (9%) spośród 35 chorych w grupie telaprewiru otrzymało peg-IFN i rybawiryne w ramach wstępnej fazy leczenia w celu określenia tolerancji tych leków (postępowanie niezgodne z zalecanym w ChPL)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena czynników predykcyjnych wystąpienia niewydolności nerek u chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu z terapią standardową we Francji; nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności klinicznej dla chorych ocenianych w raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii 3-lekowej zawierającej inhibitory proteazy wirusa HCV (telaprewir lub boceprevir) w kohortach chorych z niewyrównaną lub wyrównaną marskością wątroby (odpowiednio klasyfikacja Child-Pugh ≥ 6 punktów lub równa 5 punktów); brak danych osobno dla telaprewiru

Nieodpowiedni komparator – dodatkowa publikacja do badania RCT wykluczonego z raportu w wyniku analizy pełnych tekstów ze względu na nieodpowiedni komparator (porównanie różnych schematów stosowania telaprewiru); w publikacji przedstawiono analizę insulinooporności u chorych z dostępnymi danymi dotyczącymi wyjściowej oceny wskaźnika HOMA-IR

Nieodpowiedni komparator – badanie RCT porównujące dwa schematy terapii 3-lekowej z udziałem telaprewiru, które różniły się długością okresu stosowania peg-IFN i rybawiryny (24 vs 48 tygodni) – badanie *ILLUMINATE*

Brak poszukiwanych punktów końcowych – telaprewir podawano w dawce 1500 lub 2250 mg/dzień odpowiednio u 54% i 46% chorych; nie przedstawiono wyników osobno dla zalecanej dawki leku (2250 mg/dzień); ponadto w badaniu oceniano mieszaną populację chorych i u 18% pacjentów (z brakiem lub częściową odpowiedzią) zastosowany schemat leczenia (T12PR24) był zbyt krótki wobec zalecanego w ChPL

Brak poszukiwanych punktów końcowych – telaprewir stosowano wyjściowo w dawce 1500 lub 2250 mg/dzień odpowiednio u 49,5% i 50,5% chorych; nie przedstawiono wyników osobno dla zalecanej dawki leku (2250 mg/dzień); ponadto nie przedstawiono wyników dla chorych ocenianych w raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – telaprewir stosowano wyjściowo w dawce 1500 lub 2250 mg/dzień odpowiednio u 46% i 54% chorych; nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności klinicznej osobno dla zalecanej dawki leku (2250 mg/dzień), a także dla chorych ocenianych w raporcie; ponadto

IL28B minor genotype. *J Med Virol* 2014; 86(3):461-472.

Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, Gharakhanian S, Mccallister S, Henshaw J, Girard P-M, Adiwijaya B, Garg V, Rubin RA, Adda M, Soriano V. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159(2):86-96.

Susser S, Vermehren J, Forestier N, Welker MW, Grigorian N, Fuller C, Perner D, Zeuzem S, Sarrazin C. Analysis of long-term persistence of resistance mutations within the hepatitis C virus NS3 protease after treatment with telaprevir or boceprevir. *J Clin Virol* 2011; 52(4):321-327.

Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Iwasaki S, Watahiki S, Kobayashi M, Miyakawa Y, Kumada H. Rapid loss of hepatitis C virus genotype 1b from serum in patients receiving a triple treatment with telaprevir (MP-424), pegylated interferon and ribavirin for 12 weeks. *Hepatol Res* 2009; 39(11):1056-1063.

Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saito S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Chayama K, Kamatani N, Nakamura Y, Miyakawa Y, Kumada H. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. *Hepatology* 2011; 53(2):415-421.

Torii H, Sueki H, Kumada H, Sakurai Y, Aoki K, Yamada I, Ohtsuki M. Dermatological side-effects of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in phase III trials in Japan. *J Dermatol* 2013; 40(8):587-595.

Umehura T, Ota M, Katsuyama Y, Wada S, Mori H, Maruyama A, Shibata S, Nozawa Y, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Kamijo A, Kobayashi M, Takamatsu M, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E. KIR3DL1-HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C. *Hum Immunol* 2014; 75(8):822-826.

Vera-Llonch M, Martin M, Aggarwal J, Donepudi M, Bayliss M, Goss T, Younossi Z. Health-related quality of life in genotype 1 treatment-naive chronic hepatitis C patients receiving telaprevir combination treatment in the ADVANCE study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(2):124-133.

Verna EC, Shetty K, Lukose T, Terry N, Mentore K, Olsen SK, Fox AN, Dove LM, Brown RS. High post-transplant virological response in hepatitis C virus infected patients treated with pretransplant protease inhibitor-based triple therapy. *Liver Int* 2014.

w badaniu oceniano mieszaną populację chorych i u 18% pacjentów (z brakiem lub częściową odpowiedzią) zastosowany schemat leczenia (T12PR24) był zbyt krótki wobec zalecanego w ChPL

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu włączano chorych z koinfekcją HCV i HIV; telaprewir podawano w zalecanej dawce 2250 mg/dzień lub w dawce 3375 mg/dzień, w przypadku gdy terapia przeciw zakażeniu HIV zawierała efawirenz; nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności klinicznej osobno dla zalecanej dawki telaprewiru (2250 mg/dzień)

Nieodpowiedni rodzaj badania – długoterminowa ocena częstości występowania opornych wariantów wirusa HCV u chorych z wykrywalnym RNA HCV na końcu leczenia telaprewirem lub boceprevirem w badaniach klinicznych I fazy – brak oceny efektywności klinicznej telaprewiru; ponadto części chorym telaprewir podawano w monoterapii lub w dawce niezgodnej z zalecaną w ChPL

Nieodpowiednia interwencja – telaprewir podawano w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną przez 12 tygodni (schemat TPR12); okres leczenia był zbyt krótki wobec najkrótszego zalecanego w ChPL (24 tygodnie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena wpływu polimorfizmu rs1127354 interleukiny 28B (genotyp CC, CA, AA) na efektywność kliniczną terapii z udziałem telaprewiru u chorych z HCV-1; brak wyników dotyczących chorych ocenianych w raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena bezpieczeństwa terapii 3-lekowej, ze szczególnym uwzględnieniem dermatologicznych działań niepożądanych, u chorych włączonych do 2 badań wykluczonych z niniejszego raportu w wyniku analizy pełnych tekstów (brak wyników w ocenianych podgrupach chorych)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena wpływu immunopodobnych receptorów komórek cytotoksycznych (KIR) i cząsteczek klasy I głównego kompleksu zgodności tkankowej człowieka (HLA) oraz polimorfizmu rs8099917 interleukiny 28B (genotyp TT, GT, GG) na skuteczność terapii z udziałem telaprewiru; brak wyników w ocenianych podgrupach chorych

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *ADVANCE*, w której oceniano jakość życia pacjentów otrzymujących telaprewir według schematów T12PR24 lub T12PR48, lub standardową terapię HCV; nie przedstawiono wyników dotyczących chorych ocenianych w raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie przedstawiono wyników dotyczących chorych ocenianych w raporcie; ponadto w badaniu włączano chorych z HCV-1 oczekujących na przeszczep wątroby, którym podawano terapię 3-lekową z udziałem telaprewiru lub bocepreviru; nie sprecyzowano schematu terapii telaprewirem; podano jedynie, że terapię 3-lekową kontynuowano do momentu przeszczepu, maksymalnie przez 48 tygodni (mediana [zakres] okresu leczenia wyniosła 16 [3-48])

Wehmeyer MH, Eissing F, Jordan S, Roder C, Hennigs A, Degen O, Hufner A, Hertling S, Schmiedel S, Sterneck M, van Lunzen J, Lohse AW, Schulze zur Wiesch J, Luth S. Safety and efficacy of protease inhibitor based combination therapy in a single-center "real-life" cohort of 110 patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *BMC Gastroenterol* 2014; 14:87.

Werner CR, Egetemeyr DP, Lauer UM, Nadalin S, Konigsrainer A, Malek NP, Berg CP. Feasibility of telaprevir-based triple therapy in liver transplant patients with hepatitis C virus: SVR 24 results. *PLoS ONE* 2013; 8(11).

Werner CR, Egetemeyr DP, Lauer UM, Nadalin S, Konigsrainer A, Malek NP, Berg CP. Telaprevir-based triple therapy in liver transplant patients with hepatitis C virus: a 12-week pilot study providing safety and efficacy data. *Liver Transpl* 2012; 18(12):1464-1470.

Werner CR, Egetemeyr DP, Nadalin S, Konigsrainer A, Malek NP, Lauer UM, Berg CP. Treatment of recurrent genotype 1 hepatitis C post-liver transplantation: single center experience with telaprevir-based triple therapy. *Z Gastroenterol* 2014; 52(1):27-34.

Werner CR, Franz C, Egetemeyr DP, Janke-Maier P, Malek NP, Lauer UM, Berg CP. Efficacy and safety of telaprevir (TVR) triple therapy in a 'real-life' cohort of 102 patients with HCV genotype 1: interim analysis after 24 weeks of treatment. *J Viral Hepat* 2014; 21(5):333-340.

Younossi Z, Negro F, Serfaty L, Pol S, Diago M, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz EJ, Roberts S, Focaccia R, Foster GR, Horban A, Lonjon-Domanec I, Coate B, DeMasi R, Picchio G, Witek J. Homeostasis model assessment of insulin resistance does not seem to predict response to telaprevir in chronic hepatitis C in the REALIZE trial. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2013; 58(6):1897-1906.

Zeuzem S, Demasi R, Baldini A, Coate B, Luo D, Mrus J, Witek J. Risk factors predictive of anemia development during telaprevir plus peginterferon/ribavirin therapy in treatment-experienced patients. *J Hepatol* 2014; 60(6):1112-1117.

tygodni w podgrupie chorych, którzy otrzymali przeszczep)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena efektywności klinicznej inhibitorów proteazy wirusa HCV (telaprewiru i boceprewiru) w skojarzeniu ze standardową terapią w warunkach praktyki klinicznej jednego ośrodka w Niemczech; przedstawiono wyniki dla podgrup chorych wyróżnionych na podstawie genotypu IL28B (CC, CT lub TT) i zawiązania włókienki wątroby w skali METAVIR (w stopniu F0-F2 lub F3-4), ale bez wyróżnienia danych osobno dla telaprewiru

Nieodpowiedni rodzaj badania – publikacja do badania wykluczonego z niniejszego raportu w wyniku analizy pełnych tekstów, w której przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z udziałem telaprewiru dla 9 chorych po zakończeniu zaplanowanego okresu leczenia (48 tygodni, według schematu T12PR48); w przypadku podgrup ocenianych w raporcie wyniki prezentowano osobno dla każdego chorego (seria przypadków) – nie przedstawiono wyników zbiorczej analizy

Nieodpowiedni rodzaj badania – retrospektywna ocena efektywności klinicznej terapii z udziałem telaprewiru u 9 chorych z nawrotem HCV po przeszczepie wątroby; przedstawiono zbiorczo analizę skuteczności i bezpieczeństwa dla populacji ogółem, ale w przypadku podgrup ocenianych w raporcie dane prezentowano osobno dla każdego chorego (seria przypadków); ponadto wyniki dotyczyły pierwszych 12 tygodni leczenia, nie przedstawiono oceny SVR

Nieodpowiedni rodzaj badania – aktualizacja badania przeprowadzonego w obrębie 9 chorych, wykluczonego z raportu w wyniku analizy pełnych tekstów; w publikacji przedstawiono zbiorczo wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii z udziałem telaprewiru w większej populacji chorych (N = 14), ale w przypadku podgrup ocenianych w raporcie dane prezentowano osobno dla każdego pacjenta (seria przypadków) – nie przedstawiono wyników zbiorczej analizy

Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie przedstawiono wyników dotyczących efektywności telaprewiru dla chorych ocenianych w raporcie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *REALIZE*, w której oceniano zależność pomiędzy wartością wskaźnika HOMA-IR, wyjściowymi charakterystykami chorych i skutecznością leczenia przeciwwirusowego; wyniki przedstawiono łącznie dla obu grup telaprewiru ocenianych w badaniu (w tym grupa z nieodpowiednim schematem terapii – z 4-tygodniową fazą wstępnego leczenia z udziałem peg-IFN α -2a i rybawiryny)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *REALIZE*, której celem była ocena czynników predykcyjnych wystąpienie niedokrwistości i ocena zmian stężenia hemoglobiny u chorych z jednej z dwóch ocenianych grup; analiza nie uwzględniała chorych z grupy kontrolnej z terapią standardową, dlatego nie było możliwe wykorzystanie jej wyników w analizie porównawczej terapia 3-lekowa vs 2-lekowa w niniejszej analizie

3.4. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

Andriulli A, Iacobellis A, Valvano MR, Spirito F, Ippolito A,

Ocena częstości występowania RVR i SVR u wcześniej niele-

- Bossa F, Terracciano F, Fontana R, Niro G. Estimates of HCV-1 patients attaining RVR following dual therapy with peg-interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci*. 2013; 58(5):1371-1382.
- Bota S, Sporea I, Sirlu R, Neghina AM, Popescu A, Strain M. 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 Invest* 2013; 33(5):325-331.
- CADTH. Direct acting antivirals for chronic hepatitis C genotype 1 in select populations: emerging evidence of clinical effectiveness and safety (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*. 2014 (3).
- CADTH. Re-treatment with direct acting antivirals for chronic hepatitis C genotype 1: emerging evidence of clinical effectiveness and safety (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*. 2014 (3).
- Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell E, Fu R. Treatment for hepatitis C virus infection in adults (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects*. 2012 (3).
- Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell EB, Fu R. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158(2):114-123.
- Hynicka LM, Heil EL. Anemia management in patients with chronic viral hepatitis C. *Ann Pharmacother*. 2013;47(2):228-236.
- Joshi D, Carey I, Agarwal K. Review article: The treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection in liver transplant candidates and recipients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(7):659-671.
- Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. Treatment of hepatitis C a systematic review. *JAMA*. 2014;312(6):631-640.
- Kong Y, Wang X, Shang Y, Schroder PM, Liang W, Ling X, Guo Z, He X. Efficacy and tolerability of telaprevir for chronic hepatitis virus C genotype 1 infection: a meta-analysis (Provisional abstract). *PLOS ONE*. 2012;7(12):e52158.
- Mechie N-C, Röver C, Cameron S, Amanzada A. Predictability of IL-28B-polymorphism on protease-inhibitor-based triple-
- zonych chorych z HCV-1, którzy otrzymywali peg-IFN alfa i rybawiryne; nie przedstawiono analiz dotyczących porównania tej terapii z terapią 3-lekową
- Przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano skuteczność kliniczną terapii 3-lekowej z udziałem telaprewiru w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem genotypu IL28B (CC vs inny niż CC); w metaanalizie po stronie telaprewiru oprócz grup z badań RCT opisanych w raporcie, uwzględniono również grupy ze schematami leczenia niezgodnymi z ChPL
- Przegląd systematyczny dotyczący leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu (w tym telaprewir) stosowanych u chorych z HCV-1, przeprowadzony przez *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; przegląd dostępny wyłącznie w formie streszczenia (brak publikacji pełnotekstowej)
- Przegląd systematyczny dotyczący ponownego zastosowania leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu (w tym telaprewir) u chorych z HCV-1, u których wcześniejsza terapia z udziałem leków z tej grupy zakończyła się niepowodzeniem; przegląd przeprowadzony przez *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* i dostępny wyłącznie w formie streszczenia (brak publikacji pełnotekstowej)
- Przegląd opisany w innej publikacji (włączonej w raporcie: *Chou 2012*), w której przedstawiono bardziej szczegółowe dane dotyczące między innymi metodyki procesu wyszukiwania (przeszukanych baz danych, zakresu czasowego wyszukiwania i zastosowanych kryteriów selekcji badań klinicznych)
- Przegląd opisany w innej publikacji (włączonej w raporcie: *Chou 2012*), w której przedstawiono bardziej szczegółowe dane dotyczące między innymi metodyki procesu wyszukiwania (przeszukanych baz danych, zakresu czasowego wyszukiwania i zastosowanych kryteriów selekcji badań klinicznych)
- Opis metod kontroli niedokrwistości występującej u osób leczonych z powodu zakażenia HCV; opisano badania RTC dotyczące telaprewiru uwzględnione w niniejszym raporcie, ale w kontekście problemu niedokrwistości u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy wirusa HCV, nie przedstawiono oceny efektywności klinicznej
- Brak znamion przeglądu systematycznego – proces wyszukiwania obejmował tylko jedną bazę danych (Medline) i poza zastosowanymi słowami kluczowymi oraz zakresem czasowym wyszukiwania nie przedstawiono innych informacji potwierdzających jego systematyczność – nie przedstawiono kryteriów selekcji badań klinicznych, a także zbiorczo wyników wyszukiwania - liczby trafień i liczby badań włączonych i wykluczonych; włączone badania prezentowano osobno w sposób opisowy
- Opis efektywności klinicznej terapii stosowanych u chorych z zakażeniem HCV; nie przedstawiono szczegółowych wyników dotyczących efektywności klinicznej telaprewiru stosowanego zgodnie z zaleceniami ChPL
- Przegląd systematyczny z metaanalizą danych, w którym oceniano efektywność kliniczną telaprewiru; w metaanalizach po stronie telaprewiru uwzględniano grupy ze schematami leczenia niezgodnymi z ChPL; przedstawiono również wyniki metaanaliz z podziałem na różne schematy terapii tym lekiem, ale łącznie dla populacji chorych wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu terapii
- Przegląd systematyczny z metaanalizą danych, w którym oceniano efektywność kliniczną telaprewiru; w metaanali-

therapy in chronic HCV-genotype-1 patients: A meta-analysis. *World J Hepatol* 2014;6(10):759-765.

doi:10.4254/wjh.v6.i10.759.

Perez RU, Castillo Munoz MA, Navarro Caballero JA, Marquez Pelaez S. Protease inhibitors (Boceprevir and telaprevir) in the treatment of chronic HCV infection: relative efficacy, safety and efficiency (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*. 2012 (3).

Qin H, Li H, Zhou X, Feng F, Shen Y, Tan H, Ye F, Xie Y. Safety of telaprevir for chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis of randomized controlled trials (Provisional abstract). *Clinical Drug Investigation*. 2012;32(10):665-672.

Yang D, Liang HJ, Li D, Wei X, Ma L, Jia Z. The efficacy and safety of telaprevir-based regimens for treating chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a meta-analysis of randomized trials (Provisional abstract). *Internal Medicine*. 2013;52(6):653-660.

Yaseen ALSabbagh Mohammed Eyad, Davitkov Perica, Falck-Ytter Yngve. Protease inhibitors in combination with pegylated interferon and ribavirin for adult patients with chronic hepatitis C virus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 (6).

zach po stronie telaprewiru uwzględniano grupy ze schematami leczenia niezgodnymi z ChPL w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie genotypu IL28B

Raport HTA oceniający efektywność kliniczną i ekonomiczną inhibitorów proteazy wirusa HCV (telaprewir, boceprevir) opublikowany w języku hiszpańskim; w języku angielskim dostępne wyłącznie streszczenie

Przegląd włączający 7 badań RCT dotyczących telaprewiru, w tym 6 uwzględnionych w niniejszym raporcie, jednak wyniki metaanaliz prezentowano łącznie dla chorych wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu terapii w kierunku zakażenia HCV

Przegląd systematyczny z metaanalizą danych dotyczący efektywności klinicznej telaprewiru w terapii zakażenia HCV-1; w metaanalizach po stronie telaprewiru uwzględniano ramiona z badań RCT, które ze względu na schemat leczenia niezgodny z zaleceniami ChPL nie zostały opisane w raporcie; dodatkowo uwzględniono 2 badania RCT prowadzone w populacji chorych wcześniej nieleczonych, które wykluczono z raportu ze względu na brak danych w ocenianych podgrupach chorych

Publikacja protokołu przeglądu systematycznego, w którym oceniano efektywność klinicznych inhibitorów proteazy wirusa HCV (w tym telaprewir); nie przedstawiono wyników wyszukiwania (liczby włączonych i wykluczonych badań, przyczyn wykluczeń), charakterystyki włączonych badań oraz danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa

3.5. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 7 listopada 2014 roku.

Tabela 158. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	telaprewir [all]	992
2	randomized controlled trial[pt]	376302
3	random allocation[mh]	81043
4	random*[tiab]	741988
5	controlled[tiab]	504805
6	clinical trial[pt]	772368
7	validation studies[pt]	68450
8	comparative study[pt]	1674252
9	evaluation studies[pt]	196354
10	cohort studies[mh]	1365969
11	cohort[tiab]	265493
12	case-control studies[mh]	674886
13	"case-control"[tiab]	80816
14	prospective[tiab]	369517
15	observational[tiab]	83262
16	pragmatic trial[tw]	224
17	pragmatic trials[tw]	226
18	practical clinical trial[tw]	20
19	"comparative effectiveness"[all]	4878
20	evidence based practice[mh]	62375
21	product surveillance, postmarketing[mh]	11232
22	registries[mh]	57885
23	registry[tw]	56580
24	registries[tw]	62260
25	meta-analysis[ptyp]	49547

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
26	systematic[sb]	227761
27	2-26/OR	4506324
28	1 AND 27	278

Tabela 159. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'telaprevir'/exp OR 'telaprevir' AND [embase]/lim	3400
2	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	272138
3	random*:ab,ti AND [embase]/lim	779003
4	randomization:de AND [embase]/lim	39663
5	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	518140
6	'clinical trial'/exp AND [embase]/lim	804012
7	'validation study':de AND [embase]/lim	24591
8	'drug comparison':de AND [embase]/lim	131031
9	'clinical evaluation'/exp AND [embase]/lim	49955
10	'case control study'/exp AND [embase]/lim	59679
11	cohort:ab,ti AND [embase]/lim	362840
12	'cohort analysis':de AND [embase]/lim	158530
13	'case-control':ab,ti AND [embase]/lim	86669
14	prospective:ab,ti AND [embase]/lim	441618
15	observational:ab,ti AND [embase]/lim	105060
16	'pragmatic trial':ab,ti AND [embase]/lim	257
17	'pragmatic trials':ab,ti AND [embase]/lim	230
18	'practical clinical trial':ab,ti AND [embase]/lim	18
19	'comparative effectiveness':de AND [embase]/lim	11326
20	'evidence based medicine':de AND [embase]/lim	60395
21	'postmarketing surveillance'/exp AND [embase]/lim	21051
22	register:de AND [embase]/lim	56061
23	registry:ab,ti AND [embase]/lim	77244

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
24	registries:ab,ti AND [embase]/lim	15627
25	[meta analysis]/lim AND [embase]/lim	71828
26	[systematic review]/lim AND [embase]/lim	81942
27	2-26/OR	2576505
28	1 AND 27	1182

Tabela 160. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	telaprevir in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	139

3.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

3.6.1. Telaprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja wcześniej nieleczona)

Tabela 161. Charakterystyka (critical appraisal) badania ADVANCE.

ADVANCE (Jacobson 2011, doniesienie konferencyjne Jacobson 2011a; NCT00627926)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	123	Sponsor	Vertex Pharmaceuticals Tibotec
Okres obserwacji	24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji		
Oszacowanie wielkości próby	w celu wykazania z 92% prawdopodobieństwem, na poziomie istotności statystycznej $p = 0,05$ dla porównań dwustronnych, różnicy między grupami w częstości występowania SVR24, przy założeniu odsetka tej odpowiedzi na poziomie 64% w grupie telaprewiru i 50% w grupie kontrolnej, do każdej z grup należało włączyć 350 chorych		
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) leczenia schematami zawierającymi telaprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylovanym interferonem w częstości występowania SVR24; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Punkty końcowe	Główne:		
	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR24 – niewykrywalne stężenie RNA HCV 24 tygodnie po zakończeniu terapii 		
Punkty końcowe	Dodatkowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z brakiem obecności RNA HCV w 72 tygodniu badania, a także w tygodniu 4, 12, lub w obu tych tygodniach, na końcu okresu leczenia oraz 12 tygodni po ostatniej zaplanowanej dawce leków odsetek chorych z nawrotem odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia (z ang. virological failure) ocena bezpieczeństwa 		
Interwencja i komparatory			

W badaniu obecne 3 grupy leczenia (patrz uwagi):

- T12PR24/48:** telaprewir + peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 12 tyg., następnie peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 12 lub 36 tygodni, w zależności od oceny kryteriów RGT
- Pbo12PR48:** placebo + peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 12 tygodni, następnie peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 36 tygodni

Dawkowanie leków: telaprewir 750 mg co 8 godzin z jedzeniem, peg-IFN α -2a (Pegasys, Roche) podskórnie 180 μ g/tydz., rybawiryna (Copegus, Roche) doustnie 1000 lub 1200 mg/dzień (odpowiednio u chorych z mc. < 75 kg i ≥ 75);

ADVANCE (Jacobson 2011, doniesienie konferencyjne Jacobson 2011a; NCT00627926)

Kryteria RGT (wyłącznie w grupie telaprewiru): brak stężenia RNA HCV w 4. i 12 tyg. → zakończenie peg-IFN α-2a i rybawiryny w 24. tyg.; w przeciwnym razie → kontynuowanie peg-IFN α-2a i rybawiryny do 48. tyg.

Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia (w obu grupach): stężenie RNA HCV > 1000 IU/ml w 4. tyg. → przerwanie stosowania telaprewiru/placebo; zmniejszenie stężenia RNA HCV w 12. tyg. o < 2 log → przerwanie stosowania wszystkich leków; leczenie przerywano również w momencie stwierdzenia obecności RNA HCV w okresie 24-40 tygodnia leczenia;

Dostosowanie dawkowania: dostosowanie dawek leków (z wyjątkiem telaprewiru) lub przerwanie leczenia w celu kontroli ciężkiej wysypki, niedokrwistości

Dodatkowe leczenie: zabronione: czynniki stymulujące erytropoezę

Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie HCV-1 z objawami przewlekłego zapalenia wątroby potwierdzonego biopsją na rok przed rozpoczęciem badania (pacjenci z wyrównaną marskością wątroby również byli włączani) wiek 18-70 brak zakażenia HBV (negatywny wynik badania serologicznego antygenów powierzchniowych tego wirusa) brak przeciwciał przeciwko antygenom wirusa HIV 1 i 2 całkowita liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$, płytek krwi $\geq 90000/\text{mm}^3$ stężenie hemoglobiny $\geq 12 \text{ g/dl}$ w przypadku kobiet, oraz $\geq 13 \text{ g/dl}$ w przypadku mężczyzn 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> niewyrównana choroba wątroby inne schorzenia wątroby obecny rak wątrobowokomórkowy 					
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana BMI (zakres) [kg/m]	Średnie stężenie ALT (SD) [IU/l]	Średnia log stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]
T12PR24/48	363	214 (59%)	49 (19-69)	25,7 (18-47)	84 (69)	6,3 (0,7)
Pbo12PR48	361	211 (58%)	49 (18-69)	26,4 (17-48)	88 (67)	6,3 (0,7)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami					
Liczba chorych:	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Ukończenie pełnego okresu obserwacji	
T12PR24/48	365 (100%)	363 (99,7%)	363 (99,7%)	363 (99,7%)	268 (73,4%)	
T8Pbo4PR24/48 (patrz uwagi)	365 (100%)	364 (99,7%)	364 (99,7%)	364 (99,7%)	260 (71,2%)	
Pbo12PR48	365 (100%)	361 (98,9%)	361 (98,9%)	361 (98,9%)	202 (55,3%)	
Łącznie	1095 (100%)	1088 (99,4%)	1088 (99,4%)	1088 (99,4%)	730 (66,7%)	

ADVANCE (Jacobson 2011, doniesienie konferencyjne Jacobson 2011a; NCT00627926)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (T12PR24/48 vs Pbo12PR48) (N = 363 vs N = 361)

- SVR24: 75% vs 44%, p < 0,001
 - HCV-1a (n = 213 vs n = 208): 71% vs 41%, IS
 - HCV-1b (n = 149 vs n = 151): 79% vs 48%, IS
 - brak lub minimalne włóknienie (n = 134 vs n = 147): 81% vs 46%, IS
 - włóknienie wrotne (n = 156 vs n = 141): 75% vs 48%, IS
 - włóknienie przęsłowe (n = 52 vs n = 52): 62% vs 33%, IS
 - marskość (n = 21 vs n = 21): 62% vs 33%, IS

Bezpieczeństwo (T12PR24/48 vs Pbo12PR48) (N = 363 vs N = 361)

Cały okres leczenia (24 lub 48 tygodni):

- jakiegokolwiek AEs: 99% vs 98%
- SAEs: 9% vs 7%
- przerwanie leczenia z powodu AEs: 10% vs 7%
- przerwanie stosowania telaprewiru/placebo z powodu AEs: 11% vs 1%
- przetoczenie krwi: 5% vs 2%
- AEs występujące o ≥ 10 p.p. częściej w grupie telaprewiru vs kontrola: nudności, biegunka, świąd, wysypka, niedokrwistość
- zgony: < 1% vs < 1%; wszystkie przypadki w grupie telaprewiru wystąpiły po zakończeniu leczenia

Uwagi

- randomizacja: za pomocą IWRS, czynniki stratyfikacji: podtyp HCV (1a, 1b, nieznan), wyjściowe stężenie RNA HCV (≥ 800000 vs < 800000 IU/ml)
- podwójne zaślepienie: placebo dopasowane do telaprewiru; pozostałe leki stosowane bez zaślepienia
- w badaniu wzięto udział 6 ośrodków z Polski (Białystok, Czeladź, Kielce, Kraków, Łódź i Wrocław)
- w badaniu obecna grupa z telaprewirem, które nie uwzględniono w raporcie, ze względu na schemat terapii niezgodny ze wskazaniem ChPL (T8Pbo4PR24/48 – za krótki czas podawania telaprewiru – 8 tyg. zamiast 12 tyg.)

Tabela 162. Charakterystyka (critical appraisal) badania PROVE2.

PROVE2 (publikacja Hézode 2009, doniesienie Bronowicki 2012; NCT00372385)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie kliniczne II fazy z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	28 (Francja, Niemcy, UK, Austria)	Sponsor	Vertex Pharmaceuticals Inc.
Okres obserwacji	24 lub 48 tygodni leczenia, odpowiednio w grupie T12PR24 i kontrolnej + do 48 tygodni obserwacji		

PROVE2 (publikacja Hézode 2009, doniesienie Bronowicki 2012; NCT00372385)

Oszacowanie wielkości próby	w celu wykazania z co najmniej 80% prawdopodobieństwem różnicy między grupami T12PR12 i T12P12 (łącznie) a grupą kontrolną w częstości występowania SVR24, przy założeniu odsetka odpowiedzi wynoszącego odpowiednio 70% i 50%, do tych grup należało włączyć odpowiednio 160 i 80 chorych
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) leczenia schematami zawierającymi telaprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstości występowania SVR24 przyjęto poziom istotności < 0,05
Punkty końcowe	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR24 – niewykrywalne stężenie RNA HCV (< 10 IU/ml) 24 tygodnie po zakończeniu terapii <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z przełomem – zwiększenie stężenia HCV RNA o $1 > \log_{10}$ IU/ml w stosunku do najmniejszego stężenia lub jeśli HCV RNA było niewykrywalne wzrost stężenia > 100 IU/ml w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia odsetek chorych z nawrotem wirerii – niewykrywalne HCV RNA w momencie zakończenia terapii, wykrywalne w okresie obserwacji ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

W badaniu obecne 4 grupy leczenia (patrz uwagi):

- T12PR24:** telaprewir + peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 12 tygodni, następnie peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 36 tygodni
- Pbo12PR48:** placebo + peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 12 tygodni, następnie peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 36 tygodni

Dawkowanie leków: telaprewir doustnie, dawka inicjująca 1250 mg, następnie 750 mg co 8 godzin, peg-IFN α -2a podskórnie 180 μ g/tydzień, rybawiryna 1000 mg/dzień (mc. < 75kg) lub 1200 mg/dzień (mc. \geq 75kg)

W przypadku wykrywalnego HCV RNA w określonych punktach czasowych, chorzy mieli zakańczaną terapię lub zmieniającą długość terapii (uznawani za niepowodzenie leczenia w analizie)

Dostosowanie dawkowania: redukcja lub chwilowe wstrzymanie dawki peg-IFN α -2a i rybawiryny w celu kontrolowania działań niepożądanych; zmniejszenie lub wstrzymanie dawki telaprewiru było zabronione

Dodatkowe leczenie: zabronione: czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów, erytropoetyna w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia

Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV (genotyp 1) wcześniej nieleczeni wiek 18-65 lat wykrywalne stężenie HCV RNA w osoczu brak potwierdzonej histologicznie marskości wątroby w czasie 2 lat przed rozpoczęciem badania 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 					
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Średnia \log_{10} stężenia HCV RNA (SD) [IU/ml]	Stężenie HCV RNA $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml, n (%)	Mediana aktywności ALT (zakres) [IU/ml]

PROVE2 (publikacja Hézode 2009, doniesienie Bronowicki 2012; NCT00372385)

T12PR24	81	54 (67%)	46 (19-65)	6,5 (0,6)	73 (90%)	56 (18-277)
Pbo12PR48	82	46 (56%)	45 (18-64)	6,4 (0,6)	68 (83%)	55 (20-315)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Randomizacja	Włączenie do badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	Ukończenie pełnego okresu obserwacji
T12PR24	83	81 (97,6%)	81 (97,6%)	61 (73,5%)
T12PR12 (patrz uwagi)	84	82 (97,6%)	82 (97,6%)	72 (85,7%)
T12P12 (patrz uwagi)	82	78 (85,1%)	78 (85,1%)	70 (85,4%)
Pbo12PR48	85	82 (96,5%)	82 (96,5%)	50 (58,8%)
łącznie	334 (100%)	323 (96,7%)	323 (96,7%)	253 (75,7%)

Wyniki
Skuteczność kliniczna (T12PR24 vs Pbo12PR48) (N = 81 vs N = 82)

- **SVR24:** 69% (95% CI: 58%; 79%) vs 46% (95% CI: 48%; 70%), p = 0,004

Bezpieczeństwo (T12PR24 vs Pbo12PR48) (N = 81 vs N = 82)

- terapia telaprewirem wpływała na zmniejszenie stężenia hemoglobiny
- jakiegokolwiek AEs: 99% vs 99%
- ciężkie (*severe*) AEs: 16% vs 16%
- świąd: 51% vs 35%; ciężki (*severe*) świąd: 2% vs 1%
- wysypka: 49% vs 35%; ciężka (*severe*) wysypka: 7% vs 3%

Uwagi

- w doniesieniu konferencyjnym *Bronowicki 2012* przedstawiono dodatkowe dane dotyczące oceny częstości występowania SVR24 w zależności od genotypu interleukiny 28B (CC, CT, TT)
- randomizacja: w równym stosunku do poszczególnych grup, za pomocą systemu telefonicznego; czynniki stratyfikacji: rasa (czarna vs inna), masa ciała (> 75 kg vs ≤ 74 kg)
- podwójne zaślepienie: placebo dopasowane do telaprewiru
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
- w badaniu obecne grupy z telaprewirem, których nie uwzględniono w raporcie, ze względu na schemat terapii niezgodny ze wskazaniem ChPL (grupa T12PR12 – za krótki czas trwania terapii: 12 tyg. i grupa T12P12 – za krótki czas trwania terapii: 12 tyg. oraz brak podawania rybawiryny)

3.6.2. Telaprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja po niepowodzeniu leczenia)

Tabela 163. Charakterystyka (critical appraisal) badania PROVE3.

PROVE3 (publikacja <i>McHutchison 2010</i> , doniesienie <i>McHutchison 2009a</i>)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie II fazy z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym
Zaślepienie	częściowo podwójne (przez pierwsze 24 tygodnie badania, patrz uwagi)
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)
Liczba ośrodków	53
Okres obserwacji	24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji (u pacjentów, którzy ukończyli pełny okres przypisanego leczenia w grupach telaprewiru, oceny stężenia RNA HCV dokonywano również w 48. tygodniu po przyjęciu ostatniej dawki leku)
Oszacowanie wielkości próby	do każdej z grup należało włączyć po 110 chorych, aby po założeniu częstości występowania SVR24 wynoszącej 45% w przypadku terapii z telaprewirem i 20% dla terapii standardowej, badanie posiadało 90% moc do wykazania istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odsetku pacjentów z SVR24
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) leczenia schematami zawierającymi telaprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstości występowania SVR24; przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05
Punkty końcowe	Główny: <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych uzyskujących SVR24 – niewykrywalne stężenie RNA wirusa HCV w osoczu po 24 tygodniach od momentu przyjęcia ostatniej dawki leków stosowanych w badaniu
	Dodatkowe <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z odpowiedzią wirusologiczną – zmniejszenie stężenia HCV RNA o ≥ 2 log jednostek odsetek chorych z przełomem odsetek chorych z nawrotem wirerii ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	

W badaniu obecne 4 grupy leczenia (patrz uwagi):

- **T12Pbo12PR24:** telaprewir + peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 12 tygodni, następnie placebo, peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 12 tygodni
- **Pbo24PR48:** placebo + peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 24 tygodnie, następnie peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 24 tygodnie

Dawkowanie leków: telaprewir doustnie, dawka inicjująca 1125 mg, a następnie 750 mg co 8 godzin, peg-IFN α -2a podskórnie 180 μ g/tydz., rybawiryna doustnie 2 razy dziennie, całkowita dzienna dawka: 1000 mg i 1200 mg, odpowiednio u chorych z mc. < 75 kg i z mc. \geq 75 kg

Kryteria przerwania leczenia:

- o wystąpienie przełomu wirusologicznego pomiędzy 4. i 24. tygodniem (potwierdzony wzrost stężenia RNA HCV powyżej 1 log vs nadir, lub stężenie RNA HCV > 100 IU/ml u pacjentów z niewykrywalnym RNA HCV w poprzednim pomiarze);
- o brak odpowiedzi w 4. tygodniu (brak redukcji stężenia RNA HCV przynajmniej 10-krotnie w porównaniu do w.p. u pacjentów z grupy kontrolnej Pbo24PR48, lub brak stężenia RNA HCV < 30 IU/ml w grupach z telaprewirem)
- o brak odpowiedzi w 12. tygodniu (przynajmniej 100-krotnego spadku RNA HCV)
- o brak odpowiedzi w 24. tygodniu w grupach Pbo24PR48 i kontrolnej (brak niewykrywalnego stężenia RNA HCV)

Dodatkowe leczenie: zabronione: środki stymulujące erytropoezę

PROVE3 (publikacja *McHutchison 2010*, doniesienie *McHutchison 2009a*)
Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1, bez trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) po wcześniejszym leczeniu peg-IFN α i rybawiryną wiek 18-70 lat ujemny wynik testu na obecność antygenu powierzchniowego wirusa HBV oraz w kierunku przeciwciał przeciwko wirusowi HIV typu 1 i 2 liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$ oraz liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$ prawidłowe stężenie bilirubiny biopsja wątroby w okresie 3 lat przed rozpoczęciem badania 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> niewyrównana choroba wątroby, rak wątrobowokomórkowy lub inna, klinicznie istotna choroba wątroby 				
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Średnia log stężenia RNA HCV [IU/ml]	Odpowiedź na wcześniejsze leczenie, n (%)
T12Pbo12PR24	115	78 (68%)	51 (22-65)	6,7 (0,5)	brak: 66 (57%) przełom: 7 (6%) nawrót: 42 (37%)
Pbo24PR48	114	76 (67%)	50 (18-65)	6,6 (0,5)	brak: 68 (60%) przełom: 5 (4%) nawrót: 41 (36%)

Wyjściowe różnice między grupami

większość wyjściowych charakterystyk chorych była porównywalna pomiędzy grupami (w tym ramiona nieuwzględnione w raporcie), z wyjątkiem istotnych statystycznie różnic w medianie wieku, $p = 0,01$

Liczba chorych:	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	Ukończenie terapii
T12Pbo12PR24	116	115 (99%)	115 (99%)	86 (74%)
T24PR48 (patrz uwagi)	117	113 (97%)	113 (97%)	55 (47%)
T24P24 (patrz uwagi)	115	111 (97%)	111 (97%)	58 (50%)
Pbo24PR48	117	114 (97%)	114 (97%)	36 (31%)
łącznie	465	453 (97%)	453 (97%)	235 (51%)

Wyniki
Skuteczność kliniczna (T12Pbo12PR48 vs Pbo24PR48) (N = 115 vs N = 114)

- SVR24:** 51% vs 14%, $p < 0,001$
 - odpowiedź na wcześniejsze leczenie: brak ($n = 66$ vs $n = 68$): 39% vs 9%; przełom wirusologiczny ($n = 7$ vs $n = 5$): 57% vs 40%; nawrót wiremii ($n = 42$ vs $n = 41$): 69% vs 20%
 - brak lub minimalne włóknienie ($n = 26$ vs $n = 33$): 62% vs 15%
 - włóknienie wrotne ($n = 44$ vs $n = 37$): 52% vs 16%
 - włóknienie przęsłowe ($n = 26$ vs $n = 31$): 38% vs 13%
 - marskość ($n = 19$ vs $n = 13$): 53% vs 8%

Bezpieczeństwo (T12Pbo12PR48 vs Pbo24PR48)

- przerwanie leczenia z powodu AEs: 10% vs 4%
- SAEs: 17% vs 11%
- najczęstsze AEs: zmęczenie (67% vs 56%), nudności (36% vs 34%), biegunka (32% vs 19%), objawy grypopodobne (25% vs 32%)
- AEs częstsze w grupie telaprewiru vs kontrola: wysypka (50% vs 20%), świąd (34% vs 15%)
- niedokrwistość: 26% vs 8%

PROVE3 (publikacja *McHutchison 2010*, doniesienie *McHutchison 2009a*)
Uwagi

- w doniesieniu konferencyjnym *McHutchison 2009a* przedstawiono dodatkowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa
- randomizacja: czynniki stratyfikacji: rasa (czarna vs inna), wcześniejszą odpowiedź wirusologiczną (wykrywalny vs niewykrywalny HCV RNA)
- podwójne zaślepienie: utrzymywane przez 24 tygodnie w grupach T12Pbo12PR24, T24PR48 i Pbo12PR48, nie zastosowano go w grupie T24P24
- odpowiedź na wcześniejsze leczenie: brak odpowiedzi – brak niewykrywalnego stężenia RNA HCV w trakcie lub na końcu okresu leczenia; nawrót wirerii – niewykrywalne stężenie RNA HCV w trakcie leczenia (terapia musiała trwać ≥ 42 tygodnie), ale wykrywalne w trakcie okresu obserwacji, brak wystąpienia SVR; przełom wirusologiczny – niewykrywalne stężenie RNA HCV w trakcie leczenia, ale wykrywalne przed jego zakończeniem
- ocena głównego punktu końcowego – chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków
- w badaniu obecne grupy z telaprewirem, których nie uwzględniono w raporcie, ze względu na schemat terapii niezgodny ze wskazaniem ChPL (grupa T24PR48 – za długi okres podawania telaprewiru: 24 tyg.; grupa T24P24 – za długi okres podawania telaprewiru i brak podawania rybawiryny)

Tabela 164. Charakterystyka (critical appraisal) badania REALIZE.

REALIZE (Zeuzem 2011; NCT00703118)
Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	Sponsor	Tibotec i Vertex Pharmaceuticals
Okres obserwacji	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji; łącznie 72 tygodnie		
Oszacowanie wielkości próby	w celu wykazania z 90% prawdopodobieństwem, na poziomie istotności statystycznej $p = 0,05$ dla porównań dwustronnych, różnicy między grupami telaprewiru a kontrolną w częstości występowania SVR24, do badania należało włączyć 650 chorych		
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) leczenia schematami zawierającymi telaprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstości występowania SVR24; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Punkty końcowe	Główny:		
	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z SVR24 – niewykrywalne stężenie RNA HCV 24 tygodnie po ostatniej planowanej dawce leku 		
Punkty końcowe	Dodatkowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> • wpływ 4-tygodniowej fazy wstępnej (peg-IFN α-2a i rybawiryna) na wystąpienie SVR • odsetek chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 4. i 8. tygodniu leczenia • zmiana stężenia RNA HCV • odsetek chorych z nawrotem wirerii • odsetek chorych z przełomem • odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia • ocena bezpieczeństwa 		

Interwencja i komparatory

W badaniu obecne 3 grupy leczenia (patrz uwagi):

- **T12Pbo4PR48**: telaprewir + peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 12 tygodni, następnie 4 tygodnie placebo, peg-IFN α -2a i

REALIZE (Zeuzem 2011; NCT00703118)

rybawiryne, następnie peg-IFN α -2a i rybawiryne przez 32 tygodnie

- **Pbo16PR48:** placebo + peg-IFN α -2a i rybawiryne przez 16 tygodni, następnie peg-IFN α -2a i rybawiryne przez 32 tygodnie

Dawkowanie leków: telaprewir doustnie 750 mg co 8 godzin, peg-IFN α -2a podskórnie 180 μ g/tydz., rybawiryne doustnie 1000-1200 mg/dzień

Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia: stężenie RNA HCV > 100 IU/ml w 4., 6. i 8. tygodniu → przerwanie stosowania telaprewiru (kontynuowanie pozostałych leków); zmniejszenie stężenia RNA HCV w 12. tygodniu (w grupie kontrolnej w 16. tygodniu) o < 2 log → przerwanie stosowania wszystkich leków; dodatkowo w momencie wystąpienia stężenia RNA HCV w 24. lub 36. tygodniu stwierdzano niepowodzenie leczenia

Dostosowanie dawkowania: redukcja dawki rybawiryne w celu kontroli niedokrwistości, wycofanie telaprewiru w momencie wystąpienia poważnej wysypki (w przypadku braku kontroli objawów po wycofywano również rybawiryne), zabroniona redukcja dawki telaprewiru

Dodatkowe leczenie: zabronione: środki stymulujące erytropoezę

Populacja					
Kryteria włączenia		<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1, niewykazujący trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) na wcześniejsze leczenie peg-IFN α-2a i rybawiryne, pomimo przyjęcia \geq 80% zaplanowanych dawek leków, z dostępnymi danymi dotyczącymi leczenia • wykrywalne stężenie RNA HCV • wiek 18-70 lat • liczba neutrofilów \geq 1200/mm³ oraz płytek krwi \geq 90000/mm³ • stężenie hemoglobiny \geq 12 g/dl (kobiety) lub \geq 13 g/dl (mężczyźni) • biopsja wątroby w ciągu 18 miesięcy przed rozpoczęciem skryningu 			
Kryteria wykluczenia		<ul style="list-style-type: none"> • niewyrównana choroba wątroby lub inna, klinicznie istotna choroba wątroby • choroba nowotworowa w aktywnym stadium 			
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (zakres) [lata]	Średnia log stężenia HCV RNA (SD) [IU/ml]	Odpowiedź na wcześniejsze leczenie, n (%)
T12PPbo4R48	266	183 (69%)	51 (23-69)	6,6 (0,03)	brak: 72 (27%) częściowa: 49 (18%) nawrót: 145 (55%)
Pbo16PR48	132	88 (67%)	50 (21-69)	6,6 (0,05)	brak: 37 (28%) częściowa: 27 (20%) nawrót: 68 (52%)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami				
Liczba chorych:	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	Ukończenie terapii	
T12PPbo4R48	266 (100%)	266 (100%)	266 (100%)	166 (62,4%)	
liPbo4T12PR48 (patrz uwagi)	264 (100%)	264 (100%)	264 (100%)	185 (70,1%)	
Pbo16PR48	133 (100%)	132 (99,2%)	132 (99,2%)	50 (37,6%)	
Łącznie	663 (100%)	662 (99,8%)	662 (99,8%)	401 (60,5%)	

Wyniki

Skuteczność kliniczna (T12Pbo4PR48 vs Pbo16PR48) (N = 266 vs N = 132)

- **SVR24:** 64% vs 17%, p < 0,001
 - odpowiedź na wcześniejsze leczenie: brak (n = 72 vs n = 37): 29% vs 5%; częściowa (n = 49 vs n = 27): 59% vs 15%, p < 0,001; nawrót wirerii (n = 145 vs n = 68): 83% vs 24%, p < 0,001

Bezpieczeństwo (T12Pbo4PR48 vs Pbo16PR48) (N = 266 vs N = 132)

REALIZE (Zeuzem 2011; NCT00703118)

- przerwanie leczenia z powodu AEs: 15% vs 3%
- SAEs: 12% vs 5%
- najczęstsze AEs w grupie telaprewiru: zmęczenie, świąd, wysypka, nudności, objawy grypopodobne, niedokrwistość, bieguna
- zmniejszenie stężenia Hb: do zakresu 8,5 g/dl do ≤ 10 g/dl (27% vs 15%); do < 8,5 g/dl (11% vs 5%)
- zmniejszenie całkowitej liczby neutrofilów: 3. stopnia: 20% vs 14%; 4. stopnia: 3% vs 5%

Uwagi

- **randomizacja:** w stosunku 2:2:1, odpowiednio do grup telaprewiru i kontrolnej, za pomocą generowanych blokowo list; czynniki stratyfikacji: wyjściowe stężenie RNA HCV (< 800000 lub ≥ 800000 IU/ml), wcześniejsza odpowiedź na leczenie (brak, częściowa, nawrót wirerii)
- **podwójne zaślepienie:** utrzymywane przez 72 tygodnie, do momentu zakończenia zaplanowanego schematu leczenia i okresu obserwacji
- odpowiedź na wcześniejsze leczenie (po 12 tygodniach terapii): brak – redukcja stężenia RNA HCV o < 2 log; częściowa – wykrywalne RNA HCV, przy zmniejszeniu stężenia o ≥ 2 log; nawrót wirerii – niewykrywalne RNA HCV na końcu leczenia, ale wykrywalne po jego zakończeniu
- przełom wirusologiczny – zwiększenie stężenia RNA HCV o ≥ 1 log vs *nadir*, lub stężenie > 100 IU/ml, gdy wcześniej w trakcie leczenia wynosiło ono < 25 IU/ml
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
- 1 chory wycofał zgodę na udział w badaniu przed rozpoczęciem podawania leków
- w badaniu wzięto udział 5 badaczy z Polski – nie podano dokładnych danych na temat współpracujących ośrodków i liczebności populacji włączonej do badania
- w badaniu obecna grupa z telaprewirem, której nie uwzględniono w raporcie, ze względu na schemat terapii niezgodny ze wskazaniem ChPL (grupa liPbo4T12PR48 – okres wprowadzający terapii PR)

3.6.3. Telaprewir + PR – dodatkowa ocena efektywności klinicznej

Tabela 165. Charakterystyka (critical appraisal) badania Backus 2014.

Backus 2014 (publikacje Belperio 2013, Backus 2014)

Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia (patrz część dotycząca charakterystyki interwencji)	Okres obserwacji	24 lub 48 tygodni leczenia + ≥ 12 tygodni obserwacji; Okres obserwacji: od daty rozpoczęcia terapii 3-lekowej do 3 sierpnia 2013 roku
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTM	IVA
Liczba ośrodków	94 (ośrodki kliniczne należące do rejestru VA w Stanach Zjednoczonych)	Sponsor	brak
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	Nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji; Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Interwencja	W badaniu wyróżniono 2 grupy aktywnego leczenia – z udziałem telaprewiru lub boceprewiru (lek nieoceniany w niniejszym raporcie, nie przedstawiono danych na jego temat); Nie sprecyzowano bezpośrednio schematu terapii telaprewirem, ale podano, że lek był stosowany zgodnie z zaleceniami FDA zamieszczonymi w ulotce dla pacjenta; Wiadomo również, że chorzy wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby otrzymywali schemat terapii zależny od odpowiedzi (RGT), według którego zgodnie z zaleceniami FDA terapię 3-lekową stosuje się przez 12 tygodni, a następnie peg-IFN α-2a i rybawiryne przez 12. tygodni w przypadku RNA HCV niewykrywalnego w 4. i 12. tygodniu, lub przez 36 tygodni (schemat T12PR24/48) Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia: stężenie RNA HCV > 1000 IU/ml w 4. lub 12. tygodniu lub wykrywalne w 24. tygodniu (pomiar musiał być wykonany w założonych ramach czasu-		

Backus 2014 (publikacje Belperio 2013, Backus 2014)

Kryteria włączenia	wych dla każdego z tygodni)				
	Modyfikacja leczenia: dostosowanie dawki peg-IFN α i rybawiryny w celu kontroli hematologicznych działań niepożądanych Dodatkowe leczenie: G-CSF, czynniki stymulujące erytropoezę, przetoczenie krwi w celu kontroli AEs				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z HCV-1 włączeni do rejestru <i>Veteran Affairs</i> (VA) w Stanach Zjednoczonych, którzy rozpoczęli terapię z udziałem inhibitorów proteazy wirusa HCV (telaprewir lub boceprewir) w okresie pomiędzy 1 czerwca 2011 a 31 grudnia 2011 roku chorzy nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii (w tym brak lub częściowa odpowiedź, nawrót wiremii lub odpowiedź niezdefiniowana), z dostępnymi danymi dotyczącymi wyjściowego stężenia RNA HCV chorzy z koinfekcją HBV lub HIV chorzy po przeszczepieniu wątroby lub z rakiem wątrobowokomórkowym niewykrywalne RNA wirusa na początku badania 				
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Chorzy wcześniej nieleczeni, n (%)	Chorzy po niepowodzeniu terapii, n (%)
telaprewir	198	58 (5)	192 (97%)	96 (49%)	102 (51%), w tym: brak odp.: 39 (38%) częściowa odp.: 28 (27%) nawrót wiremii: 34 (33%) odp. niezdef.: 2 (2%)
Przeływ chorych	Rozpoczęcie terapii 3-lekowej przed 1 stycznia 2012 r.		Włączenie do badania	Ocena SVR (<i>per-protocol</i>)	Ocena bezpieczeństwa
telaprewir	bd.		198	191	198
boceprewir	bd.		661	644	661
łącznie	886		859	835	859
Skuteczność kliniczna	Populacja ogółem: <ul style="list-style-type: none"> SVR12: 99/191 (52%) Analiza SVR12 w podgrupach chorych <ul style="list-style-type: none"> Wartość wskaźnika $FIB-4 \leq 3,25$ (brak istotnego włóknienia wątroby – stopień F0 do F2 w skali METAVIR lub F4 do F6 w skali Ishaka): <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 66/106 (62%) <ul style="list-style-type: none"> wcześniej nieleczeni: 33/51 (65%) z brakiem odpowiedzi: 4/17 (24%) z częściową odpowiedzią: 10/14 (71%) z nawrotem wiremii: 19/23 (83%) Wartość wskaźnika $FIB-4 > 3,25$ (istotne włóknienie wątroby – stopień F3 lub F4 w skali METAVIR lub F4 do F6 w skali Ishaka): <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 33/85 (39%) <ul style="list-style-type: none"> wcześniej nieleczeni: 19/43 (44%) z brakiem odpowiedzi: 3/21 (14%) z częściową odpowiedzią: 5/12 (42%) z nawrotem wiremii: 5/8 (62%) 				
Bezpieczeństwo	Populacja ogółem (N = 198): <ul style="list-style-type: none"> niedokrwistość: 3. stopnia: 20 (10%); 4. stopnia: 2 (1%) trombocytopenia: 3. stopnia: 44 (22%); 4. stopnia: 14 (7%) neutropenia: 3. stopnia: 30 (15%); 4. stopnia: 24 (12%) redukcja dawki rybawiryny: 50 (25%) przetoczenie krwi: 18 (9%) przetoczenie płytek krwi: 2 (1%) 				

Backus 2014 (publikacje Belperio 2013, Backus 2014)

Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie G-CSF: 4 (2%) • w publikacji <i>Belperio 2013</i> przedstawiono wyniki dotyczące pierwszych 24 tygodni leczenia (w raporcie przedstawione w celach poglądowych, za główne uznano wyniki z pełnego okresu terapii – 48 tygodni) • odpowiedź na wcześniejszą terapię: brak lub częściowa, nawrót wiremii i odpowiedź nieokreślona (gdy okres terapii wynosił < 12 tygodni); w ocenie skuteczności podgrupę chorych z niezdefiniowaną odpowiedzią uwzględniono wraz z podgrupą chorych wcześniej nieleczonych (wyjściowo: n = 96) • trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) – niewykrywalne stężenie RNA HCV w każdym z pomiarów wykonanych w danym ośrodku po zakończeniu leczenia, w tym przynajmniej jeden musiał być wykonany w 12. tygodniu lub później (SVR12); u chorych z wykrywalnym RNA HCV w którymkolwiek punkcie czasowym po zakończeniu terapii, lub u których nie wykonano pomiaru stężenia RNA wirusa stwierdzano brak odpowiedzi (ang. <i>non-response</i>) • zakończenie leczenia – data ostatniego zastosowania peg-IFN α • ocena bezpieczeństwa – ocena częstości występowania hematologicznych działań niepożądanych wykonywana w trakcie stosowania telaprewiru i w całym okresie leczenia (począwszy od daty pierwszego zastosowania inhibitora proteazy wirusa HCV) • marskość wątroby – wskaźnik FIB-4 > 3,25 w momencie rozpoczęcia leczenia (wartość progowa wskazująca na istotne włóknienie wątroby – stopień F3 lub F4 w skali METAVIR lub F4 do F6 w skali Ishaka, dla którego pozytywna wartość predykcyjna wynosiła 82,1% u chorych z HCV) (<i>Sterling 2006, Vallet-Pichard 2007</i>)
-------	---

Tabela 166. Charakterystyka (critical appraisal) badania Muir 2011.

Muir 2011			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	24 lub 48 tygodni leczenia + 48 tygodni obserwacji
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTM	IVA
Liczba ośrodków	28 (USA, Kanada, Wielka Brytania, Francja, Niemcy, Austria, Portoryko)	Sponsor	Vertex Pharmaceuticals Inc. i Tibotec
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<p>Nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości populacji; głównym celem badania było zapewnienie możliwości otrzymania terapii z udziałem telaprewiru chorym, którzy nie otrzymywali tego leku w badaniach klinicznych z randomizacją;</p> <p>Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p> <p>Wyjściowo u wszystkich chorych (niezależnie od rodzaju odpowiedzi na wcześniejsze leczenie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • T12PR24: telaprewir, peg-IFN α-2a i rybawiryna przez 12 tygodni, następnie peg-IFN α-2a i rybawiryna przez 12 tygodni <p>Na podstawie wstępnych wyników oraz danych z innych badań klinicznych wprowadzono zmianę protokołu w celu dostosowania schematu leczenia do wcześniejszej odpowiedzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak odpowiedzi – T12PR48: telaprewir, peg-IFN α-2a i rybawiryna przez 12 tygodni, następnie peg-IFN α-2a i rybawiryna przez 36 tygodni • częściową odpowiedź, przełom wirusologiczny, nawrót wiremii – T12PR24/48: telaprewir, peg-IFN α-2a i rybawiryna przez 12 tygodni, następnie peg-IFN α-2a i rybawiryna przez 12 tygodni (jeśli RNA HCV niewykrywalne w 4. i 12. tygodniu) lub przez 36 tygodni <p>Dawkowanie leków: telaprewir 750 mg co 8 godzin; peg-IFN α-2a podskórnie 180 μg/tydz.; rybawiryna 1000 mg/dzień (chorzy z mc. < 75 kg) lub 1200 mg/dzień (chorzy z mc. \geq 75 kg)</p> <p>Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpienie przełomu wirusologicznego (przed lub po zmianie protokołu): zwiększenie stężenia RNA HCV o > 1 log w porównaniu do <i>nadiru</i> w trakcie leczenia lub RNA HCV 		
Interwencja			

Muir 2011

Kryteria włączenia	<p>> 100 IU/ml w przypadku niewykrywalnego stężenia w poprzednich pomiarach;</p> <ul style="list-style-type: none"> – przed zmianą protokołu: stężenie RNA HCV > 25 IU/ml w 4. tygodniu lub zmniejszenie wirerii o < 2 log w 12. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej – po zmianie protokołu: stężenie RNA HCV > 100 IU/ml w 4. tygodniu (stężenie w zakresie 25-100 IU/ml było wskazaniem do powtórzenia pomiaru po 4 tygodniach), lub RNA HCV > 25 IU/ml w 12. tygodniu lub < 25 IU/ml ale powyżej progu wykrywalności <p>Dodatkowe leczenie: zabronione: czynniki wzrostu (w tym stymulujące erytropoezę)</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z HCV-1 uczestniczący w grupach kontrolnych w jednym z 3 badań RCT (<i>PROVE1, 2 lub 3</i>) • liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 9 \times 10^4/\text{mm}^3$ • niepowodzenie wcześniejszej terapii, w tym brak lub częściowa odpowiedź, nawrót wirerii lub przełom wirusologiczny • prawidłowe stężenie hemoglobiny 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • koinfekcja HBV lub HIV • niewyrównana choroba wątroby 				
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (zakres) [lata]	Średnie BMI (zakres) [kg/m^2]	Chorzy ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml, n (%)
Populacja ogółem	117	81 (69%)	50 (19-63)	28 (18-57)	97 (83%)
<i>Odpowiedź na wcześniejsze leczenie</i>					
Brak odpowiedzi	51	37 (73%)	bd. (19-63)	bd. (21-57)	50 (98%)
Częściowa odpowiedź	29	22 (76%)	51 (27-62)	28 (20-37)	25 (86%)
Nawrót wirerii	29	18 (62%)	50 (31-60)	26 (19-39)	19 (66%)
Przełom wirusologiczny	8	4 (50%)	50 (46-55)	25 (18-28)	3 (38%)
Przebieg chorych	Włączenie	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Ukończenie pełnego okresu leczenia (24 lub 48 tyg.)	
	117	117 (100%)	117 (100%)	79 (68%)	
Skuteczność kliniczna	<p>Populacja ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR24: 69/117 (59%) • RVR: 80 (68%) <p>Analiza SVR24 w podgrupach chorych</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Brak lub minimalne włóknienie:</i> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 18/29 (62%) <ul style="list-style-type: none"> ○ brak odpowiedzi: 1/11 (9%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ schemat leczenia T12PR24: 1/5 (20%) ▪ schemat leczenia T12PR48: 0/6 (0%) ○ częściowa odpowiedź: 7/8 (88%) ○ przełom wirusologiczny: 2/2 (100%) ○ nawrót wirerii: 8/8 (100%) ➤ <i>Włóknienie wrotne, przęsłowe lub marskość wątroby</i> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 51/88 (58%) <ul style="list-style-type: none"> ○ brak odpowiedzi: 18/40 (45%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ schemat leczenia T12PR24: 3/19 (16%) ▪ schemat leczenia T12PR48: 15/21 (71%) ○ częściowa odpowiedź: 9/21 (43%) ○ przełom wirusologiczny (bez chorych z marskością): 4/6 (67%) ○ nawrót wirerii: 20/21 (95%) 				
Bezpieczeństwo	<p>Populacja ogółem (N = 117)</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia z powodu AEs (u ≥ 2 chorych): 10 (9%) <ul style="list-style-type: none"> ○ przerwanie stosowania telaprewiru: 8 (7%) 				

Muir 2011

Uwagi

- większość odnotowanych AEs miała łagodne lub umiarkowane nasilenie
 - **najczęstsze AEs** (u > 30% chorych): zmęczenie (44%), świąd (38%), wysypka (32%), ból głowy (32%)
 - **ciężkie (severe) AEs**: 20 (17%)
 - w trakcie leczenia obserwowano typowe dla peg-IFN i rybawiryny zaburzenia wartości parametrów laboratoryjnych
- Chorzy otrzymujący leczenie według schematu T12PR24 (N = 81):**
- **przerwanie leczenia z powodu AEs**: 5 (6%)
 - **najczęstsze AEs**: świąd (42%), zmęczenie (37%), wysypka (28%), ból głowy (28%)
 - **ciężkie (severe) AEs**: 12 (15%)
- Chorzy otrzymujący leczenie według schematu T12PR48 (N = 34):**
- **przerwanie leczenia z powodu AEs**: 3 (9%)
 - **najczęstsze AEs**: zmęczenie (62%), ból głowy (41%), wysypka (38%), nudności (32%)
 - **ciężkie (severe) AEs**: 7 (21%)
- do badania włączano chorych z grup kontrolnych z 3 badań RCT: *PROVE2* i *PROVE3* opisanych w raporcie i *PROVE1* wykluczonego ze względu na brak wyników dotyczących chorych obecnie nierefundowanych
 - okres pomiędzy zakończeniem terapii standardowej w ramach badań RCT a rozpoczęciem leczenia z udziałem telaprewiru wynosił od 1 do 17 miesięcy, średnio 7 miesięcy; nie sprecyzowano wymaganego okresu wypłukiwania (ang. *wash-out*)
 - główny punkt końcowy – ocena odsetka chorych ze stężeniem RNA HCV niewykrywalnym w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia (SVR24)
 - ocena efektywności klinicznej – chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków
 - spośród 51 chorych z nawrotem wiremii 18 (35%) chorych ukończyło schemat leczenia T12PR24, a 27 (53%) schemat T12PR48; pozostałych 6 chorych z nawrotem ukończyło terapię według schematu T12PR24, ale nie wyraziło zgody na wydłużenie terapii standardowej o kolejne 24 tygodnie lub przerwało leczenie przed 48. tygodniem
 - 2 (2%) spośród 117 chorych przerwało leczenie przed 12. tygodniem i nie zostało uwzględnionych w żadnej z grup leczenia (ze schematem T12PR24 lub T12PR48)

3.7. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[Redacted]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis badań RCT w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (opis metodyki, populacji, interwencji, skuteczności i bezpieczeństwa), charakterystyka badań RCT, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[Redacted]	opis badań RCT w populacji wcześniej nieleczonej (opis metodyki, populacji, interwencji, skuteczności i bezpieczeństwa), charakterystyka badań RCT, dyskusja, ograniczenia, wnioski
[Redacted]	przegląd systematyczny, wyszukiwanie doniesień konferencyjnych
[Redacted]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań wtórnych, opis badań bez randomizacji (opis metodyki, populacji, interwencji, skuteczności i bezpieczeństwa), charakterystyka badań bez randomizacji
[Redacted]	opis badań wtórnych, opis badań w toku, dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA
[Redacted]	bieżące konsultacje medyczne
[Redacted]	bieżące konsultacje statystyczne

3.8. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. .	16
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	17
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.....	18
Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej telaprewiru.	24
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej telaprewiru w porównaniu do placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.	42
Tabela 6. Porównanie schematu leczenia stosowanego w badaniu ADVANCE z postępowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego Incivo u chorych wcześniej nieleczonych.....	46
Tabela 7. Wynik oceny jakości uwzględnionych badań według skali Jadad.....	47
Tabela 8. Opis utraty chorych w badaniu ADVANCE.	47
Tabela 9. Opis utraty chorych w badaniu PROVE2.....	48
Tabela 10. Kryteria wcześniejszego przerwania leczenia (z ang. stopping rules) w badaniach ADVANCE i PROVE2.....	48
Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.	49
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania telaprewir vs placebo; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.	51
Tabela 13. Opis interwencji w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania telaprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.	53
Tabela 14. Odsetek chorych z SVR; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.	55
Tabela 15. Częstość odpowiedzi na leczenie chorych zakażonych HCV-1 z genotypem TT vs CT.....	58
Tabela 16. Częstość odpowiedzi na leczenie chorych zakażonych HCV-1 z genotypem CC vs CT.	59
Tabela 17. Odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem HCV RNA w danym punkcie czasowym; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.	60
Tabela 18. Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.....	63
Tabela 19. Odsetek chorych z nawrotem wiremii; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCED oraz PROVE2.	64
Tabela 20. Odsetek chorych z nawrotem wiremii; podgrupa chorych którzy ukończyli leczenie; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie ADVANCE.	65

Tabela 21. Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie ADVANCE.	66
Tabela 22. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.....	68
Tabela 23. Liczba i odsetek chorych z poważną niedokrwistością; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.....	68
Tabela 24. Liczba i odsetek chorych z poważną wysypką; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	69
Tabela 25. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi poważnymi działaniami niepożądanymi; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.....	69
Tabela 26. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.	70
Tabela 27. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwczesne zakończenie leczenie z powodu działań niepożądanych; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE oraz PROVE2.....	71
Tabela 28. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poszczególnych działań niepożądanych – liczba i odsetek chorych; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.	71
Tabela 29. Przedwczesne zakończenie przyjmowania telaprewiru/placebo z powodu działań niepożądanych – liczba i odsetek chorych; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.....	72
Tabela 30. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.	73
Tabela 31. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia ogólnoustrojowe i w miejscu podania – ogółem i ciężkie; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.....	73
Tabela 32. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.....	74
Tabela 33. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły choroby grypopodobne; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE oraz PROVE2.	74
Tabela 34. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.....	75
Tabela 35. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła astenia – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.....	76
Tabela 36. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła drażliwość; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.....	76
Tabela 37. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły dreszcze; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE.....	77

Tabela 38. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.....	77
Tabela 39. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia skórne i tkanki podskórnej; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.....	78
Tabela 40. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił świąd – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.....	78
Tabela 41. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka – ogółem i ciężka; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.....	79
Tabela 42. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła suchość skóry; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.....	80
Tabela 43. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła utrata włosów; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.....	80
Tabela 44. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.	81
Tabela 45. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły nudności – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.....	81
Tabela 46. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.....	82
Tabela 47. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wymioty; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.....	83
Tabela 48. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły żylaki odbytu; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE.....	83
Tabela 49. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił dyskomfort w okolicy odbytu; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.....	83
Tabela 50. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia układu nerwowego – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.	84
Tabela 51. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.....	84
Tabela 52. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.....	85
Tabela 53. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu krwionośnego lub limfatycznego; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2. .	85
Tabela 54. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.....	86
Tabela 55. Liczba i odsetek chorych, u których konieczne było przetoczenie krwi; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.....	87
Tabela 56. Liczba i odsetek chorych z neutropenią; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	88

Tabela 57. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami psychiatrycznymi – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.	88
Tabela 58. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła bezsenność – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.	89
Tabela 59. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła depresja; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.	89
Tabela 60. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił niepokój; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	90
Tabela 61. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.	90
Tabela 62. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił kaszel; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.	91
Tabela 63. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły duszności – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.	92
Tabela 64. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.	92
Tabela 65. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból mięśni; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.	93
Tabela 66. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.	93
Tabela 67. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból pleców; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	94
Tabela 68. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami metabolicznymi i żywieniowymi; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.	94
Tabela 69. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmniejszone łaknienie; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.	95
Tabela 70. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	95
Tabela 71. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły choroby oczu; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	96
Tabela 72. Liczba i odsetek chorych, u których potrzebne były badania lekarskie; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	96
Tabela 73. Liczba i odsetek zgonów; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	97
Tabela 74. Porównanie schematów leczenia stosowanych w analizowanych badaniach, z postępowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego Incivo.	99

Tabela 75. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności porównania telaprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania PROVE3 i REALIZE.....	101
Tabela 76. Wynik oceny jakości badań PROVE3 i REALIZE według skali Jadad.	104
Tabela 77. Opis utraty chorych w badaniu PROVE3.....	105
Tabela 78. Opis utraty chorych w badaniu REALIZE.....	105
Tabela 79. Kryteria wcześniejszego przerwania leczenia (z ang. stopping rules) w badaniach PROVE3 i REALIZE.....	106
Tabela 80. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania telaprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania PROVE3 i REALIZE.....	107
Tabela 81. Zestawienie definicji przyczyn niepowodzenia leczenia w badaniach uwzględnionych w ocenie telaprewiru.....	108
Tabela 82. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania telaprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania PROVE3 i REALIZE.....	110
Tabela 83. Opis interwencji w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania telaprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania PROVE3 i REALIZE.....	112
Tabela 84. Odsetek chorych z SVR24; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania PROVE3 i REALIZE.....	115
Tabela 85. Odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w poszczególnych punktach czasowych badania; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3, REALIZE.....	119
Tabela 86. Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie PROVE3.....	122
Tabela 87. Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym w poszczególnych tygodniach badania w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyniku wcześniejszego leczenia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie PROVE3.....	123
Tabela 88. Odsetek chorych z nawrotem choroby; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3, REALIZE.....	124
Tabela 89. Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.....	126
Tabela 90. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie bez względu na przyczynę; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.....	129
Tabela 91. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu wystąpienia reguł przerwania leczenia (poza przełomem wirusologicznym); telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie PROVE3.....	130

Tabela 92. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu wystąpienia przełomu wirusologicznego; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie PROVE3.	130
Tabela 93. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie PROVE3.	131
Tabela 94. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.	132
Tabela 95. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie z innych powodów lub w wyniku utraty chorych z obserwacji; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie PROVE3.	133
Tabela 96. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.	133
Tabela 97. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.	134
Tabela 98. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie PROVE3.	134
Tabela 99. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	135
Tabela 100. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła choroba grypopodobna; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	135
Tabela 101. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	136
Tabela 102. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła astenia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.	136
Tabela 103. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła drażliwość; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	137
Tabela 104. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły dreszcze; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	137
Tabela 105. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił świąd – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	138
Tabela 106. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił rumień; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.	138
Tabela 107. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka – ogółem i 3. stopnia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	139
Tabela 108. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła suchość skóry; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.	140
Tabela 109. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło łysienie; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	140
Tabela 110. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły nudności; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	141

Tabela 111. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	141
Tabela 112. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wymioty; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.	142
Tabela 113. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły żylaki odbytu; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	142
Tabela 114. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból brzucha; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.	143
Tabela 115. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	143
Tabela 116. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	144
Tabela 117. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia smaku; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.	144
Tabela 118. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	145
Tabela 119. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła neutropenia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.	145
Tabela 120. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła leukopenia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.	146
Tabela 121. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła bezsenność; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	146
Tabela 122. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła depresja; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	147
Tabela 123. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił kaszel; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	147
Tabela 124. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła duszność; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.	148
Tabela 125. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból mięśni; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	148
Tabela 126. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badania PROVE3 i REALIZE.	149
Tabela 127. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił jadłowstręt; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.	149
Tabela 128. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.	150
Tabela 129. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły choroby oczu; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; badanie REALIZE.	150

Tabela 130. Porównanie schematów leczenia stosowanych w badaniach Backus 2014 i Muir 2011 z postępowaniem zalecanym w ChPL Incivo 2014.....	152
Tabela 131. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności klinicznej telaprewiru.	154
Tabela 132. Przepływ chorych w badaniach Backus 2014 i Muir 2011.....	154
Tabela 133. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań Backus 2014 i Muir 2011.	156
Tabela 134. Wyjściowe charakterystyki chorych w badaniach Backus 2014 i Muir 2011.	157
Tabela 135. Wyjściowe charakterystyki chorych w podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie w badaniu Muir 2011.	159
Tabela 136. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach Backus 2014 i Muir 2011.	161
Tabela 137. Liczba i odsetek chorych z SVR12; telaprewir + terapia standardowa; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Backus 2014.....	163
Tabela 138. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wirusologiczne kryteria przerwania leczenia; telaprewir + terapia standardowa; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Backus 2014.	164
Tabela 139. Liczba i odsetek chorych z SVR; telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia (główna analiza); badania Backus 2014 i Muir 2011.	166
Tabela 140. Liczba i odsetek chorych z SVR; telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia; badania Backus 2014 i Muir 2011.....	168
Tabela 141. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wirusologiczne kryteria przerwania leczenia (główna analiza); telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia; badanie Backus 2014.....	169
Tabela 142. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wirusologiczne kryteria przerwania leczenia; telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia; badania Backus 2014 i Muir 2011.	170
Tabela 143. Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej w badaniu Muir 2011; telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia.	171
Tabela 144. Ocena hematologicznych działań niepożądanych w badaniu Backus 2014; chorzy nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii.	173
Tabela 145. Liczba i odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych; telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia; badanie Muir 2011.....	175
Tabela 146. Liczba i odsetek chorych z ciężkimi (severe) działaniami niepożądanymi; telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia; badanie Muir 2011.	176
Tabela 147. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia; badanie Muir 2011.	176
Tabela 148. Częstość działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Incivo®.	179

Tabela 149. Wybrane nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (DAIDSa stopnia ≥ 2 .) stanowiące pogorszenie w stosunku do wartości początkowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Incivo®.	181
Tabela 150. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie clinicaltrials.gov, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania telaprewiru.	185
Tabela 151. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48, populacja chorych wcześniej nieleczonych, badania ADVANCE oraz PROVE2.	197
Tabela 152. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48, populacja chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie, badania PROVE3 oraz REALIZE.....	198
Tabela 153. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	213
Tabela 154. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	213
Tabela 155. Ocena punktowa martwicy według skali METAVIR (Guido 2011).	214
Tabela 156. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuera (Guido 2011).....	215
Tabela 157. Kryteria histopatologiczne oceny wg Ishaka (Guido 2011).....	215
Tabela 158. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	229
Tabela 159. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	230
Tabela 160. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	231
Tabela 161. Charakterystyka (critical appraisal) badania ADVANCE.....	232
Tabela 162. Charakterystyka (critical appraisal) badania PROVE2.....	234
Tabela 163. Charakterystyka (critical appraisal) badania PROVE3.....	237
Tabela 164. Charakterystyka (critical appraisal) badania REALIZE.....	239
Tabela 165. Charakterystyka (critical appraisal) badania Backus 2014.	241
Tabela 166. Charakterystyka (critical appraisal) badania Muir 2011.....	243

3.9. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	40
Wykres 2. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach badania ADVANCE.....	44
Wykres 3. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w badaniach PROVE3 i REALIZE.....	103
Wykres 4. Algorytm oceny histologicznej aktywności WZW C METAVIR (Guido 2011).....	214