

Olysio[®] (symeprewir)

w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

Analiza kliniczna

Wersja 1.1

Kraków 2015

Wykonawca:

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

Autorzy:

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1. – ostatnia aktualizacja dnia 10 marca 2015 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	8
Streszczenie	11
1. Analiza kliniczna	28
1.1. Cel opracowania	29
1.2. Metodyka	29
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	29
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa	35
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	35
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	35
1.2.5. Analiza statystyczna.....	36
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	40
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	43
1.5. Symeprewir + PR vs telaprewir + PR (genotyp 1 HCV, populacja po niepowodzeniu leczenia)	46
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań.....	46
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji	50
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	55
1.5.4. Skuteczność kliniczna	61
1.5.5. Bezpieczeństwo	89
1.6. Symeprewir + PR vs PR (genotyp 1 HCV, populacja wcześniej nieleczona)	105
1.6.1. Opis metodyki włączonych badań.....	105
1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji	111
1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	115
1.6.4. Skuteczność kliniczna	118
1.6.5. Bezpieczeństwo	144
1.7. Symeprewir + PR vs PR (genotyp 1 HCV, populacja po niepowodzeniu leczenia)	166
1.7.1. Opis metodyki włączonych badań.....	166
1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji	172
1.7.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	175
1.7.4. Skuteczność kliniczna	177

1.7.5.	Bezpieczeństwo	187
1.8.	Symeprewir + PR (genotyp 4 HCV, populacja wcześniej nieleczona i po niepowodzeniu leczenia).....	195
1.8.1.	Opis metodyki włączonego badania.....	195
1.8.2.	Charakterystyka włączonej populacji	199
1.8.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 202	
1.8.4.	Skuteczność kliniczna	211
1.8.5.	Bezpieczeństwo	221
1.9.	Symeprewir + PR (zakażenie HCV1 + HIV-1, populacja wcześniej nieleczona i po niepowodzeniu leczenia).....	229
1.9.1.	Opis metodyki włączonych badań.....	229
1.9.2.	Charakterystyka włączonej populacji	232
1.9.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 237	
1.9.4.	Skuteczność kliniczna	238
1.9.5.	Bezpieczeństwo	243
1.10.	Telaprewir + PR vs PR (genotyp 1 HCV, populacja wcześniej nieleczona).....	246
1.10.1.	Opis metodyki włączonych badań.....	246
1.10.2.	Charakterystyka włączonej populacji	260
1.10.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 267	
1.10.4.	Skuteczność kliniczna	272
1.10.5.	Bezpieczeństwo	280
1.11.	Telaprewir + PR vs PR (genotyp 1 HCV, populacja po niepowodzeniu leczenia)	335
1.11.1.	Opis metodyki włączonych badań.....	335
1.11.2.	Charakterystyka włączonej populacji	341
1.11.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 346	
1.11.4.	Skuteczność kliniczna	350
1.11.5.	Bezpieczeństwo	356
1.12.	Boceprewir + PR vs PR (genotyp 1 HCV, populacja wcześniej nieleczona)	379
1.12.1.	Opis metodyki włączonych badań.....	379
1.12.2.	Charakterystyka włączonej populacji	386

3.8.8.	Boceprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja wcześniej nieleczona).....	760
3.8.9.	Boceprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja po niepowodzeniu leczenia)	765
3.8.10.	peg-IFN α -2a + RBV (zakażenie HCV-4, populacja wcześniej nieleczona)	770
3.9.	Wkład autorów w opracowanie raportu	781
3.10.	Spis tabel	782
3.11.	Spis rysunków	807
3.12.	Spis wykresów	807

Wykaz skrótów

ABI	bezwzględne zwiększenie korzyści (z ang. <i>Absolute Benefit Increase</i>)
AEs	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AFP	α-fetoproteina
ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
ANC	całkowita liczba neutrofilów (z ang. <i>Absolute Neutrofil Count</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARR	bezwzględna redukcja ryzyka (z ang. <i>Absolute Risk Reduction</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
AUC	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
B; BOC	boceprewir
bd.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body-Mass Index</i>)
CES-D	kwestionariusz służący do oceny nasilenia i częstości objawów depresyjnych (z ang. <i>Center for Epidemiologic Studies Depression</i>)
cEVR	całkowita wczesna odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>Complete Early Virologic Response</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CrI	przedział wiarygodności (z ang. <i>Credible Interval</i>)
DGN	dolna granica normy
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</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 (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EOT	odpowiedź na końcu leczenia (z ang. <i>End Of-Treatment Response</i>)
EQ-5D	kwestionariusz służący do oceny ogólnego stanu zdrowia (z ang. <i>EuroQol 5-dimension</i>)
eRVR	poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>Extended Rapid Virologic Response</i>)
FDA	A amerykańska agencja ds. żywności i leków (z ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FSS	kwestionariusz służący do oceny nasilenia zmęczenia (z ang. <i>Fatigue Severity Scale</i>)
G-CSF	czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony Stimulating Agent</i>)
GGN	górną granicę normy
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAV	wirus zapalenia wątroby typu A (z ang. <i>Hepatitis A Virus</i>)
Hb	hemoglobina
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>Hepatic Cell Carcinoma</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)

IFN	interferon
INR	międzynarodowy współczynnik standaryzowany (z ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IQR	rozstęp ćwiartkowy (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-To-Treat</i>)
IVRS	interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice-Response System</i>)
IWRS	internetowy system głosowy (z ang. <i>Interactive Web-Response System</i>)
MAIC	<i>Matching-adjusted indirect comparison analysis</i>
mc.	masa ciała
MCMC	metoda łańcuchów Markova Monte Carlo
mITT	zmodyfikowana analiza ITT (z ang. <i>Modified Intention-To-Treat</i>)
MTC	metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i>)
NICE	<i>National Institute of Clinical Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i>)
NS	nieistotne statystycznie
OIOM	Oddział Intensywnej Opieki Medycznej
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	punkt procentowy
P2a; peg-IFN α-2a	pegylowany interferon alfa 2a
P2b; peg-IFN α-2b	pegylowany interferon alfa 2b
PBO	placebo
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLT	płytki krwi (z ang. <i>Platelet</i>)
PP	analiza zgodna z protokołem badania (z ang. <i>Per-Protocol</i>)
PR	pegylowany interferon alfa 2a lub 2b + rybawiryna
R; RBV	rybawiryna
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
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>)
S; SMV	symeprewir
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)
Skindex 16	kwestionariusz służący do oceny nasilenia wysypki i świądu oraz ich wpływu na jakość życia
SVR	trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>Sustained Virologic Response</i>)

T; TPV	telaprewir
TSH	hormon tyreotropowy (z ang. <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
VAS	wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
w.p.	wartość początkowa
WBC	białe ciała krwi (z ang. <i>White Blood Cells</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organisation</i>)
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
WPAI	kwestionariusz oceniający produktywność w pracy i upośledzenie codziennej aktywności (z ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment</i>)
WZW B	wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa symeprewiru (Olysio®) w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, u dorosłych pacjentów, wcześniej nieleczonych [redacted] lub chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wersja 2.1, Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0.

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny symeprewiru w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

W przypadku symeprewiru do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Uwzględniono także materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny prezentujące dane z przygotowywanych do publikacji badań dla symeprewiru oraz materiały umożliwiające skorygowane porównanie pośrednie w przypadku genotypu 4 HCV (ze względu na brak badań z randomizacją). Celem poszerzenia analizy

efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano również prospektywne badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej) odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących symeprewir z telaprewirem i boceprewirem wśród chorych zakażonych genotypem 1 HCV wcześniej nieleczonych (dostępne tylko wyniki badania porównującego symeprewir z telaprewirem w populacji z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie) zaplanowano wykonanie porównania pośredniego pomiędzy tymi lekami. Celem stworzenia sieci porównań włączano badania RCT porównujące telaprewir lub boceprewir (podawane z peg-IFN α i RBV) ze standardową terapią peg-IFN α i RBV.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.

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 bez grup kontrolnych oraz opisy rejestrów chorych i analiz *postmarketingowych*. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Nie odnaleziono opracowań wtórnych, które w pełni odpowiadałyby kryteriom włączenia (przeглядów systematycznych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo symeprewiru podawanego z peg-IFN α i rybawiryną w populacji

chorych przewlekłym WZW typu C), zidentyfikowano jedynie przegląd skupiający się na ocenie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków zatwierdzonych przez FDA w leczeniu zakażenia HCV: *de Kanter 2014* oraz opracowanie *Shah 2013*, opisujące stosowanie różnych leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu w terapii zakażenia HCV. W przeglądach tych nie opisywano żadnych dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia, a nie zostałyby uwzględnione w niniejszym raporcie.

Symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); genotyp 1 HCV, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Odnaleziono jedno badanie z randomizacją bezpośrednio porównujące dwa inhibitory proteaz wirusowych – próbę *ATTAIN (Reddy 2015)*, które zostało opublikowane po dacie złożenia wniosku (w momencie powstawania raportu korzystano z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny). W niniejszym raporcie uwzględniono zarówno publikację jak i materiały nieopublikowane, traktując jednak wyniki jak dane pochodzące z jednego źródła. Badanie *ATTAIN* było wielośrodową próbą kliniczną III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem prowadzoną w populacji dorosłych z przewlekłym zakażeniem HCV genotyp 1, którzy nie uzyskali odpowiedzi (brak odpowiedzi lub odpowiedź częściowa, ang. *null or partial response*) na standardową terapię dwulekową. W badaniu porównywano efektywność symeprewiru z telaprewirem (oba podawane w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną). Badanie charakteryzowało się bardzo dobrą jakością, ocenione zostało na maksymalne 5 punktów w skali Jadad. Do badania włączono 771 chorych, 379 do grupy symeprewiru (S12PR48) i 384 do grupy telaprewiru (T12PR48).

Skuteczność kliniczna

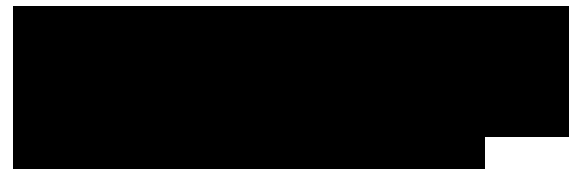
Wyniki analizy skuteczności przedstawiono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków (mITT). Podano również wynik porównania dwóch terapii w populacji zgodnej ze wskazaniem ChPL, czyli dla symeprewiru w podgrupie chorych z HCV o genotypie 1a/inny i brakiem mutacji Q80K + chorzy z HCV o genotypie 1b, a dla telaprewiru – chorych z populacji ogólnej (mITT).

SVR12 stwierdzono u podobnego odsetka chorych w obu grupach (53,6% vs 54,7%), $RB = 0,98$ (95% CI: 0,86; 1,12) i potwierdzono nie mniejszą skuteczność symeprewiru w porównaniu do telaprewiru. Uwzględniając pacjentów bez mutacji Q80K nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami symeprewiru i telaprewiru w częstości uzyskiwania SVR12, 56,3% vs 54,7%, $RB = 1,03$ (95% CI: 0,90; 1,17).



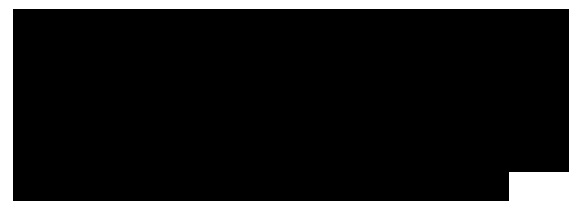
Analiza w dalszych podgrupach nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą symeprewiru, a telaprewiru w prawdopodobieństwie uzyskania SVR12.

SVR24. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami symeprewiru i telaprewiru w prawdopodobieństwie uzyskania SVR24: 53,7% i 58,1%, $RB = 0,92$ (95% CI: 0,75; 1,13). Również w podgrupie zgodnej ze wskazaniem ChPL nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości uzyskiwania SVR24, odpowiednio 57,9% vs 58,1%, $RB = 1,00$ (95% CI: 0,82; 1,21).



W pozostałych podgrupach, w których wykonano analizy odsetki chorych uzyskujących SVR24 nie różniły się pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Przełom wirusologiczny odnotowano u 22,4% chorych z grupy symeprewiru i 19,5% pacjentów z grupy telaprewiru, $RR = 1,15$ (95% CI: 0,87; 1,51). Nie wykazano istotnych różnic między grupami. U żadnego pacjenta z przełomem wirusologicznym nie uzyskano SVR12. W populacji zgodnej ze wskazaniem ChPL nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia przełomu wirusologicznego, 22,4% vs 19,5%, $RR = 1,15$ (95% CI: 0,86; 1,52).

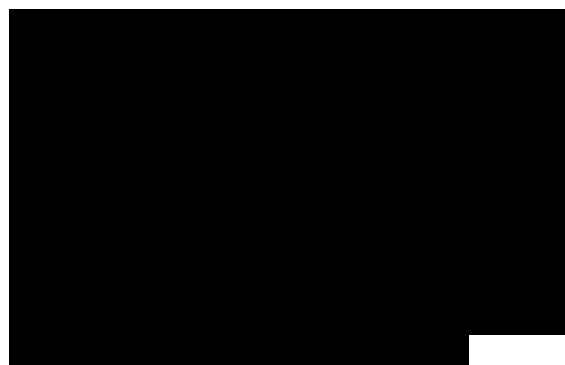


Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk dla większości podgrup nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia tego punktu końcowego.

Nawrót wirerii wystąpił u 17,5% chorych w grupie symeprewiru i 16,8% z grupy telaprewiru, RR = 1,04 (95% CI: 0,71; 1,53); brak znamiennej różnicy między grupami. W populacji zgodnej ze wskazaniem ChPL częstość występowania nawrotu wirerii również nie różniła się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami, 16,6% vs 16,8%, RR = 0,99 (95% CI: 0,66; 1,47).



Analiza w podgrupach również nie wykazała żadnych istotnych różnic między grupami symeprewiru i telaprewiru.



Jakość życia. W badaniu *ATTAIN* jakość życia oceniano za pomocą 5 kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów na początku badania, w jego trakcie oraz na końcu okresu obserwacji, celem oceny zmian w nasileniu zmęczenia (kwestionariusz FSS), objawów depresyjnych (kwestionariusz CES-D), zmniejszenia produktywności, upośledzenia codziennej czynności i zwiększenia absencji w pracy (kwestionariusz WPAI: Hepatitis C), jakości życia (kwestionariusz EQ-5D), nasilenia wysypki i świądu oraz ich wpływu na jakość życia (kwestionariusz Skindex 16).

We wszystkich kwestionariuszach w obu grupach interwencji zaobserwowano pogorszenie wyników oceny jakości życia w czasie pierwszych 12 tygodni terapii 3-lekowej (SMV/TPV + peg-IFN α -2a i RBV), następnie w czasie podawania terapii dwulekowej (peg-IFN α -2a i RBV) wyniki pozostały bez zmian i około 12 tygodni po zakończeniu terapii (60. tydzień) powróciły do wartości zbliżonych do tych z początku badania.

Różnice istotne klinicznie pomiędzy grupami interwencji w punktach końcowych ocenianych przez pacjentów odnotowano w czasie pierwszych 12 tygodni terapii (terapia trójlekowa). Ogółem w grupie symeprewiru w porównaniu do telaprewiru odnotowano mniejsze pogorszenie jakości życia w pierwszych 12 tygodniach terapii w ocenie wg kwestionariuszy FSS, CES-D, Skindex 16 i EQ-5D.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w czasie trwania klinicznie istotnego pogorszenia. Spośród chorych uzyskujących SVR12 istotnie lepszy wynik skali EQ-5D VAS odnotowano u chorych z grupy symeprewiru niż telaprewiru.

Bezpieczeństwo

Ogółem w trakcie całego okresu terapii działania niepożądane odnotowano u 94,7% pacjentów z grupy symeprewiru i 98,4% chorych z grupy telaprewiru. Ryzyko wystąpienia AEs było istotnie mniejsze w grupie symeprewiru niż telaprewiru, RR = 0,96 (95% CI: 0,93; 0,99), NNT = 27 (95% CI: 16; 82). W grupie symeprewiru najczęściej raportowanymi AEs były: świąd (37,5%) i zmęczenie (34,8%); a w grupie telaprewiru: świąd (46,6%), niedokrwistość (41,1%), zmęczenie (40,4%), zakażenia i zarażenia (32,3%) oraz ból głowy (31,5%).

Profil bezpieczeństwa symeprewiru był bardziej korzystny niż telaprewiru; u chorych leczonych terapią trójlekową w schemacie z symeprewirem raportowano istotnie mniej działań niepożądanych, w tym również poważnych (*serious*) AEs (5,8% vs 14,1%, RR = 0,41 [95% CI: 0,26; 0,66], NNT = 13 [95% CI: 8; 25]) oraz działań niepożądanych prawdopodobnie związanych ze stosowaniem symeprewiru/telaprewiru (69,7% vs 85,9%, RR = 0,81 [95% CI: 0,75; 0,87], NNT = 7 [95% CI: 5; 10]). Prawie wszystkie działania niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem (ang. *at Least Possibly Related to Simeprevir/Telaprevir*) występowały z mniejszą częstością w grupie symeprewiru w porównaniu do grupy telaprewiru.

Autorzy badania *ATTAIN* wyróżnili AEs o istotnym znaczeniu klinicznym, takie jak wysypka, świąd, reakcje nadwrażliwości na światło, neutropenia, niedokrwistość, duszności. Działania te występowały istotnie statystycznie rzadziej u chorych z grupy symeprewiru w porównaniu do grupy telaprewiru (z wyjątkiem neutropenii i duszności, których częstość nie różniła się znamiennej między grupami); wysypka: 25,1% vs 34,6%, RR = 0,72 (95% CI: 0,58; 0,90), NNT = 11 (95% CI: 7; 33), świąd: 38,8% vs 47,9%, RR = 0,81 (95% CI: 0,69; 0,95), NNT = 11 (95% CI: 7; 48), niedokrwistość:

26,1% vs 42,2%, RR = 0,62 (95% CI: 0,50; 0,76), NNT = 7 (95% CI: 5; 11). Natomiast reakcje nadwrażliwości na światło występowały rzadko (2,6% vs 0,8%), ale były znamienne częstsze w grupie symeprewiru niż telaprewiru, RR = 3,38 (95% CI: 1,01; 11,32), NNH = 54 (95% CI: 25; 4425).

W trakcie badania *ATTAIN* odnotowano 3 zgony spowodowane AEs, wszystkie w grupie telaprewiru (tylko jeden przypadek uznano za prawdopodobnie związany z leczeniem).

Większość odnotowanych działań niepożądanych miała nasilenie 1. lub 2. stopnia, a AEs 3. lub 4. stopnia stwierdzono u 34% chorych. Najczęstszymi były zaburzenia krwi i układu limfatycznego, które wystąpiły u podobnego odsetka chorych w grupach symeprewiru i telaprewiru (17,4% i 20,1%). Spośród AEs 3-4. stopnia istotne statystycznie różnice między grupami odnotowano w częstości występowania niedokrwistości i zmęczenia, które raportowano u istotnie mniejszego odsetka chorych z grupy symeprewiru, niedokrwistość: 1,6% vs 7,0%, RR = 0,23 (95% CI: 0,10; 0,52), NNT = 19 (95% CI: 12; 37), zmęczenie: 0,3% vs 3,1%, RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,50), NNT = 35 (95% CI: 20; 81).

Symeprewir PR vs PR, genotyp 1 HCV, pacjenci wcześniej nieleczeni

Włączono 3 prospektywne badania kliniczne z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, oceniające efektywność kliniczną symeprewiru dodanego do dwulekowej terapii w porównaniu z samą terapią dwulekową u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1, którzy nie byli wcześniej leczeni: *PILLAR* (Fried 2013), *QUEST-1* (Jacobson 2014) i *QUEST-2* (Manns 2014).

W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa uwzględniano chorych, którzy rozpoczęli leczenie (otrzymali ≥ 1 dawkę przypisaną interwencji). Autorzy prób przeprowadzili analizę w populacji ogółem, jak i w subpopulacjach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk (w niniejszym raporcie wyróżniono dodatkowo podgrupę pacjentów z HCV-1 [1a lub 1b], bez polimorfizmu NS3 Q80K, którą uwzględniono w porównaniu pośrednim symeprewiru z telaprewirem), a także analizę uwzględniającą rodzaj stosowanego peg-IFN α (2a vs 2b) dodatkowo w próbie *QUEST-2* (celem potwierdzenia braku różnic między obydwojema rodzajami peg-IFN α).

Gdy było to możliwe wykonywano metaanalizę danych z włączonych prób.

Skuteczność kliniczna

SVR12. W wyniku metaanalizy włączonych badań wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR12 w przypadku stosowania terapii z symeprewirem niż takiej samej terapii bez tego leku, RB = 1,47 (95% CI: 1,22; 1,76), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p = 0,0159.

Wnioskowanie powtórzono w obrębie chorych z HCV-1, bez polimorfizmu NS3 Q80K, w badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2*, RB = 1,70 (95% CI: 1,50; 1,93), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001. Na podstawie metaanaliz wykazano również istotne różnice, na korzyść symeprewiru, we wszystkich pozostałych analizowanych podgrupach chorych (*QUEST-1*, *QUEST-2*). Nie odnotowano istotnego wpływu rodzaju stosowanego peg-IFN α (2a vs 2b) na skuteczność symeprewiru vs placebo w częstości występowania SVR12 (*QUEST-2*).

[Redacted text block]

SVR24. Częstość występowania SVR po 24 tygodniach od zakończenia leczenia była znamienne większa u chorych otrzymujących symeprewir niż u pacjentów przyjmujących placebo (oba z peg-IFN α i rybawiryną), RB = 1,43 (95% CI: 1,14; 1,79), NNT = 4 (95% CI: 3; 9), p = 0,0019 (*PILLAR*, *QUEST-1*, *QUEST-2*).

RVR. Metaanaliza danych z badań *PILLAR*, *QUEST-1* i *QUEST-2* potwierdziła istotne różnice między grupami w częstości występowania RVR, na korzyść

symeprewiru, RB = 7,15 (95% CI: 5,25; 9,72), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$. Jedynie w obrębie pacjentów z marskością wątroby możliwa była analiza statystyczna, która wskazywała na znamienne większe prawdopodobieństwo wystąpienia RVR w przypadku stosowania symeprewiru vs placebo, RB = 2,65 (95% CI: 1,20; 6,73), NNT = 3 (95% CI: 2; 12).

Przełom wirusologiczny. Nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy terapią symeprewirem w schemacie S12Pbo12PR24/48 a terapią kontrolną Pbo24PR48 w odsetku chorych z przełomem wirusologicznym, RB = 1,50 (95% CI: 0,47; 4,80) (PILLAR).

Wystąpienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia. Ryzyko wystąpienia wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia było znamienne mniejsze w przypadku dodania symeprewiru do terapii standardowej niż podczas stosowania samej terapii standardowej, RB = 0,17 (95% CI: 0,11; 0,26), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), $p < 0,0001$ (QUEST-1, QUEST-2). Z metaanalizy wykluczono badanie PILLAR, ze względu na inną definicję rozpatrywanych kryteriów i jedynie w tej próbie różnica między grupami nie była znamienna.

Nawrót wirerii. Chorzy otrzymujący symeprewir mieli istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia nawrotu wirerii, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (oba z terapią standardową), RB = 0,48 (95% CI: 0,34; 0,68), NNT = 10 (95% CI: 6; 20), $p < 0,0001$ (PILLAR, QUEST-1, QUEST-2).

Jakość życia. W badaniach QUEST-1 i QUEST-2 odnotowano istotnie mniejsze nasilenie objawów zmęczenia według kwestionariusza FSS w grupach symeprewiru w porównaniu z grupami kontrolnymi, odpowiednio $p = 0,0008$ i $p = 0,0085$. Podobne wyniki, na korzyść symeprewiru, uzyskano w ocenie wpływu leczenia na produktywność w pracy, $p = 0,096$ w QUEST-1 i $p = 0,0082$ w QUEST-2, oraz w ocenie upośledzenia codziennej aktywności chorych z HCV wg kwestionariusza WPAI, odpowiednio $p = 0,0097$ i $p = 0,0078$. W próbie QUEST-2 w 60. tygodniu nie odnotowano istotnej różnicy między grupami w ocenie ciężkości objawów depresji wg CES-D, $p = 0,079$, podobnie jak w przypadku oceny ogólnej jakości życia wg EQ-5D.

Bezpieczeństwo

Terapia symeprewirem podawanym z peg-IFN α i rybawiryną odznaczała się podobnym profilem bezpieczeństwa, jak standardowe leczenie bez udziału tego leku (QUEST-1, QUEST-2), niezależnie

od rodzaju stosowanego peg-IFN α (2a vs 2b) (w QUEST-2).

W wyniku metaanaliz danych z włączonych badań nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia w częstości występowania działań niepożądanych, które odnotowano u większości leczonych (96-99%), oraz działań niepożądanych 3-4. stopnia raportowanych u 28% do 38% pacjentów, odpowiednio $p = 0,8176$ i $p = 0,1405$. Również odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AEs nie różnił się pomiędzy grupami (wynosił $\leq 5,2\%$), $p = 0,7034$, podobnie jak odsetek pacjentów, u których przerwano wyłącznie symeprewir lub placebo ($\leq 3,9\%$), $p = 0,7456$, i odsetek chorych przerywających peg-IFN α -2a lub rybawirynę (wyłącznie w PILLAR). Częstość występowania poważnych działań niepożądanych była niewielka, wynosiła 4-7% i nie różniła się znamienne między grupami (w QUEST-1, QUEST-2; natomiast w PILLAR nie odnotowano żadnych działań tego typu). Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy schematami terapii pod względem częstości występowania poszczególnych najczęstszych działań niepożądanych (zmęczenie, ból głowy, gorączka, objawy grypopodobne, występujące u $> 25\%$ pacjentów otrzymujących symeprewir) oraz istotnych klinicznie działań niepożądanych (takich jak wysypka, świąd, niedokrwistość, neutropenia) – zarówno w ocenie ogółem, jak i przypadków o nasileniu 3-4. stopnia, $p > 0,05$ dla wszystkich metaanaliz (PILLAR, QUEST-1, QUEST-2). Jedynie metaanaliza danych z badań QUEST-1 i QUEST-2 wskazywała na istotnie większe ryzyko wystąpienia hiperbilirubinemii ogółem oraz reakcji nadwrażliwości na światło u pacjentów leczonych symeprewirem niż u chorych otrzymujących placebo (oba z peg-IFN α , rybawiryną), dla hiperbilirubinemii: RR = 2,69 (95% CI: 1,34; 5,40), NNH = 17 (95% CI: 12; 50), $p = 0,0052$; dla reakcji nadwrażliwości na światło: RR = 4,32 (95% CI: 1,01; 18,54), NNH = 40 (95% CI: 23; 143), $p = 0,048$. Łącznie w 3 badaniach odnotowano 2 zgony w grupie symeprewiru w próbie QUEST-2 (oba uznano za niezwiązane ze stosowaniem inhibitora proteazy).

Symeprewir + PR vs PR; genotyp 1 HCV, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

Badania ASPIRE i PROMISE były próbami z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, prowadzonymi w populacji chorych z niepowodzeniem wcześniejszej terapii (peg-IFN α i rybawiryną), tj. z brakiem lub częściową odpowiedzią, albo z nawrotem wirerii w ASPIRE, oraz wyłącznie z nawrotem wirerii w PROMISE. Wyniki obu prób przedstawiono odpowiednio w publika-

cjach *Zeuzem 2014* i *Forns 2014* (oraz doniesieniu *Forns 2013*, prezentującym dodatkowe wyniki w podgrupach chorych). Ze względu na różne schematy leczenia w grupie symeprewiru, wynikające z ocenianych populacji chorych, odstąpiono od metaanalizowania danych z obu badań.

Autorzy badań ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wykonali w obrębie chorych poddanych randomizacji, którzy rozpoczęli przypisaną interwencję (symeprewir lub placebo w *PROMISE*). W przypadku oceny bezpieczeństwa w próbie *PROMISE* wyniki przedstawiono dla okresu stosowania terapii 3-lekowej (12 tygodni) i całego okresu terapii (48 tygodni, lub 24 tygodnie u chorych spełniających kryteria RGT). W niniejszym raporcie uwzględniono dane z pełnego okresu leczenia.

Skuteczność kliniczna

SVR12. W obu włączonych badaniach częstość występowania SVR12 była znamienne większa u chorych otrzymujących symeprewir i terapię dwulekową, niż u pacjentów otrzymujących terapię dwulekową, RB = 2,93 (95% CI: 1,87; 4,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 4) (*ASPIRE*), RB = 2,93 (95% CI: 1,87; 4,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 4) (*PROMISE*; bezwzględna różnica odsetków z dopasowaniem czynników stratyfikacji wyniosła 43,8 [95% CI: 34,6; 53,0]), $p < 0,001$.

W obrębie, zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego symeprewir, chorych z HCV-1a/1b z grupy symeprewiru, bez polimorfizmu NS3 Q80K, odnotowano znamienne różnice między grupami, na korzyść symeprewiru, RB = 2,96 (95% CI: 1,88; 4,84), NNT = 3 (95% CI: 2; 4) i RB = 2,16 (95% CI: 1,69; 2,83), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), odpowiednio w badaniach *ASPIRE* i *PROMISE*.

Efekt dodania symeprewiru do terapii dwulekowej w porównaniu z samą terapią dwulekową występował w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie podtypu HCV (1a/inny, 1b), genotypu IL28B (TT, CT, CC), stopnia włóknienia wątroby w skali METAVIR (1-2. i 3-4. stopień) i u chorych bez polimorfizmu NS3 Q80K. Jedynie u chorych wyjściowo z polimorfizmem NS3 Q80K różnica między grupami nie była znamienne.

SVR24. Zarówno w badaniu *ASPIRE*, jak i próbie *PROMISE*, symeprewir w porównaniu z placebo (oba dodane do peg-IFN α -2a i rybawiryny), istotnie zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24, odpowiednio RB = 2,93 (95% CI: 1,87; 4,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,001$ w *ASPIRE* i RB = 2,51 (95% CI: 1,79; 3,71), NNT = 3 (95% CI: 2;

3) w *PROMISE* (bezwzględna różnica odsetków wyniosła 47,1 [95% CI: 34,8; 59,5], $p < 0,001$).

Istotnie większa skuteczność terapii z udziałem inhibitora proteazy wobec terapii dwulekowej utrzymywała się w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, RB = 2,82 (95% CI: 1,04; 8,60), NNT = 3 (95% CI: 2; 116), jak i z częściową odpowiedzią i nawrotem wiremii, odpowiednio RB = 7,50 (95% CI: 2,30; 27,65), NNT = 2 (95% CI: 2; 4) i RB = 2,08 (95% CI: 1,27; 3,68), NNT = 3 (95% CI: 2; 8).

RVR. Odnotowano istotną różnicę między schematem leczenia z symeprewirem (S12Pbo36PR48) a schematem bez symeprewiru (PboPR48) pod względem częstości występowania RVR, na korzyść symeprewiru, RB = 41,00 (95% CI: 7,60; 233,31), NNT = 2 (95% CI: 2; 3) (*ASPIRE*), a także w porównaniu schematu RGT z udziałem tego leku vs kontrola, RB = 24,90 (95% CI: 10,00; 63,82), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,001$ (*PROMISE*).

Wnioskowanie potwierdzono we wszystkich podgrupach chorych wyróżnionych w badaniu *PROMISE* (z HCV-1a, genotypem IL28B, polimorfizmem NS3 Q80K i włóknieniem wątroby 4. stopnia w skali METAVIR), oraz w podgrupach pacjentów z brakiem lub częściową odpowiedzią, albo z nawrotem wiremii po wcześniejszym leczeniu w próbie *ASPIRE*.

Przełom wirusologiczny. W badaniach *ASPIRE* i *PROMISE* częstość występowania przełomu wirusologicznego nie różniła się istotnie statystycznie u chorych otrzymujących terapię opartą na symeprewirze w porównaniu do terapii standardowej.

Nie zaobserwowano istotnego wpływu rodzaju wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (brak, częściowa, nawrót wiremii w próbie *ASPIRE*), jaki i podtypu wirusa HCV (1a/inny, 1b w próbie *PROMISE*) na częstość występowania przełomu wirusologicznego w grupach symeprewiru i kontrolnej.

Wystąpienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia. W próbie *ASPIRE* odsetek chorych, którzy całkowicie przegrali leczenie z powodu kryteriów wirusologicznych, był istotnie mniejszy w grupie symeprewiru niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 6,9% vs 51,5%, RR = 0,15 (95% CI: 0,06; 0,33), NNT = 3 (95% CI: 2; 4). Również w badaniu *PROMISE* różnica między grupami była znamienne, na korzyść symeprewiru, odpowiednio 1,9% vs 11,4%, RR = 0,17 (95% CI: 0,07; 0,44), NNT = 11 (95% CI: 7; 23). Ponadto w badaniu tym znamienne rzadziej przerywano podawanie symeprewiru niż placebo w 4. tygodniu leczenia, odpo-

wiednio 1,9% vs 69,9%, RR = 0,03 (95% CI: 0,01; 0,06), NNT = 2 (95% CI: 2; 2).

Nawrót wirerii. Schemat leczenia z symeprewirem w porównaniu do terapii standardowej prowadził do istotnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia nawrotu wirerii, RR = 0,26 (95% CI: 0,11; 0,61), NNT = 4 (95% CI: 2; 9) w próbie *ASPIRE* i RR = 0,38 (95% CI: 0,27; 0,54), NNT = 4 (95% CI: 3; 6) w badaniu *PROMISE*.

Analiza w podgrupach badania *ASPIRE* wykazała, że efekt dodania symeprewiru do terapii dwulekowej występował u chorych z częściową odpowiedzią, RR = 0,12 (0,02; 0,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 26), oraz u pacjentów z nawrotem wirerii po wcześniejszym leczeniu, RR = 0,28 (95% CI: 0,09; 0,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 15), u chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię oszacowane ryzyko również było mniejsze w grupie z symeprewirem, ale wynik nie był statystycznie znamieny.

Bezpieczeństwo

W obu badaniach stosowanie symeprewiru było dobrze tolerowane. Terapia 3-lekowa z udziałem tego leku wiązała się głównie z działaniami niepożądanymi o nasileniu 1-2. stopnia, a profil bezpieczeństwa był zbliżony do standardowej terapii dwulekowej. Nie odnotowano żadnych nowych działań niepożądanych, które wynikałyby z dodania inhibitora proteazy do peg-IFN α -2a i rybawiryny.

W całym okresie leczenia (do 48 tygodni) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia (symeprewir vs placebo, oba dodane do peg-IFN α -2a i rybawiryny) pod względem częstości występowania działań niepożądanych ogółem (odpowiednio 97,3% vs 94,0%) w próbie *PROMISE*, a także działań niepożądanych 3-4. stopnia (27,7-36,4%) i poważnych (serious) działań niepożądanych (5,4-10,6%) w obu badaniach. Również odsetek chorych przerywających stosowanie wszystkich leków z powodu AEs nie różnił się znamiennie pomiędzy grupami (4,5% w próbie *ASPIRE* i 0,4% vs 0%, odpowiednio w grupach symeprewiru i kontrolnej w badaniu *PROMISE*). Większość obserwowanych AEs występowała u podobnego odsetka pacjentów w ocenianych grupach (w tym wszystkie AEs o istotnym znaczeniu klinicznym: wysypka, świąd, niedokrwistość, neutropenia, zaburzenia czynności wątroby i nadwrażliwość na światło – większość 1-2. stopnia). Jedynie w badaniu *PROMISE* odnotowano istotne różnice pomiędzy symeprewirem a placebo w odsetku chorych ze zmęczeniem, RR = 0,74 (95% CI: 0,57; 0,97), NNT = 9 (95% CI: 5; 82), oraz z objawami grypopodobnymi, RR = 1,48 (95% CI: 1,02;

2,18), NNH = 11 (95% CI: 6; 217). W obu badaniach odsetek zgonów nie przekraczał 1,5% (0% w grupie kontrolnej próby *ASPIRE*).

Symeprewir + PR; genotyp 4 HCV, pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia

Odnaleziono jedno badanie oceniające symeprewir w leczeniu genotypu 4 HCV – próbę *RESTORE (Moreno 2015)*, które zostało opublikowane po dacie złożenia wniosku (w momencie tworzenia raportu dostępne były materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny). W niniejszym raporcie uwzględniono zarówno publikację jak i materiały nieopublikowane, traktując jednak wyniki jak dane pochodzące z jednego źródła. Próba *RESTORE* była prospektywnym badaniem kohortowym bez grupy kontrolnej i zaślepienia, gdzie oceniono skuteczność i bezpieczeństwo symeprewiru skojarzonego z peg-IFN α -2a i rybawiryną stosowanego w populacji 107 chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-4 – zarówno wcześniej nieleczonych (33%), jak i poddanych wcześniejszej terapii peg-IFN α i rybawiryną (77%), ale nie wykazujących odpowiedzi (z brakiem [55%] lub częściową odpowiedzią [14%]) lub z nawrotem wirerii (31%). Badanie otrzymało 7 punktów w skali NICE.

Skuteczność kliniczna

W populacji ogólnej badania odnotowano, że:

- częstość uzyskiwania SVR w 12. tygodniu od zakończenia terapii wyniosła 65,4% (95% CI: 56,4%; 74,4%);
- większy niż w populacji ogólnej odsetek chorych z SVR12 stwierdzono w podgrupie chorych z IL28B CC (100%) oraz z mniejszym stopniem włóknienia wątroby, METAVIR F0-F2 (76,3%);
- mediana czasu do uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV < 25 IU/ml wyniosła 22 dni;
- SVR po 24 tygodniach od zakończenia terapii odnotowano u wszystkich chorych z SVR12 (65,4%);
- szybka i poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR i eRVR) wystąpiła u 66,3% chorych, natomiast potwierdzona wczesna odpowiedź na leczenie (cRVR) była częstsza (83,5%);
- częstość występowania przełomu wirusologicznego wyniosła 18,7%, natomiast nawrót wirerii 14,6% (nawrót wirerii obserwowano

najczęściej w okresie 4-12 tygodni od zakończenia leczenia, 7,8%);

- ogółem odsetek chorych, u których stwierdzono niepowodzenie terapii wyniósł 34,6% (w tym u 23,4% pacjentów niepowodzenie raportowano w trakcie leczenia);
- 19,6% chorych spełniło wirusologiczne kryteria przerwania leczenia.

Wśród chorych wcześniej nieleczonych:

- częstość uzyskiwania SVR12 była znacznie wyższa niż u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie i w populacji ogólnej (82,9%);



- u wszystkich pacjentów uzyskujących SVR12 stwierdzono SVR24;
- szybka i poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna wystąpiła u takiego samego odsetka pacjentów (80,0%), potwierdzoną wczesną odpowiedź raportowano częściej (91,4% chorych);
- częstość przełomu wirusologicznego i nawrotu wirerii wyniosła odpowiednio 11,4% i 9,4%;
- niepowodzenie terapii stwierdzono u 17,1% pacjentów, natomiast 11,4% chorych spełniło wirusologiczne kryteria przerwania leczenia.

W podgrupie pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii stwierdzono, że:

- SVR12 wystąpiła u 56,9% chorych (uwzględniając rozkład odsetków chorych z poszczególnymi rodzajami niepowodzenia terapii w Polsce odsetek ten wyniósłby 63,1%);
- częstość SVR24 była porównywalna do SVR12 (56,9%);
- szybka i poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna wystąpiła u podobnego odsetka pacjentów (odpowiednio 59,4% i 59,1%), a potwierdzona wczesna odpowiedź wystąpiła częściej (79,4%);
- zarówno przełom wirusologiczny, jak i nawrót wirerii obserwowano u około 1/4 chorych;
- u 43,1% pacjentów stwierdzono niepowodzenie terapii;
- 23,6% chorych spełniło wirusologiczne kryteria przerwania terapii.

Analiza bezpieczeństwa

Podczas okresu terapii trójlekowej z udziałem symeprewiru działania niepożądane raportowano u prawie wszystkich pacjentów (98,1%), a większość AEs miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (91,6%). Najczęstsze AEs to: choroby grypopodobne (45,8%), astenia (42,1%) oraz zmęczenie (34,6%). Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia: 6,5% chorych. W badaniu nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w parametrach życiowych i badaniach fizykalnych, nie odnotowano również przypadków niewyrównanej czynności wątroby, ani zgonów.

Poważne (*serious*) działania niepożądane: 4,7% chorych, żadne nie zostało uznane za związane z symeprewirem. Wśród AEs o specjalnym znaczeniu tylko niedokrwistość u jednego chorego została uznana za poważne zdarzenie, ale nie doprowadziła do przerwania terapii.

W całym okresie leczenia (48 tygodni) obserwowano podobny profil bezpieczeństwa i podobną częstość poszczególnych AEs.

Symeprewir + PR; zakażenie HCV-1 + HIV-1, pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia

Włączono 1 badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia oceniające skuteczność i bezpieczeństwo symeprewiru podawanego w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną w leczeniu chorych z koinfekcją HCV-1 i HIV-1, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu ≥ 1 schematu standardowej terapii: *Dieterich 2014*. W badaniu ocenianą populację stanowiło 106 chorych otrzymujących przynajmniej 1 dawkę symeprewiru (ITT), z czego u 53 (50%) wystąpiło niepowodzenie wcześniejszej terapii – nawrót wirerii (n = 15; 14%) lub niewystarczająca odpowiedź wirusologiczna – brak (n = 28; 26%) lub częściowa odpowiedź (n = 10; 9%). Pozostałych 53 (50%) pacjentów nie otrzymało wcześniej żadnej terapii HCV. Badanie uzyskało 7 punktów na 8 możliwych w skali NICE, co oznacza wysoką jakość.

Skuteczność kliniczna

W populacji ogólnej badania odnotowano, że:

- częstość uzyskiwania SVR w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia wyniosła 73,6%;
- większy niż w populacji ogólnej próby odsetek pacjentów z SVR12 wystąpił wśród pacjentów z genotypem CC interleukiny 28B (96,4%),

chorych z genotypem 1b wirusa HCV (88,9%) oraz w podgrupie pacjentów ze stopniem 0-2. w skali METAVIR) (80,0%);

- SVR24 wystąpiła u prawie wszystkich chorych, u których stwierdzono SVR12 (72,6%);
- wirusologiczne kryteria przerwania leczenia spełniło 11,3% pacjentów;
- szybka odpowiedź wirusologiczna wystąpiła u 65,7% chorych;
- częstość przełomu wirusologicznego wyniosła 11,3%, a nawrotu wirerii 10,3%.

W podgrupie zgodnej ze wskazaniem ChPL, czyli u chorych z genotypem HCV-1a bez polimorfizmu Q80K i chorych z genotypem HCV-1b

- częstość SVR12 wyniosła 76,3%;
- odsetek chorych uzyskujących odpowiedź SVR12 był podobny w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu terapii, odpowiednio 76,9% i 75,7%.

Wśród chorych wcześniej nieleczonych:

- częstość uzyskiwania SVR12 była nieco wyższa niż w populacji ogólnej i w podgrupie chorych z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie i wyniosła 79,2%;
- SVR24 wystąpiła u takiego samego odsetka chorych, co SVR12;
- wirusologiczne kryteria przerwania leczenia zastosowano u 3,8% pacjentów;
- szybka odpowiedź wirusologiczna została odnotowana u 71,2% chorych;
- częstość przełomu wirusologicznego wyniosła 5,8%, a nawrotu wirerii 10,4%.

W podgrupie pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii:

- SVR12 wystąpiła u 67,9% chorych;
- SVR24 odnotowano u 66% pacjentów;
- 18,9% pacjentów spełniło wirusologiczne kryteria przerwania leczenia;
- częstość uzyskiwania szybkiej odpowiedzi wirusologicznej wyniosła 60,4%;
- przełom wirusologiczny wystąpił u 17,0% pacjentów, a nawrót wirerii u 10,3% chorych.

Bezpieczeństwo

Terapia symeprewirem była dobrze tolerowana – profil bezpieczeństwa był podobny do tego, który obserwowano u pacjentów bez koinfekcji HIV. Nie odnotowano także niekorzystnego wpływu stosowanego leczenia na przebieg współzakażenia HIV oraz jego terapię.

Większość obserwowanych działań niepożądanych występowała w 1. lub 2. stopniu ciężkości (63,2%). Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie (40,6%), ból głowy (28,3%) i nudności (25,5%). Poważne działania niepożądane stwierdzono tylko u 5,7% chorych. Wśród działań niepożądanych o specjalnym lub klinicznym znaczeniu najczęściej stwierdzano neutropenię (28,3%), niedokrwistość (20,8%) i świąd (20,8%). Większość obserwowanych zmian parametrów laboratoryjnych miała charakter łagodny i umiarkowany. Podczas okresu obserwacji odnotowano 1 zgon, który nie został uznany za związany ze stosowaną terapią – chory popełnił samobójstwo.

Telaprewir + PR vs PR; genotyp 1 HCV, pacjenci wcześniej nieleczeni

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa 3-lekowej terapii telaprewirem, peg-IFN i rybawiryną w populacji chorych na HCV-1 wcześniej nieleczonych wykonano w oparciu o 2 badania RCT II fazy: *PROVE1 (McHutchison 2009)* i *PROVE2 (Hézode 2009)*, oraz 2 badania RCT III fazy: *ADVANCE (Jacobson 2011)*, *Kumada 2012*, które charakteryzowały się bardzo dobrą jakością (5 punktów w skali Jadad), próba *Kumada 2012* ze względu na brak zaślepienia miała obniżoną ocenę o 1 punkt (w pozostałych zastosowano podwójne zaślepienie – placebo dopasowane do telaprewiru). Włączono również badanie *C208 (Marcelin 2011)*, w którym stosowano 4 równoległe schematy terapii telaprewirem, gdzie porównywano stosowanie peg-IFN α -2a lub peg-IFN α -2b oraz różne dawkowanie telaprewiru. Wyniki tego badania potwierdzają założenia przyjęte w porównaniu pośrednim o braku różnic w skuteczności dwóch rodzajów interferonów: peg-IFN α -2a lub α -2b.

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 pozostałych badań (i T12PR48 dodatkowo z *PROVE1*).

Skuteczność

W grupie T12PR24/48 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, która w próbie *PROVE1* wynosiła 1,47 (95% CI: 1,07; 2,05), NNT = 6 (95% CI: 3; 28), $p = 0,02$, a w badaniach *PROVE2* i *Kumada 2012* odpowiednio 1,49 (95% CI: 1,14; 1,99), NNT = 5 (95% CI: 3; 14), $p = 0,004$ i 1,48 (95% CI: 1,16; 1,99), NNT = 5 (95% CI: 3; 11), $p = 0,002$. Znamienne różnicę w porównaniu ze standardowym leczeniem wykazano również w przypadku schematu T12PR48, RB = 1,62 (95% CI: 1,20; 2,24), NNT = 4 (95% CI: 3; 10), $p = 0,002$.

Efekt dodania telaprewiru do terapii standardowej utrzymywał się w większości wyróżnionych podgrup chorych, różnice pomiędzy poszczególnymi grupami były istotne statystycznie, z wyjątkiem porównania schematów RGT T12PR24/48 vs Pbo12PR48 w obrębie pacjentów z marskością wątroby w badaniu *ADVANCED*, oraz porównania T12PR42 vs Pbo12PR48 u chorych z genotypem TT IL28B w próbie *PROVE2*.

W podgrupie chorych z genotypem IL28B TT lub CT prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 było wyższe u chorych otrzymujących telaprewir, w porównaniu do chorych otrzymujących standardową terapię dwulekową: RB = 2,90 (95% CI: 2,05; 4,19), NNT = 3 (95% CI: 2; 4) w badaniu *ADVANCE* oraz RB = 2,06 (95% CI: 1,03; 4,50), NNT = 4 (95% CI: 2; 101) w badaniu *PROVE2*. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 było około dwukrotnie większe w podgrupie chorych ze zwłóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera (dane jedynie w próbie *ADVANCE*) otrzymujących telaprewir w porównaniu do chorych otrzymujących standardową terapię dwulekową: RB = 2,15 (95% CI: 1,58; 3,08), NNT = 3 (95% CI: 3; 5).

Bezpieczeństwo

Schematy leczenia oparte na telaprewirze charakteryzowały się podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do terapii dwulekowej. Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w częstości występowania działań niepożądanych (ogółem i ciężkich) oraz poważnych działań niepożądanych, a także w odsetku chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych (ale odsetek chorych przerywających wyłącznie telaprewir był znamienne większy od odsetka przerywających placebo). Ocena ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych była różna w zależności od badania, jednak działaniami, które raportowano istotnie częściej w grupach telaprewiru, niezależnie od zastosowanego schematu leczenia, w porównaniu z grupami kontrolnymi (w więcej niż jednej próbie) były: żylaki odby-

tu, świąd, wysypka (ogółem, ciężka), nudności, niedokrwistość (ogółem, ciężka) oraz ból mięśni.

Telaprewir + PR vs PR; genotyp 1 HCV, 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.

Skuteczność kliniczna

W badaniach *PROVE3* i *REALIZE* częstość występowania SVR24 była istotnie większa w grupach telaprewiru, podawanego odpowiednio według schematu T12Pbo12PR24 i T12Pbo4PR48, w porównaniu do grup kontrolnych, odpowiednio 51% vs 14%, RB = 3,66 (95% CI: 2,28; 5,99), NNT = 3 (95% CI: 3; 4) i 64% vs 17%, RB = 3,86 (95% CI: 2,65; 5,76), NNT = 3 (95% CI: 2; 3); $p < 0,001$ dla obu porównań.

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 zwłóknienia wątroby (brak lub minimalne zwłóknienie, wrotne, przęsłowe, marskość) (*PROVE3*).

Bezpieczeństwo

Ogółem profil bezpieczeństwa schematów terapii z telaprewirem był zbliżony do terapii dwulekowej bez tego leku (*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 niepożąda-

nnych, 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 ten lek niż u pacjentów, którym podawano placebo, 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.

Boceprewir + PR vs PR; genotyp 1 HCV, pacjenci wcześniej nieleczeni

Włączono 2 wieloośrodkowe badania z randomizacją oceniające terapię trójlekową boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną w porównaniu do terapii dwulekowej u chorych na HCV-1 wcześniej nieleczonych – próbę *SPRINT-1* (Kwo 2010) charakteryzującą się umiarkowaną jakością (brak zaślepienia stosowanych interwencji) i badanie *SPRINT-2* (Poordad 2011), o bardzo dobrej jakości, w którym zastosowano podwójne zaślepienie odnośnie boceprewiru (placebo w grupie kontrolnej).

W obu próbach oceniano wiele schematów leczenia z udziałem boceprewiru – w raporcie uwzględniono te najbardziej zgodne ze wskazaniami *ChPL Victrelis 2014* – schemat PR4/BPR44: 4-tyg. faza wstępna z peg-IFN α -2b i rybawiryną (PR4), następnie wprowadzenie boceprewiru i kontynuacja obu leków przez 44 tygodnie i PR4/BPR24 (okres stosowania boceprewiru 24 tygodnie) z badania *SPRINT-1*, a także schemat zależny od odpowiedzi wirusologicznej (RGT) z badania *SPRINT-2* – PR4/BPR24/44 (okres stosowania boceprewiru 24 lub 44 tygodnie). Natomiast w grupach kontrolnych zastosowano terapię dwulekową (peg-IFN α i rybawiryna przez 48 tygodni).

Skuteczność kliniczna

Częstość występowania SVR24 była istotnie statystycznie większa w przypadku każdego ze schematów leczenia boceprewirem w porównaniu do leczenia dwulekowego. Obliczona korzyść względna dla porównania PR4/BPR44 vs kontrola wyniosła RB = 1,99 (95% CI: 1,54; 2,65), NNT = 3 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$ w próbie *SPRINT-1* i RB = 1,75 (95% CI: 1,51; 2,04), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,001$ w badaniu *SPRINT-2*. Podobny efekt wo-

bec terapii dwulekowej uzyskano w wyniku zastosowania schematu RGT (PR4/BPR24/44), RB = 1,68 (95% CI: 1,44; 1,96), NNT = 4 (95% CI: 4; 6), $p < 0,001$ (*SPRINT-2*), a także krótszego schematu PR4/BPR24, RB = 1,50 (95% CI: 1,12; 2,04), NNT = 6 (95% CI: 4; 20), $p = 0,005$ (*SPRINT-1*).

Powyższe wyniki, na korzyść boceprewiru, potwierdzono w podgrupach chorych z genotypem 1a i 1b wirusa HCV, u pacjentów bez marskości wątroby (*SPRINT-1*, *SPRINT-2*) i włóknieniem wątroby 0-2. stopnia w skali METAVIR, a także u chorych z genotypami CT i TT IL28B (*SPRINT-2*): w tym ostatnim przypadku korzyść względna obliczona w stosunku do standardowej terapii dwulekowej wyniosła 2,42 (95% CI: 1,85; 3,21), NNT = 3 (95% CI: 3; 4) dla porównania grupy PR4/BPR44 z kontrolą, oraz 2,21 (95% CI: 1,68; 2,95), NNT = 3 (95% CI: 3; 5) dla porównania grupy PR4/BPR24/44 (RGT) z kontrolą. Z kolei w podgrupie chorych ze stopniem zwłóknienia wątroby ≥ 3 w skali Scheuera nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami: RB = 1,40 (95% CI: 0,81; 2,62) oraz RB = 1,10 (95% CI: 0,59; 2,16), dla porównania grup PR4/BPR44 oraz PR4/BPR24/44 (RGT) z kontrolą.

Bezpieczeństwo

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia z boceprewirem a terapią dwulekową bez tego leku pod względem częstości występowania działań niepożądanych (które raportowano u prawie wszystkich pacjentów w grupach badania *SPRINT-2*), poważnych działań niepożądanych (9-12% w *SPRINT-2*), a także odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych, który w zależności grupy i badania wynosił od 8% do 16% (*SPRINT-1*, *SPRINT-2*). Odnotowano natomiast istotnie większy odsetek chorych w grupach boceprewiru (niezależnie od schematu leczenia) w porównaniu z grupami kontrolnymi, u których zmniejszono dawkę leków w celu kontroli działań niepożądanych (*SPRINT-1*, *SPRINT-2*). W badaniu *SPRINT-2* podczas leczenia raportowano 6 zgonów, różnica pomiędzy grupami boceprewiru a kontrolną nie była znamienna.

Jedynymi działaniami niepożądanymi, które występowały znamienne częściej w przypadku wszystkich schematów terapii 3-lekowej (w obu próbach) w porównaniu do dwulekowego leczenia, były zaburzenia smaku i niedokrwistość; w zależności od badania stosowanie terapii 3-lekowej wiązało się dodatkowo z istotnie większym ryzykiem wystąpienia zmniejszenia całkowitej liczby neutrofilów

3. stopnia (*SPRINT-2*), zmniejszenia stężenia hemoglobiny do $\geq 8,5$ g/dl i < 10 g/dl i wymiotów (*SPRINT-1*). Chorzy otrzymujący boceprewir wraz z peg-IFN i rybawiryną istotnie częściej wymagali podania erytropoetyny, niż pacjenci przyjmujący wyłącznie peg-IFN i rybawirynę (*SPRINT-2*).

Boceprewir + PR vs PR; genotyp 1 HCV, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

W ramach porównania terapii trójlekowej boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i RBV z terapią dwulekową u chorych z HCV-1 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii włączono 2 wieloośrodkowe próby RCT z podwójnym zaślepieniem: *RESPOND-2* (*Bacon 2011*) i *Flamm 2013*, finansowane przez Schering-Plough/Merck. Obydwa badania oceniono na 5 punktów w skali Jadad. W obu próbach leczenie rozpoczynano od 4-tygodniowej fazy wstępnej (ang. *lead-in*), w której podawano wyłącznie peg-IFN i rybawirynę (PR4), następnie wprowadzano boceprewir/placebo i taką terapię kontynuowano przez kolejne 44 tygodnie, odpowiednio w grupach PR4/BPR44 oraz PR4/PboPR44 obu badań. W trzeciej grupie badania *RESPOND-2* całkowita długość terapii (w tym 4 tygodnie okresu *lead-in*) zależała od odpowiedzi na leczenie – schemat RGT: boceprewir stosowany przez 32 tygodnie, pozostałe leki przez 32 lub 44 tygodnie (PR4/BPR32/44). Głównym punktem końcowym badań była ocena SVR.

Skuteczność kliniczna

W obu badaniach wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania SVR24 w grupach z boceprewirem dodanym do standardowej terapii w porównaniu do standardowej terapii. W badaniu *Flamm 2013* obliczona korzyść względna dla porównania PR4/BPR44 vs PR4/PboPR44 wyniosła 3,07 (95% CI: 1,96; 5,06), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,001$. W próbie *RESPOND-2* uzyskano podobne wyniki, PR4/BPR44 vs PR4/PboPR44: RB = 3,13 (95% CI: 2,08; 4,91), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,001$, PR4/BPR32/44 vs PR4/PboPR44: RB = 2,76 (95% CI: 1,82; 4,35), NNT = 3 (95% CI: 3; 5), $p < 0,001$.

Istotnie większy efekt kliniczny boceprewiru w porównaniu z placebo (oba podawane z peg-IFN α -2b i rybawiryną według schematów ocenianych w badaniach *RESPOND-2* i *Flamm 2013*) potwierdzono we wszystkich podgrupach chorych z częściową odpowiedzią lub nawrotem wirerii po wcześniejszej terapii, a także w podgrupach wyróżnionych na podstawie stopnia włóknienia wątroby

w skali METAVIR (0, 1 lub 2; 3 lub 4) i podtypu wirusa HCV (1a, 1b lub nieznany).

Bezpieczeństwo

W próbach *RESPOND-2* i *Flamm 2013* odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych był istotnie większy w grupach PR4/BPR44 w porównaniu z grupami kontrolnymi, odpowiednio RR = 4,97 (95% CI: 1,35; 18,94), NNH = 11 (95% CI: 7; 36), $p = 0,02$ i RR = 3,83 (95% CI: 1,30; 11,77), NNH = 8 (95% CI: 5; 30). W grupie PR4/BPR44 istotnie częściej raportowano również działania niepożądane ogółem, RR = 1,04 (95% CI: 1,00; 1,11), NNH = 27 (95% CI: 10; 79), $p = 0,04$, jak i poważne działania niepożądane, RR = 2,86 (95% CI: 1,09; 7,75), NNH = 11 (95% CI: 7; 103), $p = 0,03$ (w *RESPOND-2*). Wszystkie schematy stosowania boceprewiru z namiennie częściej wymagały zastosowania erytropoetyny w celu kontroli niedokrwistości, niż terapia dwulekowa, RR = 1,92 (95% CI: 1,24; 3,08), NNH = 6 (95% CI: 4; 15), $p = 0,003$ dla porównania PR4/BPR32/44 vs kontrola w próbie *RESPOND-2* i RR = 2,16 (95% CI: 1,41; 3,45), NNH = 5 (95% CI: 3; 9), $p < 0,001$ i RR = 1,58 (95% CI: 1,07; 2,41), NNH = 6 (95% CI: 4; 37) dla porównania PR4/BPR44 vs kontrola w próbie *Flamm 2013*.

Do działań niepożądanych, które występowały istotnie częściej podczas terapii trójlekowej (niezależnie od schematu) w porównaniu do terapii standardowej należały: wysypka, zaburzenia smaku i niedokrwistość. W przypadku pozostałych działań niepożądanych głównie w badaniu *RESPOND-2* stwierdzano istotne statystycznie różnice między grupami, na niekorzyść boceprewiru; do tych działań niepożądanych należały suchość skóry, niedokrwistość 1. i 2. stopnia oraz neutropenia 3. stopnia.

Symeprewir + PR vs telaprewir/boceprewir + PR, genotyp 1 HCV, pacjenci wcześniej nieleczeni (porównanie pośrednie)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text block]

Symeprewir + PR vs telaprewir/boceprewir + PR,
genotyp 1 HCV, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (porównanie pośrednie)

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

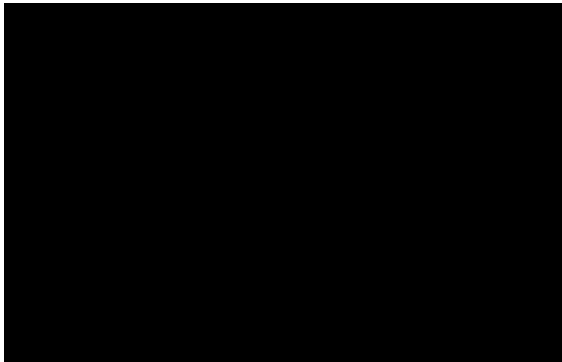
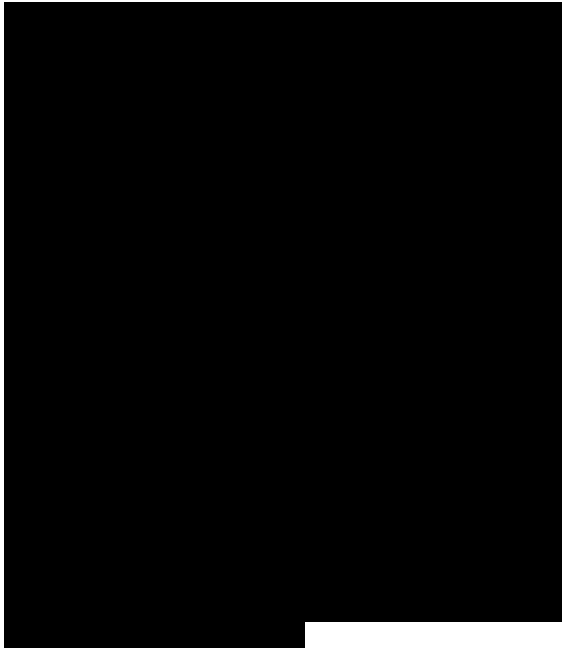
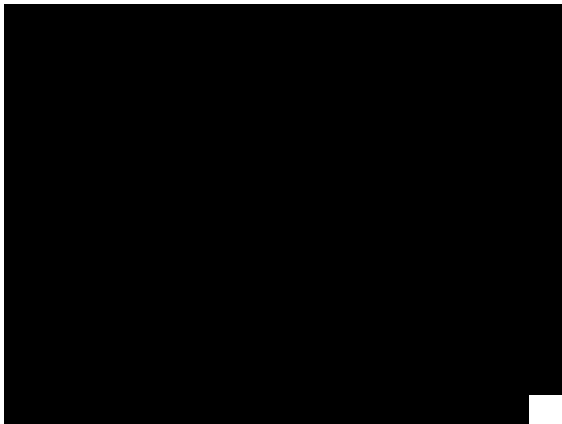
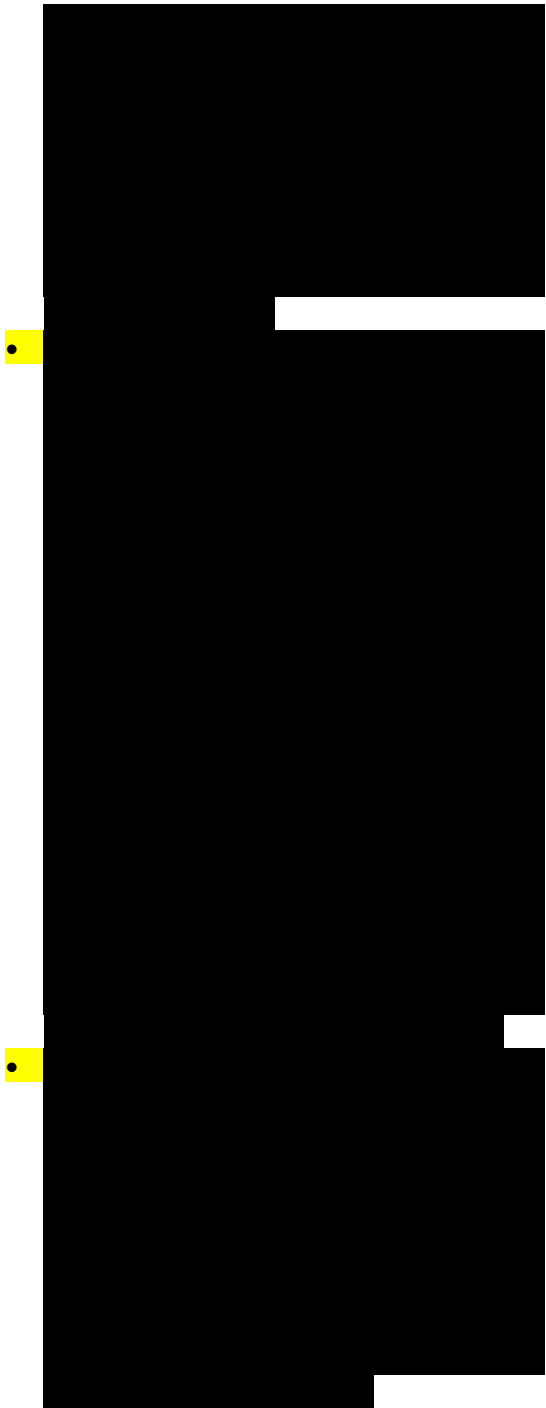
[Redacted]

[Redacted]

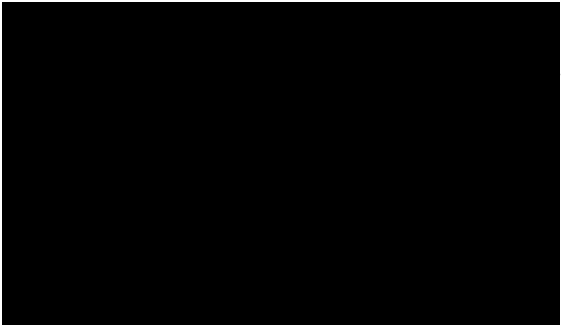
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Symeprewir + PR vs PR, genotyp 4 HCV, skorygowane porównanie pośrednie



Wnioski

Symeprewir, inhibitor proteazy serynowej NS3/4A, będącej enzymem kluczowym dla replikacji wirusa HCV, stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, jest znacznie skuteczniejszy od obecnie stosowanej terapii standardowej w leczeniu genotypu 1 przewlekłego WZW C, u dorosłych pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni oraz u chorych, którzy byli wcześniej nieskutecznie leczeni peginterferonem alfa w skojarzeniu z rybawiryną, włącznie z pacjentami z nawrotami wirerii, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie. Symeprewir w schemacie trójlekowym znacznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Wnioskowanie na temat skuteczności tego leku w populacji z zakażeniem HCV-1 pochodzi z wysokiej jakości prób klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Podobną skuteczność symeprewiru, potwierdzoną skorygowanym porównaniem pośrednim, obserwuje się w przypadku genotypu 4 HCV, o zbliżonym przebiegu klinicznym do genotypu 1.

Jego zastosowanie wiąże się charakterystycznymi działaniami niepożądanymi, głównie o nasileniu 1. do 2. stopnia, obejmującymi objawy skórne (świąd, wysypkę), nudności, duszność, hiperbilirubinemię i reakcje nadwrażliwości na światło. Niemniej profil bezpieczeństwa można uznać za akceptowalny, zbliżony do leczenia standardowego. Porównanie na podstawie badania *head-to-head* oraz metaanalizy sieciowej z innymi inhibitorami proteaz (telaprewir i boceprewir) wskazuje na co najmniej równą skuteczność symeprewiru w populacji ogólnej, jak również w podgrupach refundacyjnych, gdzie telaprewir i boceprewir są obecnie stosowane. Uwagę zwraca korzystny profil bezpieczeństwa tego leku i wpływ na jakość życia, co było obserwowane w przypadku porównania z terapią dwulekową i znalazło potwierdzenie w analizie bezpieczeństwa w odniesieniu do innych inhibitorów proteazy. Bezpośrednie porównanie z telaprewirem wskazuje, że symeprewir charakteryzuje się istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem, a także ciężkich, poważnych i związanych z leczeniem. Wyniki te potwierdza analiza pośrednia, gdzie odnotowano mniejsze ryzyko działań niepożądanych charakterystycznych dla inhibitorów proteaz, w tym niedokrwistości i objawów skórnych. Należy podkreślić, że terapia trójlekowa oparta na symeprewirze wykazuje wysoką skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa również u chorych z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV, co wykazano w badaniu prospektywnym bez grupy kontrolnej.

Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1. Cel opracowania

Celem opracowania jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa symeprewiru (Olysio®) w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, u dorosłych pacjentów, wcześniej nieleczonych [REDACTED] lub chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w ramach uzgodnionego programu lekowego.

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 (P.K., M.R.) 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: 25 września 2014 roku):

- *Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases – 2009-2013;*
- *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 – 2010-2014;*
- *International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies – 2010-2014;*
- *Digestive Disease Week – 2009-2014.*

Ponadto konsultowano z się również z ekspertami klinicznymi w dziedzinie hepatologii i chorób zakaźnych w celu weryfikacji założeń PICO, określenia polskiej praktyki klinicznej oraz poszukiwania badań klinicznych:

[REDACTED]

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

W przypadku symeprewiru 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 celem oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z innymi refundowanymi inhibitorami proteaz uwzględniono także telaprewir i boceprewir z filtrem na badania z randomizacją. W wyszukiwaniu nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie 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 w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	simeprevir[all]
2	telaprevir[all]
3	boceprevir[all]
4	2 OR 3
5	randomized controlled trial[pt]
6	random allocation[mh]
7	random*[tiab]
8	controlled[tiab]
9	OR/5-8
10	4 AND 9
11	1 OR 10

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'simeprevir'/exp OR 'simeprevir' AND [embase]/lim
2	'telaprevir'/exp OR 'telaprevir' AND [embase]/lim
3	'boceprevir'/exp OR 'boceprevir' AND [embase]/lim
4	#2 OR #3

Nr	Kwerendy
5	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
6	random*:ab,ti AND [embase]/lim
7	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
8	randomization:de AND [embase]/lim
9	OR/5-8
10	4 AND 9
11	1 OR 10

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	simeprevir in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	telaprevir in Trials
3	boceprevir in Trials
4	2 OR 3 in Trials
5	1 OR 4

Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do dnia 18 września 2014 roku.

1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

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

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, o genotypie 1 lub 4 HCV,
 - wcześniej nieleczeni

[Redacted text block]

- uprzednio leczeni bez powodzenia interferonem pegylowanym i rybawiryną:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – symeprewir (SMV) w dawce 150 mg raz na dobę przez 12 tygodni, podawany wraz z terapią dwulekową pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną (PR, peg-IFN α + RBV, inaczej: terapia standardowa), czas trwania terapii skojarzonej zgodnie ze wskazaniem *ChPL Olysio 2014*;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – w całej rozpatrywanej populacji: terapia dwulekowa (peg-IFN α i RBV), natomiast w populacji pacjentów z genotypem 1 HCV wcześniej nieleczonych z genotypem TT interleukiny 28B (IL28B TT) i włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera (odpowiada ≥ 2 w skali METAVIR, *Okafor 2004*) oraz w po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, dodatkowymi komparatorami jest obok terapii dwulekowej, również terapia trójlekowa obejmująca telaprewir lub boceprewir (podawane w schematach zgodnych z zaleceniami *ChPL Incivo 2014* i *ChPL Victrelis 2014*);
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12 i SVR24), szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR), przełom wirusologiczny, nawrót wiremii, jakość życia oraz bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

W przypadku symeprewiru do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Uwzględniono także materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny prezentujące dane z przygotowywanych do publikacji badań dla symeprewiru oraz materiały umożliwiające skorygowane porównanie pośrednie

w przypadku genotypu 4 HCV (ze względu na brak badań z randomizacją). Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano również prospektywne badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej) odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Ze względu na ograniczoną liczbę badań bezpośrednio porównujących symeprewir z telaprewirem i boceprewirem wśród chorych zakażonych genotypem 1 HCV (dostępne tylko badanie porównujące symeprewir z telaprewirem w populacji z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie) zaplanowano wykonanie porównania pośredniego pomiędzy tymi lekami. Celem stworzenia sieci porównań włączano badania RCT porównujące telaprewir lub boceprewir (podawane z peg-IFN α i RBV) ze standardową terapią peg-IFN α i RBV.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. 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

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

1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

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

1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) 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. 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 (P.K., M.R.) 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 zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (AOTM 2010).

1.2.5. Analiza statystyczna

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

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

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

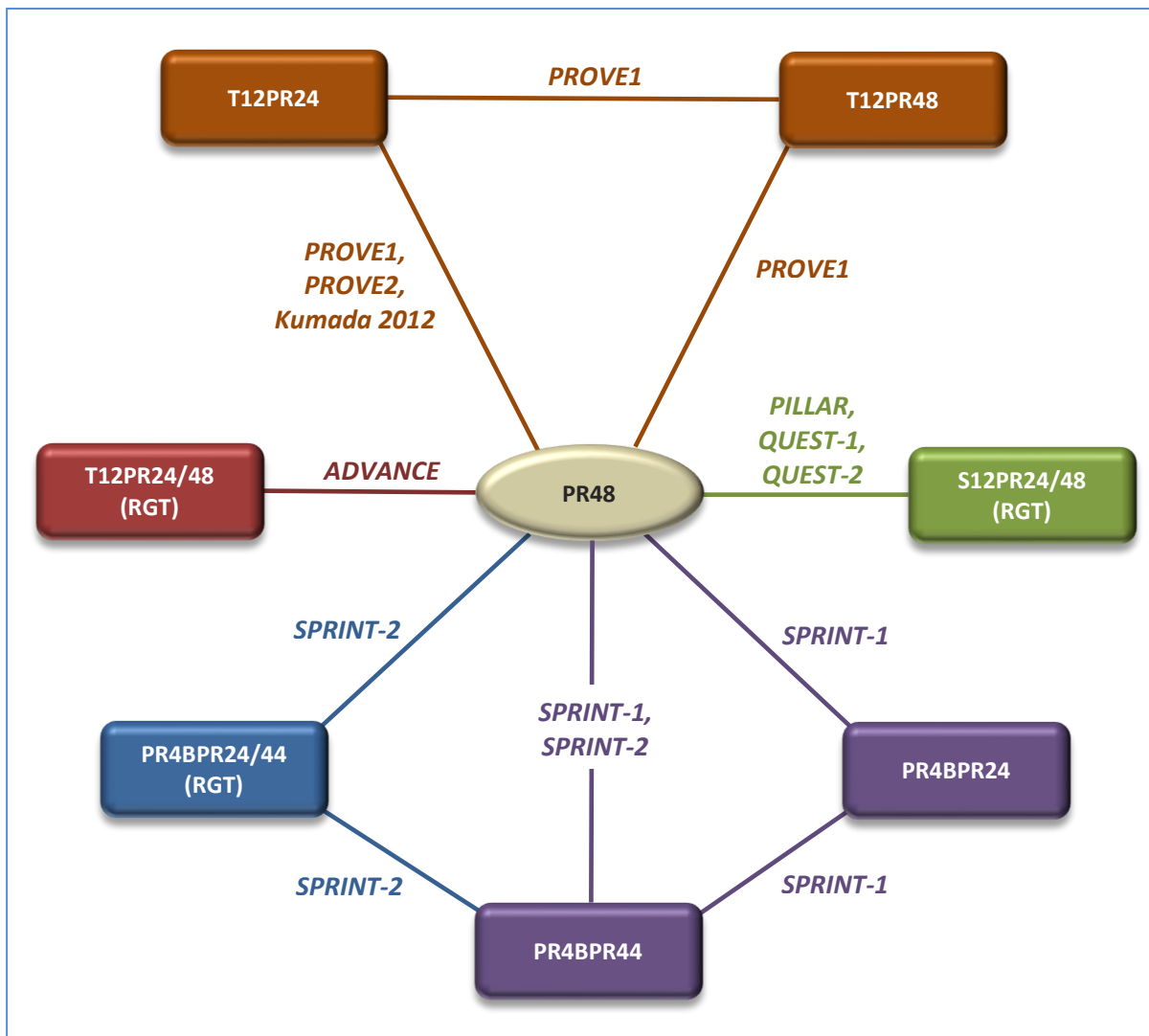
Metaanaliza sieciowa (model *Mixed Treatment Comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności po-

między dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (Lu 2004, Hawkins 2009). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (Wells 2009):

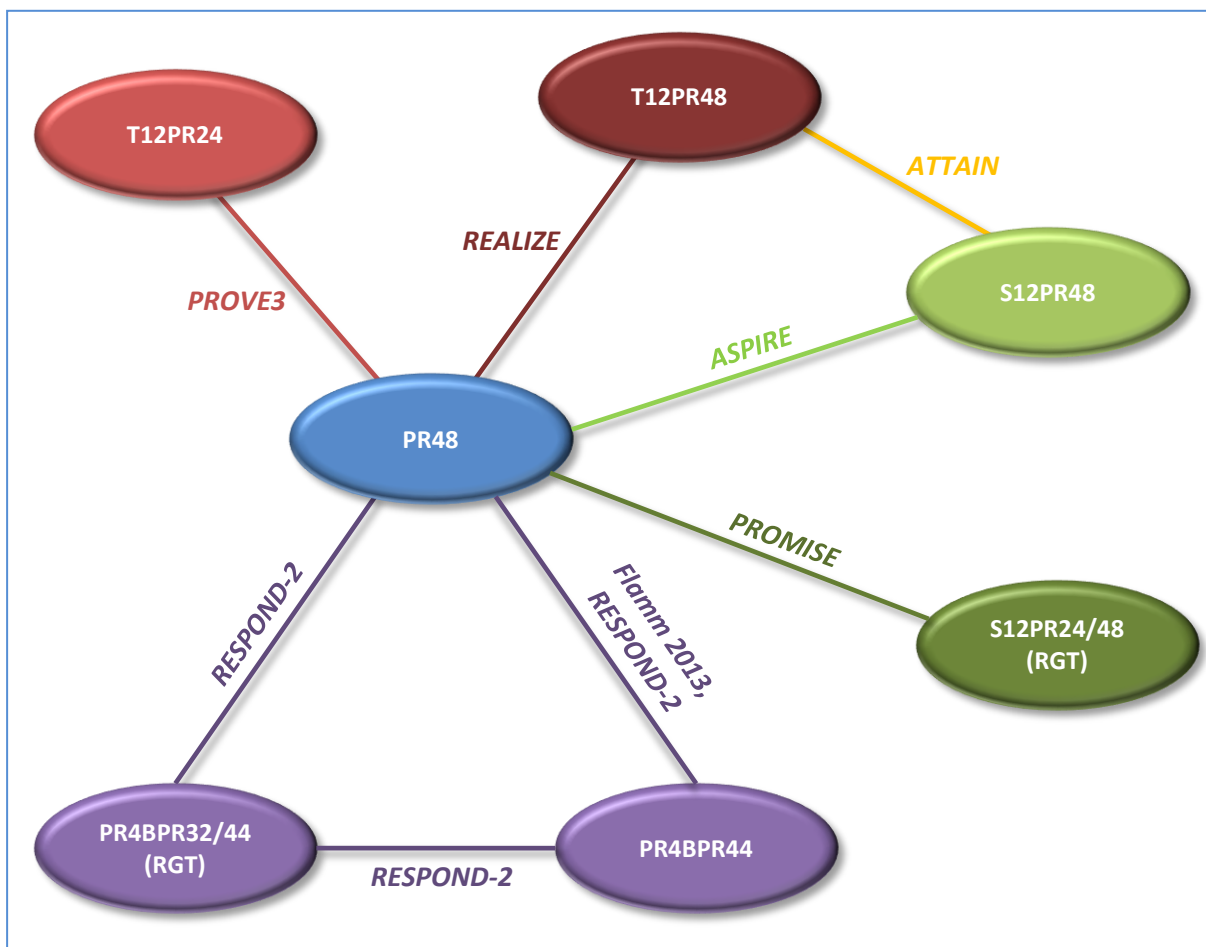
- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;
- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

Na schematach poniżej przedstawiono sieć zależności pomiędzy poszczególnymi interwencjami, użytymi w porównaniu pośrednim wykorzystanym w niniejszym raporcie.

Wykres 1. Schemat zależności w metaanalizie sieciowej dla populacji chorych wcześniej nieleczonych.



Wykres 2. Schemat zależności w metaanalizie sieciowej dla populacji chorych po niepowodzeniu leczenia.



W przeprowadzonym w niniejszym raporcie porównaniu pośrednim wykorzystano model statystyczny, który zaimplementowano w programie WinBUGS, wersja 1.4.3 (*Medical Research Council Biostatistics Unit, Cambridge, UK*). Model ten przyjmuje jako wartości wyjściowe całkowitą liczbę chorych w danej grupie, oraz liczbę chorych u których wystąpiło oceniane zdarzenie dla danego punktu końcowego z poszczególnych badań. Parametry modelu szacowane są metodą łańcuchów Markova Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 200 000 powtórzeń (pierwsze 50 000 wyników jest odrzucane z końcowej analizy jako niepewne). Wynikiem analizy był uśredniony iloraz szans (OR) dla dowolnego porównania ramion uwzględnianych w analizie, wraz z bayesowskim przedziałem wiarygodności (*Credible Interval, CrI*). Dodatkowo przedstawiono również mediany OR, gdyż w większości analizowanych przypadków (duże odchylenia standardowe analizowanych danych), stanowiły lepsze przybliżenie rzeczywistego wyniku.

1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania (łącznie dla badań pierwotnych i wtórnych, do dnia 18 września 2014 r.) uzyskano łącznie 1440 trafień (Pubmed 235, Embase 1034, Cochrane 171), w tym 307 duplikatów. Spośród 523 zidentyfikowanych opracowań wtórnych, do analizy pełnotekstowej włączono 21 pozycji. Poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo symeprewiru podawanego z peg-IFN α i rybawiryną w populacji chorych przewlekłym WZW typu C.

Nie odnaleziono opracowań wtórnych, które w pełni odpowiadałyby w/w kryteriom włączenia, zidentyfikowano jedynie przegląd skupiający się na ocenie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków zatwierdzonych przez FDA w leczeniu zakażenia HCV: *de Kanter 2014*. W przeglądzie przedstawiono dodatkowo ograniczone dane dotyczące skuteczności symeprewiru, świadczące o braku zależności między czasem ekspozycji na ten lek, a częstością występowania szybkiej odpowiedzi na leczenie, trwałej odpowiedzi wirusologicznej, a także przełomu wirusologicznego i nawrotu wirerii. Autorzy opracowania podali przy tym, że większa ekspozycja na symeprewir (podawany z peg-IFN i rybawiryną) wiązała się z większą częstością występowania działań niepożądanych, a najczęstszymi były wysypka, reakcje nadwrażliwości na światło, świąd i nudności.

Włączono również opracowanie *Shah 2013*, opisujące stosowanie różnych leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu w terapii zakażenia HCV, ale zaznaczyć należy, że autorzy nie przedstawili wielu szczegółów dotyczących procesu systematycznego wyszukiwania badań (poza informacją o przeszukanych bazach danych naukowych zawartą w abstrakcie publikacji). Niemniej opracowanie to uwzględniało dwa badania RCT fazy IIb porównujące symeprewir z placebo, oba stosowane z peg-IFN α i rybawiryną – w populacji chorych z HCV-1, wcześniej nieleczonych: *PILLAR* i po niepowodzeniu terapii opartej na pegylovanym interferonie: *ASPIRE*, które włączono w niniejszym raporcie. Na podstawie tych badań autorzy przeglądu wnioskowali o większej skuteczności klinicznej terapii z udziałem symeprewiru w porównaniu z leczeniem standardowym, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa tego leku. Podali również informacje o badaniach RCT III fazy dotyczących powyższego porównania będących w toku w momencie publikacji przeglądu: *QUEST-1*, *QUEST-2* i *PROMISE* (które opisano w raporcie w postaci pełnotekstowej, co dodatkowo potwierdza czułość zastosowanej strategii wyszukiwania); wspomniano także o próbie *ATTAIN*, porównującej symeprewir z telaprewirem (oba w skojarzeniu ze standardowym leczeniem) u chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią po wcześniejszym leczeniu zakażenia HCV (końcowe wyniki tego badania nie zostały jeszcze opublikowane, jednak w raporcie przedstawiono dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny).

Szczegółową charakterystykę przeglądów *de Kanter 2014* i *Shah 2013* zamieszczono w tabeli poniżej. Natomiast w załączniku raportu przedstawiono przyczyny wykluczeń pozostałych opracowań wtórnych analizowanych w pełnym tekście (rozdział 3.5.).

Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych oceniających efektywność kliniczną symeprewiru u chorych z zakażeniem HCV.

Charakterystyka	<i>de Kanter 2014</i>	<i>Shah 2013</i>
Cel badania	<ul style="list-style-type: none"> Podsumowanie danych dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki leków zatwierdzonych przez FDA w leczeniu zakażenia wirusem HCV (w tym specjalne populacje pacjentów) 	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd literatury opisujący stosowanie leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu w leczeniu zakażenia HCV (w tym symeprewir)
Źródło finansowania	<ul style="list-style-type: none"> Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; autorzy zgłosili konflikt interesów 	<ul style="list-style-type: none"> Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; autorzy zgłosili konflikt interesów
Metodyka badania	<ul style="list-style-type: none"> <u>Przegląd systematyczny</u> <u>Oceniana interwencja</u>: symeprewir, sofosbuwir, telaprewir, boceprewir, peg-IFN α, rybawiryna <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z zakażeniem HCV (w tym dorośli pacjenci z niewydolnością nerek, marskością wątroby, koinfekcja HCV i HIV i dzieci) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Przegląd systematyczny</u> <u>Oceniana interwencja</u>: leki przeciwwirusowe o bezpośrednim działaniu (w tym symeprewir) <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z zakażeniem HCV
Włączone badania	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd uwzględni głównie badania oceniające farmakokinetykę i farmakodynamikę symeprewiru (punkty końcowe nieoceniane w raporcie, dlatego nie włączono badań opisanych w przeglądzie); Włączono jedynie 2 opracowania wtórne, niebędące przeglądami systematycznymi, w których przedstawiono dane dotyczące częstości występowania SVR u chorych z infekcją HCV/HIV: <i>Chastain 2013</i> i <i>Luetkemeyer 2013</i>; przedstawiono również dane dotyczące bezpieczeństwa leku z dokumentów zamieszczonych na stronach FDA (<i>FDA 2013</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> Włączono 2 badania RCT fazy IIb oceniające symeprewir vs placebo (oba podawane z peg-IFN i rybawiryną), które spełniały kryteria włączenia w raporcie: <ul style="list-style-type: none"> chorzy z HCV-1, wcześniej nieleczeni: <i>PILLAR</i> (doniesienie <i>Poordad 2012</i>) chorzy z HCV-1, po niepowodzeniu leczenia opartego na peg-IFN: <i>ASPIRE</i> (doniesienie <i>Poordad 2012</i>) Przedstawiono informacje o 3 badaniach RCT III fazy, których wyniki nie zostały opublikowane w momencie wykonywania przeglądu: <i>QUEST-1[^]</i>, <i>QUEST-2[^]</i>, <i>PROMISE[^]</i> i <i>ATTAIN[^]</i>
Najważniejsze wyniki	<p style="text-align: center;">Skuteczność kliniczna</p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniach III fazy nie zaobserwowano zależności ekspozycja-skuteczność leczenia (częstość występowania RVR, wczesna RVR, SVR, przełomu wirusologicznego, nawrotu wirerii) Częstość występowania SVR u chorych z infekcją HCV/HIV wynosiła 74% <p style="text-align: center;">Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniach II/III fazy najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w przypadku terapii symeprewirem, peg-IFN i rybawiryną były: wysypka, reakcje nadwrażliwości, świąd i nudności; większa ekspozycja na lek wiązała się z większą częstością działań niepożądanych 	<p style="text-align: center;">Skuteczność kliniczna (SMV vs PBO)</p> <p style="text-align: center;"><i>Chorzy wcześniej nieleczeni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> eRVR: 83%¹ vs bd. SVR12: 88-97%¹ vs bd. (chorzy z eRVR, którzy otrzymywali terapię przez 24 tygodnie) RNA HCV niewykrywalne na końcu leczenia (24 tygodnie): 94-97%¹ vs 82% <p style="text-align: center;"><i>Chorzy po niepowodzeniu terapii HCV</i></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR24: 60%² vs 20% (chorzy z HCV-1, z 3. lub 4. stopniem marskości wątroby w skali METAVIR) <p style="text-align: center;">Bezpieczeństwo (SNV vs PBO)</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia 3-lekowa z udziałem symeprewiru charakteryzowała się dobrym profilem bezpieczeństwa u chorych z HCV-1, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (<i>ASPIRE</i>)
Wnioski	<p>Ocena właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych nowych leków zatwierdzonych w Stanach Zjednoczonych w leczeniu zakażenia wirusem HCV ma znacznie na wybór optymalnej opcji terapeutycznej.</p>	<p>Terapia symeprewirem, peg-IFN α i rybawiryną odznacza się większą skutecznością kliniczną, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, w porównaniu ze standardowym leczeniem zakażenia HCV, u chorych wcześniej leczonych lub nie; w przypad-</p>

Charakterystyka	<i>de Kanter 2014</i>	<i>Shah 2013</i>
		ku większości chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią, albo nawrotem wiremii, terapia z udziałem symeprewiru może być skrócona do 24 tygodni, bez zmniejszenia efektów leczenia

[^] badania spełniające kryteria włączenia w raporcie (opisane w postaci publikacji pełnotekstowych);

^{^^} w raporcie przedstawiono wyniki badania dostarczone przez podmiot odpowiedzialny;

¹ dane dotyczą łącznie grup z symeprewirem podawanym w dawkach 75 i 150 mg/dzień, przez 12 lub 24 tygodnie w badaniu *PILLAR*;

² dane dotyczą łącznie grup z symeprewirem podawanym w dawce 150 mg/dzień, przez 12, 24 lub 48 tygodni w badaniu *ASPIRE*;

RVR szybka odpowiedź wirusologiczna (ang. *rapid virologic response*);

SVR trwała odpowiedź wirusologiczna (ang. *sustained virologic response*).

1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania (do 18 września 2014 roku) uzyskano łącznie 1440 trafień (Pubmed 235, Embase 1034, Cochrane 171), wśród których zidentyfikowano 307 duplikatów. Pozostałe 1133 pozycje analizowano w postaci tytułów i streszczeń, w wyniku czego 1074 zostało wykluczonych: 24 z powodu nieodpowiedniej interwencji, 91 z powodu nieodpowiedniej metodyki badania, kolejne 4 ze względu na nieodpowiednią populację; dodatkowo zidentyfikowano 423 abstrakty doniesień konferencyjnych i 523 opracowania wtórne, a także 7 trafień dotyczących badań opublikowanych w języku innym niż uwzględniane w raporcie (polski, angielski, niemiecki, francuski).

Pozostałe 59 pozycje uwzględniono w analizie pełnotekstowej, w wyniku której wykluczono 42 publikacje – 18 wykluczono z powodu nieodpowiedniego punktu końcowego, 3 dotyczyły populacji innej niż oceniana w raporcie, w 9 opisano nieodpowiednią interwencję, w 7 zastosowano nieodpowiedni komparator, a w 5 przedstawiono badania o nieprawidłowej metodyce.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 17 publikacji spełniających przyjęte kryteria włączenia. Dodatkowo włączono 4 doniesienia konferencyjne: *Forns 2013* prezentujące dodatkowe dane do publikacji *Forns 2014* (badanie *PROMISE*), *Bronowicki 2012* do *Hézode 2009* (badanie *PROVE2*), *Jacobson 2011a* do *Jacobson 2011* (badanie *ADVANCE*) oraz *McHutchison 2009a* – dodatkowe dane do publikacji *McHutchison 2010* (badanie *PROVE3*). W aktualizacji uwzględniono również dwie publikacje (*Reddy 2015* [badanie *ATTAIN*] i *Moreno 2015* [badanie *RESTORE*]), które zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku (w momencie wykonywania wyszukiwania dostępne były dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny pełne raporty z tych dwóch badań klinicznych, które również uwzględniono w raporcie, ponieważ prezentowały więcej danych niż publikacje pełnotekstowe: do badania *ATTAIN* protokół próby nr: TMC435HPC3001; NCT01485991, do badania *RESTORE* protokół próby nr: TMC435HPC3011; NCT01567735 – w niniejszym raporcie publikację pełnotekstową oraz raport z danego badania potraktowano jako jedno źródło). Ostatecznie do niniejszej analizy włączono 23 publikacje lub dodatkowe materiały prezentujących wyniki badań:

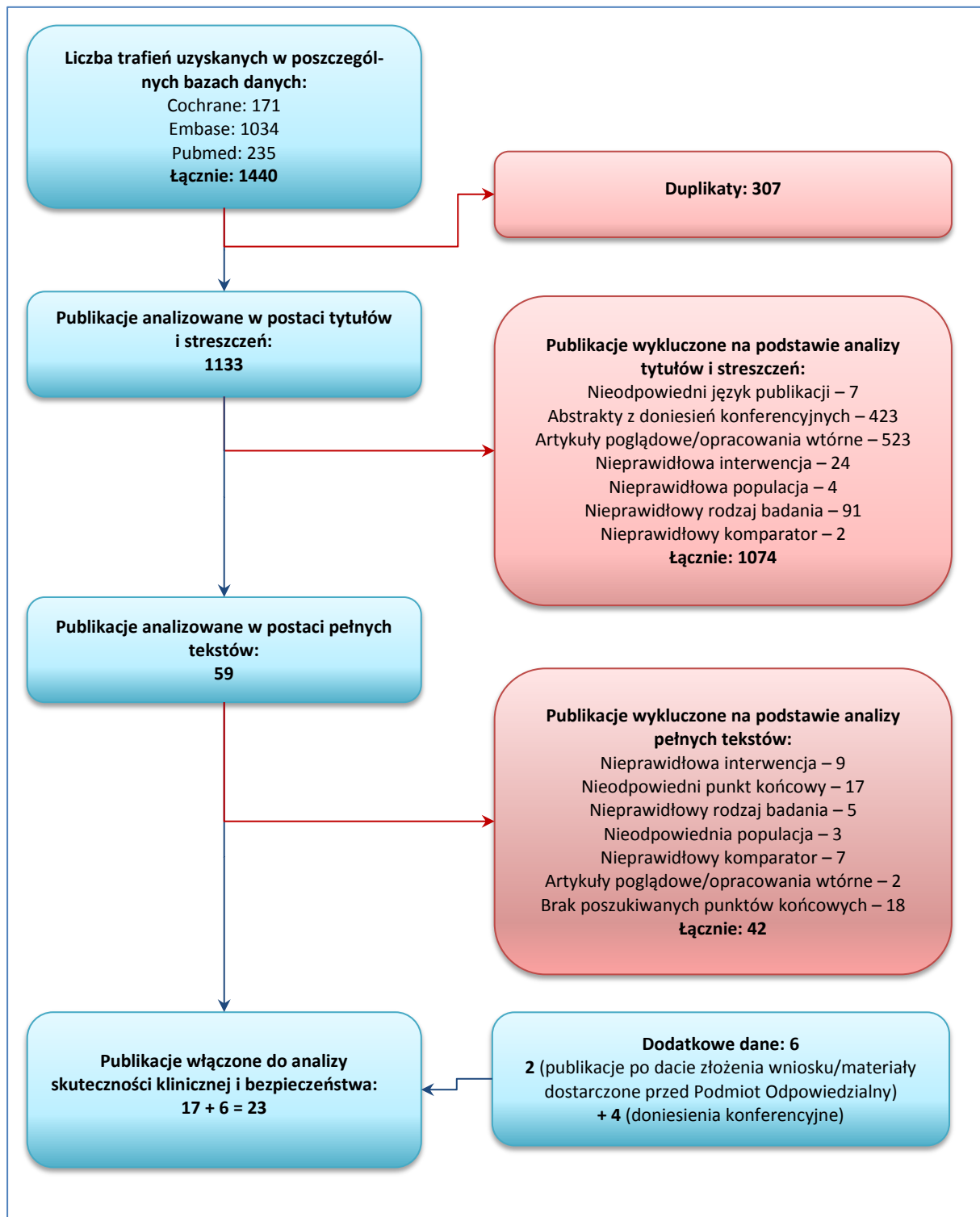
1. w populacji z HCV-1, chorzy wcześniej nieleczeni:

- porównanie SMV + PR vs PR: *Fried 2013 (PILLAR)*, *Jacobson 2014 (QUEST-1)*, *Manns 2014 (QUEST-2)*;
- porównanie TPV + PR vs PR: *Hézode 2009* i doniesienie *Bronowicki 2012 (PROVE2)*, *Jacobson 2011* i doniesienie *Jacobson 2011a (ADVANCE)*, *Kumada 2012*, *Marcellin 2011 (C208)*, *McHutchison 2009 (PROVE1)*;
- porównanie BOC + PR vs PR: *Kwo 2010 (SPRINT-1)*, *Poordad 2011 (SPRINT-2)*;

2. w populacji z HCV-1, chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii:
 - porównanie SMV + PR vs TPV + PR: *ATTAIN (Reddy 2015* opublikowana po dacie złożenia wniosku oraz protokół próby nr: TMC435HPC3001; NCT01485991);
 - porównanie SMV + PR vs PR: *Forns 2014* i doniesienie *Forns 2013 (PROMISE)*, *Zeuzem 2014 (ASPIRE)*;
 - porównanie TPV + PR vs PR: *McHutchison 2010*, doniesienie *McHutchison 2009a (PROVE3)*, *Zeuzem 2011 (REALIZE)*;
 - porównanie BOC + PR vs PR: *Bacon 2011 (RESPOND-2)*, *Flamm 2013*;
3. w populacji z HCV-4, chorzy wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: *RESTORE (Moreno 2015* opublikowana po dacie złożenia wniosku oraz protokół próby nr: TMC435HPC3011; NCT01567735);
4. w populacji z koinfekcją HCV-1 i HIV-1, chorzy wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: *Dieterich 2014*.

Szczegółowe informacje odnośnie przyczyn wykluczenia publikacji na etapie analizy pełnotekstowej przedstawiono w załączniku (rozdział 3.4.). Współczynnik zgodności kappa między analitykami wyniósł 0,93. Proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych przedstawiono graficznie na poniższym wykresie (Wykres 3).

Wykres 3. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (główna strategia wyszukiwania – 18.09.2014 r.).



1.5. Symeprewir + PR vs telaprewir + PR (genotyp 1 HCV, populacja po niepowodzeniu leczenia)

1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

Badanie *ATTAIN* to próba kliniczna III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem prowadzona w populacji dorosłych z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1 z wyrównaną czynnością wątroby i stężeniem HCV RNA > 10000 IU/ml, którzy nie uzyskali odpowiedzi (brak odpowiedzi lub odpowiedź częściowa, ang. *null or partial response*) na standardową terapię dwulekową (pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, peg-IFN/RBV; PR). W badaniu porównywano skuteczność symeprewiru (Olysio) z telaprewirem (obywa podawane w schemacie trójlekowym ze standardową terapią). Dane pochodzą z publikacji *Reddy 2015* (która została opublikowana po dacie złożenia wniosku). Ze względu na większą liczbę informacji oraz wyników wykorzystano również materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny – data zatwierdzenia raportu z badania *ATTAIN*: 6 czerwca 2014, Protocol No: TMC435HPC3001; NCT01485991. Szczegóły dotyczące metodyki tego badania zawiera Tabela 5.

Zgodnie ze wskazaniem w *ChPL Olysio 2014* produkt Olysio stosuje się w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego zakażeniem wirusem HCV 1 i 4 (w przypadku genotypu 1a należy ocenić obecność polimorfizmu NS3 Q80K). Zalecana dawka to jedna kapsułka 150 mg raz na dobę przez 12 tygodni, w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w terapii WZW C. Pacjenci niereagujący wcześniej na leczenie (w tym z częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi) z genotypem 1 lub 4 HCV powinni być leczeni łącznie 48 tygodni. Leczenie produktem Olysio należy rozpocząć w skojarzeniu z peg-interferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peg-interferon alfa i rybawirynę – schemat S12PR48. Podobnie w przypadku terapii telaprewirem pacjentów wcześniej leczonych z wcześniejszą częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi należy rozpocząć terapię trójlekową (telaprewir + peg-IFN i RBV) i kontynuować ją przez 12 tygodni, a następnie do 48. tygodnia podawać terapię dwulekową peg-IFN i RBV – schemat T12PR48 (*ChPL Incivo 2014*). W badaniu *ATTAIN* stosowano schematy terapii symeprewirem i telaprewirem (Rysunek 1) dokładnie odpowiadające zaleceniom *ChPL Olysio 2014* i *ChPL Incivo 2014*.

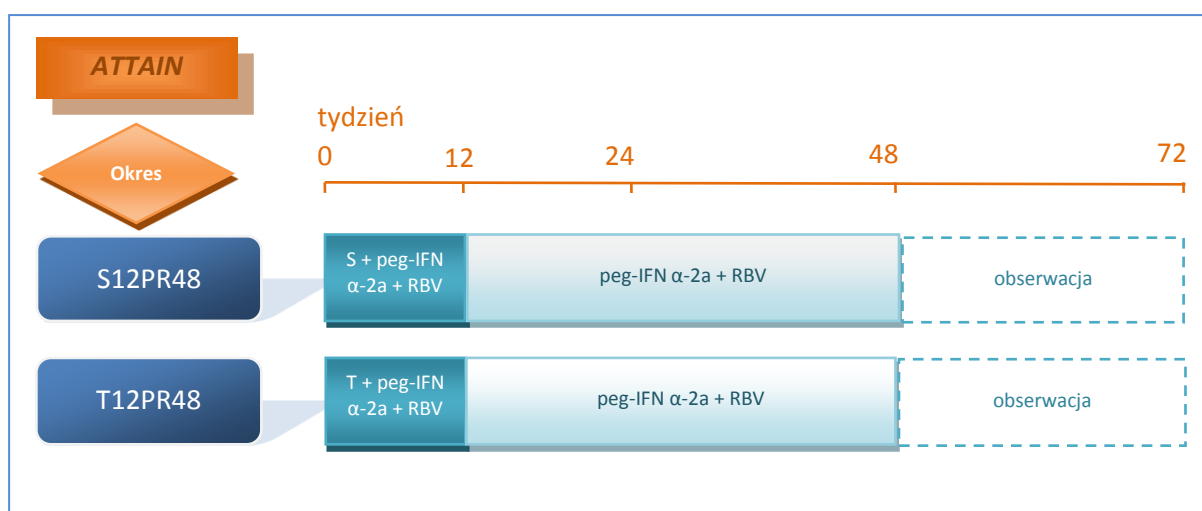
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania ATTAIN włączonego do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w porównaniu do telaprewiru (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
ATTAIN	wykazanie niemniejszej skuteczności (<i>non-inferiority</i>)	IIA/5 (R2;B2;W1)	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji	tak	379 vs 384	Analiza skuteczności – pop. mITT, pop. PP; analiza bezpieczeństwa – pop. mITT	169 ośrodków w 24 krajach, w tym w Polsce	Janssen Research & Development

mITT chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku;

PP populacja *per-protocol*: chorzy spełniający warunki populacji mITT, u których nie stwierdzono poważnego złamania protokołu, który mógłby mieć wpływ na ocenę skuteczności.

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



S symeprewir; T telaprewir; RBV rybawiryna; peg-IFN α -2a pegylowany interferon alfa-2a.

W protokole badania zdefiniowano kryteria wcześniejszego przerwania terapii (ang. *stopping rules*) w obu ramionach, po wystąpieniu których chorzy od razu kończyli przyjmowanie całej przepisanej terapii (Tabela 6), celem uniknięcia dalszej ekspozycji na lek i eliminacji ryzyka rozwoju szczepów HCV opornych na terapię.

Tabela 6. Kryteria wcześniejszego przerwania leczenia (ang. *stopping rules*); badanie ATTAIN.

Badanie	Kryteria przerwania stosowania wszystkich leków
ATTAIN	<ul style="list-style-type: none"> HCV RNA > 1000 IU/ml w 4. tyg. lub w 12. tyg. potwierdzone wykrywalne HCV RNA w 24. tyg.[^] potwierdzone wykrywalne HCV RNA w 36. tyg.[^]

[^] zaleca się powtórzną ocenę RNA HCV w razie wykrywalności RNA HCV po wcześniejszej niewykrywalności RNA HCV, by potwierdzić zmianę RNA HCV przed przerwaniem leczenia HCV.

Badanie ATTAIN miało na celu wykazanie niemniejszej skuteczności (hipoteza *non-inferiority*) symeprewiru (SMV) od telaprewiru (TPV) poprzez porównanie skuteczności obu leków (podawanych w sko-

jarzeniu z peg-IFN α -2a i RBV) u dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV-1, po niepowodzeniu przynajmniej jednej próby terapii peg-IFN i rybawiryną (z brakiem odpowiedzi na taką terapię [ang. *null responders*] lub z odpowiedzią częściową [ang. *partial responders*]). Niemniejszą skuteczność SMV od TPV stwierdzano, gdy różnica między grupami w odsetku chorych uzyskujących SVR12 wynosiła < 12 punktów procentowych (dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności w różnicy między grupami w SVR12 była powyżej -12%); [REDACTED]

Wielkość próby oszacowano na 744 chorych (po 372 w obu grupach), [REDACTED]. Brak odpowiedzi zdefiniowano jako zmniejszenie RNA HCV $< 2 \log_{10}$ w 12. tygodniu terapii i wykrywalne stężenie RNA HCV w ostatnim pomiarze w trakcie leczenia, które powinno trwać co najmniej 12 tygodni. Natomiast częściowa odpowiedź – zmniejszenie RNA HCV $\geq 2 \log_{10}$ w 12. tygodniu terapii, jednak wykrywalne RNA HCV w czasie ostatniego pomiaru w trakcie leczenia, które powinno trwać co najmniej 20. tygodni. Badanie miało 90% moc.

Głównym punktem końcowym był odsetek chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną w 12. tygodniu terapii (SVR12, z ang. *Sustained Virologic Response in 12 week*). Zaplanowano również analizę w podgrupach wyróżnionych na podstawie genotypu HCV (1a i inny vs 1b), rodzaju wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (brak lub odpowiedź częściowa), polimorfizmu Q80K, genotypu IL28B, stopnia zwłóknienia wątroby na podstawie skali METAVIR i innych wyjściowych charakterystykach demograficznych. Dodatkowymi punktami analizy skuteczności był odsetek chorych z SVR24, z szybką odpowiedzią wirusologiczną (RVR), przełomem wirusologicznym, nawrotem wiremii. Oceniano również bezpieczeństwo i tolerancję stosowanej terapii, wykonywano analizę sekwencji HCV NS3/4A u chorych nie uzyskujących SVR12, [REDACTED], jakość życia (kwestionariusze wypełniane przez pacjentów) i [REDACTED].

Badanie *ATTAIN* prowadzono w 169 ośrodkach w 24 krajach, w tym w Polsce. Sponsorem była firma Janssen Research & Development. Okres obserwacji wynosił 72 tygodnie (48 tygodni terapii i 24 tygodnie obserwacji). W raporcie dostarczonym przez Podmiot Odpowiedzialny przedstawiono wyniki głównej analizy, którą wykonano gdy wszyscy chorzy ukończyli badanie (60 tygodni obserwacji lub wcześniejsze zakończenie badania z różnych przyczyn).

Analizę skuteczności prowadzono w zmodyfikowanej populacji *intent-to-treat* (mITT), stanowili ją chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku. Dodatkowo wykonano ana-

lizę w populacji *per-protocol* (PP) celem sprawdzenia hipotezy *non-inferiority* w bardziej konserwatywny sposób. Populację PP stanowili chorzy spełniający warunki populacji mITT, u których nie stwierdzono poważnego złamania protokołu, który mógłby mieć wpływ na ocenę skuteczności. Analiza bezpieczeństwa została wykonana w populacji mITT.

Badanie *ATTAIN* miało bardzo dobrą jakość, oceniono je na maksymalne 5 punktów w skali Jadad (Tabela 7). Proces randomizacji generowano komputerowo z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: podtyp genotypu 1 HCV (1a lub inny vs 1b), wcześniejsza odpowiedź na leczenie (brak odpowiedzi lub odpowiedź częściowa). Przydział do grup w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS) i internetowego (IWRS). W trakcie badania utrzymano podwójne zaślepienie za pomocą placebo dopasowanego do symeprewiru i placebo dopasowanego do telaprewiru.

Tabela 7. Wynik oceny jakości badania *ATTAIN* według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>ATTAIN</i>	tak	randomizacja generowana komputerowo: bloki permutacyjne, przydział do grup w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS) i internetowego (IWRS), czynniki stratyfikacji: podtyp genotypu 1 HCV (1a lub inny vs 1b), wcześniejsza odpowiedź na leczenie (brak odpowiedzi lub odpowiedź częściowa)	podwójne	placebo dopasowane do symeprewiru i telaprewiru	tak

W próbie *ATTAIN* przedstawiono szczegółowy opis przepływu chorych (Tabela 8). Spośród 1034 chorych włączonych i poddanych skryningowi randomizację wykonano w obrębie 771 pacjentów, a 763 podano przypisaną interwencję – 379 otrzymało terapię wg schematu S12PR48, a 384 wg schematu T12PR48. Odpowiednio 85% i 80% chorych ukończyło 12-tygodniowy cykl terapii symeprewirem/telaprewirem, a 60% i 59% chorych ukończyło cały zaplanowany 48-tygodniowy schemat terapii. W momencie odcięcia danych 277 chorych (36%) ukończyło badanie, 50 chorych (6,5%) zakończyło badanie przedwcześnie i 436 (57%) było w trakcie obserwacji po zakończeniu leczenia. Przyczynami zakończenia badania było wycofanie zgody pacjenta (3,9%), utrata z obserwacji (2,1%) i działania niepożądane (0,5%).

Tabela 8. Przepływ chorych w badaniu *ATTAIN*.

	S12PR48	T12PR48	Łącznie
Chorzy włączeni do badania (skryning)	-	-	1034
Chorzy poddani randomizacji (ITT)	385	386	771

	S12PR 48	T12PR 48	Łącz- nie
Chorzy poddani leczeniu (≥ 1 dawka leku) – pop. mITT	379 (98%*))	384 (99%*))	763 (99%*))
Chorzy nie poddani leczeniu	6 (1,6%*)	2 (0,5%*)	8 (1,0%*)
Ukończenie całej zaplanowanej 3-lekowej terapii	231 (60%*))	228 (59%*))	459 (59%*))
Ukończenie terapii ≥ 1 lekiem (RBV lub peg-IFN)	234 (61%*))	238 (62%*))	472 (61%*))
Ukończenie leczenia SMV/TPV	328 (85%*))	308 (80%*))	636 (82%*))
Ukończenie badania	137 (36%*))	140 (36%*))	277 (36%*))
Chorzy w trakcie obserwacji w momencie odcięcia danych	221 (57%*))	215 (57%*))	436 (57%*))
Zakończenie badania	21 (5,5%*)	29 (7,5%*)	50 (6,5%*)
▪ z powodu AEs	0	4 (1,0%)	4 (0,5%)
▪ utrata z obserwacji†	10 (2,6%)	6 (1,6%)	16 (2,1%)
▪ wycofanie zgody	11 (2,9%)	19 (4,9%)	30 (3,9%)
Analiza skuteczności	379 (98%*))	384 (99%*))	763 (99%*))
Analiza bezpieczeństwa	379 (98%*))	384 (99%*))	763 (99%*))

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] virologic stopping rule;
⁺ lost to follow-up;

1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do próby *ATTAIN* włączano dorosłych pacjentów (w wieku 18-70 lat) z przewlekłym zakażeniem HCV-1. Przewlekłość zakażenia musiała być potwierdzona za pomocą obecności przeciwciał anty-HCV lub HCV RNA w okresie ≥ 6 miesięcy przed skryningiem i/lub obecności włóknienia wątroby wykazanego w biopsji. Włączano chorych ze stężeniem HCV RNA $> 10\,000$ IU/ml w osoczu. Szczegółowy opis kryteriów selekcji zawiera Tabela 9.

W badaniu mogli uczestniczyć chorzy, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl standardowej terapii peg-interferonem i rybawiryną i nie wykazywali odpowiedzi na taką terapię lub uzyskali tylko częściową odpowiedź. Za brak odpowiedzi (*null response*) uznawano zmniejszenie RNA HCV < 2 log w 12. tygodniu terapii i wykrywalne stężenie RNA HCV w momencie ostatniego pomiaru w trakcie leczenia, które powinno trwać co najmniej 12 tygodni, natomiast częściową odpowiedź (*partial response*) definiowano jako zmniejszenie RNA HCV ≥ 2 log w 12. tygodniu terapii, jednak wykrywalne RNA HCV w trakcie ostatniego pomiaru w trakcie leczenia, które powinno trwać ≥ 20 tygodni.

Chorzy z niewyrównaną czynnością wątroby, encefalopatią wątrobową, marskością wątroby wraz z nieprawidłowymi wartościami niektórych parametrów laboratoryjnych oraz chorobami wątroby o etiologii innej niż zakażenie HCV, a także z zakażeniem HCV o genotypie innym niż 1 nie mogli wziąć udziału w badaniu *ATTAIN*. Nie włączano również pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym lub nowotworem w czasie poprzednich 5 lat (z wyjątkami podanymi w tabeli poniżej) oraz z innymi klinicznie istotnymi chorobami współistniejącymi.

Z badania wykluczano chorych na WZW C, którzy stosowali terapię zakażenia HCV inną niż peg-IFN i rybawiryna, przyjmowali leki będące w fazie badań lub stosowali niedozwolone leki towarzyszące. Ponadto wykluczano pacjentów z reakcjami nadwrażliwości na symeprewir, telaprewir, peg-IFN α -2a, rybawirynę lub składniki tych leków i przeciwskazaniem do stosowania peg-IFN α -2a lub RBV, a także osoby uzależnione od alkoholu lub substancji psychoaktywnych.

Wykluczano kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę w okresie do 6 miesięcy po zakończeniu stosowania rybawiryny. Natomiast kobiety w wieku reprodukcyjnym (oraz mężczyźni z partnerkami w takim wieku) zakwalifikowane do udziału w próbie musiały wyrazić zgodę na przestrzeganie 2 powszechnie uznanych metod antykoncepcji w okresie od 2 tygodni przed wizytą po-

czątkową do ≥ 6 miesięcy po ostatniej dawce peg-IFN α -2a i RBV (lub dłużej jeśli wymagały tego lokalne przepisy).

Tabela 9. Kryteria selekcji chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności porównania symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.

Kryterium selekcji	Włączenie	Wykluczenie
Jednostka	<ul style="list-style-type: none"> przewlekłe zakażenie HCV, genotyp 1 zakażenie HCV-1 ze stężeniem HCV RNA >10000 IU/ml w osoczu <p><i>Dodatkowe informacje z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny:</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> niewyrównana czynność wątroby (<i>hepatic decompensation</i>) jakakolwiek choroba wątroby o etiologii innej niż zakażenie HCV zakażenie HCV o genotypie innym niż 1 zakażenie HAV, HBV, HIV lub HIV rak wątrobowokomórkowy istotna klinicznie choroba współistniejąca <p><i>Dodatkowe informacje z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny:</i></p>
Ważność	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 udokumentowany cykl terapii peg-IFN () i rybawiryną przez ≥ 12 kolejnych tygodni (chorzy z brakiem odpowiedzi) lub ≥ 20 kolejnych tygodni (chorzy z częściową odpowiedzią), brak lub częściowa odpowiedź (<i>null or partial responders</i>) na wcześniejszą terapię peg-IFNα i rybawiryną ❖ brak odpowiedzi zdef.: zmniejszenie RNA HCV < 2 	<ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazania do stosowania peg-IFN α-2a lub RBV wcześniejsze stosowanie terapii HCV innych niż peg-IFN lub RBV <p><i>Dodatkowe informacje z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny:</i></p>

K r y t e r i u m	s e l e k c j i	
	Włączenie	Wykluczenie
le c z e ni e	<p>\log_{10} w 12. tyg. terapii i wykrywalne stężenie RNA HCV w ostatnim pomiarze w trakcie leczenia</p> <p>❖ odpowiedź częściowa zdef.: zmniejszenie RNA HCV $\geq 2 \log_{10}$ w 12. tyg. terapii, jednak wykrywalne RNA HCV w ostatnim pomiarze w trakcie leczenia (trwającego ≥ 20. tygodni)</p>	

- P** • chorzy obojga płci w wieku [redacted] włącznie
o *Dodatkowe informacje z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny:*
z
o
st • wykonana biopsja wątroby (z wyjątkiem chorych z przeciwwskazaniami lub z objawami nadciśnienia wrotnego)
a
e • kobiety w wieku reprodukcyjnym i mężczyźni z partnerkami w takim wieku – zgoda na stosowanie 2 powszechnie uznanych metod antykoncepcji w okresie od 2 tygodni przed wizytą początkową do ≥ 6 miesięcy po ostatniej dawce peg-IFN α -2a i RBV (lub dłużej jeśli wymagały tego lokalne przepisy)
r
i
a • zgoda i chęć przestrzegania zaleceń protokołu

• nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych:

- płytki krwi $< 9 \times 10^4/\text{mm}^3$ ([redacted])
- ANC $< 1500/\text{mm}^3$ ([redacted])
- Hb $< 12 \text{ g/dl}$ ([redacted])
- kreatynina w osoczu $> 1,5 \text{ mg/dl}$
- ALT i/lub AST $> 10 \times \text{GGN}$
- całkowita bilirubina $> 1,5 \times \text{GGN}$
- AFP $> 100 \text{ ng/ml}$
- miano przeciwciał ANA $> 1:160$
- TSH $< 1 \times \text{DGN}$ lub $> 1,5 \times \text{GGN}$
- ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży ([redacted])

Dodatkowe informacje z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

‡ dane z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny.

1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W próbie ATAIN populację uwzględnioną w analizach (MITT) stanowiło 763 chorych – 379 w grupie symeprewiru S12PR48 i 384 w grupie telaprewiru T12PR48. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted], w związku z czym opis przedstawiono ogółem dla całej populacji (szczegółową charakterystykę zawiera Tabela 10).

W badaniu uczestniczyło 61,1% mężczyzn, a ponad 90% chorych było rasy białej. Mediana wieku włączonych chorych wynosiła [redacted], średnia 49,5 lat. [redacted]

[redacted]

Spośród włączonych chorych u 61,9% stwierdzono brak odpowiedzi na wcześniejszą standardową terapię (*prior null responders*), a u 38,1% odpowiedź częściową (*prior partial responders*). Ostatnio stosowaną terapią u 58,6% pacjentów był peg-IFN α -2a/RBV, a u 41,4% peg-IFN α -2b/RBV.

Podtyp HCV 1b stwierdzono u 57,0% chorych, HCV 1a u 42,6%, a u pozostałych pojedynczych chorych 1e i 1i. Polimorfizm Q80K w kodonie 80 domeny NS3 na początku badania stwierdzono u 8,8% chorych – 10,2% w grupy symeprewiru i 7,4% z grupy telaprewiru. Spośród chorych z polimorfizmem Q80K tylko u 1 chorego z grupy symeprewiru i 1 z grupy telaprewiru było zainfekowanych HCV o genotypie 1b. Występowanie genotypu HCV 1b u chorych z polimorfizmem Q80K występowały tylko u 0,5% chorych, natomiast polimorfizm Q80K u chorych z HCV o genotypie 1a lub innym niż 1b raportowano u 19,9% chorych, 23,0% z grupy symeprewiru i 16,9% z grupy telaprewiru.

Ogółem 30,6% chorych miało stwierdzony genotyp TT interleukiny 28B, genotyp CC – 4,5% chorych, a CT – 64,8%.

Ogółem mediana stężenia HCV RNA w osoczu wynosiła 6,56 log₁₀ IU/ml (zakres: 4,5-7,7 log₁₀ IU/ml), średnia 6,50 log₁₀ IU/ml. Większość chorych (87,7%) miało wyjściowo wysokie stężenie HCV RNA (> 800 000 IU/ml).

Na początku badania 28,3% chorych wykazywało stan włóknienia wątroby oceniony na F0 lub F1 w skali METAVIR, u 27,2% wynik skali METAVIR wynosił F2, u 27,2% F3, a u 16,8% F4. Marskość wątroby stwierdzono u 21,4% pacjentów.

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności porównania symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryngą); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryngą; badanie AT-TAIN.

Wyjściowa charakterystyka**	S12PR48	T12PR48	łącznie†
Liczba chorych (mITT)	379	384	█
Liczba mężczyzn (%)	243 (64,1%)	223 (58,1%)	█
Średni wiek (SD); mediana (zakres) [lata]	█ 50 (18-69)	█ 52 (20-69)	█
█	█	█	█
█	█	█	█
IL28B genotyp, n (%) /dane dla N = 361 vs N = 367/	CC:	15 (4,2%)	█
	CT:	242 (67,0%)	█
	TT:	104 (28,8%)	119 (32,4%)

Wyjściowa charakterystyka**		S12PR48	T12PR48	Łącznie†
Wcześniejsza odpowiedź wirusologiczna, n (%)	BO:	234 (61,7%)	238 (62,0%)	
	OC:	145 (38,3%)	146 (38,0%)	
Średnia log ₁₀ stężenia RNA HCV (SD); mediana (zakres) [IU/ml]^		6,56 (4,5-7,7)	6,57 (4,5-7,6)	
Liczba chorych ze stężeniem RNA HCV ≥ 8 × 10 ⁵ [IU/ml], n (%)^		335 (88,4%)	334 (87,0%)	
Stadium włóknienia wg klasyfikacji METAVIR /dane dla N = 311 vs N = 332/	F0-F1:	91 (29,3%)	91 (27,4%)	
	F2:	82 (26,4%)	93 (28,0%)	
	F3:	81 (26,0%)	97 (29,2%)	
	F4:	57 (18,3%)	51 (15,4%)	
	F3-F4:	138 (44%)	148 (45%)	
Marskość wątroby, n (%)	tak:	88 (23,2%)	75 (19,5%)	
	nie			
Podtyp HCV-1, n (%)	1:	0	1 (0,3%)	
	1a:	163 (43,0%)	162 (42,2%)	
	1b:	215 (56,7%)	220 (57,3%)	
	1e:	0	1 (0,3%)	
	1l:	1 (0,3%)	0	
Wyjściowy stan domeny NS3 w kodonie 80, n (%)† /dane dla N = 373 vs N = 378/	Q80K‡	38 (10,2%)	28 (7,4%)	
	brak Q80K‡	335 (89,8%)	350 (92,6%)	

^ określone w badaniu za pomocą testu Roche COBAS TaqMan;

† spośród wszystkich chorych z wyjściowym polimorfizmem Q80K tylko u 1 chorego w grupie symeprewiru i 1 w grupie telaprewiru stwierdzono zakażenie HCV o genotypie 1b, w obrębie chorych z HCV o genotypie 1a/inny częstość polimorfizmu Q80K wyniosła 23,0% w grupie symeprewiru i 16,9% w grupie telaprewiru;

BO brak odpowiedzi;
OC odpowiedź częściowa.

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

W obu grupach porównywano dwa leki przeciwwirusowe o bezpośrednim działaniu, będące inhibitarami proteazy serynowej HCV NS3/4A, enzymu kluczowego dla replikacji wirusa HCV – symeprewir i telaprewir. Leki te podawano w skojarzeniu ze standardową terapią pegylowanym interferonem alfa

2a i rybawiryną. W obu grupach całkowity czas leczenia wynosił 48 tygodni, a ocenę obserwacji wykonywano do 72. tygodnia (nawet jeśli chorzy przerwali terapię).

Symeprewir (SMV) podawano doustnie, raz dziennie w dawce 150 mg, natomiast telaprewir (TPV) podawano w 3 dawkach [REDACTED] (3 × 750 mg, łącznie 1125 mg dziennie). Celem utrzymania podwójnego zaślepienia oprócz leków podawano placebo dopasowane zarówno do symeprewiru (1 kapsułka) i telaprewiru (3 razy dziennie [REDACTED]). Obydwa leki (i placebo) podawano przez 12 tygodni (chyba, że w 4. tygodniu wystąpiły kryteria przerywania leczenia), jednocześnie w tym czasie podawano peg-interferon α-2a i rybawirynę, które kontynuowano do 48. tygodnia. Planowana dawka rybawiryny zależała od masy ciała chorego (1000 mg raz dziennie u pacjentów o masie ciała < 75 kg i 1200 mg u chorych ≥ 75 kg), natomiast peg-IFN α-2a podawano w dawce 180 µg raz w tygodniu (Tabela 11).

Leczenie całkowicie przerywano jeśli wystąpiły kryteria wcześniejszego przerywania leczenia (tzw. *stopping rules*, czyli gdy w 4. lub 12. tygodniu terapii trójlekowej HCV RNA > 1000 IU/ml, a dodatkowo gdy w 24. lub 36. tygodniu odnotowano potwierdzone wykrywalne HCV RNA). [REDACTED]

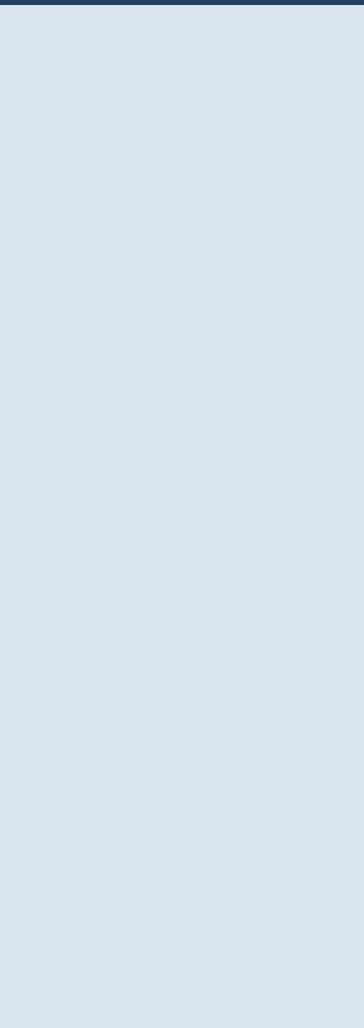
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (redukcja dawki nie była możliwa), [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Szcze-

gółowe kryteria wcześniejszego przerywania leczenia zawiera tabela poniżej.






Przedstawiono także dokładną listę leków, których stosowanie było zabronione w trakcie badania (patrz Tabela 11).

Tabela 11. Opis interwencji stosowanej w badaniu włączonym do oceny efektywności porównania symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.

Ba- da- nie AT TA- IN	Interwencja	Komparator
Liczba grup: 2	S12PR48: symeprewir 150 mg 1 × dziennie ([REDACTED]) + placebo dopasowane do telaprewiru 3 × dziennie + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu ([REDACTED]) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie (w zależności od masy ciała,	T12PR48: telaprewir 750 mg 3 × dziennie co 7-9 godz. ([REDACTED]) + placebo dopasowane do symeprewiru 1 × dziennie + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu ([REDACTED]) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie (w zależności od masy ciała,

Ba- da- nie AT- TA- IN	Interwencja	Komparator
		

Do
pa-
so
wa
nie
da
wki
lub
cza
so
we
wst
rzy
ma
nie
le-
cze
nia
peg-
-
IFN


 • zmiana dawkowania SMV/TPV placebo lub TPV/SMV placebo była zabroniona 




Ba- da- nie AT- TA- IN	Interwencja	Komparator
α- 2a i RB V†	[Redacted]	[Redacted]

W badaniu *ATTAIN* szczegółowo oceniano przestrzeganie zalecanego schematu terapii (ang. *treatment adherence*) poprzez zliczanie tabletek SMV/TPV, placebo i RBV oraz pustych/pełnych fiolek z peg-IFN α-2a. Przestrzeganie zaleceń obliczano jako procent całkowitej dawki użytej w stosunku do dawki planowej. Tabela 12 zawiera szczegółowe dane dotyczące przestrzegania zalecanego schematu dawkowania oraz informacje o redukcji dawki rybawiryny i czasowym przerywaniu terapii. [Redacted]

Tabela 12. Przestrzeganie przypisanego schematu leczenia – liczba chorych i przyczyny; badanie *ATTAIN*.

Dane z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny	S12PR48	T12PR48	łącznie
Liczba chorych (mITT)	379	384	763
<u>Przestrzeganie schematu dawkowania SMV/PBO:</u>			
• ≥ 97%	366 (96,6%)	346 (90,1%)	712 (93,3%)

Dane z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny	S12PR48	T12PR48	łącznie
• ≥ 80% do < 97%	4 (1,1%)	10 (2,6%)	14 (1,8%)
• ≥ 60% do < 80%	2 (0,5%)	9 (2,3%)	11 (1,4%)
• < 60%	7 (1,8%)	19 (4,9%)	26 (3,4%)
Przerwanie dawkowania SMV/PBO:			
• brak przerwania dawkowania	358 (94,5%)	347 (90,4%)	705 (92,4%)
• < 4 kolejne dni	21 (5,5%)	36 (9,4%)	57 (7,5%)
• ≥ 4 kolejne dni (< 2 tygodnie)	0 (0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
• ≥ 2 kolejne tygodnie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Przestrzeganie schematu dawkowania TPV/PBO:			
• ≥ 97%	364 (96,0%)	340 (88,5%)	704 (92,3%)
• ≥ 80% do < 97%	6 (1,6%)	16 (4,2%)	22 (2,9%)
• ≥ 60% do < 80%	2 (0,5%)	8 (2,1%)	10 (1,3%)
• < 60%	7 (1,8%)	20 (5,2%)	27 (3,5%)
Przerwanie dawkowania TPV /PBO:			
• brak przerwania dawkowania	376 (99,2%)	374 (97,4%)	750 (98,3%)
• < 4 kolejne dni	3 (0,8%)	9 (2,3%)	12 (1,6%)
• ≥ 4 kolejne dni (< 2 tygodnie)	0 (0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
• ≥ 2 kolejne tygodnie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Przestrzeganie schematu dawkowania RBV:			
• ≥ 97%	250 (66,0%)	203 (52,9%)	453 (59,4%)
• ≥ 80% do < 97%	64 (16,9%)	45 (11,7%)	109 (14,3%)
• ≥ 60% do < 80%	22 (5,8%)	66 (17,2%)	88 (11,5%)
• < 60%	43 (11,3%)	70 (18,2%)	113 (14,8%)
Redukcja dawki RBV:	105 (27,7%)	128 (33,3%)	233 (30,5%)
Przerwanie dawkowania RBV:			
• brak przerwania dawkowania	366 (96,6%)	332 (86,5%)	698 (91,5%)
• < 4 kolejne dni	8 (2,1%)	13 (3,4%)	21 (2,8%)
• ≥ 4 kolejne dni (< 2 tygodnie)	5 (1,3%)	31 (8,1%)	36 (4,7%)
• ≥ 2 kolejne tygodnie	0 (0%)	8 (2,1%)	8 (1,0%)
Przestrzeganie schematu dawkowania peg-IFN α-2a:			
• ≥ 97%	274 (72,3%)	282 (73,4%)	556 (72,9%)
• ≥ 80% do < 97%	45 (11,9%)	29 (7,6%)	74 (9,7%)
• ≥ 60% do < 80%	16 (4,2%)	21 (5,5%)	37 (4,8%)
• < 60%	44 (11,6%)	52 (13,5%)	96 (12,6%)
Redukcja dawki peg-IFN α-2a:	65 (17,2%)	52 (13,5%)	117 (15,3%)
Przerwanie dawkowania peg-IFN α-2a:			
• brak przerwania dawkowania	374 (98,7%)	377 (98,2%)	751 (98,4%)

Dane z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny	S12PR48	T12PR48	łącznie
• < 2 kolejne iniekcje	3 (0,8%)	6 (1,6%)	9 (1,2%)
• ≥ 2 kolejne iniekcje	2 (0,5%)	1 (0,3%)	3 (0,4%)

[^] 12 tygodni terapii.

W ramieniu telaprewiru 96,6% chorych otrzymało ≥ 97% zaplanowanej dawki leku, a 66,0% i 72,3% chorych użyło ≥ 97% zaplanowanych dawek odpowiednio rybawiryny i peg-IFN α-2a. W grupie telaprewiru ≥ 97% przestrzeganie dawkowania telaprewiru raportowano u 88,5% chorych, a rybawiryny i peg-IFN α-2a odpowiednio u 52,9% i 73,4% chorych.

U żadnego chorego nie wystąpiła konieczność przerwania stosowania symeprewiru ≥ 4 kolejne dni, natomiast przerwanie telaprewiru ≥ 4 dni (ale < 2 tygodnie) raportowano u 1 chorego (0,5%). Odpowiednio 94,5% i 97,4% chorych nie miało przerwy w stosowaniu symeprewiru i telaprewiru. Również czasowe wstrzymywanie przyjmowania peg-IFN α-2a (≥ 2 kolejne iniekcje) nie było częste – stwierdzono je u 2 (0,5%) i 1 (0,3%) chorych odpowiednio w grupie SMV i TPV. Wstrzymanie podawania rybawiryny na ≥ 4 kolejne dni odnotowano odpowiednio u 5 (1,3%) i 39 (10,2%) chorych.

Redukcja dawki peg-IFN α-2a była konieczna u 17,2% chorych z grupy symeprewiru i 13,5% z grupy telaprewiru, a redukcja dawki rybawiryny odpowiednio u 27,7% i 33,3% chorych.

1.5.3.1. Zużycie leków

Autorzy obliczali zużycie leków jako procent przyjętych tabletek w stosunku do ich planowej liczby. Procent użytych tabletek był uśredniany w przeliczeniu na wizytę na pacjenta. Ponadto podano również średni czas trwania terapii SMV/TPV oraz peg-IFN α-2a i RBV w tygodniach. Wszelkie dane na ten temat zawiera Tabela 13.

Tabela 13. Zużycie leków; badanie ATTAIN.

Dane z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny		S12PR48	T12PR48	łącznie	
Liczba chorych (mITT)		379	384	763	
SMV/PBO	N	379	383	762	
	% użytych tabletek	średnia (SD)	88,8% (11,77%)	88,1% (13,03%)	88,5% (12,42%)
	mediana (zakres)	93,3% (20-100%)	93,3% (20-100%)	93,3% (20-100%)	
TPV/PBO	N	375	377	752	
	% użytych tabletek	średnia (SD)	86,5% (12,73%)	84,9% (15,07%)	85,7% (13,96%)
	mediana (zakres)	91,2% (14-100%)	90,8% (4-100%)	91,2% (4-100%)	

Dane z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny			S12PR48	T12PR48	łącznie
RBV	% użytych tabletek	N	378	383	761
		średnia (SD)	76,6% (14,04%)	71,7% (17,56%)	74,2% (16,09%)
		mediana (zakres)	77,6% (13-97%)	74,8% (9-100%)	77,0% (9-100%)
peg-IFN α-2a	% użytych fiolek	N	378	379	757
		średnia (SD)	93,2% (12,40)	92,0% (13,96%)	92,6% (13,21%)
		mediana (zakres)	100,0% (25-100)	100,0% (0-100%)	100,0% (0-100%)
Czas trwania terapii SMV/TPV [tygodnie]		N	379	384	763
		średnia (SD)	11,11 (2,343)	10,85 (2,654)	10,98 (2,506)
		mediana (zakres)	12,00 (0,9-12,3)	12,00 (0,6-13,3)	12,00 (0,6-13,3)
Czas trwania terapii PR [tygodnie]		N	379	384	763
		średnia (SD)	36,43 (16,204)	36,25 (16,683)	36,34 (16,436)
		mediana (zakres)	48,00 (1,0-49,0)	48,00 (1,0-49,0)	48,0 (1,0-49,0)

Średni procent użytych leków (na podstawie liczby tabletek) wynosił 88,8% dla symeprewiru i 84,9% dla telaprewiru. Natomiast zużycie peg-IFN α-2a i rybawiryny wyniosło 93,2% i 76,6% w grupie symeprewiru i 92,0% i 71,7% w grupie telaprewiru.

Mediana czasu podawania symeprewiru wyniosła 12,00 tygodni (zakres: 0,9-12,3), podobnie jak dla telaprewiru 12,00 tygodni (zakres: 0,9-13,3). Mediana czasu podawania terapii peg-IFN α-2a i/lub RBV wyniosła 48,00 tygodni zakres: (1,0-49,0) w obu grupach.

Okres terapii trwał 48 tygodni u 62,0% chorych w grupie symeprewiru i 62,2% w grupie telaprewiru. Odpowiednio u 11,9% i 14,8% chorych terapia trwała krócej niż 12 tygodni, 9,8% i 8,1% chorych zakończyło przedwcześnie leczenie w wyniku wystąpienia tzw. *stopping rules*.

1.5.3.2. Złamanie protokołu

Autorzy badania *ATTAIN* przedstawili dane dotyczące liczby chorych, u których stwierdzono złamanie protokołu oraz jego przyczyny. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Złamanie protokołu – liczba chorych i przyczyny; badanie *ATTAIN*.

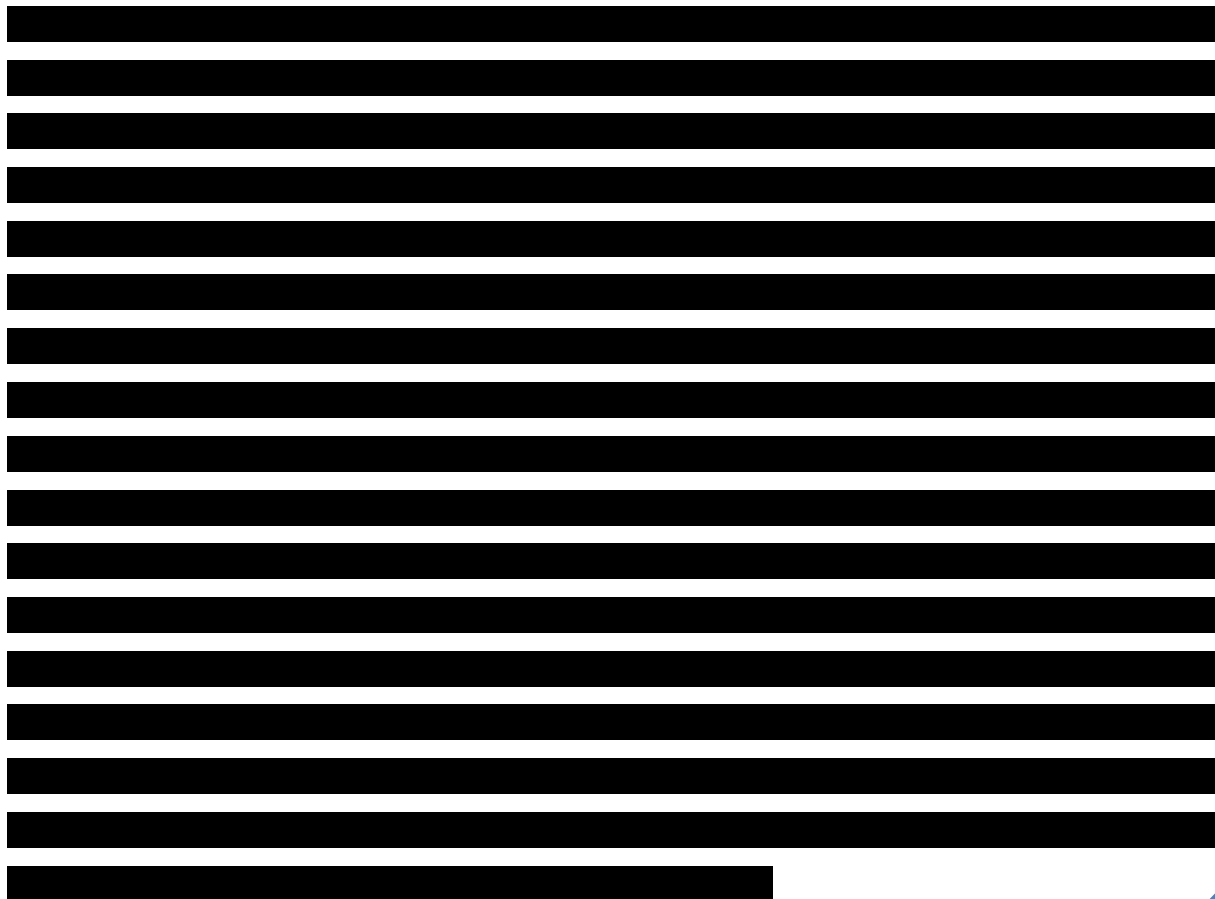
Dane z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny	S12PR48	T12PR48	łącznie
Liczba chorych (mITT)	379	384	763
Poważne złamanie protokołu (<i>major deviation</i>)	44 (11,6%)	64 (16,7%)	108 (14,2%)
Przyczyny:			

Dane z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny	S12PR48	T12PR48	Łącznie
• wystąpienie kryteriów wycofania, brak wycofania pacjenta	8 (2,1%)	12 (3,1%)	20 (2,6%)
• włączenie do badania, ale nie spełnianie kryteriów włączenia	21 (5,5%)	32 (8,3%)	53 (6,9%)
• przyjęcie zabronionych leków dodatkowych	6 (1,6%)	7 (1,8%)	13 (1,7%)
• otrzymanie nieprawidłowej interwencji lub niewłaściwej dawki	6 (1,6%)	10 (2,6%)	16 (2,1%)
• inne	6 (1,6%)	8 (2,1%)	14 (1,8%)

Poważne złamanie protokołu stwierdzono u 44 (11,6%) chorych z grupy symeprewiru i 64 (16,7%) pacjentów z grupy telaprewiru, spośród których odpowiednio u 20 (5,3%) i 22 (5,7%) stwierdzono złamanie protokołu, które mogło mieć wpływ na analizę skuteczności.

1.5.4. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności wykonana została w populacji mITT, czyli u chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Analizę głównego punktu końcowego (ocena SVR12) wykonano również w populacji *per-protocol* (wykluczenie chorych z poważnym złamaniem protokołu, który mógłby wpłynąć na analizę skuteczności), celem uzyskania bardziej konserwatywnego wyniku.



W kolejnych rozdziałach zaprezentowano wyniki analizy skuteczności wykonanej przez autorów badania. Przedstawiono również wyniki własnych obliczeń (korzyść lub ryzyko względne dla punktów dychotomicznych i współczynniki NNT/NNH dla istotnych statystycznie różnic prawdopodobieństwa między grupami, a wyniki statystycznie znamienne prezentowano pogrubioną czcionką). Do danych pochodzących z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny został przypisany znacznik.

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

Trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po zakończeniu terapii (SVR12) stanowiła główny punkt końcowy w badaniu *ATTAIN*. SVR12 oceniana była 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia. Zdefiniowana jako uzyskanie niewykrywalnego HCV RNA < 25 IU/ml na końcu aktualnego okresu leczenia i niewykrywalne lub wykrywalne HCV RNA < 25 IU/ml 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia.

Głównym celem badania było wykazanie niemniejszej skuteczności (hipoteza *non-inferiority*) symeprewiru od telaprewiru (w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną) w odsetku chorych uzyskujących SVR12. Warunek ten był spełniony gdy dolna granica 95% przedziału ufności różnicy odsetków między grupami była większa niż -12%. W przypadku wykazania *non-inferiority* i gdy dolny przedział ufności dla tej różnicy jest większy od 0, dodatkowo można stwierdzić wyższość schematu terapii zawierającego symeprewir nad terapią z telaprewirem.

Wszelkie dane dotyczące oceny SVR12 zawiera Tabela 15.

Tabela 15. Liczba i odsetek chorych z SVR12; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie *ATTAIN*.

Populacja	S12PR48 n/N (%**)	T12PR48 n/N (%**)	RB (95% CI)
	203/379 (53,6%)	210/384 (54,7%)	0,98 (0,86; 1,12); NS*
mITT [^]	% (95% CI) – z uwzględnieniem czynników dopasowania ^{§†}		
			różnica prawdopodobieństwa: -1,1 (95% CI: -7,8; 5,5), ocena <i>non-inferiority</i> : p < 0,001
	194/359 (54,0%)	203/362 (56,1%)	0,96 (0,84; 1,10); NS*
<i>per-protocol</i>	% (95% CI) – z uwzględnieniem czynników dopasowania ^{§†}		
			różnica prawdopodobieństwa: -1,5 (95% CI: -8,3; 5,5), ocena <i>non-inferiority</i> : p = 0,001

Populacja	S12PR48 n/N (%**)	T12PR48 n/N (%**)	RB (95% CI)
	102/234 (43,6%)	110/238 (46,2%)	0,94 (0,77; 1,15); NS*
Chorzy z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie	% (95% CI) – z uwzględnieniem czynników dopasowania ^{§†}		różnica prawdopodobieństwa: -2,8 (95% CI: -11,3; 5,8)
	101/145 (69,7%)	100/146 (68,5%)	1,02 (0,87; 1,19); NS*
Chorzy z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie	% (95% CI) – z uwzględnieniem czynników dopasowania ^{§†}		różnica prawdopodobieństwa: 1,5 (95% CI: -9,0; 12,0)
Mutacja Q80K‡			0,92 (0,43; 2,03); NS*
<u>Brak mutacji Q80K</u>	<u>189/335 (56,4%)</u>	<u>197/350 (56,3%)</u>	<u>1,00 (0,88; 1,14); NS*</u>
	66/164 (40,2%)	63/164 (38,4%)	1,05 (0,80; 1,37); NS*
Chorzy z HCV genotyp 1a/inny	% (95% CI) – z uwzględnieniem czynników dopasowania ^{§†}		
▪ mutacja Q80K	10/37 (27,0%)	7/27 (25,9%)	1,04 (0,47; 2,39); NS*
▪ brak mutacji Q80K	54/124 (43,5%)	53/133 (39,8%)	1,09 (0,82; 1,46); NS*
	137/215 (63,7%)	147/220 (66,8%)	0,95 (0,83; 1,09); NS*
Chorzy z HCV genotyp 1b	% (95% CI) – z uwzględnieniem czynników dopasowania ^{§†}		
▪ mutacja Q80K‡			0,33 (0,05; 2,90); NS*
▪ brak mutacji Q80K‡			0,96 (0,84; 1,11); NS*
<u>Chorzy z HCV genotyp 1a/inny i brak mutacji Q80K + Chorzy z HCV genotyp 1b‡</u>			<u>0,99 (0,87; 1,13); NS*</u>
IL28B CC	9/15 (60,0%)	12/18 (66,7%)	0,90 (0,50; 1,53); NS*
IL28B CT	132/242 (54,5%)	131/230 (57,0%)	0,96 (0,81; 1,13); NS*
IL28B TT	50/104 (48,1%)	59/119 (49,6%)	0,97 (0,74; 1,27); NS*
METAVIR F0-F2	106/173 (61,3%)	110/184 (59,8%)	1,02 (0,87; 1,21); NS*
METAVIR F3-F4‡	63/138 (45,7%)	68/148 (45,9%)	0,99 (0,77; 1,28); NS*
Marskość wątroby	30/88 (34,1%)	29/75 (38,7%)	0,88 (0,59; 1,33); NS*
Brak marskości wątroby	173/291 (59,5%)	181/309 (58,6%)	1,01 (0,89; 1,16); NS*
Symeprewir (chorzy z HCV genotyp 1a/inny i brak mutacji Q80K + chorzy z HCV genotyp 1b) vs Telaprewir (pop. mITT)			
	<u>191/339 (56,3%)</u>	<u>210/384 (54,7%)</u>	<u>1,03 (0,90; 1,17); NS*</u>

Populacja	S12PR48 n/N (%**)	T12PR48 n/N (%**)	RB (95% CI)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ SVR12 nie uzyskano u 46,4% chorych z grupy symeprewiru i 45,3% chorych z grupy telaprewiru, przyczyny: wykrywalne HCV RNA na końcu leczenia (34,3% i 32,3%, odpowiednio w grupie symeprewiru i telaprewiru), niewykrywalne HCV RNA na końcu leczenia, HCV RNA ≥ 25 IU/ml w punkcie oceny SVR12 (odpowiednio 11,3% i 10,7%), niewykrywalne HCV RNA na końcu leczenia, ale brakujące dane dla HCV RNA w momencie oceny SVR12 (odpowiednio 0,8% i 2,3%);

† w programie lekowym do trójlewkowej terapii z udziałem telaprewiru u chorych z niepowodzeniem wcześniejszej terapii włączani są pacjenci z włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera, jednak w niniejszym badaniu podano wyniki w podgrupie o włóknieniu F3-F4 w skali METAVIR, co odpowiada włóknieniu ≥ 3 w skali Scheuera;

§ dopasowanie wykonano w oparciu o czynniki stratyfikacji: odpowiedź na ostatnie leczenie PegIFN/RBV oraz geotyp HCV (1b vs inny geotyp);

NS nieistotnie statystycznie.

SVR12 w populacji ogólnej

SVR12 stwierdzono u podobnego odsetka chorych w obu grupach, 53,6% z grupy symeprewiru i 54,7% z grupy telaprewiru. Oszacowana korzyść względna wyniosła 0,98 (95% CI: 0,86; 1,12) i nie był to wynik istotny statystycznie (analiza w populacji mITT).

Oszacowana pomiędzy grupami różnica odsetków chorych uzyskujących SVR12 wyniosła -1,1 p.p. (95% CI: -7,8%; 5,5%). W badaniu wykazano niemniejszą skuteczność terapii z symeprewirem od terapii z telaprewirem, dolna granica 95% CI była $> -12\%$, $p < 0,001$. Nie wykazano natomiast wyższości symeprewiru, ponieważ dolna granica 95% CI nie była większa niż 0. W populacji *per-protocol* uzyskano podobne wyniki, częstość SVR12 wyniosła 54,0% i 56,1%. Różnica między grupami wyniosła -1,5 p.p. (95% CI: -8,3%; 5,3%). Również w tej analizie wykazano niemniejszą skuteczność symeprewiru od telaprewiru (dolna granica 95% CI $> -12\%$, $p = 0,001$).

SVR12 – populacja zgodna ze wskazaniem ChPL

Porównanie wpływu terapii z symeprewirem wobec terapii z telaprewirem na prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w podgrupach zgodnych ze wskazaniem ChPL nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Korzyść względna oszacowana dla tego porównania wyniosła 1,03 (95% CI: 0,90; 1,17) i nie był to wynik istotny statystycznie.

SVR12 w wybranych podgrupach

U chorych z brakiem polimorfizmu Q80K SVR12 raportowano z podobną częstością w grupie symeprewiru i telaprewiru, 56,4% vs 56,3%. W podgrupie chorych z HCV o genotypie 1a/inny i brakiem mutacji Q80K lub chorych z HCV o genotypie 1b odsetki chorych z SVR12 były bardzo podobne, odpowiednio 56,3% i 56,7%. Obliczenia wskazywały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami symeprewiru i telaprewiru w prawdopodobieństwie uzyskania SVR12.

Niemniejszą skuteczność symeprewiru wykazano w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie rodzaju wcześniejszej odpowiedzi, brak lub odpowiedź częściowa na wcześniejszą terapię peg-IFN/RBV. W populacji mITT odsetek chorych z SVR12 w podgrupie z brakiem wcześniejszej odpowiedzi wyniósł 43,6% w ramieniu z symeprewirem i 46,2% w ramieniu telaprewiru, różnica między grupami -2,8 p.p. (95% CI: -11,3%; 5,8%). W podgrupie chorych z częściową odpowiedzią odsetki SVR12 wyniosły odpowiednio 69,7% i 68,5%, różnica między grupami 1,5 p.p. (95% CI: -9,0%; 12,0%).

SVR12 występowała z podobną częstością u chorych leczonych terapią z symeprewirem i telaprewirem w podgrupach wyróżnionych na podstawie genotypu IL28B. U chorych z IL28B genotyp TT odsetki SVR12 wyniosły odpowiednio 48,1% i 49,6%.

U chorych z włóknieniem wątroby F3-F4 w skali METAVIR leczonych terapią z symeprewirem SVR12 odnotowano u 45,7% pacjentów, a w grupie symeprewiru u 45,9% chorych. Również w podgrupie chorych z marskością wątroby częstość SVR12 była podobna w obu ramionach z porównywanymi interwencjami, odpowiednio 34,1% i 38,7%.

Analiza SVR12 w pozostałych podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych również nie wykazała różnic pomiędzy grupami otrzymującymi terapię z symeprewirem i telaprewirem.

Symeprewir (chorzy z HCV genotyp 1a/inny i brak mutacji Q80K + chorzy z HCV genotyp 1b) vs Telaprewir (pop. mITT)			
	77/133 (57,9%)	90/155 (58,1%)	1,00 (0,82; 1,21); NS*

SVR24 w populacji ogólnej

Ocena SVR24 nie była dostępna dla wszystkich pacjentów. W ramionach symeprewiru i telaprewiru odpowiednio 149 (spośród 379 chorych) i 155 (z 384) chorych miało wykonaną ocenę SVR24 w danym punkcie końcowym. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami, 53,7% i 58,1%, RB = 0,92 (95% CI: 0,75; 1,13). Odsetki dla populacji *per-protocol* wyniosły odpowiednio 54,5% i 59,1% i również nie różniły się znamienne statystycznie.

Wszyscy chorzy z grupy symeprewiru, którzy uzyskali SVR12 i mieli wykonaną dalszą ocenę uzyskali SVR24. W grupie telaprewiru SVR24 nie stwierdzono u 2 chorych, którzy mieli SVR12 i wykonaną dalszą ocenę (u obydwu wystąpił nawrót wiremii).

SVR24 – populacja zgodna ze wskazaniem ChPL

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 u chorych leczonych symeprewirem w porównaniu do chorych leczonych telaprewirem (obydwa w skojarzeniu z peg-IFN i RBV) oszacowane dla podgrup zgodnym ze wskazaniem ChPL nie różniło się znamienne pomiędzy grupami, RB = 1,00 (95% CI: 0,82; 1,21).

SVR24 w wybranych podgrupach

Zarówno w podgrupie chorych z brakiem polimorfizmu Q80K jak i w podgrupie chorych z HCV o genotypie 1a/inny i brakiem mutacji Q80K i chorych z HCV o genotypie 1b nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (symeprewir vs telaprewir) w częstości uzyskiwania SVR24; w pierwszej podgrupie odsetki te wyniosły odpowiednio 58,5% vs 57,5%, a w drugiej były prawie takie same (57,9% vs 57,8%).

Ogółem we wszystkich podgrupach, w których wykonano analizy odsetki chorych uzyskujących SVR24 nie różniły się pomiędzy ocenianymi interwencjami (symeprewir vs telaprewir, + standardowa terapia).

1.5.4.2. Szybka odpowiedź wirusologiczna w 4 tygodniu terapii (RVR)

Szybka odpowiedź wirusologiczną (RVR, z ang. *Rapid Virologic Response*) definiowano jako niewykrywalne HCV RNA w 4. tygodniu. Dane dotyczące tego punktu końcowego zawiera Tabela 17.

Tabela 17. Liczba i odsetek chorych z RVR; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.

	S12PR48 n/N (%)	T12PR48 n/N (%)	RB (95% CI)
	214/379 (56,5%) [^]	226/384 (58,9%) [^]	0,96 (0,85; 1,08); NS*
mITT	% (95% CI) – z uwzględnieniem czynników dopasowania [§]		
			różnica prawdopodobieństwa: -2,4 (95% CI: -8,9; 4,1)
per-protocol [‡]			
Chorzy z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie [‡]			1,21 (0,98; 1,49); NS*
Chorzy z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie [‡]			1,04 (0,88; 1,23); NS*
Mutacja Q80K [‡]			0,56 (0,28; 1,13); NS*
<u>Brak mutacji Q80K[‡]</u>			<u>1,18 (1,03; 1,36);</u> <u>NNT = 12 (7; 67)*</u>
Chorzy z HCV genotyp 1a/inny [‡]			1,10 (0,87; 1,39); NS*

	S12PR48 n/N (%)	T12PR48 n/N (%)	RB (95% CI)
▪ mutacja Q80K†			0,56 (0,28; 1,11); NS*
▪ brak mutacji Q80K†			1,27 (0,99; 1,63); NS*
Chorzy z HCV genotyp 1b‡			1,14 (0,96; 1,35); NS*
▪ mutacja Q80K†			NS
▪ brak mutacji Q80K†			1,14 (0,96; 1,35); NS*
<u>Chorzy z HCV genotyp 1a/inny i brak mutacji Q80K + Chorzy z HCV genotyp 1b‡</u>			<u>1,18 (1,03; 1,36);</u> <u>NNT = 11 (7; 64)*</u>
IL28B CC‡			0,82 (0,43; 1,48); NS*
IL28B CT‡			1,09 (0,92; 1,29); NS*
IL28B TT‡			1,23 (0,92; 1,64); NS*
METAVIR F0-F2‡			0,96 (0,79; 1,17); NS*
METAVIR F3-F4‡			1,18 (0,95; 1,48); NS*
Symeprewir (chorzy z HCV genotyp 1a/inny i brak mutacji Q80K + chorzy z HCV genotyp 1b) vs Telaprewir (pop. mITT)			
	<u>197/335 (58,8%)</u>	<u>226/384 (58,9%)</u>	<u>1,00 (0,88; 1,13); NS*</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† w programie lekowym do trójlewkowej terapii z udziałem telaprewiru u chorych z niepowodzeniem wcześniejszej terapii włączani są pacjenci z włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera, jednak w niniejszym badaniu podano wyniki w podgrupie o włóknieniu F3-F4 w skali METAVIR, co odpowiada włóknieniu ≥ 3 w skali Scheuera;

‡ dopasowanie wykonano w oparciu o czynniki stratyfikacji: odpowiedź na ostatnie leczenie PegIFN/RBV oraz genotyp HCV (1b vs inny genotyp);

NS nieistotne statystycznie.

RVR w populacji ogólnej

W populacji ogólnej szybką odpowiedź wirusologiczną stwierdzono u 56,% chorych z grupy symeprewiru i 58,9% pacjentów z grupy telaprewiru. Dla populacji *per-protocol* dane były podobne, odpowiednio 56,8% i 60,5%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami

RVR – populacja zgodna ze wskazaniem ChPL

W analizowanej populacji zgodnej ze wskazaniem ChPL odsetki chorych uzyskujących RVR nie różniły się pomiędzy grupami symeprewiru i telaprewiru (58,8% vs 58,9%). Oszacowana korzyść względna

wystąpienia tego punktu końcowego wyniosła 1,00 (95% CI: 0,88; 1,13), wynik nie był istotny statystycznie.

[REDACTED]

RVR w wybranych podgrupach

U chorych z brakiem mutacji Q80K leczonych symeprewirem w porównaniu do chorych leczonych telaprewirem (+peg-IFN α -2a i RBV w obu grupach) wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania RVR, 58,9% vs 49,9%, RB = 1,18 (95% CI: 1,03; 1,36), NNT = 12 (95% CI: 7; 67). Również w podgrupie chorych z HCV o genotypie 1a/inny i brakiem polimorfizmu Q80K i u chorych z HCV o genotypie 1b częstość RVR była istotnie większa w grupie symeprewiru niż telaprewiru, 58,8% vs 49,7%, RB = 1,18 (95% CI: 1,03; 1,36), NNT = 11 (95% CI: 7; 64).

Analizy w pozostałych podgrupach nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią trójlekową zawierającą symeprewir a telaprewir.

1.5.4.3. Czas do wystąpienia odpowiedzi wirusologicznej

[REDACTED]

1.5.4.4. Przełom wirusologiczny

Przełom wirusologiczny (ang. *Viral Breakthrough*) definiowano jako potwierdzony wzrost HCV RNA $> 1 \log_{10}$ IU/ml in HCV RNA w stosunku do najniższego uzyskanego wyniku lub potwierdzone stężenie HCV RNA > 100 IU/ml u chorych, u których wcześniej stężenie HCV RNA było poniżej progu oznaczalności (< 25 IU/ml) [REDACTED]. W tej próbie klinicznej przełom wirusologiczny nie stanowił kryterium przerwania leczenia (*stopping rule*), ale u chorych ze stwierdzonym przełomem wirusologicznym mogły wystąpić kryteria przerwania leczenia

(stopping rules). Wystąpienie kryterium przerwania leczenia wymagającego zakończenia terapii mogło mieć wpływ na częstość przełomu wirusologicznego. Dane dotyczące liczby i odsetka chorych z przełomem wirusologicznym zawiera Tabela 18.

Tabela 18. Liczba i odsetek chorych z przełomem wirusologicznym; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryngą); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryngą; badanie ATTAIN.

	S12PR48 n/N (%**)	T12PR48 n/N (%**)	RR (95% CI)
mITT	85/379 (22,4%)	75/384 (19,5%)	1,15 (0,87; 1,51); NS*
• w trakcie terapii SMV/TPV + PR‡	██████████	██████████	1,47 (1,01; 2,14); NS*
• w trakcie terapii PR‡	██████████	██████████	0,79 (0,49; 1,26); NS*
• HCV genotyp 1a/inny	46/164 (28,0%)	46/164 (28,0%)	1,00 (0,71; 1,41); NS*
• HCV genotyp 1b	39/215 (18,1%)	29/220 (13,2%)	1,38 (0,89; 2,14); NS*
Chorzy z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie‡	██████████	██████████	1,13 (0,85; 1,51); NS*
• w trakcie terapii SMV/TPV + PR‡	██████████	██████████	2,16 (1,49; 3,14); NS*
• w trakcie terapii PR‡	██████████	██████████	0,79 (0,48; 1,30); NS*
• HCV genotyp 1a/inny‡	██████████	██████████	0,93 (0,65; 1,32); NS*
• HCV genotyp 1b‡	██████████	██████████	1,51 (0,94; 2,44); NS*
Chorzy z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie‡	██████████	██████████	1,26 (0,62; 2,56); NS*
• w trakcie terapii SMV/TPV + PR‡	██████████	██████████	1,58 (0,65; 3,86); NS*
• w trakcie terapii PR‡	██████████	██████████	0,81 (0,24; 2,72); NS*
• HCV genotyp 1a/inny‡	██████████	██████████	1,71 (0,64; 4,64); NS*
• HCV genotyp 1b‡	██████████	██████████	0,90 (0,33; 2,45); NS*
Mutacja Q80K‡	██████████	██████████	0,61 (0,31; 1,21); NS*
Brak mutacji Q80K‡	██████████	██████████	1,24 (0,92; 1,68); NS*
Chorzy z HCV genotyp 1a/inny‡	██████████	██████████	1,00 (0,71; 1,41); NS*
▪ mutacja Q80K‡	██████████	██████████	0,55 (0,27; 1,10); NS*
▪ brak mutacji Q80K‡	██████████	██████████	1,17 (0,79; 1,73); NS*
Chorzy z HCV genotyp 1b‡	██████████	██████████	1,38 (0,89; 2,14); NS*
▪ mutacja Q80K‡	██████████	██████████	2,00 (0,34; 22,10); NS*
▪ brak mutacji Q80K‡	██████████	██████████	1,35 (0,87; 2,10); NS*

	S12PR48 n/N (%**)	T12PR48 n/N (%**)	RR (95% CI)
<u>Chorzy z HCV genotyp 1a/inny i brak mutacji Q80K + Chorzy z HCV genotyp 1b†</u>			<u>1,26 (0,93; 1,69); NS*</u>
IL28B CC†			1,20 (0,38; 3,78); NS*
IL28B CT†			1,16 (0,80; 1,68); NS*
IL28B TT†			1,28 (0,81; 2,02); NS*
METAVIR F0-F2†			1,03 (0,68; 1,57); NS*
METAVIR F3-F4†			1,32 (0,87; 2,02); NS*
Symeprewir (chorzy z HCV genotyp 1a/inny i brak mutacji Q80K + chorzy z HCV genotyp 1b) vs Telaprewir (pop. mITT)			
	<u>76/339 (22,4%)</u>	<u>75/384 (19,5%)</u>	<u>1,15 (0,86; 1,52); NS*</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† w programie lekowym do trójlewkowej terapii z udziałem telaprewiru u chorych z niepowodzeniem wcześniejszej terapii włączani są pacjenci z włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera, jednak w niniejszym badaniu podano wyniki w podgrupie o włóknieniu F3-F4 w skali METAVIR, co odpowiada włóknieniu ≥ 3 w skali Scheuera;

NS nieistotne statystycznie.

Przełom wirusologiczny w populacji ogólnej

Przełom wirusologiczny odnotowano u 22,4% chorych z ramienia symeprewiru i 19,5% pacjentów z grupy telaprewiru. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia tego punktu końcowego nie wskazywało na obecność istotnych różnic między grupami, RR = 1,15 (95% CI: 0,87; 1,51). W grupach symeprewiru i telaprewiru odpowiednio u 80,0% i 81,3% chorych z przełomem wirusologicznym wystąpiło również kryterium przerywania leczenia (*stopping rule*). U 15,3% chorych z ramienia symeprewiru i 10,4% chorych z grupy telaprewiru przełom wirusologiczny wystąpił w trakcie terapii 3-lewkowej SMV/TPV + peg-IFN α -2a i RBV (pierwsze 12 tygodni), u pozostałych pacjentów przełom wirusologiczny wystąpił w trakcie terapii dwulewkowej peg-IFN α -2a i RBV.

Przełom wirusologiczny – populacja zgodna ze wskazaniem ChPL

Ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego nie różniło się znamienne między grupami symeprewiru i telaprewiru (oba w skojarzeniu ze standardową terapią) w podgrupach zgodnych ze wskazaniem ChPL, RR = 1,15 (95% CI: 0,86; 1,52).

Przełom wirusologiczny w wybranych podgrupach

Przełom wirusologiczny raportowano częściej u pacjentów z brakiem wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (29,9% i 26,5%, odpowiednio dla terapii z symeprewirem i telaprewirem) niż u chorych z częściową odpowiedzią na poprzednią terapię (odpowiednio 10,3% i 8,2%). Ten punkt końcowy stwierdzano również częściej u chorych z HCV o genotypie 1a/inny (28,0% dla obu rodzajów interwencji) niż 1b niż u chorych z HCV o genotypie 1b (18,1% i 13,2%, odpowiednio dla grup symeprewiru i telaprewiru).

Żaden z chorych, u którego stwierdzono przełom wirusologiczny nie uzyskał SVR12.

W podgrupach chorych z brakiem polimorfizmu Q80K i chorych z HCV o genotypie 1a/inny i brakiem mutacji Q80K i chorych z HCV o genotypie 1b przełom wirusologiczny raportowano z podobną częstością w obu grupach (symeprewiru i telaprewiru), odpowiednio 22,4% vs 18,0% dla pierwszej podgrupy i 22,4% vs 17,8% dla drugiej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk dla wszystkich podgrup nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia przełomu wirusologicznego pomiędzy dwoma schematami terapii.

1.5.4.5. Nawrót wirerii

Nawrót wirerii (ang. *Viral Relapse*) stwierdzano, gdy u chorych z niewykrywalnym HCV RNA < 25 IU/ml na końcu terapii, w czasie okresu obserwacji stężenie HCV RNA zwiększy się \geq 25 IU/ml. Częstość występowania tego punktu końcowego obliczano dla chorych z niewykrywalnym stężeniem wirusa na końcu terapii i z \geq 1 pomiarem stężenia HCV RNA w trakcie okresu obserwacji po zakończonej terapii. Dane dla tego punktu zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Liczba i odsetek chorych z nawrotem wirerii; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryngą); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryngą; badanie ATTAIN.

	S12PR48 n/N (%**)	T12PR48 n/N (%**)	RR (95% CI)
mITT, z niewykrywalnym HCV RNA na końcu terapii	43/246 (17,5%)	43/256 (16,8%)	1,04 (0,71; 1,53); NS*
• HCV genotyp 1a/inny	21/87 (24,1%)	19/84 (22,6%)	1,07 (0,62; 1,83); NS*
• HCV genotyp 1b	22/159 (13,8%)	24/172 (14,0%)	0,99 (0,58; 1,68); NS*
• ukończenie peg-IFN i/lub RBV‡	██████████	██████████	1,09 (0,70; 1,68); NS*
▪ ukończenie SMV/TPV‡	██████████	██████████	1,06 (0,69; 1,64); NS*
▪ wycofanie SMV/TPV‡	██████	██████	NS
• nie ukończenie peg-IFN i RBV‡	██████████	██████████	0,98 (0,48; 1,93); NS*
▪ ukończenie SMV/TPV‡	██████████	██████████	0,79 (0,26; 2,40); NS*
▪ wycofanie SMV/TPV‡	██████████	██████████	1,83 (0,71; 3,29); NS*
Chorzy z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie‡	29/131 (22,1%)	27/138 (19,6%)	1,13 (0,71; 1,80); NS*
• HCV genotyp 1a/inny‡	██████████	██████████	0,89 (0,47; 1,69); NS*
• HCV genotyp 1b‡	██████████	██████████	1,30 (0,68; 2,49); NS*
Chorzy z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie‡	14/115 (12,2%)	16/118 (13,6%)	0,90 (0,46; 1,73); NS*
• HCV genotyp 1a/inny‡	██████████	██████████	1,40 (0,55; 3,58); NS*
• HCV genotyp 1b‡	██████████	██████████	0,61 (0,24; 1,53); NS*
Mutacja Q80K‡	██████████	██████████	0,78 (0,30; 1,95); NS*
Brak mutacji Q80K‡	██████████	██████████	1,05 (0,69; 1,59); NS*
Chorzy z HCV genotyp 1a/inny‡	██████████	██████████	1,07 (0,62; 1,83); NS*
▪ mutacja Q80K‡	██████████	██████████	0,72 (0,29; 1,80); NS*
▪ brak mutacji Q80K‡	██████████	██████████	1,20 (0,63; 2,28); NS*
Chorzy z HCV genotyp 1b‡	██████████	██████████	0,99 (0,58; 1,68); NS*
▪ mutacja Q80K‡	███	██████	-
▪ brak mutacji Q80K‡	██████████	██████████	1,61 (0,91; 2,79); NS*
<u>Chorzy z HCV genotyp 1a/inny i brak mutacji Q80K + Chorzy z HCV genotyp 1b‡</u>	██████████	██████████	<u>1,08 (0,71; 1,63); NS*</u>
IL28B CC‡	██████████	██████████	3,86 (0,34; 45,02); NS*
IL28B CT‡	██████████	██████████	1,17 (0,72; 1,91); NS*

	S12PR48 n/N (%**)	T12PR48 n/N (%**)	RR (95% CI)
IL28B TT†	[REDACTED]	[REDACTED]	0,79 (0,39; 1,58); NS*
METAVIR F0-F2†	[REDACTED]	[REDACTED]	1,11 (0,59; 2,07); NS*
METAVIR F3-F4†	[REDACTED]	[REDACTED]	0,85 (0,50; 1,44); NS*
Symeprewir (chorzy z HCV genotyp 1a/inny i brak mutacji Q80K + chorzy z HCV genotyp 1b) vs Telaprewir (pop. mITT)			
	<u>38/229 (16,6%)</u>	<u>43/256 (16,8%)</u>	<u>0,99 (0,66; 1,47); NS*</u>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† w programie lekowym do trójlewkowej terapii z udziałem telaprewiru u chorych z niepowodzeniem wcześniejszej terapii włączani są pacjenci z włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera, jednak w niniejszym badaniu podano wyniki w podgrupie o włóknieniu F3-F4 w skali METAVIR, co odpowiada włóknieniu ≥ 3 w skali Scheuera;

NS - nieistotne statystycznie.

Nawrót wiremii w populacji ogólnej

Nawrót wiremii obserwowano u podobnego odsetka chorych z grupy symeprewiru i telaprewiru, odpowiednio u 17,5% i 16,8% spośród osób z niewykrywalnym HCV RNA na końcu terapii. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Nawrót wiremii raportowano w czasie pierwszych 12 tygodni po zakończeniu terapii u wszystkich chorych z grupy symeprewiru i większości pacjentów z grupy telaprewiru.

Nawrót wiremii – populacja zgodna ze wskazaniem ChPL

W populacji zgodnej ze wskazaniem ChPL nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami symeprewiru i telaprewiru (oba w skojarzeniu z peg-IFN i RBV) w ryzyku wystąpienia nawrotu wiremii, RR = 0,99 (95% CI: 0,66; 1,47).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nawrót wirerii w wybranych podgrupach

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami symeprewiru i telaprewiru w częstości występowania nawrotu wirerii zarówno w podgrupie chorych z brakiem polimorfizmu Q80K, jak i w podgrupie chorych z HCV o genotypie 1a/inny i brakiem polimorfizmu i chorych z HCV o genotypie 1b. W obu podgrupach odsetki chorych z nawrotem wirerii były bardzo podobne i wyniosły ok. 16% i ok. 15% odpowiednio w grupach symeprewiru i telaprewiru.

W żadnej z wyróżnionych podgrup nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia nawrotu wirerii pomiędzy pacjentami leczonymi terapią 3-lekową z symeprewirem w porównaniu do chorych otrzymujących taką terapię z telaprewirem.

Nawrót wirerii raportowano częściej u chorych z brakiem wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (22,1% i 19,6% w grupach symeprewiru i telaprewiru) niż u pacjentów odpowiedzią częściową (odpowiednio 12,2% i 13,6%). Podobnie w podgrupie chorych z HCV o genotypie 1a/inny (odpowiednio 24,1% i 22,6%) częściej stwierdzano nawrót wirerii niż u chorych z HCV o genotypie 1b (13,8% i 14,0%).

1.5.4.6. Niepowodzenie wirusologiczne (virologic failure)

W badaniu *ATTAIN* przedstawiono dane na temat odsetka chorych z niepowodzeniem wirusologicznym (ang. *Virologic Failure*). Niepowodzenie stwierdzano w przypadku nie uzyskania SVR12 lub gdy u chorych po SVR12 wystąpił nawrót wirerii. Wyróżniono niepowodzenie w trakcie terapii (ang. *On-Treatment Failure*) – potwierdzone wykrywalne stężenie HCV RNA w momencie zakończenia terapii; i niepowodzenie po zakończeniu terapii (ang. *Post-Treatment Failure*) – niepowodzenie terapii przy niewykrywalnym (lub niepotwierdzonym wykrywalnym) stężeniu HCV RNA w momencie zakończenia leczenia. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące tego punktu końcowego.

*Tabela 20. Liczba i odsetek chorych z niepowodzeniem terapii; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryng); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryng; badanie *ATTAIN*.*

Niepowodzenie terapii		S12PR48 n/N (%)	T12PR48 n/N (%)	RR (95% CI)
Niepowodzenie‡				1,01 (0,87; 1,18); NS*
mITT	• Niepowodzenie w trakcie leczenia (<i>on-treatment</i>)	130/379 (34,3%)	124/384 (32,3%)	1,06 (0,87; 1,30); NS*
	– genotyp 1a	75/164 (46%)	77/164 (47%)	0,97 (0,77; 1,23); NS*
	– genotyp 1b	55/215 (26%)	47/220 (21%)	1,20 (0,85; 1,68); NS*
	• Niepowodzenie po zakończe-			0,90 (0,62; 1,30); NS*

1.5.4.7. *Spełnienie kryteriów przerwania leczenia (stopping rules)*

W próbie *ATTAIN* ogólnie ustalono kryteria przerwania leczenia (ang. *stopping rules*), celem uniknięcia dalszej ekspozycji na lek i eliminacji ryzyka rozwoju szczepów HCV opornych na terapię. Zdefiniowano je w następujący sposób: jeśli HCV RNA > 1000 IU/ml w 4. tyg. lub w 12. tyg. lub potwierdzone wykrywalne HCV RNA w 24. lub 36. tyg. przerywano stosowanie wszystkich leków. Dane o liczbie i odsetku chorych spełniających kryteria przerwania leczenia zawiera tabela poniżej.

Tabela 21. Liczba i odsetek chorych spełniających kryteria przerwania leczenia; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie *ATTAIN*.

	S12PR48 n/N (%**)	T12PR48 n/N (%**)	RR (95% CI)*
mITT‡			1,14 (0,89; 1,45); NS
▪ w 4. lub 12. tyg.	56/379 (14,8%)	43/384 (11,2%)	1,32 (0,91; 1,91); NS
▪ w 24. lub 36. tyg.	46/379 (12,1%)	48/384 (12,5%)	0,97 (0,67; 1,41); NS
• HCV genotyp 1a/inny	53/164 (32,3%)	56/164 (34,1%)	0,95 (0,70; 1,29); NS
• HCV genotyp 1b	49/215 (22,8%)	35/220 (15,9%)	1,43 (0,97; 2,12); NS
Chorzy z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie‡			1,07 (0,83; 1,39); NS
• HCV genotyp 1a/inny ‡			0,92 (0,67; 1,26); NS
• HCV genotyp 1b‡			1,36 (0,87; 2,12); NS
Chorzy z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie‡			1,42 (0,81; 2,52); NS
• HCV genotyp 1a/inny ‡			1,19 (0,52; 2,74); NS
• HCV genotyp 1b‡			1,63 (0,76; 3,51); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

1.5.4.8. Jakość życia

W badaniu *ATTAIN* jakość życia oceniano za pomocą 5 kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów na początku badania, w jego trakcie oraz na końcu okresu obserwacji, celem oceny zmian w nasileniu zmęczenia (kwestionariusz FSS), objawów depresyjnych (kwestionariusz CES-D), zmniejszenia produktywności, upośledzenia codziennej czynności i zwiększenia absencji w pracy (kwestionariusz WPAI: Hepatitis C), jakości życia (kwestionariusz EQ-5D), nasilenia wysypki i świądu oraz ich wpływu na jakość życia (kwestionariusz Skindex 16).

We wszystkich kwestionariuszach w obu grupach interwencji zaobserwowano pogorszenie wyników oceny jakości życia w czasie pierwszych 12 tygodni terapii 3-lekowej (SMV/TPV + peg-IFN α -2a i RBV), następnie w czasie podawania terapii dwulekowej (peg-IFN α -2a i RBV) wyniki pozostały bez zmian i około 12 tygodni po zakończeniu terapii (60. tydzień) powróciły do wartości zbliżonych do tych z początku badania.

Różnice istotne klinicznie pomiędzy grupami interwencji w punktach końcowych ocenianych przez pacjentów odnotowano w czasie pierwszych 12 tygodni terapii (terapia trójlekowa). Ogółem w grupie symeprewiru w porównaniu do telaprewiru odnotowano mniejsze pogorszenie jakości życia w ocenie wg kwestionariuszy FSS, CES-D, Skindex 16 i EQ-5D.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w czasie trwania klinicznie istotnego pogorszenia. Spośród chorych uzyskujących SVR12 istotnie lepszy wynik skali EQ-5D VAS odnotowano u chorych z grupy symeprewiru niż telaprewiru.

1.5.4.8.1. Ocena nasilenia zmęczenia (kwestionariusz FSS)

Nasilenie zmęczenia związanego z WZW C i jego terapią oceniano za pomocą kwestionariusza FSS (z ang. *Fatigue Severity Score*). Całkowity wynik FSS, obliczany jako średnia dla pacjenta z 9 składowych, mieścił się w zakresie od 1 do 7, gdzie większa wartość oznaczała większe nasilenie zmęczenia. Zmiana o $\geq 0,5$ punktu w średnim całkowitym wyniku FSS oznaczała istotną klinicznie zmianę w nasileniu zmęczenia.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy grupami w średniej zmianie wyniku FSS w różnych punktach czasowych badania w stosunku do wartości początkowych, z wyjątkiem pomiarów w 12. tygodniu, gdzie średnia wyniku FSS była mniejsza w grupie symeprewiru (0,7, SE: 0,09) niż telaprewiru (1,2, SE: 0,10). W trakcie całego okresu terapii (od początku do 48. tygodnia) w każdym pomiarze obserwowano klinicznie istotne pogorszenie wyniku. Po zakończeniu terapii zaobserwowano poprawę wyniku FSS w obu grupach.

W czasie pierwszych 12 tygodni terapii u chorych z grupy symeprewiru obserwowano mniejsze nasilenie zmęczenia niż u chorych z grupy telaprewiru. Wykazano istotne statystycznie różnice w AUC₁₂ wynoszącym odpowiednio 44,0 vs 47,7, p = 0,003 (Tabela 22). W całym okresie obserwacji (AUC₆₀) różnice między grupami nie były istotne statystycznie (p = 0,146).

Klinicznie istotną poprawę wyniku FSS odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach interwencji w okresie do 48. tygodnia. Ocena w 60. tygodniu wykazała, że u większego odsetka chorych z ramienia telaprewiru wystąpiła klinicznie istotna poprawa wyniku FSS w porównaniu do ramienia symeprewiru, ale mogło to wynikać z wyjściowo większego nasilenia zmęczenia w tej grupie.

Odsetek chorych z klinicznie istotnym pogorszeniem wyniku FSS w 16. tygodniu był mniejszy w ramieniu symeprewiru w porównaniu do telaprewiru, a po 16. tygodniu odsetki były porównywalne w obu grupach (odpowiednio 60,8% vs 67,5%) i nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (patrz Tabela 22). Czas trwania klinicznie istotnego wzrostu wyniku FSS nie różnił się statystycznie pomiędzy grupami, p = 0,970. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w czasie trwania klinicznie istotnego zmniejszenia wyniku FSS pomiędzy grupami, p = 0,634.

Tabela 22. Nasilenie zmęczenia wg kwestionariusza FSS; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryngą); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryngą; badanie ATTAIN.

FSS	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	Ocena istotności między grupami
FSS AUC ₆₀ , średni wynik (95% CI)	N = 378 średnia 211,3 (202,9; 219,7)	N = 381 średnia 220,1 (211,7; 228,5)	różnica: -8,8 (-20,7; 3,1) p = 0,146
FSS AUC ₁₂ , średni wynik (95% CI)	N = 377 średnia 44,0 (42,3; 45,8)	N = 377 średnia 47,7 (46,0; 49,5)	różnica: -3,7 (-6,2; -1,2) p = 0,003
Chorzy z klinicznie istotnym wzrostem [^] wyniku FSS, n/N (%)	228/375 (60,8%)	258/382 (67,5%)	RB = 0,90 (95% CI: 0,81; 1,00); NS*
Czas trwania klinicznie istotnego wzrostu [^] wyniku FSS [tyg.]	N = 228 średnia 30,80 (SD: 19,84*), ██████████	N = 258 średnia 30,87 (SD: 19,95*), ██████████	MD = -0,07 (95% CI: -3,61; 3,47); NS*; p = 0,970

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] pogorszenie;

AUC pole pod krzywą wyniku kwestionariusza od wartości początkowej do 12 tygodnia (AUC₁₂) lub 60 tygodnia (AUC₆₀);

NS nieistotne statystycznie.

1.5.4.8.2. Ocena nasilenia wysypki i świądu (kwestionariusz Skindex-16)

Kwestionariusz Skindex-16 został zaprojektowany do oceny ciężkości skórnych (i tkanki łącznej) działań niepożądanych i ich wpływu na nastrój chorych i ich funkcjonowanie. Kwestionariusz składa się z 16 pozycji pogrupowanych w 3 domeny: objawów, emocji i funkcjonowania. Każda domena może

uzyskać od 0 (najlepszy wynik) do 100 (najgorszy wynik) punktów. Zmiana o ≥ 10 punktów w stosunku do wartości początkowej oznacza klinicznie istotną różnicę.

Na początku obserwacji chorzy w obu grupach wynik kwestionariusza wynosił około 10 punktów, z wyjątkiem domeny oceniającej funkcjonowanie. Na początku badania większość chorych miała objawy związane ze skórą. Średni wynik kwestionariusza Skindex-16 zwiększał się w czasie i pozostał podwyższony przez cały okres badania. Całkowity wynik tego kwestionariusza był większy w ramieniu telaprewiru w tygodniach 4., 12., 36. i 48. Ocena wykonana w 60. tygodniu wykazała, że średni wynik tego kwestionariusza był w obu grupach większy niż na początku badania (co oznacza pogorszenie).

W okresie pierwszych 12 tygodni terapii 3-lekowej całkowity wynik kwestionariusza Skindex-16 był istotnie mniejszy w grupie symeprewiru w porównaniu do telaprewiru (średnia 244,50 vs 279,18 punktów, $p = 0,0087$), co oznacza mniejsze nasilenie objawów chorych leczonych terapią z symeprewirem (Tabela 23). Również ocena poszczególnych domen w okresie pierwszych 12 tygodni terapii wykazała istotne różnice na korzyść pacjentów leczonych schematem z symeprewirem – mniejsze średnie wyniki domen oceny objawów ($p = 0,0035$), emocji ($p = 0,0125$), funkcjonowania ($p = 0,0077$).

Wynik domeny oceniającej nasilenie objawów zwiększył się bardziej niż całkowity wynik kwestionariusza Skindex-16. Od 16. tygodnia nasilenie objawów zmniejszało się powoli, ale wynik był podwyższony przez całe badanie. Większy średni wynik objawów obserwowano w grupie telaprewiru w porównaniu do grupy symeprewiru w tygodniach 4., 12., i 16. W 60. tygodniu wynik oceny nasilenia objawów był większy w grupie telaprewiru niż symeprewiru.





1.5.4.8.3. Ocena ciężkości objawów depresyjnych (kwestionariusz CES-D)

Kwestionariusz CES-D jest 20-elementowym narzędziem służącym do oceny częstości objawów związanych z depresją. Każdy z 20 elementów może być oceniony na 0-3 punktów, suma całkowitego wyniku może zatem wynosić od 0 do 60 punktów. Wyższy wynik wskazuje objawy o większym nasileniu i/lub występujące z większą częstością. Wcześniejsze badania wskazują, że wynik ≥ 16 może wskazywać chorobę depresyjną (wrażliwość: 0,95, specyficzność: 0,29). Zmiana o ≥ 6 punktów oznacza zmianę istotną klinicznie nasilenia objawów depresyjnych.

Nie odnotowano istotnych różnic w średniej zmianie wyniku w jakimkolwiek punkcie czasowym w stosunku do wartości początkowej, z wyjątkiem 12. tygodnia, w którym średnia zmiana wyniku CES-D była mniejsza w grupie symeprewiru w porównaniu do telaprewiru, 4,0 (SE: 0,49) vs 5,9 (SE: 0,46). Pole pod krzywą wyniku CES-D w czasie 12 tygodni terapii nie wskazywało na obecność różnic między grupami symeprewiru i telaprewiru, odpowiednio AUC_{12} równe 199,6 vs 207,5, $p = 0,203$ (Tabela 24).

Odsetek chorych z klinicznie istotnym pogorszeniem wyniku CES-D nie różnił się znamienne pomiędzy grupami, 30,2% vs 27,5% odpowiednio w grupach symeprewiru i telaprewiru. Również czas trwania klinicznie istotnego wzrostu wyniku tego kwestionariusza nie różnił się istotnie pomiędzy grupami, $p = 0,082$ (Tabela 24).

Tabela 24. Nasilenie objawów depresji wg kwestionariusza CES-D; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryngą); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryngą; badanie ATTAİN.

CES-D	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	Ocena istotności między grupami
CES-D AUC_{12} , średni wynik (95% CI)	N = 376 średnia 199,6 (191,1; 208,1)	N = 373 średnia 207,5 (198,9; 216,0)	różnica: -7,9 (-20,0; 4,3) $p = 0,203$
Chorzy z klinicznie istotnym wzrostem wyniku (≥ 6) CES-D, n/N (%)	113/374 (30,2%)	104/378 (27,5%)	RR = 1,10 (0,88; 1,37); NS*
Czas trwania klinicznie istotnego wzrostu wyniku (≥ 6) CES-D [tyg.]	N = 113 średnia 20,61 (SD: 19,30*), [redacted]	N = 104 średnia 16,42 (SD: 15,73*), [redacted]	MD = 4,19 (95% CI: -0,52; 8,90); NS*; $p = 0,082$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 AUC_{12} pole pod krzywą wyniku kwestionariusza od wartości początkowej do 12 tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

1.5.4.8.4. Ocena produktywności w pracy i upośledzenia aktywności (kwestionariusz WPAI: Hepatitis C)

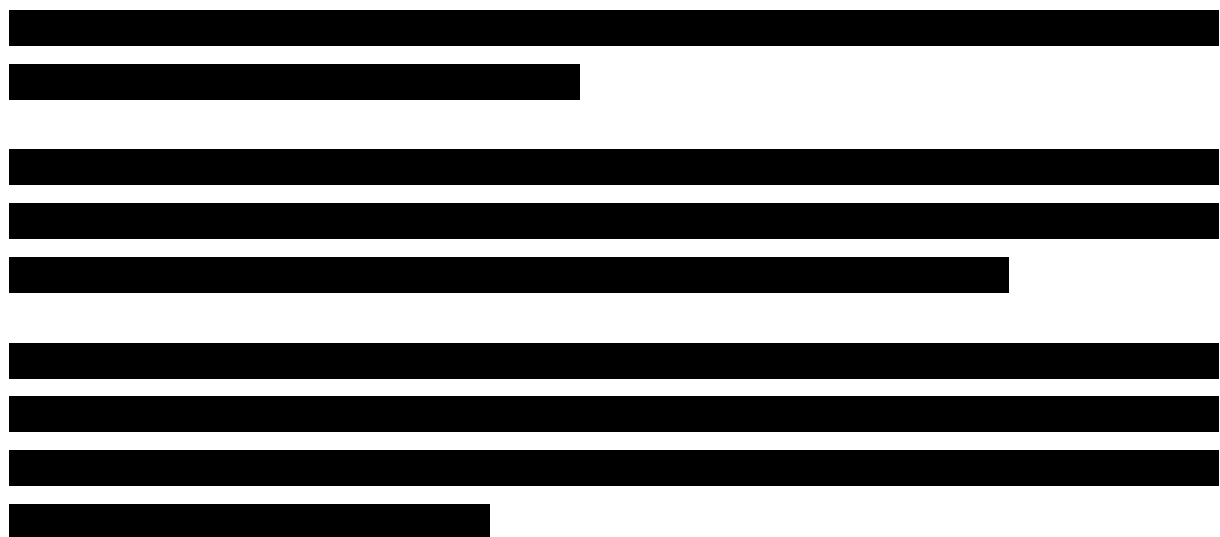
W badaniu *ATTAIN* oceniano zmniejszenie produktywności, pogorszenie codziennej aktywności i zwiększenie absencji w pracy za pomocą kwestionariusza WPAI: Hepatitis C. Wynik kwestionariusza oceniającego upośledzenie pracy (ang. *The WPAI Total Work Impairment Score*) wynosi od 0% do 100%, oblicza się go mnożąc czas spędzony w pracy przez procent utraty wydajności w pracy. Większy wynik *WPAI Productivity Scores* oznacza większe upośledzenie produktywności. Zmiana o ≥ 10 punktów w stosunku do wartości początkowej oznacza klinicznie istotną różnicę.

Ocena upośledzenia produktywności w pracy (*WPAI Total Work Impairment*)

Średni wynik zwiększał się do 12. tygodnia (wskazując na coraz większe upośledzenie produktywności w pracy i/lub codziennej aktywności), a po 48. tygodniu zmniejszył się do wartości początkowych. Pole pod krzywą wyniku dla pierwszych 12 tygodni terapii było podobne w grupach symeprewiru i telaprewiru, odpowiednio 313,2 vs 358,3 (Tabela 25). Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami, $p = 0,134$.

Ocena upośledzenia codziennej aktywności (*WPAI Daily Activity Impairment*)

Zaobserwowano podobne zmiany jak w ocenie produktywności – początkowo wynik zwiększał się, a następnie zmniejszał. Ocena różnicy pola pod krzywą dla pierwszych 12 tygodni terapii wskazywała na istotne różnice między grupami symeprewiru i telaprewiru, odpowiednio 363,2 vs 411,1, $p = 0,022$ (Tabela 25).



Klinicznie istotne pogorszenie wyniku WPAI oceniającego codzienną aktywność oraz upośledzenie pracy (*WPAI Daily Activity Impairment and Total Work Impairment*)

Klinicznie istotne upośledzenie pracy odnotowano u mniejszego odsetka chorych z grupy symeprewiru niż telaprewiru, odpowiednio 67,6% vs 76,2%, jednak różnica nie była istotna statystycznie. Również odsetek chorych z klinicznie istotnym pogorszeniem wyniku oceniającego codzienną aktywność nie różnił się znamienne między grupami, odpowiednio 79,5% vs 83,5%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w czasie trwania klinicznie istotnego wzrostu wyniku WPAI oceniającego upośledzenie pracy oraz codzienną aktywność, odpowiednio $p = 0,977$ i $p = 0,581$ (Tabela 25).

Tabela 25. Ocena produktywności w pracy i codziennej aktywności wg kwestionariusza WPAI; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryngą); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryngą; badanie ATTAIN.

WPAI: Hepatitis C	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	Ocena istotności między grupami
WPAI AUC ₁₂ , ocena upośledzenia codziennej aktywności, średni wynik (95% CI)	N = 372 średnia 363,2 (334,2; 392,1)	N = 367 średnia 411,1 (382,1; 440,1)	różnica: -47,9 (-88,9; -7,0), p = 0,022
Chorzy z klinicznie istotnym wzrostem wyniku WPAI oceniającego codzienną aktywność, n/N (%)	267/336 (79,5%)	294/352 (83,5%)	RR = 0,95 (95% CI: 0,88; 1,02); NS*
Czas trwania klinicznie istotnego wzrostu wyniku WPAI oceniającego codzienną aktywność [tyg.]	N = 267 średnia 37,59 (SD: 20,23*); [redacted]	N = 294 średnia 36,63 (SD: 20,61*); [redacted]	MD = 0,96 (95% CI: -2,43; 4,35); NS*; p = 0,581
WPAI AUC ₁₂ , ocena upośledzenia pracy, średni wynik (95% CI)	N = 195 średnia 313,2 (271,9; 354,6)	N = 186 średnia 358,3 (316,1; 400,6)	różnica: -45,1 (-104,2; 14,0), p = 0,134
Chorzy z klinicznie istotnym wzrostem wyniku WPAI oceniającego upośledzenie pracy, n/N (%)	117/173 (67,6%)	128/168 (76,2%)	RR = 0,89 (95% CI: 0,77; 1,01); NS*
Czas trwania klinicznie istotnego wzrostu wyniku WPAI oceniającego upośledzenie pracy [tyg.]	N = 117 średnia 39,52 (SD: 18,81*); [redacted]	N = 128 średnia 39,59 (SD: 19,26*); [redacted]	MD = -0,07 (95% CI: -4,84; 4,70); NS*; p = 0,977

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
AUC₁₂ pole pod krzywą wyniku kwestionariusza od wartości początkowej do 12 tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

1.5.4.8.5. Ocena ogólnej jakości życia (kwestionariusz EQ-5D)

Kwestionariusz EQ-5D był wypełniany w celu oceny jakości życia chorych na początku badania i w trakcie terapii. Kwestionariusz oceniał 5 obszarów zdrowia (mobilność, samoopieka, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja), dla każdego z nich chory wybierał jedną z trzech możliwych odpowiedzi (brak problemów, niewielkie problemy, ekstremalne problemy). Zmniejszenie wyniku oznaczało poprawę stanu chorych.

W czasie pierwszych 12 tygodni terapii odsetek chorych z brakiem problemów zdrowotnych we wszystkich domenach zmniejszył się bardziej w grupie telaprewiru w porównaniu do grupy symeprewiru, z wyjątkiem oceny „samoopieki” i oceny „lęku/depresji”, w których odsetek chorych w obu grupach pozostawał na tym samym poziomie. Po 12. tygodniu odsetek chorych bez problemów zdrowotnych w obu ramionach był podobny, aż do zakończenia leczenia i po 48. tygodniu zwiększał się do wartości z początku badania.

Ocena stanu zdrowia na skali VAS, EQ-5D VAS

Wynik skali VAS kształtuje się w zakresie od 0 (najgorszy możliwy stan zdrowia) do 100 (najlepszy możliwy stan zdrowia). Zmiana w stosunku do wartości początkowej o ≥ 10 punktów uważana jest za zmianę klinicznie istotną.

Średni wynik uległ większej redukcji (oznaczając gorszy stan zdrowia) w grupie telaprewiru w porównaniu do grupy symeprewiru w tygodniach 4., 12. i 16. Pole pod krzywą wyniku tego kwestionariusza dla pierwszych 12 tygodni wyniosło 882,4 dla grupy symeprewiru i 834,6 dla grupy telaprewiru, a różnica między grupami była istotna statystycznie, $p < 0,001$ (Tabela 26). Po tym okresie średnia redukcja była porównywalna w obu grupach, a po 60. tygodniu wartości wróciły do tych z początku badania.

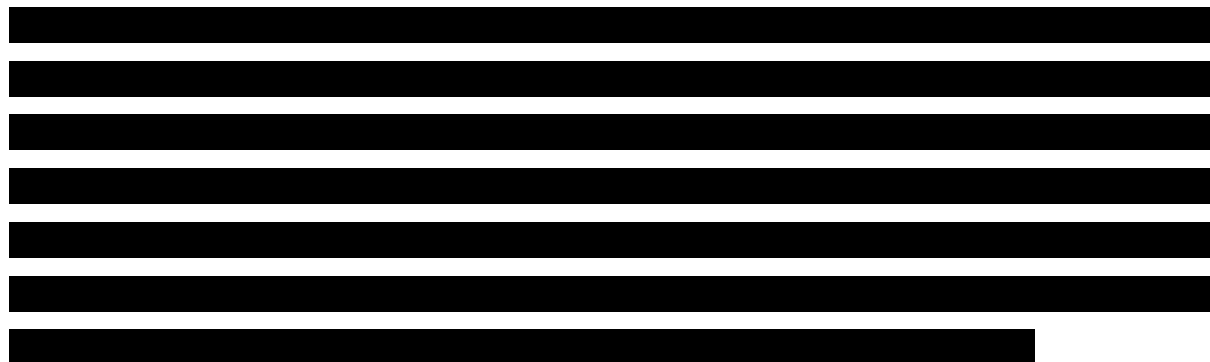


Tabela 26. Ocena stanu zdrowia w skali-5D VAS; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryngą); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryngą; badanie ATTAIN.

	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	Ocena istotności między grupami
EQ-5D AUC ₁₂ , średni wynik (95% CI)	N = 373 średnia 882,4 (862,8; 902,0)	N = 368 średnia 834,6 (814,9; 854,3)	różnica: 47,8 (20,0; 75,5), p < 0,001
Chorzy z pogorszeniem wyniku VAS, n/N (%)	238/348 (68,4 %)	253/363 (69,7 %)	RR = 0,98 (0,89; 1,08); NS*
Czas trwania pogorszenia wyniku VAS	N = 238 średnia 30,42 (SD: 19,95*),	N = 253 średnia 32,28 (SD: 20,55),	MD = -1,86 (95% CI: -5,45; 1,73) NS*;

S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	Ocena istotności między grupami
[REDACTED]	[REDACTED]	p = 0,310

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
AUC₁₂ pole pod krzywą wyniku kwestionariusza od wartości początkowej do 12 tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

1.5.4.9. Zużycie zasobów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	n/N (%)	n/N (%)	
mITT	379	384	-
Niepowodzenie terapii [^]	176/379 (46,4%*)	176/384 (46,8%*)	1,01 (0,87; 1,18); NS*
▪ Dane dostępne ^{^^}	148	134	-
▪ Dane niedostępne	28*	42*	-
Mutacje wykryte przy stwierdzeniu niepowodzenia terapii [†]	142/148 (95,9%)	111/134 (82,8%)	1,16 (1,07; 1,27); NNT = 8 (5; 16)*
• Brak mutacji Q80K na początku [‡]	██████████	██████████	1,14 (0,99; 1,32); NS*
• Mutacja Q80K na początku [‡]	██████████	██████████	1,26 (0,73; 2,19); NS*
Brak mutacji przy stwierdzeniu niepowodzenia terapii [‡]	██████████	██████████	0,24 (0,10; 0,54); NS*
• Brak mutacji Q80K na początku [‡]	██████████	██████████	0,21 (0,08; 0,51); NS*
• Mutacja Q80K na początku [‡]	██████████	██████████	0,91 (0,10; 8,62); NS*
HCV genotyp 1a lub inny niż 1b [‡]	██████████	██████████	1,01 (0,86; 1,19); NS*
Niepowodzenie terapii [^] ‡	██████████	██████████	0,97 (0,81; 1,16); NS*
▪ Dane dostępne ^{^^} ‡	■	■	-
▪ Dane niedostępne [‡]	■	■	-
Mutacje wykryte przy stwierdzeniu niepowodzenia terapii [†] ‡	██████████	██████████	1,05 (0,98; 1,16); NS*
• Brak mutacji Q80K na początku [‡]	██████████	██████████	0,98 (0,80; 1,21); NS*
• Mutacja Q80K na początku [‡]	██████████	██████████	1,29 (0,76; 2,18); NS*
Brak mutacji przy stwierdzeniu niepowodzenia terapii [‡]	██████████	██████████	0,32 (0,08; 1,35); NS*
• Brak mutacji Q80K na początku [‡]	██████████	██████████	0,19 (0,03; 1,21); NS*
• Mutacja Q80K na początku [‡]	██████████	██████████	0,96 (0,10; 9,15); NS*
HCV genotyp 1b [‡]	██████████	██████████	0,99 (0,87; 1,12); NS*
Niepowodzenie terapii [^] ‡	██████████	██████████	1,06 (0,82; 1,37); NS*
▪ Dane dostępne ^{^^} ‡	■	■	-
▪ Dane niedostępne [‡]	■	■	-
Mutacje wykryte przy stwierdzeniu niepowodzenia terapii [†] ‡	██████████	██████████	1,38 (1,16; 1,73); NS*
• Brak mutacji Q80K na początku [‡]	██████████	██████████	1,36 (1,14; 1,70); NS*
• Mutacja Q80K na początku [‡]	██████████	██████████	2,49 (0,21; 30,05); NS*
Brak mutacji przy stwierdzeniu niepowodzenia terapii [‡]	██████████	██████████	0,19 (0,07; 0,51); NS*
• Brak mutacji Q80K na początku [‡]	██████████	██████████	0,19 (0,07; 0,51); NS*
• Mutacja Q80K na początku [‡]	██████████	██████████	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] niepowodzenie wirusologiczne: chorzy nie uzyskujący SVR12 lub chorzy z nawrotem wirerii po ocenie SVR12;

^{^^} chorzy z wykonanym sekwencjonowaniem na początku badania i w późniejszym okresie;

[‡]

NS nieistotne statystycznie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.5.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *ATTAIN* analizę bezpieczeństwa wykonali w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (mITT). Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w parametrach życiowych. Nie odnotowano również żadnych przypadków ciąży.

W kolejnych rozdziałach zaprezentowano wyniki analizy bezpieczeństwa. Każdorazowo obliczano ryzyko względne wystąpienia poszczególnych AEs w grupie symeprewiru wobec grupy telaprewiru, a dla istotnych statystycznie wyników obliczano również wskaźnik NNT/NNH i wynik zaznaczano pogrubioną czcionką. Do danych pochodzących z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny został przypisany znacznik.

1.5.5.1. Działania niepożądane ogółem

Autorzy badania podali dane o działaniach niepożądanych, które wystąpiły u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek z grup w całym 48-tygodniowym okresie terapii, a także w czasie pierwszych 12 tygodni (w którym podawano terapię trójlekową). Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs w trakcie całej terapii; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryngą); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryngą; badanie ATTAIN.

AEs	Pierwsze 12 tyg. terapii			Cała terapia		
	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR (95% CI)*	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR (95% CI)*
	n (%**)	n (%**)		n (%)	n (%)	
Jakiegokolwiek AEs	347 (91,6%)	371 (96,6%)	0,95 (0,91; 0,98); NNT = 20 (12; 57)	347 (91,6%)	371 (96,6%)	0,96 (0,93; 0,99); NNT = 27 (16; 82)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania†	347 (91,6%)	371 (96,6%)	0,90 (0,82; 0,98); NNT = 13 (8; 77)	347 (91,6%)	371 (96,6%)	0,91 (0,83; 0,99); NNT = 14 (8; 104)
• Zmęczenie	120 (31,7%)	146 (38,0%)	0,83 (0,68; 1,01); NS	120 (31,7%)	146 (38,0%)	0,86 (0,72; 1,04); NS
• Gorączka	81 (21,4%)	94 (24,5%)	0,87 (0,67; 1,13); NS	81 (21,4%)	94 (24,5%)	0,86 (0,67; 1,11); NS
• Astenia‡	120 (31,7%)	146 (38,0%)	1,04 (0,77; 1,42); NS	120 (31,7%)	146 (38,0%)	1,17 (0,88; 1,57); NS
• Choroby grypopodobne‡	120 (31,7%)	146 (38,0%)	0,95 (0,69; 1,30); NS	120 (31,7%)	146 (38,0%)	0,98 (0,72; 1,34); NS
• Dreszcze‡	120 (31,7%)	146 (38,0%)	0,57 (0,35; 0,94); NNT = 23 (13; 195)	120 (31,7%)	146 (38,0%)	0,56 (0,34; 0,91); NNT = 22 (12; 134)
• Rumień w miejscu iniekcji‡	120 (31,7%)	146 (38,0%)	0,45 (0,23; 0,88); NNT = 28 (15; 160)	120 (31,7%)	146 (38,0%)	0,53 (0,28; 0,97); NNT = 30 (15; 710)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	174 (45,9%)	244 (63,5%)	0,72 (0,63; 0,82); NNT = 6 (5; 10)	174 (45,9%)	244 (63,5%)	0,77 (0,68; 0,86); NNT = 7 (5; 11)
• Świąd‡	174 (45,9%)	244 (63,5%)	0,72 (0,60; 0,87); NNT = 9 (6; 21)	174 (45,9%)	244 (63,5%)	0,80 (0,68; 0,95); NNT = 11 (7; 47)
• Wysypka‡	174 (45,9%)	244 (63,5%)	0,60 (0,44; 0,82); NNT = 11 (7; 27)	174 (45,9%)	244 (63,5%)	0,67 (0,51; 0,88); NNT = 12 (7; 36)
• Suchość skóry‡	174 (45,9%)	244 (63,5%)	1,18 (0,70; 1,99); NS	174 (45,9%)	244 (63,5%)	1,32 (0,84; 2,07); NS
• Łysienie‡	174 (45,9%)	244 (63,5%)	0,38 (0,19; 0,75); NNT = 23 (14; 71)	174 (45,9%)	244 (63,5%)	0,57 (0,38; 0,84); NNT = 16 (9; 49)
Zaburzenia układu pokarmowego‡	174 (45,9%)	244 (63,5%)	0,65 (0,56; 0,75); NNT = 5 (4; 7)	174 (45,9%)	244 (63,5%)	0,76 (0,67; 0,86); NNT = 7 (5; 12)
• Nudności	64 (16,9%)	109 (28,4%)	0,59 (0,45; 0,78); NNT = 9 (6; 18)	64 (16,9%)	109 (28,4%)	0,68 (0,53; 0,88); NNT = 11 (7; 33)
• Biegunka‡	64 (16,9%)	109 (28,4%)	0,65 (0,43; 0,97); NNT = 21 (11; 310)	64 (16,9%)	109 (28,4%)	0,86 (0,61; 1,21); NS
• Niestrawność‡	64 (16,9%)	109 (28,4%)	0,92 (0,52; 1,65); NS	64 (16,9%)	109 (28,4%)	0,87 (0,52; 1,45); NS
• Wymioty‡	64 (16,9%)	109 (28,4%)	0,43 (0,24; 0,78);	64 (16,9%)	109 (28,4%)	0,65 (0,39; 1,06); NS

AEs	Pierwsze 12 tyg. terapii					
	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR (95% CI)*	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR (95% CI)*
	n (%**)	n (%**)		n (%)	n (%)	
	NNT = 21 (12; 65)					
• Suchość w ustach‡			0,42 (0,21; 0,86); NNT = 28 (15; 139)			0,45 (0,23; 0,88); NNT = 28 (15; 160)
• Dyskomfort w oko- licy odbytu‡			0,26 (0,12; 0,55); NNT = 17 (11; 34)			0,32 (0,16; 0,62); NNT = 18 (11; 39)
• Świąd odbytu‡			0,17 (0,08; 0,36); NNT = 12 (8; 18)			0,22 (0,11; 0,43); NNT = 12 (9; 20)
• Hemoroidy‡			0,14 (0,06; 0,35); NNT = 13 (9; 21)			0,19 (0,09; 0,40); NNT = 13 (9; 21)
Zaburzenia układu nerwowego‡			0,76 (0,63; 0,92); NNT = 10 (6; 32)			0,82 (0,69; 0,96); NNT = 12 (7; 63)
• Ból głowy‡	95 (25,1%)	111 (28,9%)	0,87 (0,69; 1,10); NS			0,85 (0,68; 1,07); NS
• Zawroty głowy‡			0,54 (0,31; 0,93); NNT = 25 (13; 184)			0,61 (0,39; 0,97); NNT = 24 (12; 370)
• Zaburzenia odczu- wania smaku‡			0,37 (0,20; 0,67); NNT = 17 (11; 40)			0,42 (0,24; 0,75); NNT = 19 (11; 52)
Zaburzenia krwi i ukła- du limfatycznego‡			0,66 (0,54; 0,80); NNT = 7 (5; 13)			0,82 (0,71; 0,95); NNT = 11 (7; 41)
• Neutropenia‡			1,22 (0,84; 1,76); NS			1,08 (0,82; 1,42); NS
• Niedokrwistość‡			0,35 (0,26; 0,47); NNT = 5 (4; 6)			0,62 (0,50; 0,77); NNT = 7 (5; 12)
• Trombocytopenia‡			0,70 (0,43; 1,14); NS			0,88 (0,60; 1,31); NS
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznie‡			1,06 (0,84; 1,34); NS			0,97 (0,79; 1,18); NS
• Ból mięśni‡			0,78 (0,54; 1,13); NS			0,76 (0,53; 1,07); NS
• Ból stawów‡			1,04 (0,67; 1,62); NS			0,92 (0,62; 1,37); NS
Zaburzenia psychia- tryczne			0,97 (0,77; 1,23); NS			0,98 (0,81; 1,18); NS
• Bezsenna‡			0,80 (0,54; 1,17); NS			0,74 (0,53; 1,01); NS
• Zmiany nastroju			1,09 (0,65; 1,84); NS			1,11 (0,70; 1,75); NS
• Depresja			1,20 (0,64; 2,28); NS			1,74 (1,04; 2,91); NNH = 25 (13; 329)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiar- sia‡			1,13 (0,86; 1,50); NS			1,16 (0,93; 1,46); NS
• Kaszel‡			1,61 (1,07; 2,45); NNH = 20 (11; 141)			1,26 (0,91; 1,76); NS

AEs	Pierwsze 12 tyg. terapii					
	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR (95% CI)*	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR (95% CI)*
	n (%**)	n (%**)		n (%)	n (%)	
• Duszności‡			0,58 (0,34; 0,98); NNT = 27 (14; 589)			0,79 (0,50; 1,22); NS
Zaburzenia odżywiania i metabolizmu‡			0,61 (0,46; 0,81); NNT = 10 (7; 23)			0,68 (0,53; 0,88); NNT = 11 (7; 33)
• Zmniejszenie apetytu‡			0,81 (0,57; 1,15); NS			0,87 (0,62; 1,21); NS
• Hiperurykemia‡			0,11 (0,04; 0,33); NNT = 16 (11; 26)			0,11 (0,04; 0,33); NNT = 16 (11; 26)
Zakażenia i zarażenia‡			0,87 (0,63; 1,21); NS			0,87 (0,70; 1,08); NS
Konieczność wykonania dodatkowych badań‡			0,90 (0,64; 1,25); NS			0,80 (0,61; 1,06); NS
Zaburzenia związane z oczami‡			1,33 (0,84; 2,10); NS			1,27 (0,88; 1,85); NS
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych‡			1,11 (0,63; 1,96); NS			1,06 (0,62; 1,80); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotnie statystycznie.

Ogółem w całym okresie terapii działania niepożądane występowały u prawie wszystkich chorych, odnotowano je u 94,7% pacjentów z grupy symeprewiru i 98,4% chorych z grupy telaprewiru. Oszacowane ryzyko wystąpienia AEs było istotnie statystycznie mniejsze w grupie symeprewiru w porównaniu do grupy telaprewiru, RR = 0,96 (95% CI: 0,93; 0,99). Lecząc 27 chorych na WZW C terapią trójlekową z symeprewirem zamiast z telaprewirem można uniknąć jednego dodatkowego przypadku AEs, NNT = 27 (95% CI: 16; 82). W grupie symeprewiru najczęściej raportowanymi AEs były: świąd (37,5%) i zmęczenie (34,8%); a w grupie telaprewiru: świąd (46,6%), niedokrwistość (41,1%), zmęczenie (40,4%), zakażenia i zarażenia (32,3%) oraz ból głowy (31,5%).

W trakcie całej terapii najczęściej stwierdzano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (71,0% w grupie symeprewiru i 78,1% w grupie telaprewiru), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (54,4% vs 70,8%) i zaburzenia układu pokarmowego (48,5% vs 64,1%). Ryzyko ich wystąpienia było istotnie statystycznie mniejsze u chorych otrzymujących symeprewir w schemacie terapii trójlekowej w porównaniu do pacjentów otrzymujących telaprewir w takim samym skojarzeniu.

W przypadku działań niepożądanych, w częstości których wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, występowały one znamienne rzadziej u chorych z grupy symeprewiru w porównaniu do grupy telaprewiru. Do takich AEs należały: dreszcze (5,8% vs 10,4%), rumień w miejscu in-

iekcji (3,7% vs 7,0%), świąd (37,5% vs 46,6%), wysypka (17,4% vs 26,0%), łysienie (8,7% vs 15,4%), nudności (19,5% vs 28,6%), suchość w ustach (2,9% vs 6,5%), dyskomfort w okolicy odbytu (2,6% vs 8,3%), świąd odbytu (2,4% vs 10,9%), hemoroidy (1,8% vs 9,9%), zawroty głowy (6,9% vs 11,2%), zaburzenia odczuwania smaku (4,0% vs 9,4%), niedokrwistość (25,6% vs 41,1%), hiperurykemia (0,8% vs 7,3%).

Depresja była jedynym AEs, które w całym okresie terapii występowało istotnie częściej u chorych z grupy symeprewiru niż telaprewiru, odpowiednio 9,5% vs 5,5%. Oszacowane ryzyko jej wystąpienia wyniosło RR = 1,74 (95% CI: 1,04; 2,91), NNH = 25 (95% CI: 13; 329).

Częstość poszczególnych działań niepożądanych odnotowana w czasie pierwszych 12 tygodni (terapia 3-lekowa z udziałem symeprewiru lub telaprewiru) była podobna do częstości odnotowanej w trakcie całego okresu terapii (48 tygodni).

1.5.5.2. Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia

Dane dotyczące liczby i odsetka chorych z działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia, które odnotowano u > 1 chorego w którejkolwiek z grup w trakcie terapii zawiera Tabela 30.

Tabela 30. Liczba i odsetek chorych z AEs 3. lub 4. stopnia w trakcie całej terapii; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.

AEs 3. lub 4. stopnia	Pierwsze 12 tyg. terapii			Cała terapia		
	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR (95% CI)*	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR (95% CI)*
	n (**)	n (**)		n (%)	n (%)	
Jakiegokolwiek AEs 3. lub 4. stopnia	86 (22,7%)	105 (27,3%)	0,83 (0,65; 1,06); NS	86 (22,7%)	105 (27,3%)	0,84 (0,69; 1,03); NS
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego‡	86 (22,7%)	105 (27,3%)	0,83 (0,57; 1,19); NS	86 (22,7%)	105 (27,3%)	0,87 (0,65; 1,17); NS
• Neutropenia‡	86 (22,7%)	105 (27,3%)	1,35 (0,84; 2,17); NS	86 (22,7%)	105 (27,3%)	1,14 (0,80; 1,62); NS
• Trombocytopenia‡	86 (22,7%)	105 (27,3%)	0,90 (0,36; 2,24); NS	86 (22,7%)	105 (27,3%)	1,32 (0,60; 2,91); NS
• Niedokrwistość‡	86 (22,7%)	105 (27,3%)	0,21 (0,08; 0,53); NNT = 21 (13; 42)	86 (22,7%)	105 (27,3%)	0,23 (0,10; 0,52); NNT = 19 (12; 37)
Konieczność wykonania dodatkowych badań‡	86 (22,7%)	105 (27,3%)	1,43 (0,79; 2,60); NS	86 (22,7%)	105 (27,3%)	1,13 (0,68; 1,87); NS
• Zmniejszona liczba neutrofilów‡	86 (22,7%)	105 (27,3%)	9,12 (1,51; 55,54); NNH = 48 (24; 159)	86 (22,7%)	105 (27,3%)	1,30 (0,51; 3,34); NS
• Zwiększona aktywność amylazy‡	86 (22,7%)	105 (27,3%)	1,01 (0,28; 3,67); NS	86 (22,7%)	105 (27,3%)	1,01 (0,28; 3,67); NS
• Zwiększona ak-	86 (22,7%)	105 (27,3%)	7,09 (0,67; 75,70);	86 (22,7%)	105 (27,3%)	11,14 (1,09; 114,48);

AEs 3. lub 4. stopnia	Pierwsze 12 tyg. terapii					
	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR (95% CI)*	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR (95% CI)*
	n (%**)	n (%**)		n (%)	n (%)	
tywność ALT‡			NS			NNH = 76 (30; 173)
• Zwiększona aktywność AST‡			7,09 (0,67; 75,70); NS			4,05 (0,61; 26,90); NS
• Zwiększone stężenie bilirubiny‡			0,68 (0,14; 3,36); NS			0,51 (0,11; 2,35); NS
• Zwiększona aktywność GGTP‡			1,01 (0,18; 5,72); NS			1,35 (0,34; 5,36); NS
• Wydłużony czas protrombinowy‡			5,07 (0,46; 56,32); NS			2,03 (0,27; 15,43); NS
• Zwiększona aktywność lipazy‡			0,20 (0,02; 2,25); NS			0,14 (0,01; 1,54); NS
• Zwiększona liczba PLT‡			0,20 (0,02; 2,25); NS			1,01 (0,18; 5,72); NS
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych‡			3,38 (1,01; 11,32); NNH = 54 (25; 4425)			2,03 (0,73; 5,62); NS
• Hiperbilirubinemia‡			3,04 (0,90; 10,33); NS			3,04 (0,90; 10,33); NS
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania‡			0,34 (0,13; 0,88); NNT = 39 (20; 285)			0,42 (0,18; 0,97); NNT = 39 (19; 911)
• Gorączka‡			5,07 (0,46; 56,32); NS			2,03 (0,27; 15,43); NS
• Dreszcze ‡			0,20 (0,02; 2,25); NS			0,20 (0,02; 2,25); NS
• Zmęczenie‡			0,04 (0,00; 0,40); NNT = 33 (19; 56)			0,08 (0,01; 0,50); NNT = 35 (20; 81)
Zaburzenia odżywiania i metabolizmu‡			0,45 (0,15; 1,37); NS			0,68 (0,25; 1,80); NS
• Zmniejszenie apetytu‡			2,03 (0,27; 15,43); NS			2,03 (0,27; 15,43); NS
• Hiperglikemia‡			0,34 (0,05; 2,35); NS			0,34 (0,05; 2,35); NS
• Podwyższona aktywność amylazy‡			0,20 (0,02; 2,25); NS			0,20 (0,02; 2,25); NS
Zaburzenia układu pokarmowego‡			0,34 (0,10; 1,14); NS			0,64 (0,26; 1,59); NS
• Świąd odbytu‡			0,20 (0,02; 2,25); NS			0,20 (0,02; 2,25); NS
• Ból w okolicy odbytu‡			0,20 (0,02; 2,25); NS			0,20 (0,02; 2,25); NS
Zaburzenia układu nerwowego‡			1,52 (0,31; 7,57); NS			2,03 (0,56; 7,35); NS
• Ból głowy‡			0,51 (0,07; 3,85); NS			0,51 (0,07; 3,85); NS
Zaburzenia psychiatryczne‡			3,04 (0,44; 21,17); NS			1,69 (0,45; 6,36); NS

AEs 3. lub 4. stopnia	Pierwsze 12 tyg. terapii					
	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR (95% CI)*	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR (95% CI)*
	n (%**)	n (%**)		n (%)	n (%)	
• Depresja‡			5,07 (0,46; 56,32); NS			7,09 (0,67; 75,70); NS
• Zakażenia i zarażenia‡			0,68 (0,14; 3,36); NS			0,42 (0,16; 1,14); NS
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej‡			0,29 (0,07; 1,22); NS			0,25 (0,08; 0,83); NNT = 43 (22; 241)
• Ból mięśni‡			0,68 (0,14; 3,36); NS			1,01 (0,24; 4,37); NS
• Ból stawów‡			0,51 (0,07; 3,85); NS			0,34 (0,05; 2,35); NS
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej‡			0,20 (0,05; 0,82); NNT = 49 (24; 270)			0,28 (0,08; 0,91); NNT = 49 (23; 517)
• Wysypka‡			1,01 (0,18; 5,72); NS			1,01 (0,18; 5,72); NS
• Świąd‡			0,11 (0,01; 1,17); NS			0,09 (0,01; 0,94); NNT = 78 (30; 181)
• Uogólniona wysypka (<i>rash generalised</i>)‡			0,20 (0,02; 2,25); NS			0,20 (0,02; 2,25); NS
Zaburzenia nerek i dróg moczowych‡			0,20 (0,02; 2,25); NS			0,20 (0,02; 2,25); NS
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia‡			0,14 (0,01; 1,54); NS			0,51 (0,11; 2,35); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[Redacted text]

NS nieistotnie statystycznie.

Ogółem w trakcie całego okresu terapii działania niepożądane 3. lub 4. stopnia odnotowano u 30,9% chorych z grupy symeprewiru i 36,7% pacjentów z grupy telaprewiru. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Najczęściej występowały zaburzenia krwi i układu limfatycznego (odpowiednio 17,4% i 20,1%), a wśród nich neutropenia była najczęstszym AEs o nasileniu 3. lub 4. stopnia (14,5% vs 12,8%, brak istotnych statystycznie różnic między grupami). Pozostałe AEs 3-4. stopnia (również pogrupowane wg układów) raportowano u < 10% chorych.

Działaniami niepożądanymi 3-4. stopnia występującymi istotnie rzadziej w grupie symeprewiru w porównaniu do grupy telaprewiru były: niedokrwistość (1,6% vs 7,0%), zmęczenie (0,3% vs 3,1%), świąd (0% vs 1,3%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (1,8% vs 4,4%), zaburzenia mię-

AEs	S12PR48, N = 379		T12PR48, N = 384		RR (95% CI)*
	n	(%)	n	(%)	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
[REDACTED]
NS nieistotne statystycznie.

Działania niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem wystąpiły u prawie wszystkich chorych – 92,3% pacjentów leczonych symeprewirem i 97,4% chorych otrzymujących telaprewir (oba w skojarzeniu peg-IFN α -2a i rybawiryną). Oszacowane ryzyko wystąpienia takich AEs było istotnie statystycznie mniejsze w grupie symeprewiru w porównaniu do grupy telaprewiru, RR = 0,95 (95% CI: 0,91; 0,98). Wskaźnik NNT = 20 (95% CI: 12; 50) oznacza, że lecząc 20 chorych na WZW C symeprewirem zamiast telaprewirem w 48-tygodniowym schemacie z peg-IFN α -2a i rybawiryną można uniknąć jednego dodatkowego przypadku AEs prawdopodobnie związanych ze stosowaną terapią. AEs prawdopodobnie związane z przyjmowaniem symeprewiru/telaprewiru raportowano ze zmiennie mniejszą częstością w grupie symeprewiru niż telaprewiru (69,7% vs 85,9%), w tym u 6,9% vs 15,6% chorych takie AEs miało nasilenie 3. lub 4. stopnia (różnica między grupami również istotna statystycznie), a u 1,1% vs 6,5% zostały uznane za poważne (*serious*) AEs (również znamienne statystycznie różnica na korzyść symeprewiru).

Wszystkie działania niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem występowały z mniejszą częstością w grupie symeprewiru w porównaniu do grupy telaprewiru. Różnice między grupami były istotne statystycznie dla większości AEs: świąd (27,2% vs 39,8%), wysypka (14,0% vs 21,4%), zmęczenie (19,0% vs 26,6%), nudności (14,0% vs 22,9%), biegunka (5,0% vs 11,2%), dyskomfort w okolicy odbytu (2,1% vs 8,1%), świąd odbytu (1,8% vs 10,7%), hemoroidy (1,6% vs 8,6%), zaburzenia odczuwania smaku (3,4% vs 8,6%), niedokrwistość (9,2% vs 30,2%), duszności (2,6% vs 7,0%).

Jedynie zaburzenia psychiatryczne (9,8% vs 9,6%) i zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (5,3% vs 3,4%) występowały częściej w grupie symeprewiru, ale różnice w ich częstości wobec grupy telaprewiru nie były istotne statystycznie.

1.5.5.4. Poważne działania niepożądane (ang. serious)

Informacje o liczbie i odsetku chorych, u których stwierdzono poważne (*serious*) działania niepożądane (SAEs) zamieszczono w tabeli poniżej. Autorzy badania *ATTAIN* podali dane o SAEs odnotowanych u > 1 pacjenta w którejkolwiek z grup w trakcie terapii.

Tabela 32. Liczba i odsetek chorych z SAEs; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie *ATTAIN*.

SAEs	Pierwsze 12 tyg. terapii			[REDACTED]		
	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR (95% CI)*	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR (95% CI)*
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Jakiegokolwiek SAEs	8 (2,1%)	33 (8,6%)	0,25 (0,12; 0,51); NNT = 16 (11; 30)	[REDACTED]	[REDACTED]	0,41 (0,26; 0,66); NNT = 13 (8; 25)
Zaburzenia układu pokarmowego	[REDACTED]	[REDACTED]	1,52 (0,31; 7,57); NS	[REDACTED]	[REDACTED]	0,61 (0,16; 2,29); NS
Zakażenia i zarażenia†	[REDACTED]	[REDACTED]	0,61 (0,16; 2,29); NS	[REDACTED]	[REDACTED]	0,62 (0,27; 1,45); NS
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego†	2 (0,5%)	20 (5,2%)	0,10 (0,03; 0,39); NNT = 22 (14; 39)	[REDACTED]	[REDACTED]	0,29 (0,12; 0,69); NNT = 26 (15; 74)
• Niedokrwistość	[REDACTED]	[REDACTED]	0,13 (0,03; 0,49); NNT = 28 (17; 60)	[REDACTED]	[REDACTED]	0,13 (0,03; 0,49); NNT = 28 (17; 60)
• Neutropenia†	[REDACTED]	[REDACTED]	0,14 (0,01; 1,54); NS	[REDACTED]	[REDACTED]	0,68 (0,14; 3,36); NS
Zaburzenia układu nerwowego†	[REDACTED]	[REDACTED]	0,51 (0,07; 3,85); NS	[REDACTED]	[REDACTED]	1,01 (0,28; 3,67); NS
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej†	[REDACTED]	[REDACTED]	0,34 (0,05; 2,35); NS	[REDACTED]	[REDACTED]	0,25 (0,04; 1,68); NS
Zaburzenia psychiatryczne†	[REDACTED]	[REDACTED]	0,20 (0,02; 2,25); NS	[REDACTED]	[REDACTED]	0,68 (0,14; 3,36); NS
Zaburzenia nerek i dróg moczowych†	[REDACTED]	[REDACTED]	0,20 (0,02; 2,25); NS	[REDACTED]	[REDACTED]	0,20 (0,02; 2,25); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Poważne (*serious*) działania niepożądane stwierdzono u istotnie mniejszego odsetka chorych z grupy symeprewiru w porównaniu do grupy telaprewiru, 5,8% vs 14,1%. Ryzyko względne wystąpienia SAEs wyniosło 0,41 (95% CI: 0,26; 0,66), a wskaźnik NNT = 13 (95% CI: 8; 25).

Ogółem poszczególne SAEs występowały u niewielkiego odsetka chorych. Spośród odnotowanych SAEs istotne statystycznie różnice stwierdzono tylko w przypadku zaburzeń krwi i układu limfatycznego-

go, które raportowano znamienne rzadziej u chorych z grupy symeprewiru niż telaprewiru (1,6% vs 5,5%). Najczęstszym SAEs była niedokrwistość, występująca istotnie rzadziej w grupie symeprewiru (0,5% vs 4,2%).

1.5.5.5. Działania niepożądane prowadzące do zgonu

W tabeli poniżej podano dane o działaniach niepożądanych, które w badaniu *ATTAIN* doprowadziły do zgonu.

Tabela 33. Liczba AEs prowadzących do zgonu; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryngą); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryngą; badanie *ATTAIN*.

AEs	Pierwsze 12 tyg. terapii			Cały okres terapii		
	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR (95% CI)*	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR (95% CI)*
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
AEs prowadzące do zgonu	0 (0%)	1 (0,3%)	0,34 (0,03; 4,10); NS	0 (0%)	3 (0,8%)	0,14 (0,01; 1,54); NS
Zakażenia i zarażenia	0 (0%)	0 (0%)	NS	0 (0%)	2 (0,5%)	0,20 (0,02; 2,25); NS
• Sepsa	0 (0%)	0 (0%)	NS	0 (0%)	1 (0,3%)	0,34 (0,03; 4,10); NS
• Szok septyczny	0 (0%)	1 (0,3%)	0,34 (0,03; 4,10); NS	0 (0%)	1 (0,3%)	0,34 (0,03; 4,10); NS
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0 (0%)	0 (0%)	NS	0 (0%)	1 (0,3%)	0,34 (0,03; 4,10); NS
• Nowotwór złośliwy wątroby	0 (0%)	0 (0%)	NS	0 (0%)	1 (0,3%)	0,34 (0,03; 4,10); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W trakcie badania *ATTAIN* odnotowano 4 zgony, wszystkie w grupie telaprewiru. Jeden chory zmarł w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia (terapia 3-lekowa), 2 zmarło w okresie terapii 2-lekowej i jeden chory zmarł po zakończeniu leczenia w trakcie okresu obserwacji. U 3 chorych do zgonu doprowadziły AEs: sepsa, szok septyczny i nowotwór złośliwy wątroby. Tylko szok septyczny uznano za AEs prawdopodobnie związane z leczeniem.

1.5.5.6. Przedwczesne zakończenie leczenia

[Redacted text block]

1.5.5.6.1. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Tabela 35 przedstawia dane na temat liczby i odsetka chorych kończących przedwcześnie terapię z powodu działań niepożądanych, natomiast informacje o rodzaju AEs prowadzących do zakończenia terapii zawiera Tabela 36.

Tabela 35. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs – liczba i odsetek chorych; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryngą); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryngą; badanie ATTAIN.

AEs prowadzące do zakończenia terapii	S12PR48	T12PR48	RR (95% CI)*
	, N = 379	, N = 384	
	n (%)	n (%)	
Zakończenie terapii ≥ 1 lekiem	19 (5,0%)	47 (12,2%)	0,41 (0,25; 0,68); NNT = 14 (9; 31)*
Okres terapii 3-lekowej (pierwsze 12 tygodni)			
• Zakończenie terapii SMV/TPV (bez względu na peg-IFN i RBV)	7 (1,8%)	32 (8,3%)	0,22 (0,10; 0,48); NNT = 16 (11; 29)*
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

AEs prowadzące do zakończenia terapii	S12PR48 , N = 379 n (%)	T12PR48 , N = 384 n (%)	RR (95% CI)*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zakończenie całej terapii	16 (4,2%)*	34 (8,9%)*	0,48 (0,27; 0,84); NNT = 22 (13; 87)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.5.5.7. Działania niepożądane o specjalnym znaczeniu

Autorzy badania ATTAİN wyróżnili działania niepożądane o specjalnym znaczeniu (takie jak wzrost stężenia bilirubiny) oraz AEs o istotnym znaczeniu klinicznym. Dane na temat częstości takich AEs zawiera Tabela 37.

Tabela 37. AEs o specjalnym znaczeniu – liczba i odsetek chorych; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAİN.

AEs o specjalnym znaczeniu	Pierwsze 12 tyg. terapii		RR (95% CI)*	Symeprewir	Telaprewir	Różnica
	S12PR48, N = 379 n (%)	T12PR48, N = 384 n (%)				
AEs o specjalnym znaczeniu‡	██████	██████	1,09 (0,66; 1,77); NS	██████	██████	██████
• Wzrost stężenia bilirubiny^	30 (7,9%)	28 (7,3%)	1,09 (0,66; 1,77); NS	██████	██████	██████
AEs o klinicznym znaczeniu‡	██████	██████	██████	██████	██████	██████
• Wysypka (jakiegokolwiek typu)^^	81 (21,4%)	119 (31,0%)	0,69 (0,54; 0,88); NNT = 11 (7; 30)	██████	██████	██████
• Świąd^	122 (32,2%)	170 (44,3%)	0,73 (0,60; 0,87); NNT = 9 (6; 20)	██████	██████	██████
• Reakcje nadwrażliwości na światło†	8 (2,1%)	1 (0,3%)	8,11 (1,33; 49,82); NNH = 55 (26; 245)	██████	██████	██████
• Neutropenia^^	69 (18,2%)	52 (13,5%)	1,34 (0,97; 1,87); NS	██████	██████	██████
• Niedokrwistość^^	51 (13,5%)	144 (37,5%)	0,36 (0,27; 0,48); NNT = 5 (4; 6)	██████	██████	██████
• Duszności [§]	27 (7,1%)	36 (9,4%)	0,76 (0,47; 1,22); NS	██████	██████	██████

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 ^ żaden przypadek nie był poważny, większość uznana za prawdopodobnie związane z leczeniem;
 ^^ większość uznana za prawdopodobnie związane z leczeniem;
 † wszystkie przypadki o nasileniu 1. lub 2. stopnia; żaden przypadek nie był poważny i nie prowadził do zakończenia stosowania SMV/TPV;
 § większość uznana za prawdopodobnie związane z leczeniem RBV;
 ████████
 NS nieistotne statystycznie.

Działania niepożądane o specjalnym znaczeniu (wzrost stężenia bilirubiny) raportowano z podobną częstością w obu grupach, 7,9% i 8,1% odpowiednio w grupach symeprewiru i telaprewiru. W żadnym przypadku nie było to poważne zdarzenie, większość została uznana za prawdopodobnie związane z leczeniem.

Spośród AEs o klinicznym znaczeniu, które ogółem występowały istotnie rzadziej w grupie symeprewiru niż telaprewiru (71,0% vs 83,6%), tylko częstość występowania neutropenii i duszności była podobna w obu grupach (25,3% vs 24,0% oraz 11,1% vs 11,2%). Pozostałe AEs przeważnie występowały

istotnie rzadziej w grupie symeprewiru niż telaprewiru: wysypka (25,1% vs 34,6%), świąd (38,8% vs 47,9%), niedokrwistość (26,1% vs 42,2%), z wyjątkiem reakcji nadwrażliwości na światło, raportowanych z większą częstością u chorych z grupy symeprewiru (2,6% vs 0,8%).

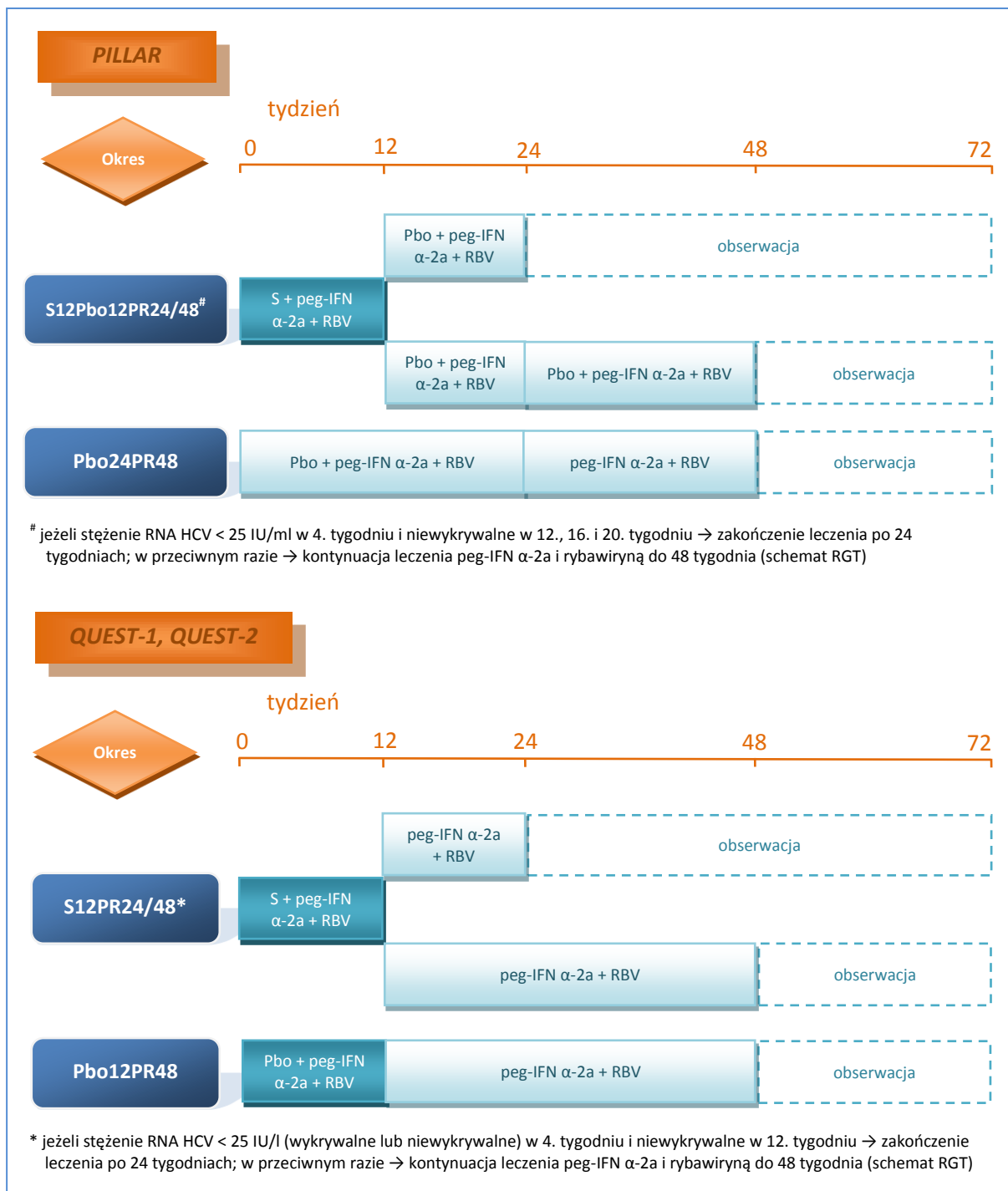
1.6. Symeprewir + PR vs PR (genotyp 1 HCV, populacja wcześniej nieleczona)

1.6.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego włączono trzy prospektywne badania kliniczne z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, oceniające efektywność kliniczną symeprewiru podawanego ze standardową terapią peg-IFN α i rybawiryną (RBV), w porównaniu z terapią dwulekową bez symeprewiru u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1, którzy nie byli wcześniej leczeni: *PILLAR* (Fried 2013), *QUEST-1* (Jacobson 2014) i *QUEST-2* (Manns 2014). Odnaleziono próby były wielkośrodkowymi badaniami dobrej i bardzo dobrej jakości, finansowanymi przez firmę Janssen (w *QUEST-2* uczestniczyły ośrodki z Polski).

Badania *QUEST-1* i *QUEST-2* były bliźniaczymi próbami III fazy, przeprowadzonymi częściowo w tych samych ośrodkach klinicznych w podobnym czasie, które miały na celu potwierdzenie efektywności klinicznej terapii trzylekowej z symeprewirem w porównaniu z terapią dwulekową w większej populacji chorych nieleczonych z powodu zakażenia HCV; dodatkowo w próbie *QUEST-2* porównywano terapie 3-lekowe z udziałem różnych peg-IFN α -2a i α -2b (dopuszczony do stosowania wyłącznie w ośrodkach europejskich). Natomiast próba *PILLAR* było badaniem fazy IIb, w którym poszukiwano optymalnej dawki i czasu stosowania inhibitora proteazy wirusowej w schemacie trzylekowym – wyróżniono 4 grupy z symeprewirem (w tym z dawką 150 mg/dzień, podawaną przez 12 tygodni; w pozostałych grupach dawka lub okres podawania symeprewiru był niezgodny z ChPL, dlatego nie uwzględniono ich w raporcie). Po zakończeniu leczenia rozpoczynano 24-tygodniowy okres obserwacji w celu oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, z ang. *Sustained Virological Response*), zdefiniowanej jako stężenie RNA HCV < 25 IU/ml (wykrywalne lub niewykrywalne). Szczegółowy opis ocenianych schematów leczenia zamieszczono na poniższym wykresie.

Rysunek 2. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach badań PILLAR, QUEST-1 i QUEST-2.



We wszystkich badaniach schemat stosowania symeprewiru był zgodny z zaleceniami *ChPL Olysio 2014*, natomiast terapia standardowa była zgodna u większości pacjentów – u 91% w próbach *PILLAR*, *QUEST-1* i u 85% w badaniu *QUEST-2* (którzy otrzymywali peg-IFN α i rybawirynę przez 24 tygodnie, zgodnie ze schematem leczenia zależnym od obserwowanej odpowiedzi wirusologicznej – RGT, z ang. *Response Guided Therapy*). Pozostali chorzy otrzymywali peg-IFN α i rybawirynę przez 48 tygodni (postępowanie niezgodne z zalecanym). W tym miejscu należy podkreślić, że wydłużenie czasu

stosowania peg-IFN α i rybawiryny, w przypadku gdy podaje się je z symeprewirem, powyżej okresu zalecanego w ChPL, nie prowadzi do zwiększenia częstości występowania SVR, a z drugiej strony może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W tym świetle wyniki przeprowadzonej analizy powinno się traktować jako konserwatywne. Szczegółowe porównanie zgodności schematów terapii 3-lekowej ze schematem zalecanym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Ocena zgodności schematów terapii 3-lekowej w badaniach PILLAR, QUEST-1 i QUEST-2 ze schematem zalecanym u chorych wcześniej nieleczonych.

Badanie	Schemat leczenia stosowany w badaniu	Zalecany schemat leczenia (ChPL Olysio 2014)	Ocena zgodności
PILLAR	symeprewir (75 mg/dzień) przez 12 tyg., peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 24 lub 48 tyg. [^]	symeprewir (150 mg/dzień) przez 12 tyg., peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 24 tyg. (lub przez 48 tyg. u chorych z marskością wątroby i zakażeniem HIV)	nieprawidłowy schemat leczenia symeprewirem – za mała dawka leku; grupa nieuwzględniona w raporcie
	symeprewir (75 mg/dzień) przez 24 tyg., peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 24 tyg. [^]		nieprawidłowy schemat leczenia symeprewirem – za mała dawka i zbyt długi czas stosowania leku; grupa nieuwzględniona w raporcie
	symeprewir (150 mg/dzień) przez 12 tyg., peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 24 lub 48 tyg. [^]		schemat leczenia symeprewirem zgodny z zalecanym; schemat terapii standardowej zgodny u 91% ⁵ chorych (spełniających kryteria RGT); u pozostałych 9% ⁵ czas stosowania peg-IFN α -2a i RBV wynosił 48 tyg. [#] ; <u>grupa uwzględniona w raporcie</u>
	symeprewir (150 mg/dzień) przez 24 tyg., peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 24 tyg. [^]		nieprawidłowy schemat leczenia symeprewirem – zbyt długi czas stosowania leku; grupa nieuwzględniona w raporcie
QUEST-1	symeprewir (150 mg/dzień) przez 12 tyg., peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 24 lub 48 tyg. [^]		schemat leczenia symeprewirem zgodny z zalecanym; schemat terapii standardowej zgodny u 85% chorych (spełniających kryteria RGT); u pozostałych 15% czas stosowania peg-IFN α -2a i RBV wynosił 48 tyg. [#] ; <u>grupa uwzględniona w raporcie</u>
QUEST-2	symeprewir (150 mg/dzień) przez 12 tyg., peg-IFN α (2a lub 2b) i rybawiryna przez 24 lub 48 tyg. [^]		schemat leczenia symeprewirem zgodny z zalecanym; schemat terapii standardowej w części zgodny u 91% chorych (spełniających kryteria RGT); u pozostałych 9% czas stosowania peg-IFN α i RBV wynosił 48 tyg. [#] ; <u>grupa uwzględniona w raporcie</u>

[^] we wszystkich grupach okres stosowania peg-IFN α i rybawiryny był zależny od odpowiedzi wirusologicznej (RGT, z ang. *Response Guided Therapy*): chorzy spełniający kryteria RGT w 4. i 12. tygodniu leczenia (oraz w 16. i 20. dodatkowo w PILLAR) otrzymywali peg-IFN α -2 i rybawirynę przez 24 tygodnie; w przeciwnym przypadku leki podawano przez 48 tygodni;

⁵ z 61 chorych poddanych ocenie kryteriów RGT;

[#] we wszystkich badaniach wykluczano chorych z zakażeniem HIV; ponadto w badaniu PILLAR wykluczano chorych z marskością wątroby, a w próbach QUEST-1 i QUEST-2 nie wiadomo o jakim odsetku chorych otrzymujących peg-IFN α -2a i rybawirynę przez 48 tygodni była marskość była obecna, dlatego przyjęto, że schemat leczenia w ich przypadku był niezgodny z zalecanym.

W badaniach QUEST-1 i QUEST-2 głównym punktem końcowym była ocena SVR12, którą zdefiniowano jako niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia i po upływie 12 tygodni; analizę główną wykonano w 60. tygodniu badania. Natomiast głównym punktem końcowym próby PILLAR była ocena SVR w 72. tygodniu (SVR72) – tj. na końcu okresu obserwacji, niezależnie od długości okresu leczenia; zatem u pacjentów w grupie symeprewiru, którzy spełnili kryteria RGT i zakończyli leczenie po

24 tygodniach, ocena SVR wykonywana była po upływie 48 tygodni; przy czym oceniano również częstość występowania SVR12 i SVR24.

Autorzy obu prób weryfikowali hipotezę wyższości (*superiority*) terapii trójlekowej nad standardową terapią dwulekową, z tą jednak różnicą, że w badaniu *PILLAR* oszacowanie wielkości populacji dotyczyło częstości występowania SVR w 24. tygodniu po zakończeniu terapii (SVR24) łącznie w 4 wyróżnionych grupach z symeprewirem w porównaniu z grupą kontrolną; badanie to nie miało wystarczającej mocy do wykazania istotnych różnic między grupami w subpopulacjach chorych.

Z kolei w badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2* wprowadzono trzy zmiany protokołów tych prób. W wyniku jednej z nich zmieniono główny punkt końcowy z SVR12 na SVR24, a następnie po zaobserwowaniu w innych badaniach RCT silnej korelacji pomiędzy tymi odpowiedziami na leczenie wprowadzono powtórny zmianę z SVR24 na SVR12 (bez konieczności nowego oszacowania wielkości populacji). Trzecia zmiana protokołów wprowadzała możliwość zniesienia zaślepienia u chorych z niepowodzeniem terapii (ang. *treatment failure*) i rozpoczęcia alternatywnego leczenia lub włączenia ich do badania klinicznego *TMC435-TiDP16-C213* (NCT01323244); dodatkowo dopuszczała zastosowanie metadonu jako terapii dodatkowej.

Szczegółową charakterystykę badań RCT włączonych do oceny efektywności klinicznej symeprewiru przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności porównania symeprewiru vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); chorzy wcześniej nieleczeni; badania PILLAR, QUEST-1 i QUEST-2.

Badanie	<i>PILLAR</i>	<i>QUEST-1</i>	<i>QUEST-2</i>
Hipoteza badawcza	wyższości (<i>superiority</i>)	wyższości (<i>superiority</i>)	wyższości (<i>superiority</i>)
Klasyfikacja AOTM/punktacja Jadad	IIA/5 (R2; B2; W1)	IIA/4 (R2; B1; W1)	IIA/4 (R2; B1; W1)
Okres obserwacji	72 tygodnie (do 48 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji); włączenie: maj 2009 do kwietnia 2011 roku	72 tygodnie (do 48 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji); włączenie: 18 stycznia 2011 do 29 stycznia 2013 roku	72 tygodnie (do 48 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji); włączenie: 18 stycznia 2011 do 5 lutego 2014 roku
Ocena mocy badania	tak	tak	tak
Liczebność grup	77 [#] vs 77	264 vs 130	257 vs 134
Oznaczenie grup (schemat leczenia)	S12Pbo12PR24/48 vs Pbo24PR48	S12PR24/48 vs Pbo12PR48	S12PR24/48 vs Pbo12PR48
Typ analiz	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – pop. poddana	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – pop. poddana	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – pop. poddana

Badanie	PILLAR	QUEST-1	QUEST-2
	leczeniu [§]	leczeniu [§] ; ocena głównego punktu końcowego – pop. <i>per-protocol</i> ^{§§}	leczeniu [§] ; ocena głównego punktu końcowego – pop. <i>per-protocol</i> ^{§§}
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe ¹	71 ²	76 ³
Sponsor	Janssen Research and Development, LLC	Janssen Infectious Diseases-Diagnostic BVBA	Janssen Infectious Diseases-Diagnostics

[#] w badaniu obecne 3 inne grupy z SMV nieuwzględnione w raporcie z powodu nieodpowiedniego dawkowania lub długości stosowania;

[§] chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę przypisaną interwencji (symeprewiru lub placebo w *QUEST-1*);

^{§§} ocena zaplanowana dodatkowo w przypadku, gdy odsetek chorych z poważnym naruszeniem protokołu wyniósł $> 10\%$;

¹ 13 krajów z Ameryki Płn., Europy i regionu Azji i Pacyfiku;

² Australia, Kanada, Niemcy, Włochy, Meksyk, Nowa Zelandia, Portoryko Rumunia, Rosja, Hiszpania, Ukraina, Wielka Brytania, USA;

³ z 14 krajów z Europy (w tym Polska), Ameryki Płn., Afryki Płd.

Wszystkie próby przeprowadzono z randomizacją za pomocą interaktywnych metod internetowych, z podwójnym zaślepieniem utrzymywanym za pomocą placebo podawanego w grupie kontrolnej (w *PILLAR* podano, że placebo było dopasowane do symeprewiru). W badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2* przydział chorych do grup odbywał się w stosunku 2:1, w celu zapewnienia większej liczebnie populacji osób otrzymujących symeprewir, a w badaniu *PILLAR* w równym stosunku do wszystkich wyróżnionych grup. Ostatnie z wymienionych badań odznaczało się bardzo dobrą jakością, uzyskując maksymalną ocenę 5 punktów w skali Jadad; pozostałe dwie próby otrzymały 4 punkty ze względu na brak szczegółowego opisu podwójnego zaślepienia, co oznacza dobrą jakość. Szczegóły zawiera Tabela 40.

Dodatkowo w badaniu *QUEST-2*, po przydziale chorych do głównych interwencji – symeprewiru i placebo, w ośrodkach europejskich wykonano wtórną randomizację do rodzaju peg-IFN α : 2a vs 2b, z założeniem, że peg-IFN α -2b otrzyma nie więcej niż 30% chorych. Ostatecznie randomizacja ta obejmowała 62% populacji ogółem. W pozostałych ośrodkach, stosowano peg-IFN α -2a bez randomizacji, ze względu na obowiązujące wytyczne leczenia zakażenia HCV.

Tabela 40. Wynik oceny jakości badań *PILLAR*, *QUEST-1* i *QUEST-2* według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>PILLAR</i>	tak	centralna, w równym stosunku do grup SMV:placebo, za pomocą systemu IVRS/IVRS; czynniki stratyfikacji: genotyp HCV-1 (1a, 1b, inny), rasa (czarna, kaukaska, inna)	tak, podwójne [#]	placebo dopasowane do symeprewiru	tak
<i>QUEST-1</i>	tak	blokowa, w stosunku 2:1 odpowiednio do grup SMV:placebo, przy użyciu kodów randomizacyjnych przypisujących określony zestaw leków do danego chorego, za pomocą systemu IVRS/IVRS, przeprowa-	tak, podwójne ^{##}	brak szczegółowego opisu zaślepienia; podano jedynie, że placebo podawano doustnie	tak

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
		dzona lub nadzorowana przez sponsora badania; czynniki stratyfikacji: genotyp HCV-1 (1a, 1b, inny), genotyp IL28B (CC, CT, TT)			
QUEST-2	tak	<p>blokowa, w stosunku 2:1 odpowiednio do grup SMV:placebo, przy użyciu generowanego komputerowo planu randomizacji przygotowanego lub nadzorowanego przez sponsora badania, za pomocą systemów IWRS/IVRS; czynniki stratyfikacji: genotyp HCV-1 (1a, 1b, inny), genotyp IL28B (CC, CT, TT);</p> <p>wtórna randomizacja, w stosunku 1:1, do: peg-IFN α-2a vs peg-IFN α-2b (w ośrodkach europejskich)⁵</p>	tak, podwójne ^{^###}	brak szczegółowego opisu zaślepienia; podano jedynie, że placebo podawano raz dziennie, doustnie	tak

[^] odnośnie symeprewiru; pozostałe leki stosowane bez zaślepienia;
[#] zaznaczono przy tym, że badacze i uczestnicy badania nie mieli informacji o zmianach stężenia RNA HCV w trakcie całego okresu leczenia (do 48 tygodni); ocenę zmian wartości tego parametru pod kątem przyjętych kryteriów przerwania leczenia wykonywał niezależny badacz;
^{###} dotyczące chorych, badaczy i sponsora; zaznaczono przy tym, że ocenę stężenia RNA HCV pod kątem zmian w schemacie leczenia wykonywał niezależny badacz, który wiedział jaka interwencja jest stosowana;
⁵ chorzy w pozostałych krajach otrzymywali bezpośrednio peg-IFN α -2a, bez randomizacji (ze względu na obowiązujące wytyczne leczenia zakażenia HCV).

Liczba chorych poddanych randomizacji różniła się od około 150 w próbie *PILLAR* do 400 w badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2*. We wszystkich próbach prawie wszyscy pacjenci rozpoczęli następnie przydzielony schemat leczenia i stanowili populację oceny skuteczności i bezpieczeństwa (przy czym jedynie w *QUEST-1* sprecyzowano, że chodziło o przyjęcie ≥ 1 dawki symeprewiru lub placebo). Dodatkowo w próbach *QUEST-1* i *QUEST-2* ocenę głównego punktu końcowego wykonano w populacji *per-protocol* (w przypadku, gdy odsetek pacjentów z poważnym naruszeniem protokołu wynosił $> 10\%$; ostatecznie wynosił on odpowiednio 7% i 13%). Ogółem w opisywanych próbach większość pacjentów (87-95%) ukończyła leczenie, a pełny okres obserwacji (łącznie 72 tygodnie). Odsetek chorych utraconych z obserwacji wynosił od 3% do 5%, w zależności od grupy. Szczegółowy opis przepływu chorych zawiera tabela poniżej.

Tabela 41. Przepływ chorych w badaniach *PILLAR*, *QUEST-1* i *QUEST-2*.

Badanie	Rando- mizacja	Rozpo- częcie leczenia	ogółem	Przerwanie badania				Ukończenie badania	
				AEs	wycofanie zgody	utrata z obserwacji	inne		
<i>PILLAR</i>	SMV	bd. [^]	77	7 (9%*)	1 (1%*)	3 (4%*)	3 (4%*)	0 (0%)	70 (91%*)
	placebo		77	6 (8%*)	1 (1%*)	2 (3%*)	2 (3%*)	1 (1%*) ^a	71 (92%*)
<i>QUEST-1</i>	SMV	395	264	21 (8%*)	0 (0%)	8 (3%*)	9 (3%*)	4 (2%*) ^b	243 (92%*)
	placebo		130	10 (8%*)	0 (0%)	1 (< 1%*)	6 (5%*)	3 (2%*) ^b	120 (92%*)

Badanie	Rando- mizacja	Rozpo- częcie leczenia	ogółem	Przerwanie badania				Ukończenie badania	
				AEs	wycofanie zgody	utrata z obserwacji	inne		
QUEST-2	SMV	393	257	12 (5%*)	2 (< 1%*)	6 (2%*)	4 (2%*)	0 (0%)	245 (95%*)
	placebo		134	17 (13%*)	0 (0%)	5 (4%*)	6 (4%*)	6 (4%*) ^c	117 (87%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu randomizację przeprowadzono do 5 grup, z czego uwzględniono 1 grupę z właściwym schematem stosowania symeprewiru (w pozostałych dawka lub czas stosowania leku były niezgodne z ChPL); łącznie randomizacji poddano 388 chorych i wiadomo jedynie, że 1 chory nie rozpoczął leczenia symeprewirem (nie podano w której z grup) i 1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu przed rozpoczęciem leczenia w grupie kontrolnej;

^a przerwanie badania z powodu wystąpienia wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia;

^b w tym: grupa SMV: brak *compliance* (n = 2), decyzja sponsora (n = 1), inne (n = 10); grupa kontrolna: brak *compliance* (n = 1), inne (n = 2);

^c w tym: brak *compliance* (n = 1), uczestnictwo w innym badaniu klinicznym (n = 5).

1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.6.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniach *PILLAR*, *QUEST-1* i *QUEST-2* zastosowano zbliżone kryteria selekcji chorych – włączano w nich dorosłych pacjentów, z potwierdzonym przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1, ze stężeniem RNA HCV powyżej 10000 IU/ml (potwierdzonym w trakcie skryningu w próbach *QUEST-1* i *QUEST-2*), którzy nie byli wcześniej leczeni zarówno lekami zatwierdzonymi w terapii tego zakażenia (w *PILLAR* sprecyzowano, że był to peg-IFN i rybawiryne), jak i lekami eksperymentalnymi. Ponadto uwzględniano pacjentów bez zakażenia wirusami HIV i HBV; dodatkowo w próbach w *QUEST-1*, *QUEST-2* u chorych nie mogła występować u nich koinfekcja wirusem HCV o genotypie innym niż 1.

W próbie *PILLAR* wykluczano pacjentów z marskością wątroby potwierdzoną histologicznie w okresie 2 lat przed planowanym włączeniem, natomiast w pozostałych badaniach dopuszczano obecność marskości, jednak pod warunkiem wykluczenia raka wątrobowokomórkowego (w okresie 6 wcześniejszych miesięcy). W badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2* nie mogli wziąć udziału pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby lub z chorobą wątroby o etiologii innej niż zakażenie HCV.

Szczegółowe kryteria selekcji chorych w opisywanych badaniach zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania symeprewiru vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); chorzy wcześniej nieleczeni; badania *PILLAR*, *QUEST-1* i *QUEST-2*.

<i>PILLAR</i>	<i>QUEST-1</i>	<i>QUEST-2</i>
Kryteria włączenia		
<i>Jednostka chorobowa i wcześniejsze leczenie</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe zakażenie HCV-1 • stężenie RNA HCV > 100000 IU/ml • brak marskości wątroby, potwier- 	<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone przewlekłe zakażenie HCV-1, ze stężeniem RNA HCV > 10000 IU/ml w skryningu 	<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone przewlekłe zakażenie HCV-1, ze stężeniem RNA HCV > 10000 IU/ml w skryningu

PILLAR	QUEST-1	QUEST-2
dzony biopsją w okresie 24 miesięcy przed włączeniem	• dopuszczano obecność marskości wątroby, pod warunkiem wykluczenia raka wątrobowokomórkowego w badaniu USG w okresie wcześniejszych 6 miesięcy	• dopuszczano obecność marskości wątroby, pod warunkiem wykluczenia raka wątrobowokomórkowego w badaniu USG w okresie wcześniejszych 6 miesięcy
<i>Wcześniejsze leczenie HCV</i>		
• brak wcześniejszej terapii peg-IFN, rybawiryną lub innymi lekami zatwierdzonym w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV	• brak wcześniejszego leczenia zakażenia HCV	• brak wcześniejszego leczenia zakażenia HCV z udziałem zatwierdzonych lub eksperymentalnych leków
<i>Pozostałe kryteria włączenia</i>		
• dorośli chorzy • brak przeciwwskazań do rozpoczęcia terapii opartej na peg-IFN, zgodnie ze standardowymi kryteriami (<i>Ghany 2009</i>)	• wiek ≥ 18 lat	• wiek ≥ 18 lat
Kryteria wykluczenia		
<i>Jednostka chorobowa</i>		
• koinfekcja HIV lub HBV	• niewyrównana czynność wątroby • choroba wątroby o etiologii innej niż zakażenie HCV • koinfekcja HCV o genotypie innym niż 1, HBV lub HIV • jakakolwiek inna aktywna choroba	• niewyrównana czynność wątroby • choroba wątroby o etiologii innej niż zakażenie HCV • koinfekcja HCV o genotypie innym niż 1, HBV lub HIV • jakakolwiek inna aktywna choroba • nowotwór złośliwy w okresie 5 lat przed skryningiem
<i>Pozostałe kryteria wykluczenia</i>		
• PLT $< 90000/\text{mm}^3$ • Hb $< 12 \text{ g/dl}$ (mężczyźni) lub $< 13 \text{ g/dl}$ (kobiety)	• istotne zaburzenia parametrów laboratoryjnych • ciąża lub jej planowanie	• przeciwwskazania do stosowania peg-IFN α (2a lub 2b) lub rybawiryny • PLT $< 90000/\text{mm}^3$ lub $< 100000/\text{mm}^3$ u chorych otrzymujących odpowiednio peg-IFN α -2a i peg-IFN α -2b • ciąża lub jej planowanie

1.6.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Autorzy badań *QUEST-1* i *QUEST-2* zaznaczyli, że wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne chorych były porównywane w wyróżnionych grupach, z wyjątkiem istotnie większego odsetka chorych rasy czarnej w grupie symeprewiru w porównaniu z grupą kontrolną w badaniu *QUEST-1*. W próbie *PILLAR* nie sprecyzowano tego typu informacji; w tym przypadku należy zwrócić uwagę na, bardziej widoczne niż w pozostałych próbach, różnice pomiędzy grupami w odsetku chorych z HCV-1b i częstości występowania genotypów CC i CT IL28B.

Łącznie w 3 próbach oceniano 939 chorych, z czego terapię 3-lekową z udziałem symeprewiru otrzymywało 598 (64%), a standardowe leczenie peg-IFN α i rybawiryną 341 (36%) pacjentów.

Ogółem we włączonych badaniach uczestniczyli głównie chorzy rasy białej, o podobnej medianie wieku wynoszącej od 45 do 48 lat, z BMI wskazującym na prawidłową masę ciała lub nieznaczną nadwagę (mediany w zakresie 24,7-26,7 kg/m²). Odsetek mężczyzn był nieznacznie większy od odsetka kobiet i wynosił od około 53% w próbie *PILLAR* do 56,5% w badaniu *QUEST-1*.

W badaniu *QUEST-1* u 56,5% chorych w populacji ogółem odnotowano HCV-1a, a u 43,5% HCV-1b. W pozostałych próbach rozpowszechnienie zakażenia HCV-1a było mniejsze niż HCV-1b – wynosiło około 43% w *PILLAR* i 41% w *QUEST-2*. W obrębie podgrupy pacjentów z HCV-1a z dostępnymi danymi, polimorfizm NS3 Q80K stwierdzono u 23% w badaniu *QUEST-1* i u 10% w próbie *QUEST-2*. W badaniu *PILLAR* nie przedstawiono tego typu danych. Z kolei w przypadku interleukiny 28B we wszystkich próbach najczęstszej stwierdzano genotyp CT IL28B – u około 54-56% z wykonaną oceną, następnie genotyp CC IL28B u 28,5-33% pacjentów, a najrzadziej genotyp TT IL28B – u 12% do 16%. Ponadto w każdej z prób większość ocenianych pacjentów (około 75-86%) miała wyjściowo wiramię na poziomie ≥ 800000 IU/ml. Natomiast włóknienie wątroby 2-4. stopnia w skali METAVIR, odpowiadające włóknieniu ≥ 2 . stopnia w skali Scheuera, występowało u 43% chorych w grupach badania *PILLAR*, 51,5% chorych w próbie *QUEST-2* oraz u 58% pacjentów w badaniu *QUEST-1*. Szczegółowe charakterystyki wyjściowe ocenianych pacjentów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); chorzy wcześniej nieleczeni; badania PILLAR, QUEST-1 i QUEST-2.

Badanie	Grupa	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Rasa, n (%)	Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	Podtyp HCV-1, n (%)	RNA HCV \geq 800000 IU/ml, n (%)	Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR, n (%)	Genotyp IL28B, n (%)	Polimorfizm NS3 Q80K, n (%)
PILLAR	SMV (N = 77)	43 (55,8%)	47 (18-69)	B: 74 (96,1%) C: 3 (3,9%) A: 0 (0%) inna: 0 (0%)	24,7 (18,1-38,2)	1a: 37* (48,7%) [#] 1b: bd. [#]	69 (89,6%)	0-1: 44 (57%)* 2-4: 33 (43%)*	CC: 22 (40,0%) [^] CT: 27 (49,1%) [^] TT: 6 (10,9%) [^]	bd.
	placebo (N = 77)	39 (50,6%)	45 (21-67)	B: 74 (96,1%) C: 2 (2,6%) A: 0 (0%) inna: 1 (1,3%)	25,6 (17,5-42,2)	1a: 29* (38,2%) [#] 1b: 47 (61,8%) [#]	63 (81,8%)	0-1: 44 (57%)* 2-4: 33 (43%)*	CC: 12 (26,1%) [^] CT: 28 (60,9%) [^] TT: 6 (13,0%) [^]	bd.
QUEST-1	SMV (N = 264)	148 (56%)*	48 (IQR: 39-54)	B: 227 (86%) C: 27 (10%) A: 5 (2%)	26,6 (IQR: 16,5-45,2)	1a: 147 (56%) 1b: 117 (44%)	218 (83%)	0-1: 118 (45%) 2-4: 142 (54%)*	CC: 77 (29%) CT: 150 (57%) TT: 37 (14%)	61 (23%) ^{^^}
	placebo (N = 130)	74 (57%)*	48 (IQR: 36-54)	B: 122 (94%) C: 4 (3%) A: 3 (2%)	26,7 (IQR: 17,0-53,5)	1a: 74 (57%) 1b: 56 (43%)	96 (74%)	0-1: 50 (38%) 2-4: 80 (62%)*	CC: 37 (28%) CT: 76 (58%) TT: 17 (13%)	30 (23%) ^{^^}
QUEST-2	SMV (N = 257)	140 (54%)*	46 (IQR: 18-73)	B: 237 (92%) C: 16 (6%) A: 2 (< 1%) inna: 2 (< 1%)	25,8 (IQR: 17,5-53,5)	1a: 105 (41%) 1b: 150 (58%) inny: 2 (< 1%)	199 (77%)	0-1: 130 (52%) [§] 2-4: 118 (48%)* [§]	CC: 75 (29%) CT: 142 (55%) TT: 40 (16%)	25 (10%)* ^{§§}
	placebo (N = 134)	77 (57%)*	47 (IQR: 18-73)	B: 123 (92%) C: 10 (7%) A: 1 (< 1%) inna: 0 (0%)	26,2 (IQR: 18,1-51,6)	1a: 54 (41%) [§] 1b: 77 (58%) [§] inny: 2 (2%) [§]	98 (73%)	0-1: 60 (45%) 2-4: 74 (55%)*	CC: 42 (31%) CT: 71 (53%) TT: 21 (16%)	14 (10%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] na podstawie dostępnych danych przyjęto, że ocenę podtypu HCV-1 wykonano u 76 chorych w obu grupach; w przypadku grupy z SMV nie było możliwe dokładne określenie liczby i % pacjentów z HCV-1b;

[^] dane dotyczą chorych, którzy wyrazili dodatkową zgodę na badanie, N = 55 i N = 46 odpowiednio w grupie z SMV i kontrolnej;

^{^^} w przeliczeniu na chorych z HCV-1a, z dostępnymi danymi: w grupie z SMV: N = 262 (w tym 1 z HCV-1b) i w grupie kontrolnej: N = 129;

[§] brak danych dla 1 chorego;

[§] brak danych dla 9 chorych; odsetki podano w przeliczeniu na 248 pacjentów;

^{§§} w tym 1 chory z HCV-1b, pozostali z HCV-1a/innym;

B rasa biała, C czarna, A azjatycka.

1.6.2.2.1. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych poddanych wtórnej randomizacji do rodzaju peg-IFN α w badaniu QUEST-2

W badaniu QUEST-2 po zakończeniu przydziału chorych do ocenianych interwencji (symeprewir vs placebo, oba w skojarzeniu ze standardową terapią) w ośrodkach europejskich wykonano wtórną randomizację do rodzaju peg-IFN α (2a lub 2b). Ostatecznie obejmowała ona 245 chorych, z czego 122 (50%) przydzielono do peg-IFN α -2a, a 123 (50%) do peg-IFN α -2b. Autorzy badania zaznaczyli, że wyjściowe charakterystyki pacjentów poddanych tej randomizacji były podobne w przypadku obu rodzajów peg-IFN. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych poddanych dodatkowej randomizacji do peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b w badaniu QUEST-2.

Wyjściowa charakterystyka		Chorzy poddani randomizacji do peg-IFN α -2a	Chorzy poddani randomizacji do peg-IFN α -2b
Liczba chorych		122	123
Liczba mężczyzn (%)		74 (61%)*	64 (52%)*
Mediana wieku (IQR) [lata]		46 (18-67)	44 (19-73)
Rasa, n (%)	biała:	118 (97%)	119 (97%)
	inna [#] :	4 (3%)*	4 (3%)*
Mediana BMI (IQR) [kg/m ²]		24,9 (17,5-32,9)	25,1 (19,0-42,1)
Podtyp HCV-1, n (%)	1a:	37 (30%)	41 (33%)
	1b:	82 (67%)	80 (65%)
	inny:	3 (2%)	1 (< 1%)
RNA HCV \geq 800000 IU/ml, n (%)		87 (71%)	91 (74%)
Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR, n (%)	0-1:	62/118 (53%)	60/118 (51%)
	2-4:	56/118 (47%)*	58/118 (49%)*
Genotyp IL28B, n (%)	CC:	34 (28%) ^{###}	33 (27%)
	CT:	70 (57%) ^{###}	75 (61%)
	TT:	18 (15%) ^{###}	15 (12%)
Polimorfizm NS3 Q80K [^] , n (%)		7/37* (19%) [§]	7/43 (16%)* ^{§§}

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane dla podgrupy chorych z HCV o podtypie 1a lub innym;

[#] w tym rasa czarna, azjatycka lub inna;

^{###} brak danych dla 1 chorego;

[§] w publikacji podano, że dane dotyczą chorych z HCV o podtypie 1a lub innym: N = 29 w grupie z SMV i N = 11 w grupie kontrolnej; jednak podane % wskazują, że dane dotyczą pacjentów z HCV-1a;

^{§§} w tym 1 chory z HCV-1b.

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

We wszystkich badaniach oceniano terapię 3-lekową z udziałem symeprewiru – inhibitora proteazy serynowej HCV NS3/4A, podawanego w skojarzeniu ze standardową terapią peg-IFN α i rybawiryną

w porównaniu z samą terapią 2-lekową, bez symeprewiru. W celu utrzymania podwójnego zaślepienia w grupach kontrolnych wprowadzono placebo.

Okres stosowania inhibitora proteazy i placebo wynosił 12 tygodni (lub 24 tygodnie w próbie *PILLAR* – szczególnie, patrz Tabela 45). Peg-IFN α i rybawirynę stosowano przez 48 tygodni, z tą jednak różnicą, że w grupach symeprewiru dopuszczano skrócenie okresu stosowania tych leków do 24 tygodni w przypadku uzyskania określonej odpowiedzi na leczenie (RGT) – tj. stężenia RNA HCV < 25 IU/ml w już 4. tygodniu i niewykrywalnego stężenia RNA HCV w 24. tygodniu (w *QUEST-1*, *QUEST-2*) lub w 12., 16. i 20. tygodniu (w *PILLAR*). Po zakończeniu okresu leczenia rozpoczynano 24-tygodniowy okres obserwacji w celu oceny uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Określono również wirusologiczne kryteria przerywania terapii (ang. *stopping rules*) dotyczące obu grup, według których terapię całkowicie przerywano, gdy po 12 tygodniach redukcja stężenia RNA HCV wynosiła < 2 log lub, gdy w 24. lub 36. tygodniu stężenie RNA HCV było nadal wykrywalne. W próbach *QUEST-1* i *QUEST-2* wprowadzono dodatkowo kryterium wczesnego przerywania podawania symeprewiru lub placebo (gdy stężenie RNA HCV > 1000 IU/ml w 4. tygodniu). Ponadto w badaniu *PILLAR* terapię całkowicie przerywano w momencie wystąpienia przetłomu wirusologicznego; w pozostałych próbach nie podano takiej informacji.

Symeprewir podawano w dawce 150 mg/dzień. W przypadku terapii standardowej – w próbach *PILLAR* i *QUEST-1* stosowano peg-IFN α -2a w dawce 180 μ g/tydzień z rybawiryną w dawce 1000 lub 1200 mg/dzień (zależnie od masy ciała chorego). W badaniu *QUEST-2* w ośrodkach europejskich przeprowadzono wtórną randomizację chorych do rodzaju peg-IFN α – 2a lub 2b; w pozostałych krajach pacjenci otrzymywali peg-IFN α -2a, bez randomizacji (ze względu na obowiązujące zalecenia leczenia zakażenia HCV). Peg-IFN α -2b podawano w dawce 1,5 μ g/kg mc. w skojarzeniu z rybawiryną Rebetol w dawce 800-1400 mg/dzień, a peg-IFN α -2a tak samo jak w pozostałych próbach. Ostatecznie oba rodzaje peg-IFN α otrzymywało odpowiednio 31% i 69% pacjentów w populacji ogółem.

W ramach dodatkowej terapii chorzy mogli otrzymywać metadon (po wprowadzeniu drugiej zmiany protokołów badań *QUEST-1* i *QUEST-2*), lub mogli mieć wykonane przetoczenie krwi (w *PILLAR*). W dwóch próbach zabronione było natomiast stosowanie czynników stymulujących erytropoezę (*PILLAR*, *QUEST-1*). Szczegółowy opis stosowanych interwencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); chorzy wcześniej nieleczeni; badania PILLAR, QUEST-1 i QUEST-2.

Badanie	Interwencja	Komparator
Schemat leczenia		
	S12Pbo12PR24/48:	Pbo24PR48:
PILLAR ^S	symeprewir przez 12 tygodni, następnie dopasowane placebo ^{SS} przez 12 tygodni + peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 24 lub 48 tygodni, w zależności od oceny kryteriów RGT	dopasowane placebo przez 24 tygodnie + peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 48 tygodni
	S12PR24/48:	Pbo12PR48:
QUEST-1	symeprewir przez 12 tygodni + peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 24 lub 48 tygodni, w zależności od oceny kryteriów RGT	placebo, doustnie, przez 12 tygodni + peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 48 tygodni
	S12PR24/48:	Pbo12PR48:
QUEST-2	symeprewir przez 12 tygodni + peg-IFN α (2a lub 2b) i rybawiryna przez 24 lub 48 tygodni, w zależności od oceny kryteriów RGT	placebo, raz dziennie, doustnie, przez 12 tygodni + peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 48 tygodni
Dawkowanie leków		
PILLAR ^S		dopasowane placebo
QUEST-1	symeprewir 150 mg/dzień, doustnie	placebo, doustnie
QUEST-2		placebo, raz dziennie, doustnie
Leki stosowane w terapii standardowej		
PILLAR ^S	peg-IFN α -2a 180 μ g/tydz. + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień	
QUEST-1	peg-IFN α -2a 180 μ g/tydz., podskórnie + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień, doustnie (odpowiednio u chorych z masą ciała < 75 kg i \geq 75 kg)	
QUEST-2	peg-IFN α -2a [^] 180 μ g/tydz. (Pegasys) + rybawiryna 1000-1200 mg/dzień (CoPegus); peg-IFN α -2b [^] 1,5 μ g/kg (PegIntron ^{^^}) + rybawiryna 800-1400 mg/dzień (Rebetol)	
Okres leczenia w zależności od odpowiedzi wirusologicznej (RGT)		
PILLAR ^S	<ul style="list-style-type: none"> stężenie RNA HCV < 25 IU w 4. tyg. i niewykrywalne w 12., 16. i 20. tyg. → zakończenie peg-IFN α-2a i rybawiryny w 24. tyg.; w przeciwnym razie → kontynuacja obu leków do 48 tyg. 	
QUEST-1, QUEST-2	<ul style="list-style-type: none"> stężenie RNA HCV < 25 IU/ml (wykrywalne lub niewykrywalne) w 4. tyg. i niewykrywalne w 12. tyg. → zakończenie peg-IFN α-2a i rybawiryny w 24. tyg.; w przeciwnym razie → kontynuacja obu leków do 48 tyg. 	nie dotyczy
Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia (w obu grupach)		
PILLAR ^S	<ul style="list-style-type: none"> redukcja stężenia RNA HCV < 2 log w 12. tygodniu vs w.p., albo wykrywalne RNA HCV w 24. lub 36. tyg. → przerwanie stosowania wszystkich leków 	
QUEST-1, QUEST-2	<ul style="list-style-type: none"> stężenie RNA HCV > 1000 IU/ml w 4. tyg. → przerwanie stosowania symeprewiru lub placebo; zmniejszenie stężenia RNA HCV < 2 log w 12. tyg. lub potwierdzone stężenie RNA HCV \geq 25 IU/ml w 24. lub 36. tyg. → przerwanie stosowania wszystkich leków 	

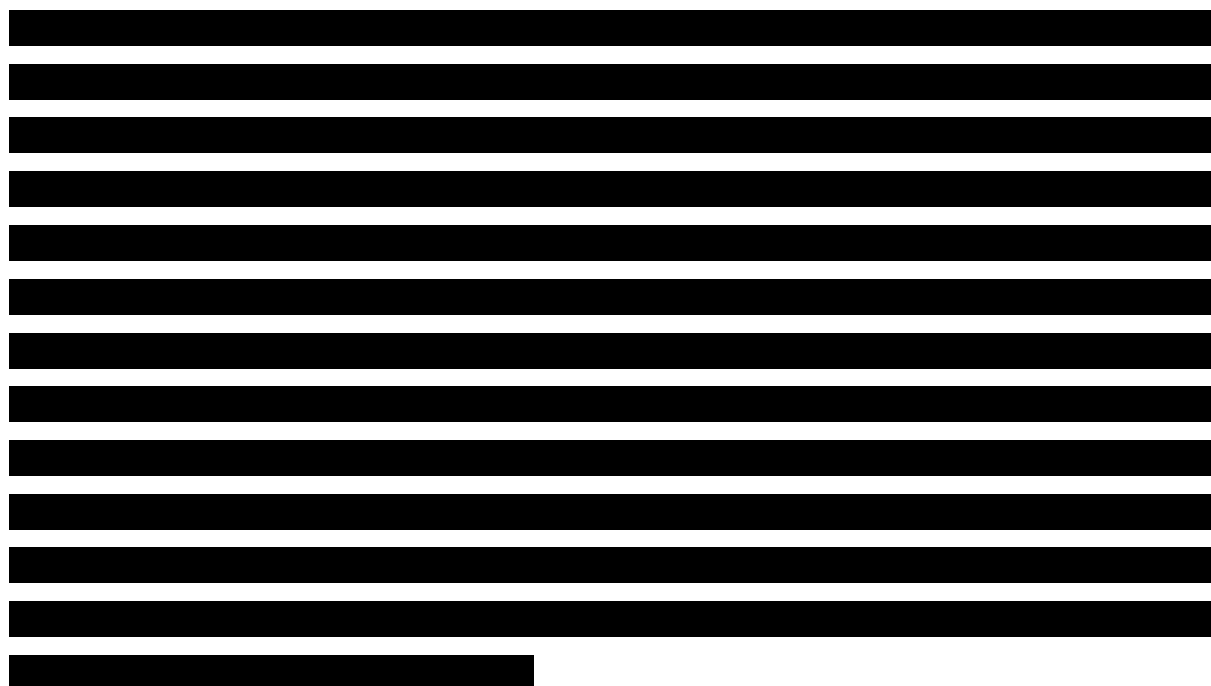
Badanie	Interwencja	Komparator
Inne kryteria przerwania symeprewiru/placebo		
<i>PILLAR</i>	<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie przełomu wirusologicznego: potwierdzone zwiększenie stężenia RNA HCV o > 1 log vs <i>nadir</i> w trakcie leczenia, lub RNA HCV > 100 IU/ml u chorych z wcześniejszym stężeniem RNA HCV < 25 IU/ml 	
Dodatkowe informacje dotyczące oceny stężenia RNA HCV		
<i>PILLAR</i>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy i badacze nie mieli informacji o zmianach stężenia RNA HCV w trakcie całego okresu leczenia (48 tygodni) ocena zmian stężenia RNA HCV pod kątem przyjętych kryteriów przerwania leczenia wykonywana była przez niezależnego badacza 	
<i>QUEST-1, QUEST-2</i>	<ul style="list-style-type: none"> ocena stężenia RNA HCV pod kątem zmian schematu leczenia wykonywana była przez niezależnego badacza, który wiedział jaka interwencja jest stosowana 	
Dodatkowe leczenie		
<i>PILLAR</i> [§]	zabronione: stosowanie erytropoetyny	
<i>QUEST-1, QUEST-2</i>	dozwolone: stosowanie metadonu [#] ; dodatkowo w <i>QUEST-1</i> dozwolone: przetoczenie krwi, zabronione: czynniki stymulujące erytropoezę	
[§] w badaniu oceniano trzy inne grupy z symeprewirem podawanym w dawce 75 mg/dzień przez 12 i 12 tyg. i w dawce 150 mg/dzień przez 12 tyg. – schemat leczenia niezgodny z zalecanym, grupy nieuwzględnione w raporcie;		
^{§§} wprowadzone w celu utrzymania podwójnego zaślepienia względem grupy z 24-tygodniowym okresem stosowania symeprewiru (grupa nieuwzględniona w raporcie);		
[^] przeprowadzono wtórną randomizację w ośrodkach europejskich (w tym w Polsce) do rodzaju peg-IFN α: 2a vs 2b; peg-IFN α-2a stosowano z rybawiryną CoPegus, a peg-IFN α-2b z rybawiryną Rebetol; w pozostałych krajach stosowano peg-IFN α-2a, bez randomizacji (zgodnie z obowiązującym schematem leczenia zakażenia HCV; ostatecznie peg-IFN α-2a i peg-IFN α-2b otrzymywało odpowiednio 69% i 31% chorych w populacji ogółem;		
^{^^} stosowano fiołki 50 ml z 50 µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg lub 150 µg peg-IFN α-2b;		
[#] wprowadzone w wyniku zmian protokołów obu prób.		

1.6.4. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej symeprewiru u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1, którzy nie byli wcześniej leczeni, przeprowadzono na podstawie 3 prospektywnych badań z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem: *PILLAR*, *QUEST-1*, *QUEST-2*. Celem badań była ocena wyższości (*superiority*) symeprewiru dodanego do peg-IFN α-2a (lub 2b w *QUEST-2*) i rybawiryny (podawanymi przez 24 lub 48 tygodni, w zależności od obserwowanej w trakcie leczenia odpowiedzi wirusologicznej – zgodnie z kryteriami RGT) nad placebo i standardową 48-tygodniową terapią peg-IFN α i rybawiryną, we wpływie na częstość występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej występującej 2 tygodni po zakończeniu leczenia (SVR12) w *QUEST-1* i *QUEST-2*, lub w 72. tygodniu badania *PILLAR* (SVR72), przy czym autorzy odpowiednich badań wykonali także ocenę SVR12 i SVR24 jako dodatkowych punktów końcowych; definicje tych punktów końcowych przedstawiono razem z opisem wyników.

We wszystkich badaniach przeprowadzono dodatkową ocenę skuteczności w obrębie chorych z grupy symeprewiru (u 85-91%), którzy spełniali kryteria RGT i otrzymywali peg-IFN α i rybawirynę przez 24 tygodnie, jak i u pozostałych pacjentów otrzymujących leczenie przez 48 tygodni.

Dodatkowo autorzy poszczególnych prób wykonywali analizy w zależności od wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych – w niniejszym raporcie prezentowano dane dla subpopulacji chorych istotnych dla skuteczności symeprewiru. W próbie *QUEST-2*, w której możliwe było stosowanie dwóch rodzajów peg-IFN α (2a lub 2b), wykonano także analizę uwzględniającą rodzaj tych leków – wyniki prezentowano dla porównania symeprewiru vs placebo w podgrupach pacjentów poddanych wtórnej randomizacji do peg-IFN α -2a, lub do peg-IFN α -2b, odpowiednio 122 i 123 chorych (63% populacji ogółem). Przedstawiono również dane dla pozostałych 37% pacjentów otrzymujących peg-IFN α -2a bez randomizacji.



We wszystkich badaniach w ocenie skuteczności klinicznej uwzględniano chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisanych leków (symeprewir lub placebo w *QUEST-1*). Autorzy badań *QUEST-1* i *QUEST-2* w ocenie poszczególnych punktów końcowych przedstawiali wartości „p” i bezwzględne zwiększenie korzyści (ABI, z ang. *absolute benefit increase*) wraz z 95% przedziałem ufności. W przypadku próby *PILLAR* analiza statystyczna jest ograniczona, gdyż dotyczyła porównania łącznie grup symeprewiru vs placebo. Gdy było to możliwe wykonywano metaanalizę danych z poszczególnych prób. Wyniki istotne statystycznie wyróżniano pogrubioną czcionką.

1.6.4.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

W badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2* głównym punktem końcowym była ocena odsetka chorych uzyskujących SVR12 – trwałą odpowiedź wirusologiczną na końcu leczenia (niewykrywalne stężenie RNA HCV < 25 IU) i 12 tygodni po jego zakończeniu (stężenie RNA HCV < 25 IU/ml, wykrywalne lub niewy-

krywalne); analizę wykonano w 60. tygodniu obserwacji. Odpowiedź tą oceniano także w próbie ASPIRE, natomiast głównym punktem końcowym była ocena częstości występowania SVR72 (niewykrywalne stężenie RNA HCV < 25 IU/ml w 72. tygodniu obserwacji, niezależnie od długości całkowitego okresu leczenia w grupie symeprewiru, które zakańczano w 24. lub 48. tygodniu). We wszystkich próbach oceniano także SVR w 24. tygodniu po zakończeniu terapii (SVR24).

Dodatkowo w niniejszym raporcie przeprowadzono ocenę w obrębie chorych z HCV-1, bez polimorfizmu NS3 Q80K, którzy spełniali wskazanie ChPL (podgrupa uwzględniona w porównaniu pośrednim symeprewiru z telaprewirem), [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe dane dotyczące oceny SVR w opisywanych badaniach zamieszczono w tabeli poniżej, wraz z podsumowaniem wyników w podgrupach, w których symeprewir ma być stosowany w ramach proponowanego programu lekowego.

Tabela 46. Liczba i odsetek chorych z SVR; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	interwencja		komparator		ABI (95% CI)	RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)		
Trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia (SVR12)						
Populacja ogółem						
PILLAR	S12Pbo12PR24/48	62/77 (80,5%)	Pbo24PR48	51/77 (66,2%)	bd.	1,22 (1,00; 1,49)*, NNT = 7 (4; 354)*
QUEST-1 [^]	S12PR24/48	210/264 (80%)	Pbo12PR48	65/130 (50%)	29,3 (20,1; 38,6)[#], p < 0,0001	1,59 (1,34; 1,93)*, NNT = 4 (3; 6)*
QUEST-2 [^]	S12PR24/48	209/257 (81%)	Pbo12PR48	67/134 (50%)	32,2 (23,3; 41,2)[#], p < 0,0001	1,63 (1,38; 1,97)*, NNT = 4 (3; 5)*
Podgrupa chorych z HCV-1, bez polimorfizmu NS3 Q80K[§]						
QUEST-1 [^]	S12PR24/48	178/203 (88%)*	Pbo12PR48	65/130 (50%)	bd.	1,75 (1,48; 2,12)*, NNT = 3 (3; 4)*
QUEST-2 [^]	S12PR24/48	190/231 (82%)*	Pbo12PR48	67/134 (50%)	bd.	1,65 (1,39; 1,99)*, NNT = 4 (3; 5)*
[REDACTED]						
QUEST-1	S12PR24/48	138/187 (73,8%)*	Pbo12PR48	36/93 (38,7%*)	bd.	1,91 (1,48; 2,54)*, NNT = 3 (3; 5)*
QUEST-2	S12PR24/48	137/182 (75,3%*)	Pbo12PR48	33/92 (35,9%*)	bd.	2,10 (1,61; 2,84)*, NNT = 3 (2; 4)*
[REDACTED]						
QUEST-1	S12PR24/48	54/77 (70%)	Pbo12PR48	11/40 (28%)	40,9 (29,5; 52,2)[#], p < 0,0001	2,55 (1,59; 4,43)*, NNT = 3 (2; 5)*
QUEST-2	S12PR24/48	35/53 (66%)	Pbo12PR48	15/32 (47%)	48,3 (36,4; 60,3)[#], p < 0,0001	1,41 (0,96; 2,21), NS*

Badanie	interwencja		komparator		ABI (95% CI)	RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)		
Trwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po zaplanowanym zakończeniu leczenia (SVR24)						
<i>Populacja ogółem</i>						
<i>PILLAR</i>	S12Pbo12PR24/48	62/77 (80,5%)	Pbo24PR48	50/77 (64,9%)	bd.	1,24 (1,02; 1,53)* , NNT = 7 (4; 68)* ; p < 0,05
<i>QUEST-1</i> [^]	S12PR24/48	205/247 (83%)	Pbo12PR48	18/30 (60%)	18,1 (0,4; 36,6)[#] , p = 0,0253	1,38 (1,09; 1,97)* NNT = 5 (3; 15)*
<i>QUEST-2</i> [^]	S12PR24/48	206/253 (81,4%)	Pbo12PR48	28/61 (45,9%)	33,2 (21,4; 45,0)[#] , p < 0,0001	1,77 (1,38; 2,41)* , NNT = 3 (3; 5)*
Trwała odpowiedź wirusologiczna w 72. tygodniu badania (SVR72[§])						
<i>Populacja ogółem</i>						
<i>PILLAR</i>	S12Pbo12PR24	60/77 (77,9%)	Pbo24PR48	50/77 (64,9%)	bd.	1,20 (0,98; 1,49), NS*; p < 0,05

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] w obliczeniach zastosowano model regresji logistycznej, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji jako czynników dopasowania;

[^] w ocenie uwzględniono chorych z dostępnymi danymi z 60. tygodnia badania;

[§] podgrupa chorych zgodna ze wskazaniem ChPL, uwzględniona w porównaniu pośredniego symeprewiru z telaprewirem;

[§] oceniana w 72. tygodniu badania u wszystkich chorych, niezależnie od długości leczenia w grupie symeprewiru;

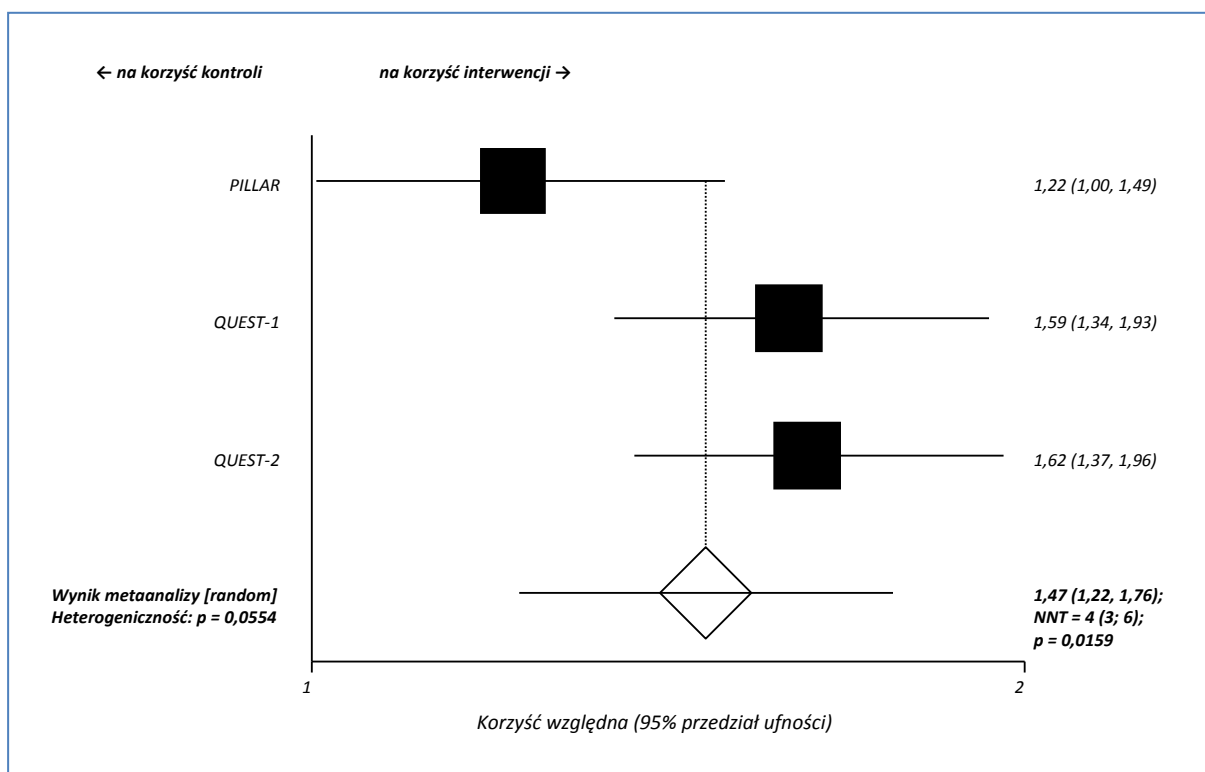
NS nieistotne statystycznie;

ABI bezwzględne zwiększenie korzyści (z ang. *absolute benefit increase*).

SVR12 – populacja ogółem

We wszystkich próbach częstość uzyskiwania SVR12 była istotnie większa w grupach symeprewiru w porównaniu z grupami kontrolnymi (w przypadku badań *QUEST-1* i *QUEST-2* takie samo wnioskowanie przedstawili autorzy prób). W wyniku metaanalizy danych wykazano, że terapia 3-lekowa z udziałem symeprewiru w porównaniu ze standardową terapią 2-lekową znamienne zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania tej odpowiedzi, RB = 1,47 (95% CI: 1,22; 1,76), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p = 0,0159. Obliczenia wykonano modelem efektów zmiennych (p = 0,0554 dla oceny heterogeniczności danych).

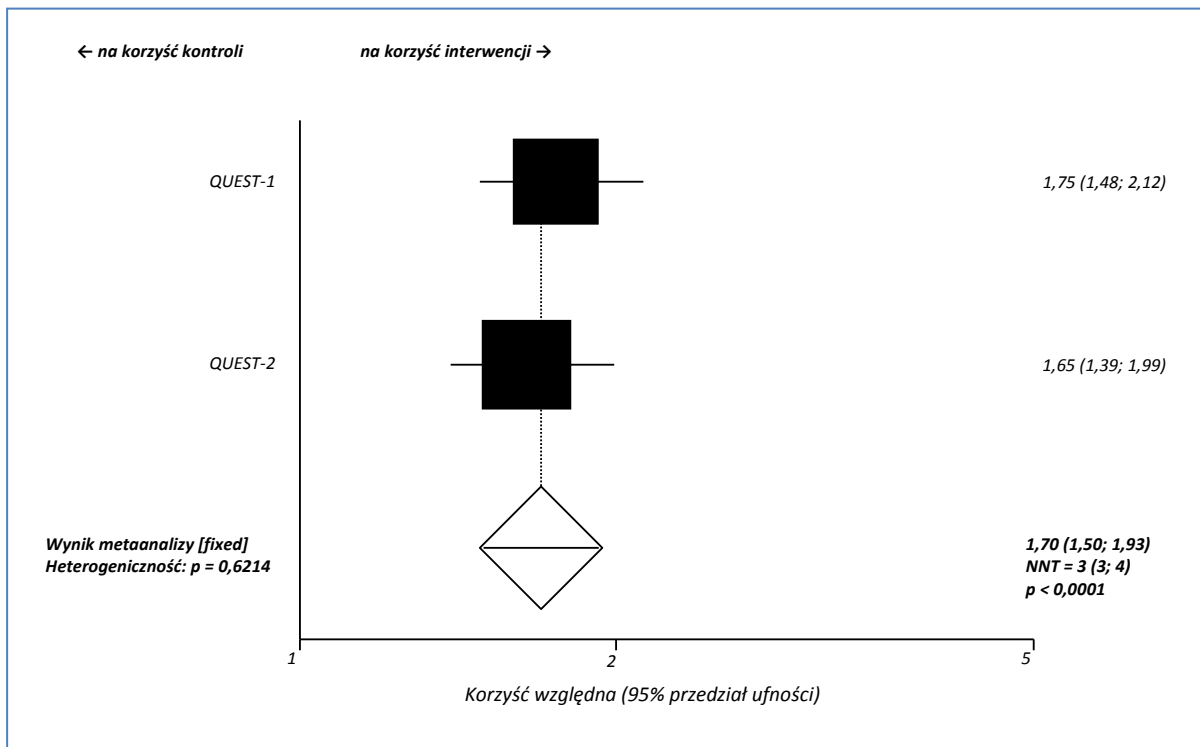
Wykres 4. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



SVR12 – w podgrupie chorych z HCV-1, bez polimorfizmu NS3 Q80K

Stosowanie symeprewiru w porównaniu z placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną) u chorych z HCV-1, bez polimorfizmu NS3 Q80K, wiązało się z istotnie większą częstością występowania SVR12 (*QUEST-1*, *QUEST-2*). Efekt dodania inhibitora proteazy do standardowej terapii był podobny jak w przypadku populacji ogólnej. Oszacowane w wyniku metaanalizy modelem efektów stałych ($p = 0,6214$ dla oceny heterogeniczności danych) prawdopodobieństwo wystąpienia SVR12 wskazywało na korzyść terapii z udziałem symeprewiru w porównaniu ze schematem kontrolnym, RB = 1,70 (95% CI: 1,50; 1,93), NNT = 3 (95% CI: 3; 4). Wynik był istotny statystycznie, $p < 0,0001$. Szczegóły zawiera wykres poniżej.

Wykres 5. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w podgrupie chorych z HCV-1 bez polimorfizmu NS3 Q80K; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

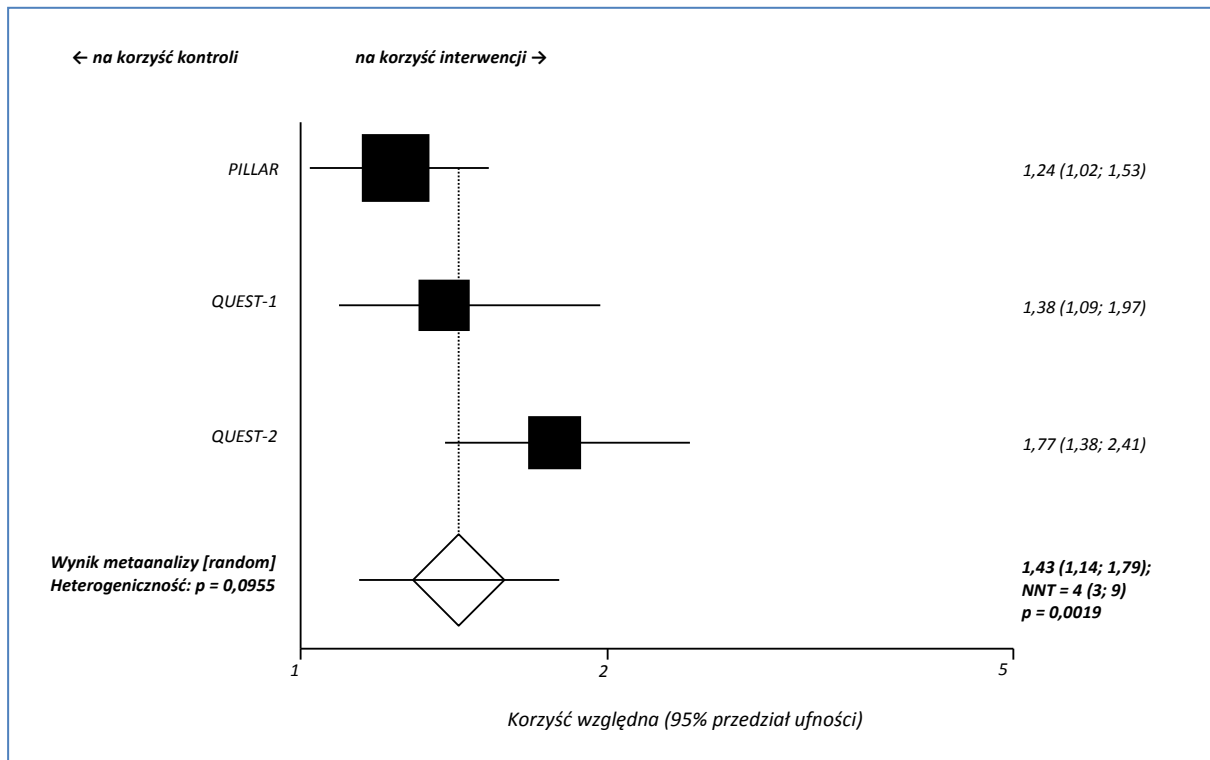
[Redacted text block]



SVR24 – populacja ogółem

W każdym z badań odsetek pacjentów z SVR24 był istotnie statystycznie większy w grupach symeprewiru w porównaniu z grupami kontrolnymi; odpowiedź ta wystąpiła u większości chorych, którzy wcześniej uzyskali SVR12. Należy przy czym zaznaczyć, że w próbach *QUEST-1* i *QUEST-2* z SVR24 wykluczano pacjentów z brakiem danych z 60. tygodnia obserwacji (gdy oceniano SVR12); dodatkowo autorzy próby *QUEST-2* podali, że w grupie symeprewiru u 1 pacjenta wystąpił nawrót wirerii w momencie oceny SVR12, a u 2 innych gdy oceniano SVR24 (u obu wystąpiła wcześniej SVR12). Oszacowane w wyniku metaanalizy prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 było prawie 1,5-rza większe w przypadku terapii z udziałem symeprewiru w porównaniu do terapii bez tego leku, $RB = 1,43$ (95% CI: 1,14; 1,79), $NNT = 4$ (95% CI: 3; 9); wynik był znamieny, $p = 0,0019$. Ze względu na istotną heterogeniczność danych w obliczeniach zastosowano model efektów zmiennych, $p = 0,0955$. Graficznie wynik przeprowadzonej metaanalizy zamieszczono na poniższym wykresie.

Wykres 8. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR24; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



SVR72 – populacja ogółem

Autorzy badania *PILLAR* podali, że SVR72 utrzymywała się u istotnie większego odsetka chorych otrzymujących symeprewir w porównaniu z pacjentami, którym podawano placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną), odpowiednio u 77,9% i 64,9%, $p < 0,05$ (obliczenia autorów publikacji dla łącznych grup symeprewiru 150 mg, w niniejszym raporcie różnica między grupami nie była znamienna,). Zaznaczono przy tym, że niewielkie różnice w częstości występowania SVR72 i SVR24 wynikały z utraty pacjentów z obserwacji (i braku danych dotyczących stężenia RNA HCV) w okresie pomiędzy punktami czasowymi oceny tych odpowiedzi. Natomiast w obliczeniach autorów raportu różnica pomiędzy grupami nie była znamienna, co mogło wynikać z zastosowania innej metody statystycznej.

1.6.4.1.1. SVR12 w zależności od wybranych charakterystyk klinicznych

W poniżej tabeli przedstawiono wyniki oceny SVR12 w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk klinicznych. Dane na ten temat przedstawiono w próbach *QUEST-1* i *QUEST-2*, w przypadku badania *PILLAR* nie wyróżniono takich danych osobno dla grupy uwzględnionej w raporcie.

Tabela 47. Liczba i odsetek chorych z SVR12 w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk klinicznych; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	Podgrupa chorych	S12PR24/48		Pbo12PR48		ABI (95% CI) [p.p.]	RB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Podtyp HCV-1							
QUEST-1	HCV-1a	147	105 (71%)	74	36 (49%)	28,2 (13,4; 42,9) [#] , p = 0,0002	1,47 (1,16; 1,93) [*] , NNT = 5 (3;) [*]
QUEST-2		107	86 (80%)	57	26 (46%)	45,3 (27,6; 63,0) [#] , p < 0,0001	1,76 (1,35; 2,44) [*] , NNT = 3 (3; 6) [*]
QUEST-1	HCV-1b	117	105 (90%)	56	29 (52%)	42,1 (26,5; 57,6) [#] , p < 0,0001	1,73 (1,38; 2,31) [*] , NNT = 3 (2; 5) [*]
QUEST-2		150	123 (82%)	77	41 (53%)	36,7 (21,9; 51,6) [#] , p < 0,0001	1,54 (1,26; 1,96) [*] , NNT = 4 (3; 7) [*]
Polimorfizm NS3 Q80K (u chorych z HCV-1a)							
QUEST-1	obecny	60	31 (52%)	30	16 (53%)	1,3 (-23,7; 26,3) [#] , p = 0,9199	0,97 (0,65; 1,51), NS [*]
QUEST-2		24	18 (75%) [^]	14	7 (50%)	24,6 (-17,3; 66,6) [#] , p = 0,2492	1,50 (0,91; 2,89), NS [*]
QUEST-1	brak	86	73 (85%)	43	19 (44%)	44,6 (26,5; 62,6) [#] , p < 0,0001	1,92 (1,41; 2,81) [*] , NNT = 3 (2; 5) [*]
QUEST-2		79	65 (82%)	40	17 (43%)	58,2 (39,3; 77,1) [#] , p < 0,0001	1,94 (1,39; 2,92) [*] , NNT = 3 (2; 5) [*]
Genotyp IL28B							
QUEST-1	CC	77	72 (94%)	37	29 (78%)	14,8 (6,4; 23,2) [#] , p = 0,0006	1,19 (1,03; 1,50) [*] , NNT = 7 (4; 41) [*]
QUEST-2		75	72 (96%)	42	34 (81%)	10,5 (3,6; 17,4) [#] , p = 0,0031	1,19 (1,05; 1,44) [*] , NNT = 7 (4; 26) [*]
QUEST-1	CT	150	114 (76%)	76	32 (42%)	38,0 (26,7; 49,2) [#] , p < 0,0001	1,81 (1,40; 2,43) [*] , NNT = 3 (3; 5) [*]
QUEST-2		142	114 (80%)	71	29 (41%)	45,5 (33,5; 57,6) [#] , p < 0,0001	1,97 (1,51; 2,69) [*] , NNT = 3 (2; 4) [*]
QUEST-1	TT	37	24 (65%)	17	4 (24%)	38,8 (28,1; 49,5) [#] , p < 0,0001	2,76 (1,29; 6,96) [*] , NNT = 3 (2; 8) [*]
QUEST-2		40	23 (58%)	21	4 (19%)	41,1 (29,3; 52,9) [#] , p < 0,0001	3,02 (1,35; 7,73) [*] , NNT = 3 (2; 8) [*]
QUEST-1	TT lub CT	187	138 (73,8% [*])	93	36 (38,7% [*])	bd.	1,91 (1,48; 2,54) [*] , NNT = 3 (3; 5) [*]
QUEST-2		182	137 (75,3% [*])	92	33 (35,9% [*])	bd.	2,10 (1,61; 2,84) [*] , NNT = 3 (2; 4) [*]
Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR**							
QUEST-1	0-2.	183	152 (83%)	90	54 (60%)	31,1 (20,3; 41,9) [#] , p < 0,0001	1,38 (1,17; 1,69) [*] , NNT = 5 (3; 9) [*]
QUEST-2		195	165 (85%)	102	52 (51%)	37,8 (26,0; 49,6) [#] , p < 0,0001	1,66 (1,38; 2,06) [*] , NNT = 3 (3; 5) [*]
QUEST-1	3-4.	77	54 (70%)	40	11 (28%)	40,9 (29,5; 52,2) [#] ,	2,55 (1,59; 4,43) [*] ,

Badanie	Podgrupa chorych	S12PR24/48		Pbo12PR48		ABI (95% CI) [p.p.]	RB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
						p < 0,0001	NNT = 3 (2; 5)*
QUEST-2		53	35 (66%)	32	15 (47%)	48,3 (36,4; 60,3)[#], p < 0,0001	1,41 (0,96; 2,21), NS*

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

** stopień włóknienia podany w skali METAVIR odpowiada stopniowi włóknienia w skali Scheuera (*Okafor 2014*);

w obliczeniach zastosowano model regresji logistycznej, z uwzględnieniem stężenia RNA HCV (jako zmiennej ciągłej w *QUEST-1*) i czynników stratyfikacji jako czynników dopasowania;

^ w tym 1 chory z HCV-1b;

NS nieistotne statystycznie;

ABI bezwzględne zwiększenie korzyści (z ang. *absolute benefit increase*).

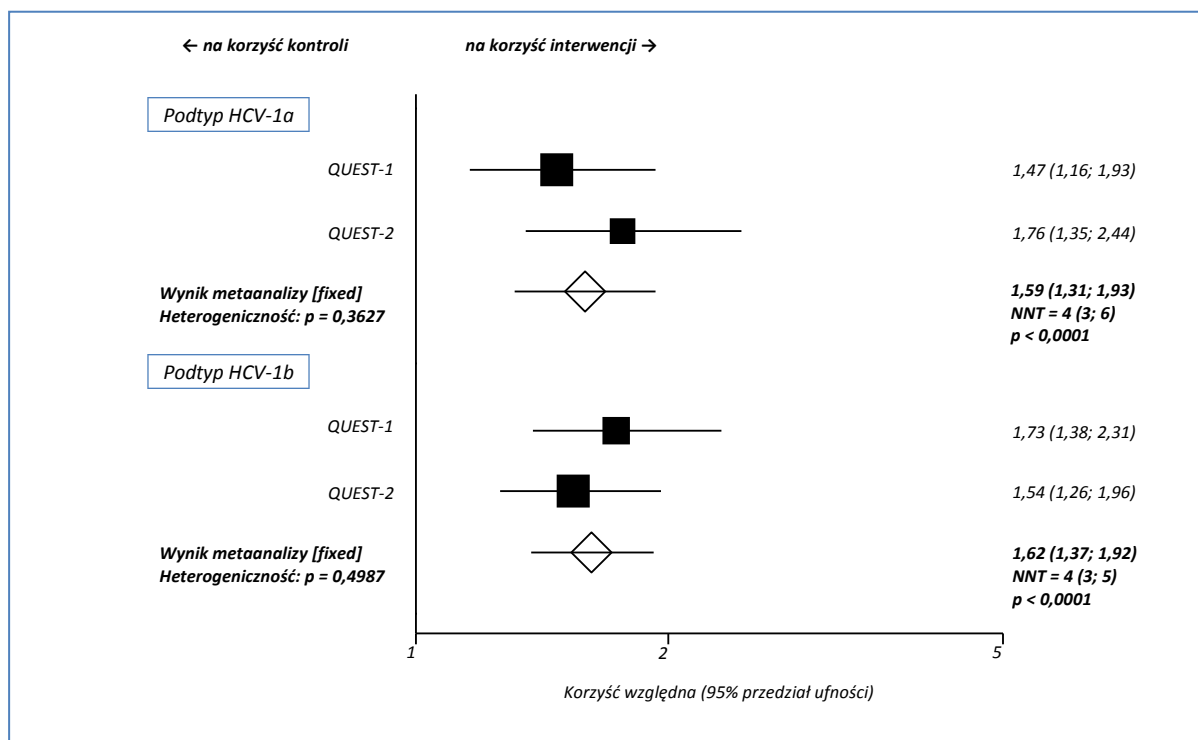
W obu badaniach wyniki analiz były zbieżne z obliczeniami własnymi autorów raportu i wskazywały na istotnie większą skuteczność terapii z udziałem symeprewiru w porównaniu z leczeniem standardowym w poprawie częstości występowania SVR12 w większości podgrup chorych, z wyjątkiem pacjentów z wyjściowym polimorfizmem NS3 Q80K. Jedynie w przypadku włóknienia wątroby w stopniu 3. lub 4. w skali METAVIR w badaniu *QUEST-2* różnica między schematami leczenia była znamienna w obliczeniach autorów badania, na korzyść symeprewiru, a obliczenia własne wskazywały na brak różnicy.

W podgrupie chorych z genotypem CT lub TT IL28B, podobnie jak w populacji ogólnej, symeprewir znamienne zwiększał (około dwukrotnie) prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w porównaniu do grupy kontrolnej: RB = 1,91 (95% CI: 1,48; 2,54) w badaniu *QUEST 1* oraz RB = 2,10 (95% CI: 1,61; 2,84) w badaniu *QUEST 2*. Wskaźnik NNT dla tych porównań wyniósł 3, więc lecząc 3 chorych symeprewirem zamiast standardową terapią dwulekową, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek SVR12: NNT = 3 (95% CI: 3; 5) oraz NNT = 3 (95% CI: 2; 4), odpowiednio dla badań *QUEST 1* oraz *QUEST 2*. Wśród chorych z włóknieniem wątroby w stopniu ≥ 3 w skali Scheuera (skala równoznaczna ze skalą METAVIR), istotne różnice wobec grupy kontrolnej wykazano jedynie w badaniu *QUEST-1*, gdzie korzyść względna uzyskania SVR12 w grupie symeprewiru wobec grupy kontrolnej wyniosła 2,55 (95% CI: 1,59; 4,43), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), natomiast w drugim badaniu, *QUEST-2*, obliczona korzyść względna (symeprewir vs kontrola) wyniosła RB = 1,41 (95% CI: 0,96; 2,21) i nie była znamienna statystycznie.

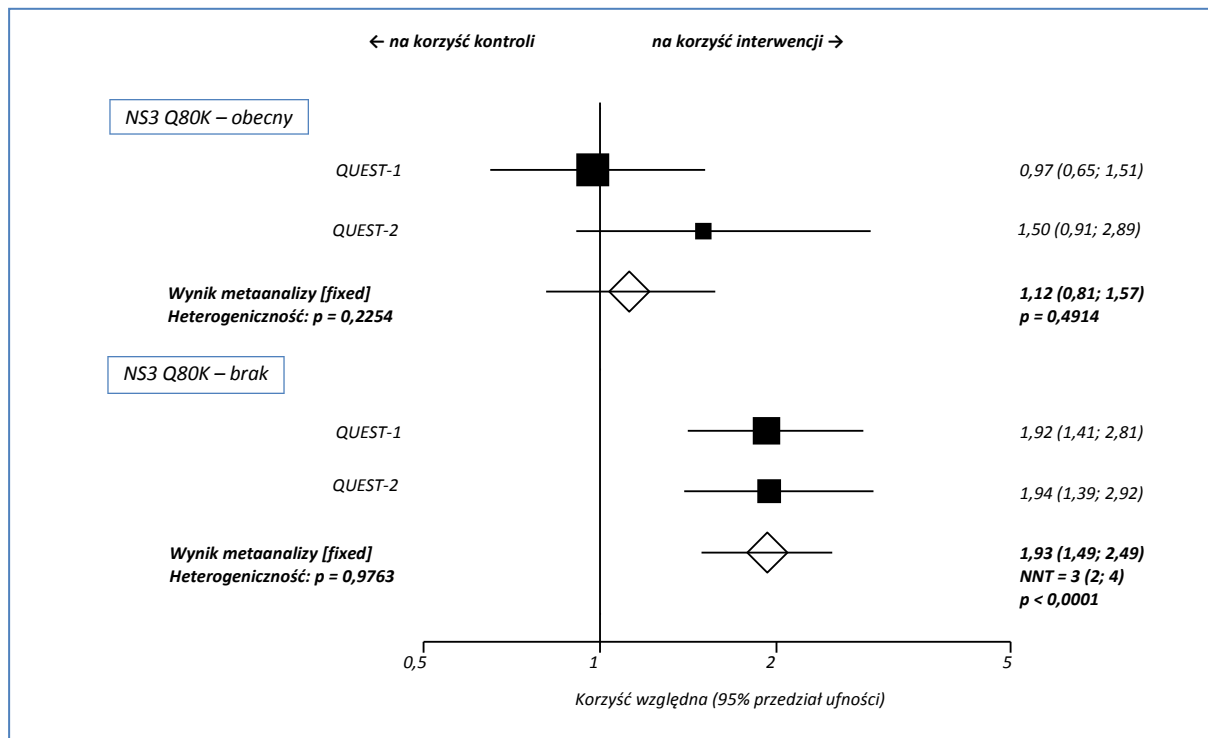
Również w przypadku większości metaanaliz różnice między grupami były istotne statystycznie – największy efekt kliniczny wynikający z dodania symeprewiru do peg-IFN α i rybawiryny zaobserwowano u chorych z genotypem IL28B TT, RB = 2,88 (95% CI: 1,52; 5,47), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), p = 0,0012, oraz w podgrupie chorych z genotypem TT lub CT: RB = 2,00 (95% CI: 1,64; 2,43), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001, a następnie u pacjentów bez polimorfizmu NS3 Q80K, RB = 1,93 (95% CI: 1,49; 2,49), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001 i chorych z włóknieniem wątroby 3-4. stopnia w skali

METAVIR, RB = 1,86 (95% CI: 1,02; 3,38), NNT = 4 (95% CI: 2; 12), p = 0,0427. Większość metaanaliz wykonano modelem efektów stałych, jedynie w ostatniej z wymienionych zastosowano model efektów losowych (z powodu znamiennej heterogeniczności danych, p = 0,073). Szczegółowe wyniki metaanaliz w poszczególnych podgrupach chorych zaprezentowano graficznie na wykresach poniżej.

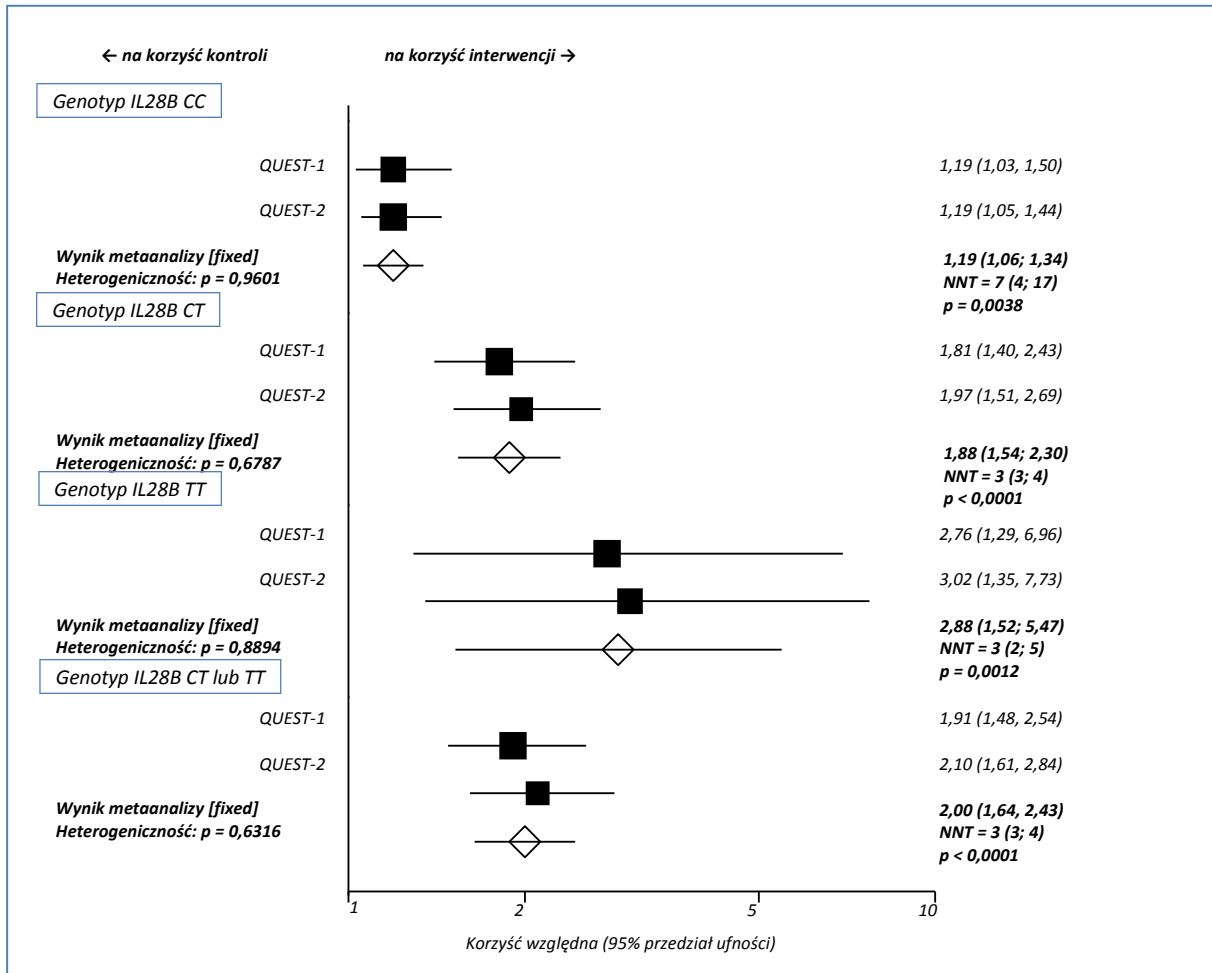
Wykres 9. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w zależności od podtypu HCV-1; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



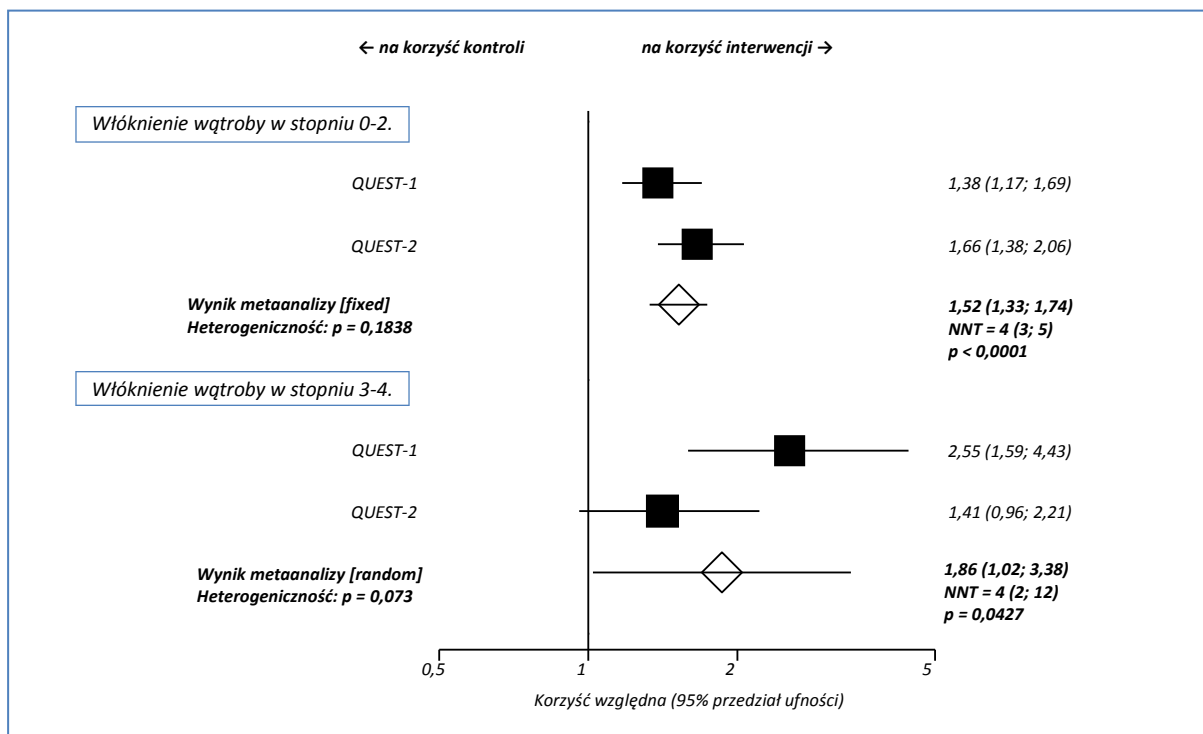
Wykres 10. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w zależności statusu polimorfizmu NS3 Q80K; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



Wykres 11. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w zależności genotypu IL28B; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



Wykres 12. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w zależności od stopnia włóknienia wątroby w skali METAVIR; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



1.6.4.1.2. SVR12 w zależności od rodzaju peg-IFN α stosowanego w badaniu QUEST-2

W poniżej tabeli przedstawiono dane dotyczące dodatkowej analizy SVR12 w podgrupach chorych, którzy zostali poddani wtórnej randomizacji do rodzaju peg-IFN α (2a lub 2b) w badaniu QUEST-2. Dodatkowo zaprezentowano dane dla pozostałych pacjentów – otrzymujących peg-IFN α -2a bez randomizacji, a także dla łącznej podgrupy chorych otrzymujących peg-IFN α -2a w wyniku randomizacji lub bezpośrednio.

Tabela 48. Liczba i odsetek chorych z SVR12 w zależności od rodzaju peg-IFN α w badaniu QUEST-2; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	interwencja		komparator		ABI (95% CI) [#] [p.p.]	RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)		
Chorzy poddani wtórnej randomizacji do peg-IFN α-2a + RBV¹ lub peg-IFN α-2b + RBV¹						
QUEST-2	S12P _{2a} PR24/48	68/77 (88%)	Pbo12PR48	28/45 (62%)	33,9 (21,0; 46,8), p < 0,0001	1,42 (1,15; 1,87)*, NNT = 4 (3; 10)*
	S12P _{2b} PR24/48	62/80 (78%)		18/43 (42%)		
Chorzy otrzymujący peg-IFN α-2a i RBV bez randomizacji²						
QUEST-2	S12P _{2a} PR24/48	79/100 (79%)	Pbo12PR48	21/46 (46%)	41,4 (28,6; 54,2), p < 0,0001	1,73 (1,29; 2,49)*, NNT = 3 (3; 6)*

Badanie	interwencja		komparator		ABI (95% CI) [#] [p.p.]	RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)		
łącznie chorzy otrzymujący peg-IFN α-2a³						
QUEST-2	S12P _{2a} PR24/48	147*/177 (83%*)	Pbo12PR48	49*/91 (54%*)	bd.	1,54 (1,28; 1,92)*, NNT = 4 (3; 6)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ randomizacja przeprowadzona wyłącznie w ośrodkach w Europie; peg-IFN α-2a stosowano z rybawiryną CoPegus, a peg-IFN α-2b z rybawiryną Rebetol;

² w pozostałych ośrodkach (poza Europą);

³ w tym pacjenci poddani randomizacji do peg-IFN α-2a w ośrodkach europejskich i chorzy otrzymujący peg-IFN α-2a bez randomizacji w pozostałych ośrodkach;

ABI bezwzględne zwiększenie korzyści (z ang. *absolute benefit increase*).

Autorzy badania QUEST-2 wnioskowali o istotnie większym prawdopodobieństwie wystąpienia SVR12 w grupie symeprewiru w porównaniu z grupą kontrolną, niezależnie od rodzaju stosowanego peg-IFN α – w obu przypadkach bezwzględne zwiększenie korzyści wskazywało na korzyść terapii z udziałem symeprewiru 33,9 (95% CI: 21,0; 46,8) dla peg-IFN α-2a i 46,1 (95% CI: 33,9; 58,3) dla peg-IFN α-2b, $p < 0,0001$ dla obu porównań. Wnioski te potwierdzono obliczeniami własnymi – oszacowana korzyść względna wskazywała na znamienne większą częstość występowania SVR12 po stronie symeprewiru vs placebo, zarówno gdy stosowano peg-IFN α-2a, jak i peg-IFN α-2b.

Również w podgrupie chorych, którzy otrzymywali peg-IFN α-2a bez randomizacji, wykazano istotnie większy efekt terapii 3-lekowej w porównaniu z 2-lekową; podobnie w przypadku łącznej podgrupy chorych otrzymujących ten lek w wyniku randomizacji, jaki i bezpośrednio zgodnie z wytycznymi.

1.6.4.2. Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)

We wszystkich badaniach oceniano częstość występowania szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR, z ang. *Rapid Virological Response*), zdefiniowanej jako niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. tygodniu leczenia. Dane dotyczące tej oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Liczba i odsetek chorych z RVR; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

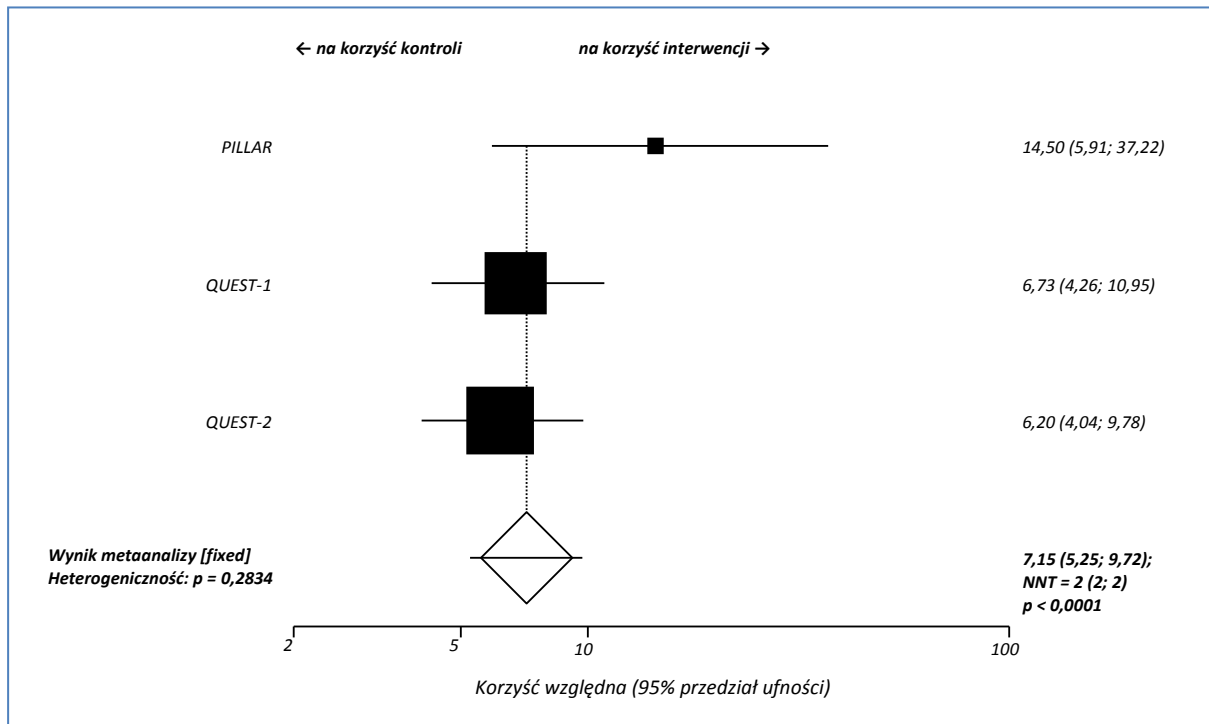
Badanie	interwencja		komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
PILLAR	S12Pbo12PR24/48	58/77 (75,3%)	Pbo24PR48	4/77 (5,2%)	14,50 (5,91; 37,22)*, NNT = 2 (2; 2)*
QUEST-1	S12PR24/48	202/254 (80%)	Pbo12PR48	15/127 (12%)	6,73 (4,26; 10,95)*, NNT = 2 (2; 2)*
QUEST-2	S12PR24/48	202/255 (79%)	Pbo12PR48	17/133 (13%)	6,20 (4,04; 9,78)*, NNT = 2 (2; 2)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W każdym z porównań odsetek chorych z RVR był istotnie większy w trakcie terapii z 3-lekowej z symeprewirem w porównaniu z terapią 2-lekową (bez tego leku) i wskazywał na ponad 6-krotnie,

RB = 6,73 (95% CI: 4,26; 10,95) i RB = 6,20 (95% CI: 4,04; 9,78), odpowiednio w próbach *QUEST-1* i *QUEST-2* do ponad 14-krotnie większe, RB = 14,50 (95% CI: 5,91; 37,22) w badaniu *PILLAR*, prawdopodobieństwo wystąpienia tej odpowiedzi na leczenie w przypadku stosowania symeprewiru; NNT = 2 (95% CI: 2; 2) dla wszystkich wyników. Dane z powyższych badań umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy, której wyniki zamieszczono na poniższym wykresie.

Wykres 13. Prawdopodobieństwo uzyskania RVR; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



Prawdopodobieństwo wystąpienia RVR było ponad 7-krotnie większe w grupach symeprewiru w porównaniu z grupami kontrolnymi, RB = 7,15 (95% CI: 5,25; 9,72), NNT = 2 (95% CI: 2; 2) i był to wynik istotny statystycznie, $p < 0,0001$. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych ($p = 0,2834$ dla oceny heterogeniczności).

1.6.4.2.1. RVR w zależności od wyjściowych charakterystyk klinicznych

W badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2* przeprowadzono ocenę częstości występowania RVR w zależności od wybranych charakterystyk klinicznych, przy czym dane prezentowano głównie wyłącznie dla grupy symeprewiru, co ograniczyło możliwość wykonania oceny istotności statystycznie. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 50. Liczba i odsetek chorych z RVR w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk klinicznych; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	Podgrupa chorych	S12PR24/48		Pbo12PR48		RB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
Polimorfizm NS Q80K u chorych z HCV-1a						
QUEST-1	obecny	60	38 (63%)	30	bd.	-
QUEST-2		24	15 (63%) [^]	14	bd.	-
QUEST-1	brak	86	64 (74%)	43	bd.	-
Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR						
QUEST-2	0-2.	193	160 (83%)	bd.	bd.	-
	3-4.	53	36 (68%)	bd.	bd.	-
	4.	17	12 (71%)	15	4 (27%)	2,65 (1,20; 6,73)*, NNT = 3 (2; 12)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] spośród pozostałych 9 pacjentów bez RVR u 4 (44%) stwierdzono SVR12.

Polimorfizm NS3 Q80K

W obu badaniach odsetek pacjentów z RVR, u których wyjściowo występował polimorfizm NS3 Q80K, wynosił 63%. Większą częstość występowania tej odpowiedzi (74%) odnotowano w obrębie pacjentów bez tego polimorfizmu (QUEST-1).

Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR

W podgrupie chorych z włóknieniem wątroby w stopniu 0-2. w skali METAVIR częstość występowania RVR wynosiła 83%, a w przypadku pacjentów z włóknieniem 3-4. stopnia była równa 68%. Jedynie w obrębie pacjentów z marskością wątroby (4. stopień włóknienia w skali METAVIR) możliwa była analiza statystyczna, która wskazywała na znamienne większe prawdopodobieństwo wystąpienia RVR w przypadku stosowania symeprewiru vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a lub -2b, oraz rybawiryną), RB = 2,65 (95% CI: 1,20; 6,73), NNT = 3 (95% CI: 2; 12).

1.6.4.2.2. RVR w zależności od rodzaju peg-IFN α stosowanego w badaniu QUEST-2

Autorzy badania QUEST-2 podali, że częstość występowania RVR u chorych w grupie symeprewiru wynosiła 78% w przypadku stosowania peg-IFN α -2a i 80% w przypadku peg-IFN α -2b. Nie przedstawiono tego typu danych dla grupy kontrolnej (patrz Tabela 51).

Tabela 51. Liczba i odsetek chorych z RVR w zależności od rodzaju peg-IFN α w badaniu QUEST-2; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	interwencja			komparator			RB (95% CI)
	grupa	N	n (%)	grupa	N	n (%)	
Chorzy poddani wtórnej randomizacji do peg-IFN α-2a + RBV^S lub peg-IFN α-2b + RBV^S							
QUEST-2	S12P _{2a} PR24/48	77	60 (78%)	Pbo12PR48	bd.	bd.	-
	S12P _{2b} PR24/48	79	63 (80%)		bd.	bd.	-

^S randomizacja przeprowadzona wyłącznie w ośrodkach w Europie; peg-IFN α -2a stosowano z rybawiryną CoPegus, a peg-IFN α -2b z rybawiryną Rebetol.

1.6.4.3. SVR i RVR w zależności od długości okresu leczenia w grupie symeprewiru

We wszystkich badaniach w grupach trójelkowej terapii okres stosowania peg-IFN α i rybawiryny zależał od obserwowanej odpowiedzi wirusologicznej (schemat RGT). Pacjenci spełniający kryteria RGT otrzymywali oba leki przez 24 tygodnie (stąd oznaczenie grup: „PR24”) – ich odsetek wynosił od 83% do 93% w zależności od próby; w przeciwnym razie leczenie kontynuowano do 48. tygodnia. Poniżej przedstawiono dodatkową ocenę częstości występowania SVR24 (w PILLAR), a także SVR12 i RVR (w QUEST-1, QUEST-2) w zależności od długości okresu leczenia w grupie symeprewiru. Na podstawie dostępnych danych wykonano ocenę istotności statystycznej różnic w porównaniu z grupą kontrolną ze standardowym 48-tygodniowym leczeniem (PR48).

Okres stosowania terapii dwulekowej w grupie symeprewiru: 24 tygodni

Tabela 52. Częstość występowania SVR i RVR w przypadku 24-tygodniowej terapii dwulekowej w grupie symeprewiru; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
SVR24					
PILLAR	S12Pbo12PR24	57*/61 (93%)	Pbo24PR48	50/77 (64,9%)	1,44 (1,22; 1,75)*, NNT = 4 (3; 7)*
SVR12					
QUEST-1	S12PR24	203/224 (91%)	Pbo12PR48	65/130 (50%)	1,81 (1,54; 2,19)*, NNT = 3 (3; 4)*
QUEST-2	S12PR24	202/235 (86%)	Pbo12PR48	67/134 (50%)	1,72 (1,46; 2,08)*, NNT = 3 (3; 4)*
RVR					
QUEST-1	S12PR24	194/224 (87%*)	Pbo12PR48	15/127 (12%)	7,33 (4,65; 11,91)*, NNT = 2 (2 2)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

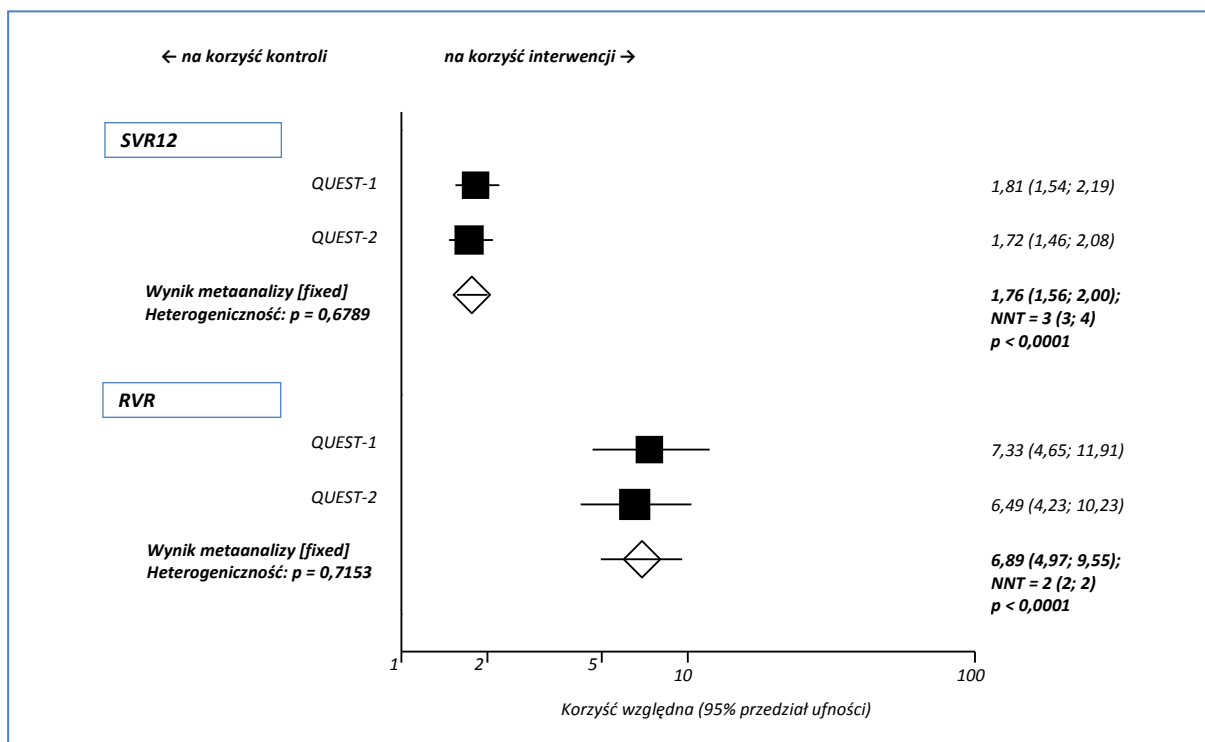
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

Zarówno w przypadku częstości występowania SVR12, jak i SVR24, wykazano istotne statystycznie różnice między porównanymi schematami leczenia, na korzyść terapii z udziałem symeprewiru. Różnice między grupami były podobne jak w przypadku oceny w populacji ogółem poszczególnych badań, co świadczy o utrzymującym się efekcie klinicznym symeprewiru przy krótszym okresie stosowania peg-IFN α i rybawiryny w porównaniu do standardowej terapii stosowanej przez 48 tygodni. W odniesieniu do SVR12 wnioskowanie potwierdzono w wyniku metaanalizy badań *QUEST-1* i *QUEST-2*, $RB = 1,76$ (95% CI: 2,00), $NNT = 3$ (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$, którą wykonaną modelem efektów stałych ($p = 0,6789$ dla oceny heterogeniczności).

Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)

Chorzy otrzymujący terapię 3-lekową w schemacie S12PR24 mieli istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania RVR, w porównaniu z chorymi leczonymi schematem bez symeprewiru (*QUEST-1*, *QUEST-2*); w obu próbach różnice między grupami były znamienne statystycznie. Metaanaliza potwierdziła istotną różnicę w częstości występowania RVR, na korzyść symeprewiru, $RB = 6,89$ (95% CI: 4,97; 9,55), $NNT = 2$ (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych, ze względu na nieznamienne heterogeniczność danych, $p = 0,7153$.

Wykres 14. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR i RVR w przypadku 24-tygodniowej terapii dwulekowej w grupie symeprewir ; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



Okres stosowania terapii dwulekowej w grupie symeprewiru: 48 tygodni

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

Zarówno częstość występowania SVR24 w próbie *PILLAR*, jak i SVR24 w badaniu *QUEST-2*, nie różniła się znamienne pomiędzy ocenianymi schematami leczenia (Tabela 53). Natomiast w próbie *QUEST-2* obliczona korzyść względna była znamienna pomiędzy grupami i wskazywała na mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w wyniku zastosowania schematu S12PR48 w porównaniu ze schematem kontrolnym, RB = 0,43 (95% CI: 0,20; 0,81), NNH = 4 (95% CI: 3; 12). Na podobne wnioskowanie wskazywał wynik przeprowadzonej metaanalizy danych z badań *QUEST-1* i *QUEST-2*, RB = 0,50 (95% CI: 0,30; 0,85). Uzyskane wyniki sugerują, iż wydłużenie okresu stosowania standardowej terapii w grupach z symeprewirem nie prowadziło do zwiększania skuteczności leczenia w kontekście uzyskania SVR, efekt terapii był porównywalny ze standardową terapią peg-IFN α i rybawiryną.

Tabela 53. Częstość występowania SVR w przypadku 48-tygodniowej terapii dwulekowej w grupie symeprewiru; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
SVR24					
<i>PILLAR</i>	S12Pbo12PR48	2*/3 (67%) [^]	Pbo24PR48	50/77 (64,9%)	1,02 (0,32; 1,56), NS*
SVR12					
<i>QUEST-1</i>	S12PR48	6/28 (21%) ^{^^}	Pbo24PR48	65/130 (50%)	0,43 (0,20; 0,81), NNH = 4 (3; 12)*
<i>QUEST-2</i>	S12PR48	5/16 (31%) ^{^^}	Pbo24PR48	67/134 (50%)	0,63 (0,28; 1,15), NS*

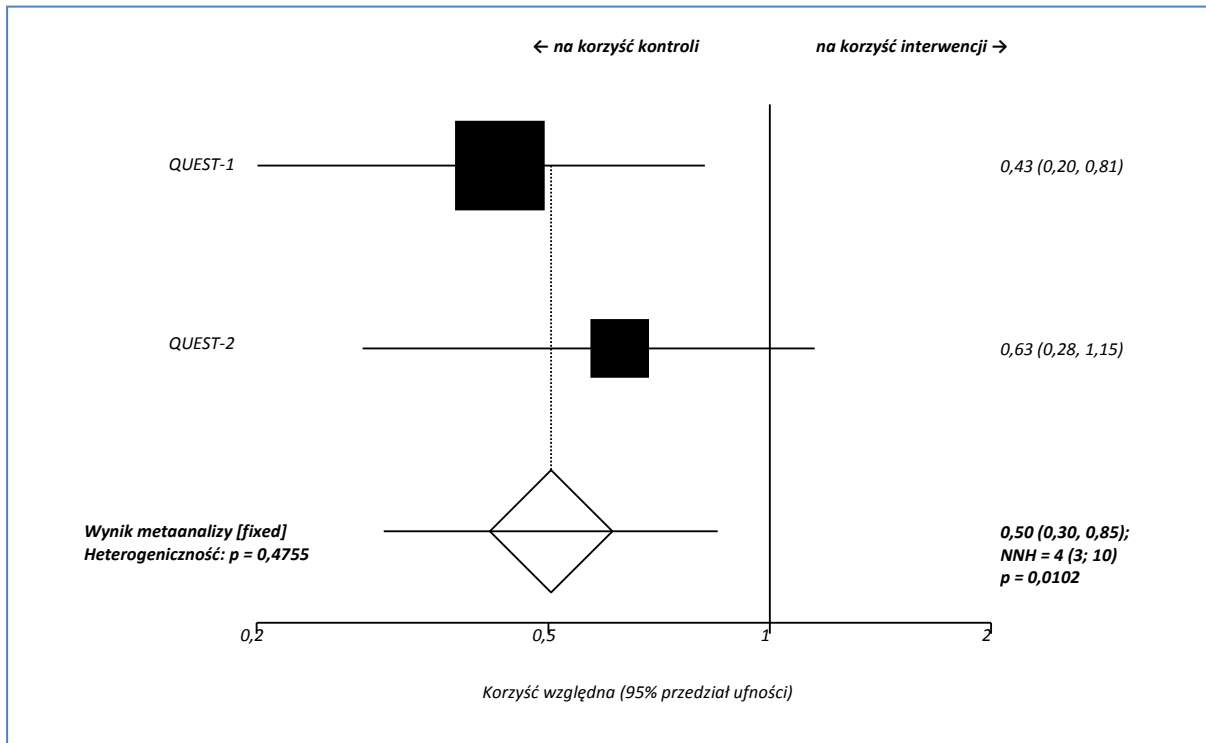
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane dotyczą chorych, którzy ukończyli 48 tygodni leczenia;

^{^^} dane dotyczą chorych, którzy nie spełniali kryteriów RGT;

NS nieistotne statystycznie.

Wykres 15. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR12 w przypadku 48-tygodniowej terapii dwulekowej w grupie symeprewir; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



1.6.4.4. Przełom wirusologiczny

Dane dotyczące powyższego punktu końcowego, zdefiniowanego jako potwierdzone zwiększenie stężenia RNA HCV o > 1 log w porównaniu z *nadirem* w trakcie leczenia, lub potwierdzone stężenie RNA HCV > 100 IU/ml u chorych z wcześniejszym stężeniem < 25 IU/ml, przedstawiono jedynie w badaniu *PILLAR*. W momencie wystąpienia przełomu wirusologicznego przerywano stosowanie symeprewiru/placebo. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 54. Liczba i odsetek chorych z przełomem wirusologicznym; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	interwencja		komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>PILLAR</i>	S12Pbo12PR24/48	6/77 (7,8%)	Pbo24PR48	4/77 (5,2%)	1,50 (0,47; 4,80), NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Nie odnotowano istotnej różnicy między grupą symeprewiru a grupą kontrolną pod względem odsetka chorych z przełomem wirusologicznym, który wystąpił odpowiednio u 7,8% i 5,2% chorych. Autorzy badania podali, że w grupie symeprewiru większość przypadków wystąpiła w pierwszych 12 tygodniach (w okresie podawania inhibitora proteazy).

1.6.4.5. Wystąpienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia

Autorzy wszystkich prób przedstawili dane dotyczące chorych, u których przerwano stosowanie wszystkich leków z powodu wystąpienia wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia (ang. *stopping rules*). Dane te zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Liczba i odsetek, u których wystąpiły wirusologiczne kryteria przerwania leczenia; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

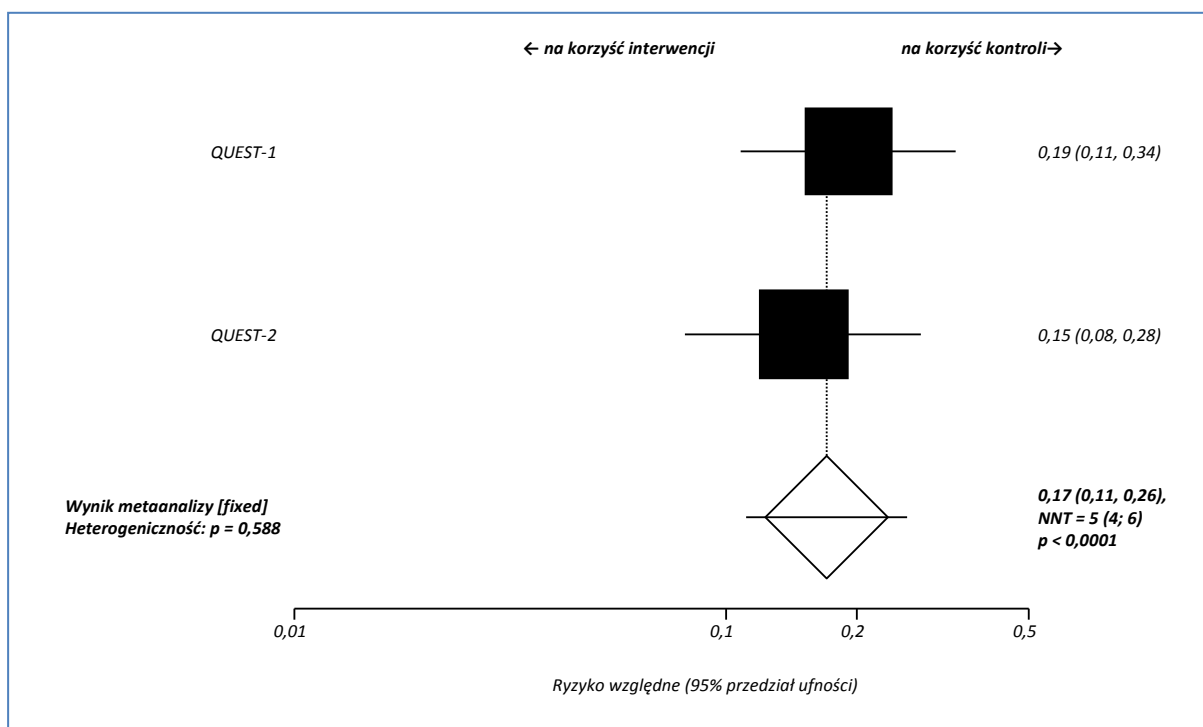
Badanie	interwencja		komparator		ARR (95% CI)	RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)		
PILLAR [#]	S12Pbo12PR24/48	6 [§] /77 (7,8%)	Pbo24PR48	11*/77 (14,3%)	bd.	0,55 (0,22; 1,35), NS
QUEST-1	S12PR24/48	14/264 (5%)	Pbo12PR48	36/130 (28%)	-23,2 (-31,7; -14,8), IS	0,19 (0,11; 0,34), NNT = 5 (4; 7)
QUEST-2	S12PR24/48	11/257 (4%)	Pbo12PR48	38/134 (28%)	bd.	0,15 (0,08; 0,28), NNT = 5 (4; 7)

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
[#] dane dotyczą chorych, u których przerwano stosowanie wszystkich leków;
[§] wszyscy chorzy przegrali wcześniej stosowanie symeprewiru/placebo z powodu przetomu wirusologicznego;
 NS nieistotne statystycznie;
 ARR bezwzględna redukcja ryzyka (z ang. *absolute risk reduction*).

Jedynie w badaniu PILLAR odsetek chorych z analizowanym punktem końcowym nie różnił się pomiędzy grupami. W dwóch pozostałych próbach – QUEST-1 i QUEST-2 stosowanie symeprewiru wraz z peg-IFN α i rybawiryną w porównaniu do takiej samej terapii, ale bez symeprewiru, skutkowało istotną redukcją ryzyka wystąpienia wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia, odpowiednio RR = 0,19 (95% CI: 0,11; 0,34) i RR = 0,15 (95% CI: 0,08; 0,28); NNT = 5 (95% CI: 4; 7) dla obu wyników.

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki metaanalizy ryzyka wystąpienia wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia w badaniach QUEST-1 i QUEST-2 (nie uwzględniono próby PILLAR, ze względu na różnice w definicji wspomnianych kryteriów).

Wykres 16. Ryzyko wystąpienia wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



W wyniku metaanalizy potwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia w grupach symeprewiru w porównaniu z grupami placebo (obie w skojarzeniu z peg-IFN i RBV), RR = 0,17 (95% CI: 0,11; 0,26), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), $p < 0,0001$. Brak znamiennej heterogeniczności danych umożliwił wykonanie obliczeń modelem efektów stałych, $p = 0,588$.

1.6.4.6. Nawrót wirerii

W badaniach QUEST-1 i QUEST-2 nawrót wirerii zdefiniowano jako stężenie RNA HCV ≥ 25 IU/ml w trakcie okresu obserwacji lub w momencie oceny SVR u chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV na końcu terapii. W próbie PILLAR nie sprecyzowano definicji, ale dane przedstawione w załączniku publikacji sugerują, że nawrót wirerii również oceniano w trakcie okresu obserwacji.

Tabela 56. Liczba i odsetek chorych z nawrotem wirerii; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

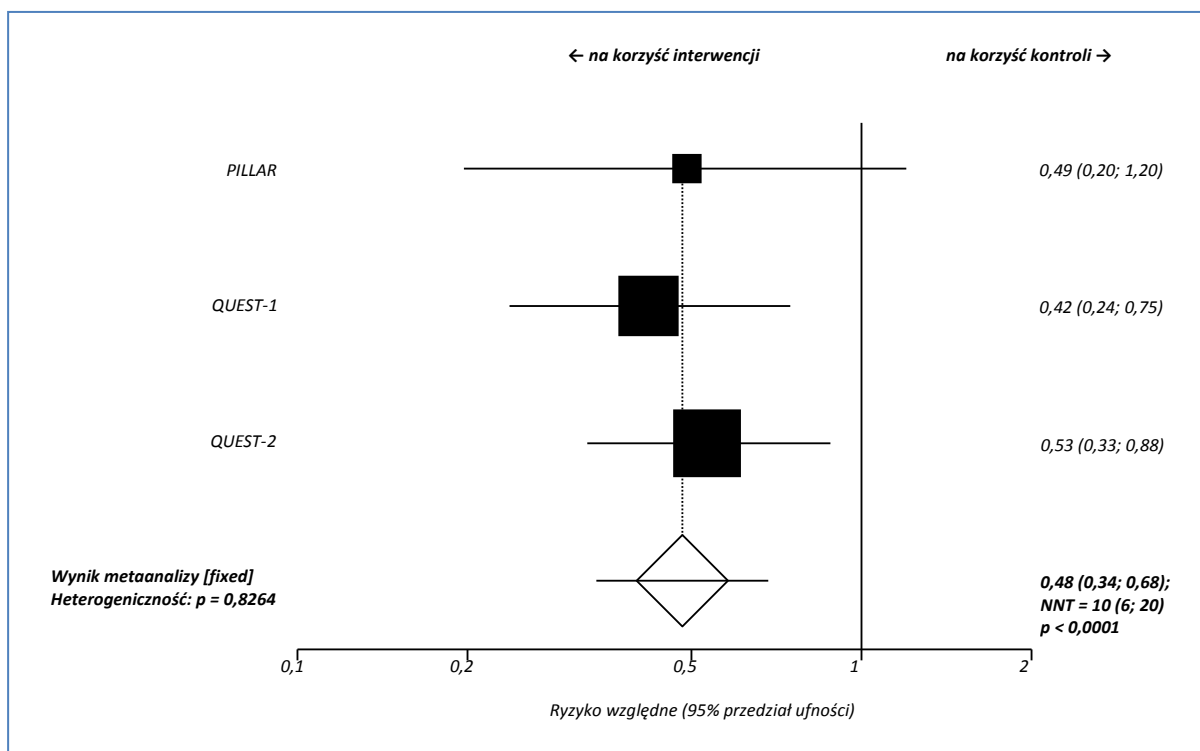
Badanie	interwencja		komparator		ARR (95% CI)	RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)		
PILLAR [^]	S12Pbo12PR24/48	6/69 (8,7%)	Pbo24PR48	11/62 (17,7%)	bd.	0,49 (0,20; 1,20), NS
QUEST-1 [^]	S12PR24/48	21/234 (9%) ^S	Pbo12PR48	18/84 (21%) ^S	-12,5 (-22,1; -3,0), IS	0,42 (0,24; 0,75), NNT = 9 (5; 26)
QUEST-2 [^]	S12PR24/48	30/236 (13%) ^{SS}	Pbo12PR48	21/88 (24%) ^{SS}	bd.	0,53 (0,33; 0,88), NNT = 9 (5; 49)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

- [^] dane dotyczą chorych z RNA HCV niewykrywalnym na końcu leczenia;
- ^s 20 i 16 przypadków nawrotu wiremii, odpowiednio w grupie symeprewiru i grupie kontrolnej, wystąpiło w okresie 12 tygodni po zakończeniu leczenia; dodatkowo u 1 pacjenta w grupie symeprewiru, u którego przerwano leczenie z powodu braku *compliance*, nawrót wiremii wystąpił po 12. tygodniu obserwacji (ale przed oceną SVR12);
- ^{ss} w grupie symeprewiru 5 chorych miało nawrót wiremii po uzyskaniu SVR12 (n = 3) lub SVR12 i SVR24 (n = 2, w tym u 1 chorego nawrót wiremii nie został potwierdzony w momencie odcięcia danych do analizy; w ponownej ocenie stwierdzono u niego niewykrywalne stężenie RNA HCV); w grupie kontrolnej wszystkie przypadki wystąpiły przed 12. tygodniem obserwacji;
- IS istotne statystycznie;
- NS nieistotne statystycznie;
- ARR bezwzględna redukcja ryzyka (z ang. *absolute risk reduction*).

W badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2* częstość występowania nawrotów wiremii była mniejsza w przypadku stosowania terapii 3-lekowej w porównaniu ze standardową terapią 2-lekową, różnice były istotne statystycznie, odpowiednio RR = 0,42 (95% CI: 0,24; 0,75), NNT = 9 (95% CI: 5; 26) (wnioskowanie potwierdzone przez autorów badania) i RR = 0,53 (95% CI: 0,33; 0,88), NNT = 9 (95% CI: 5; 49). Jedynie w badaniu *PILLAR* różnica między grupami nie była znamienna. Łącznie w trzech badaniach ryzyko wystąpienia nawrotu wiremii było istotnie mniejsze u chorych otrzymujących symeprewir niż u pacjentów otrzymujących placebo, RR = 0,48 (95% CI: 0,34; 0,68), NNT = 10 (95% CI: 6; 20), p < 0,0001. W metaanalizie zastosowano model efektów stałych, ze względu na nieznamienią heterogeniczność danych, p = 0,8264.

Wykres 17. Ryzyko wystąpienia RNA HCV wykrywalnego na końcu leczenia; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



1.6.4.7. Jakość życia

W ramach oceny jakości życia przedstawiono ocenę ciężkości objawów depresji z zastosowaniem kwestionariusza CES-D (ang. *The Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale*) i objawów zmę-

czenia według kwestionariusza FSS (ang. *Fatigue Severity Score*), a także produktywności i upośledzenia codziennej aktywności chorych z HCV, według kwestionariusza WPAI (ang. *Work Productivity and Activity Impairment questionnaire for hepatitis C*). Ocenę ogólnej jakości życia wykonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D (*QUEST-1*, *QUEST-2*). W próbie *PILLAR* oceniano produktywność chorych, ale nie przedstawiono danych osobno dla grupy symeprewiru uwzględnionej w raporcie. Autorzy wszystkich prób dane przedstawiali w opisowy, bez szczegółowych danych liczbowych.

1.6.4.7.1. Ocena ciężkości objawów zmęczenia (FSS), produktywności i upośledzenia codziennej aktywności chorych z HCV (WPAI)

W badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2* chorzy otrzymujący symeprewir w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (oba z peg-IFN α i rybawiryną) uzyskiwali istotnie lepszy wynik kwestionariusza FSS, co świadczy o mniejszym nasileniu objawów zmęczenia, odpowiednio $p = 0,0008$ i $p = 0,0085$. W obu próbach zaobserwowano podobne zmiany w ocenie tego punktu końcowego – wyjściowo średni wynik oceny objawów zmęczenia był zbliżony pomiędzy grupami i ulegał zwiększeniu w trakcie pierwszych 4 tygodni, następnie pozostawał zwiększony do 24. tygodnia terapii. W późniejszym czasie (między 36. a 48. tygodniem) w grupie symeprewiru średni wynik uległ poprawie do wartości wyjściowych i utrzymywał się na tym poziomie w trakcie okresu obserwacji, podczas gdy w grupie kontrolnej poprawę wyniku zaobserwowano dopiero w 60. tygodniu obserwacji.

Podobny trend, na korzyść grup symeprewiru w porównaniu z grupami placebo, zaobserwowano w ocenie produktywności w pracy, $p = 0,096$ w próbie *QUEST-1* i $p = 0,0082$ w próbie *QUEST-2*, a także w ocenie upośledzenia codziennej aktywności chorych z HCV według kwestionariusza WPAI, odpowiednio $p = 0,0097$ i $p = 0,0078$. Nie odnotowano różnic między grupami pod względem odsetka dni absencji w pracy ($p = 0,7075$ w *QUEST-1*, $p = 0,1514$ w *QUEST-2*).

1.6.4.7.2. Ocena ciężkości objawów depresji (CES-D) i ogólnej jakości życia (EQ-5D)

W obu grupach średni wynik kwestionariusza CES-D ulegał zwiększeniu w trakcie pierwszych 24 tygodni leczenia, po czym w grupie symeprewiru uległ zmniejszeniu do wartości wyjściowych między 36. a 48. tygodniem (i utrzymywał się w trakcie okresu obserwacji), natomiast w grupie kontrolnej nie ulegał zmianie do 48. tygodnia obserwacji i dopiero w 60. tygodniu obserwacji uległ poprawie do wartości wyjściowych (*QUEST-1*, *QUEST-2*). W próbie *QUEST-2* w 60. tygodniu nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem ciężkości objawów depresji w ocenie CES-D, $p = 0,079$. Podobne zmiany odnotowano w przypadku wyniku kwestionariusza EQ-5D.

1.6.5. Bezpieczeństwo

We wszystkich włączonych badaniach klinicznych z randomizacją – *PILLAR*, *QUEST-1* i *QUEST-2*, przedstawiono ocenę bezpieczeństwa symeprewiru podawanego z peg-IFN α -2a (lub 2b u 31% pacjentów w próbie *QUEST-2*) i rybawiryną w porównaniu ze standardowym 48-tygodniowym leczeniem peg-IFN α w skojarzeniu z rybawiryną.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniano chorych poddanych randomizacji, którzy rozpoczęli przydzielony schemat leczenia. W próbach *QUEST-1* i *QUEST-2* wyniki przedstawiano dla pierwszych 12 tygodni stosowania 3-lekowej terapii, a także dla całego okresu leczenia – 48 tygodni (lub 24 tygodni u pacjentów z grup symeprewiru, którzy spełnili kryteria RGT).

Autorzy badań *QUEST-1* i *QUEST-2* podkreślili, że terapia z udziałem symeprewiru odznaczała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa (niezależnie od stosowanego rodzaju peg-IFN α – 2a lub 2b w drugiej próbie), który był porównywalny do standardowej terapii 2-lekowej.

1.6.5.1. Zgony

W trakcie badań *PILLAR* i *QUEST-1* nie odnotowano żadnego zgonu. W próbie *QUEST-2* stwierdzono 2 (< 1%) zgony w grupie z symeprewirem (żaden nie został uznany ze stosowaną terapią) w porównaniu do braku (0%) takich zdarzeń w grupie kontrolnej; różnica między grupami nie była znamienna. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 57. Liczba i odsetek zgonów; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; choroby wcześniej nieleczeni.

Badanie	Okres obserwacji	interwencja		komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>PILLAR</i>	72 tyg.	S12Pbo12PR24/48	0/77 (0%)	Pbo24PR48	0/77 (0%)	NS
<i>QUEST-1</i>	72 tyg.	S12PR24/48	0/264 (0%)	Pbo12PR48	0/130 (0%)	NS
<i>QUEST-2</i>	72 tyg.	S12PR24/48	2/257 (< 1%*)^	Pbo12PR48	0/134 (0%)	2,61 (0,24; 29,01), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w tym 1 zgon z powodu raka jelita grubego i 1 zgon z nieznanego przyczyny (najprawdopodobniej z powodu zatorowości płucnej lub nagłego zatrzymania pracy serca), odnotowane odpowiednio 1 i 4 miesiące po całkowitym zakończeniu leczenia; żaden przypadek nie został uznany za związany z terapią;

NS nieistotne statystycznie.

1.6.5.2. Poważne działania niepożądane

We wszystkich badaniach podano informacje o częstości poważnych działań niepożądanych (SAEs, z ang. *serious adverse events*). Dane na ten temat zamieszczono w poniżej tabeli.

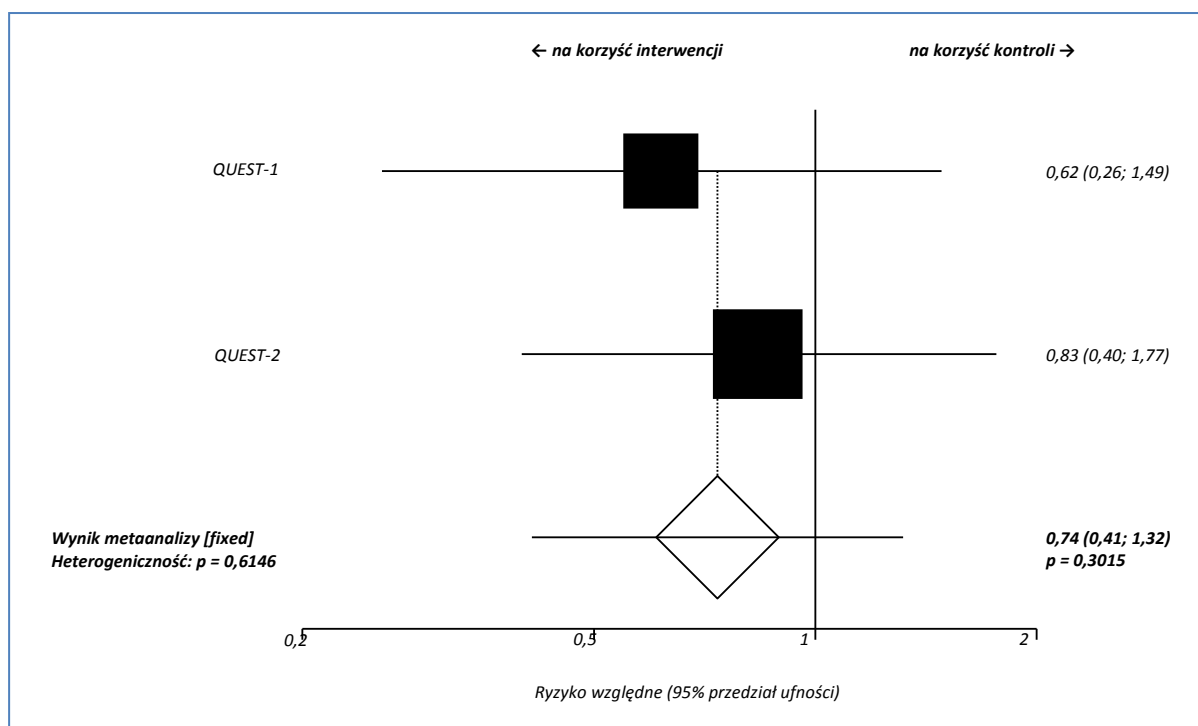
Tabela 58. Liczba i odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	Okres leczenia	interwencja		komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
PILLAR	48 tyg.	S12Pbo12PR24/48	0/77 (0%)	Pbo24PR48	0/77 (0%)	NS
QUEST-1	12 tyg.	S12PR24/48	7/264 (3%)	Pbo12PR48	5/130 (3%)	0,69 (0,24; 2,03), NS
	48 tyg.		10/264 (4%)		8/130 (6%)	0,62 (0,26; 1,49), NS
QUEST-2	12 tyg.	S12PR24/48	6/257 (2%)	Pbo12PR48	2/134 (1%)	1,56 (0,37; 6,73), NS
	48 tyg.		16/257 (6%)		10/134 (7%)	0,83 (0,40; 1,77), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotnie statystycznie.

W próbach QUEST-1 i QUEST-2 odsetek pacjentów z SAEs był niewielki i nie różnił się pomiędzy grupami – wynosił od 4% do 7%. Natomiast w badaniu PILLAR nie odnotowano żadnego przypadku SAEs. W wyniku metaanalizy danych z powyższych badań wykazano podobne ryzyko wystąpienia SAEs w przypadku terapii 3-lekowej z symeprewirem w porównaniu ze standardowym leczeniem, $p = 0,3015$. W obliczeniach zastosowano model efektów stałych, ze względu na brak znamiennej heterogeniczności danych, $p = 0,6146$ (patrz wykres poniżej).

Wykres 18. Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



1.6.5.3. Działania niepożądane

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych (AEs, z ang. *adverse events*) – ogółem i w 3. lub 4. stopniu ciężkości. Różnice istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 59. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem i w 3-4. stopniu ciężkości; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	Okres leczenia	interwencja		komparator		RR (95% CI)
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Ogółem AEs						
<i>PILLAR</i>	48 tyg.	S12Pbo12PR24/48	76/77 (98,7%)	Pbo24PR48	75/77 (97,4%)	1,01 (0,95; 1,09), NS*
<i>QUEST-1</i>	12 tyg.	S12PR24/48	250/264 (95%)	Pbo12PR48	123/130 (95%)	1,00 (0,95; 1,06)*, NS
	48 tyg.		255/264 (97%)		125/130 (96%)	1,00 (0,97; 1,06)*, NS
<i>QUEST-2</i>	12 tyg.	S12PR24/48	246/257 (96%)	Pbo12PR48	130/134 (97%)	0,99 (0,95; 1,04)*, NS
	48 tyg.		249/257 (97%)		132/134 (99%)	0,98 (0,95; 1,03)*, NS
AEs 3. lub 4. stopnia ciężkości						
<i>PILLAR</i>	48 tyg.	S12Pbo12PR24/48	28/77 (36,4%)	Pbo24PR48	27/77 (35,1%)	1,04 (0,68; 1,58), NS*
<i>QUEST-1</i>	12 tyg.	S12PR24/48	61*/264 (23%*)	Pbo12PR48	38*/130 (29%*)	0,79 (0,56; 1,12), NS*
	48 tyg.		74*/264 (28%*)		50*/130 (38%*)	0,73 (0,55; 0,98), NNT = 10 (5; 154)*
<i>QUEST-2</i>	12 tyg.	S12PR24/48	66*/257 (26%*)	Pbo12PR48	32*/134 (24%*)	1,08 (0,75; 1,56), NS*
	48 tyg.		84/257 (33%)		46/134 (34%)	0,95 (0,72; 1,28), NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

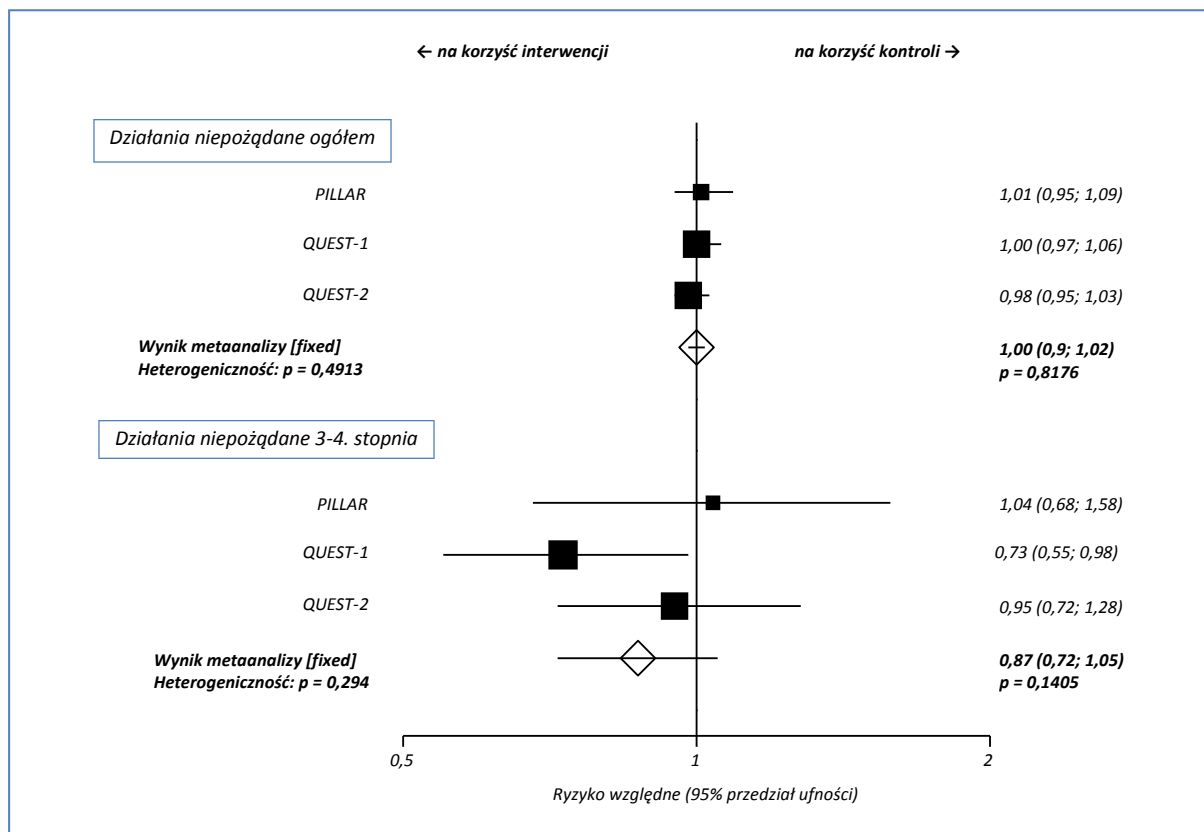
Ogółem AEs wystąpiły u prawie wszystkich chorych (u około 98-99%) i w przypadku wszystkich badań oszacowane ryzyko względne wskazywało na brak znamienych różnic pomiędzy grupami symeprewiru a grupami kontrolnymi.

Częstość występowania AEs 3-4. stopnia była zbliżona pomiędzy grupami badań *PILLAR* i *QUEST-2* (33-36,4%), podczas gdy w próbie *QUEST-1* odnotowano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia AEs 3-4. stopnia w grupie symeprewiru w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio 28% vs 38%, RR = 0,73 (95% CI: 0,55; 0,98), NNT = 10 (95% CI: 5; 154).

W wyniku metaanaliz wykazano brak znamienych różnic pomiędzy terapią z udziałem symeprewiru a kontrolnym schematem leczenia zarówno w częstości występowania AEs ogółem, p = 0,8176, jaki

AEs 3-4. stopnia, $p = 0,1405$. Brak heterogeniczności danych umożliwił zastosowanie w obliczeniach modelu efektów stałych, odpowiednio $p = 0,4913$ i $p = 0,294$.

Wykres 19. Ryzyko wystąpienia poważnych działań ogółem i w 3-4. stopniu ciężkości; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



1.6.5.4. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych

We wszystkich badaniach odnotowano przypadki całkowitego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, a także przerwania stosowania wyłącznie symeprewiru lub placebo. Dodatkowo w próbie PILLAR raportowano o przerwaniu stosowania peg-IFN α -2a lub rybawiryny.

Tabela 60. Liczba i odsetek chorych, u których przerwano leczenie z powodu AEs; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia.

Badanie	Okres leczenia	interwencja		komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Całkowite przerwanie leczenia						
PILLAR	48 tyg.	S12Pbo12PR24/48	4/77 (5,2%)	Pbo24PR48	4/77 (5,2%)	1,00 (0,28; 3,54), NS
QUEST-1	12 tyg.	S12PR24/48	7/264 (3%) [#]	Pbo12PR48	3/130 (2%)	1,15 (0,33; 4,04), NS
	48 tyg.		7/264 (3%)		3/130 (2%)	1,15 (0,33; 4,04), NS
QUEST-2	12 tyg.	S12PR24/48	2/257 (< 1%)	Pbo12PR48	0/134 (0%)	2,61 (0,24; 29,01), NS

Badanie	Okres leczenia	interwencja		komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
	48 tyg.		2/257 (< 1%)		0/134 (0%)	2,61 (0,24; 29,01), NS
Przerwanie stosowania symeprewiru lub placebo						
<i>PILLAR</i>	48 tyg.	S12Pbo12PR24/48	3/77 (3,9%)	Pbo24PR48	2/77 (2,6%)	1,50 (0,31; 7,37), NS
<i>QUEST-1</i>	12 tyg.	S12PR24/48	2/264 (< 1%)	Pbo12PR48	1/130 (< 1%)	0,98 (0,13; 7,49), NS
	48 tyg.		2/264 (< 1%)		1/130 (< 1%)	0,98 (0,13; 7,49), NS
<i>QUEST-2</i>	12 tyg.	S12PR24/48	2/257 (< 1%)	Pbo12PR48	1/134 (< 1%)	1,04 (0,14; 7,93), NS
	48 tyg.		2/257 (< 1%)		1/134 (< 1%)	1,04 (0,14; 7,93), NS
Przerwanie stosowania peg-IFN α-2a lub rybawiryny						
<i>PILLAR</i>	48 tyg.	S12Pbo12PR24/48	1/77 (1,3%)	Pbo24PR48	4/77 (5,2%)	0,25 (0,04; 1,62), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

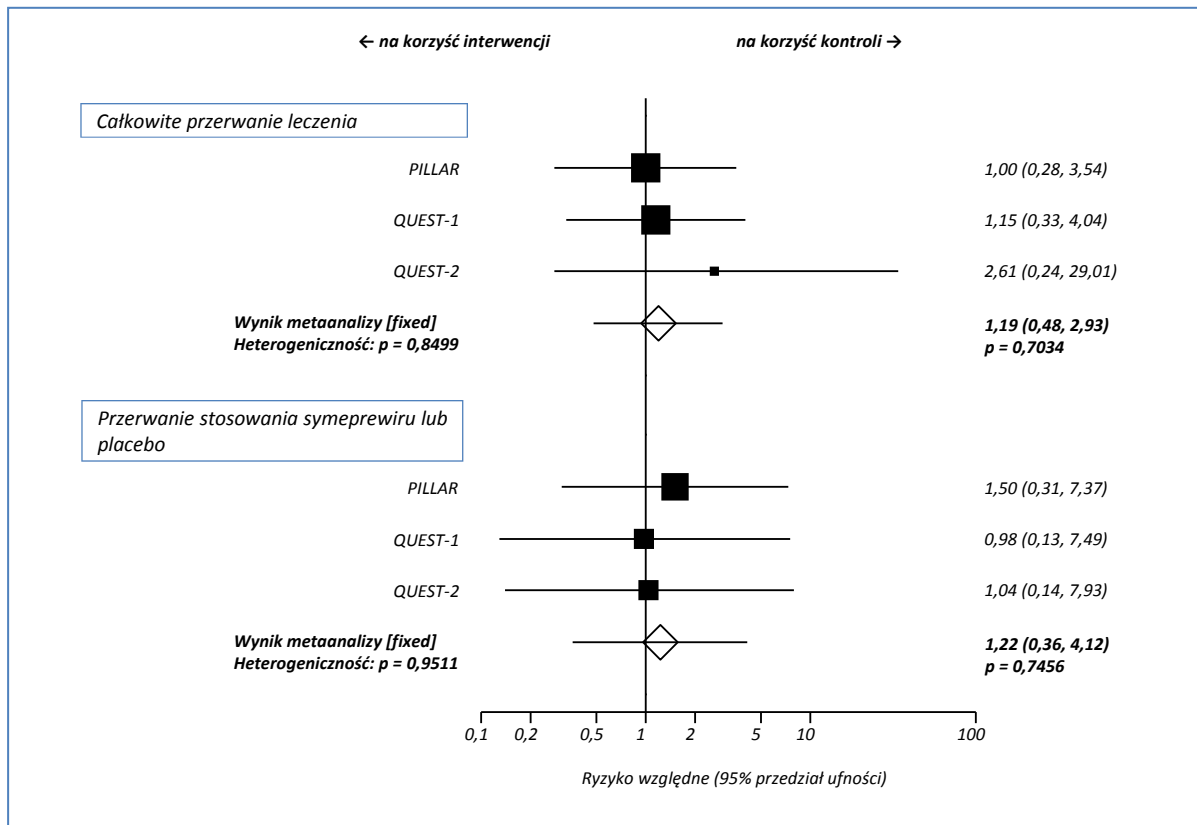
z powodu (n = 1): poważnej (*major*) depresji, przedawkowania, łuszczycy, zajęcia w ciążę, wysypki z uczuciem pieczenia, wysypka i świąd;

NS nieistotne statystycznie.

W żadnej z prób nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odsetkach pacjentów całkowicie przerywających terapię, które wynosiły od 2% do 10,4% w grupach badań *PILLAR* i *QUEST-1* oraz < 1% w badaniu *QUEST-2*. Również odsetek pacjentów, u których przerwano stosowanie wyłącznie symeprewiru/placebo był niewielki ($\leq 3,9\%$) i podobny w obu grupach. Ponadto w badaniu *PILLAR* u 1,3% i 5,2% chorych odpowiednio w grupie symeprewiru i grupie kontrolnej przedwcześnie zakończono podawanie peg-IFN α -2a lub rybawiryny; odnotowana różnica nie była znamienne.

Na podstawie metaanaliz odnotowano, że odsetek terapii przerwanych z powodu AEs był zbliżony w przypadku obu schematów leczenia (z vs bez udziału symeprewiru), $p = 0,7034$, podobnie jak odsetek pacjentów przerywających stosowanie wyłącznie inhibitora proteazy lub placebo, $p = 0,5256$. W obu metaanalizach posłużono się modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była znamienne, odpowiednio $p = 0,8499$ i $p = 0,8832$.

Wykres 20. Ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



1.6.5.5. Najczęstsze działania niepożądane

Powyższy punkt końcowy zdefiniowano jako AEs występujące u > 25% chorych w okresie pierwszych 12 tygodni oraz w całym okresie leczenia (48 tygodni) w próbach QUEST-1 i QUEST-2 i u > 10% pacjentów łącznie w 4 wyróżnionych grupach z symeprewirem w całym okresie leczenia w próbie PILLAR (w tym grupa z dawką 150 mg leku podawaną przez 12 tygodni, uwzględniona w raporcie). Szczegółowe dane dotyczące najczęstszych AEs zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Liczba i odsetek chorych z najczęstszymi AEs; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	Okres leczenia	interwencja		komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Zmęczenie						
PILLAR	48 tyg.	S12Pbo12PR24/48	32/77 (41,6%)	Pbo24PR48	37/77 (48,1%)	0,86 (0,61; 1,23), NS
QUEST-1	12 tyg.	S12PR24/48	106/264 (40%)	Pbo12PR48	49/130 (38%)	1,07 (0,82; 1,40), NS
	48 tyg.		110/264 (42%)		53/130 (41%)	1,02 (0,80; 1,32), NS
QUEST-2	12 tyg.	S12PR24/48	89/257 (35%)	Pbo12PR48	52/134 (39%)	0,89 (0,68; 1,18), NS

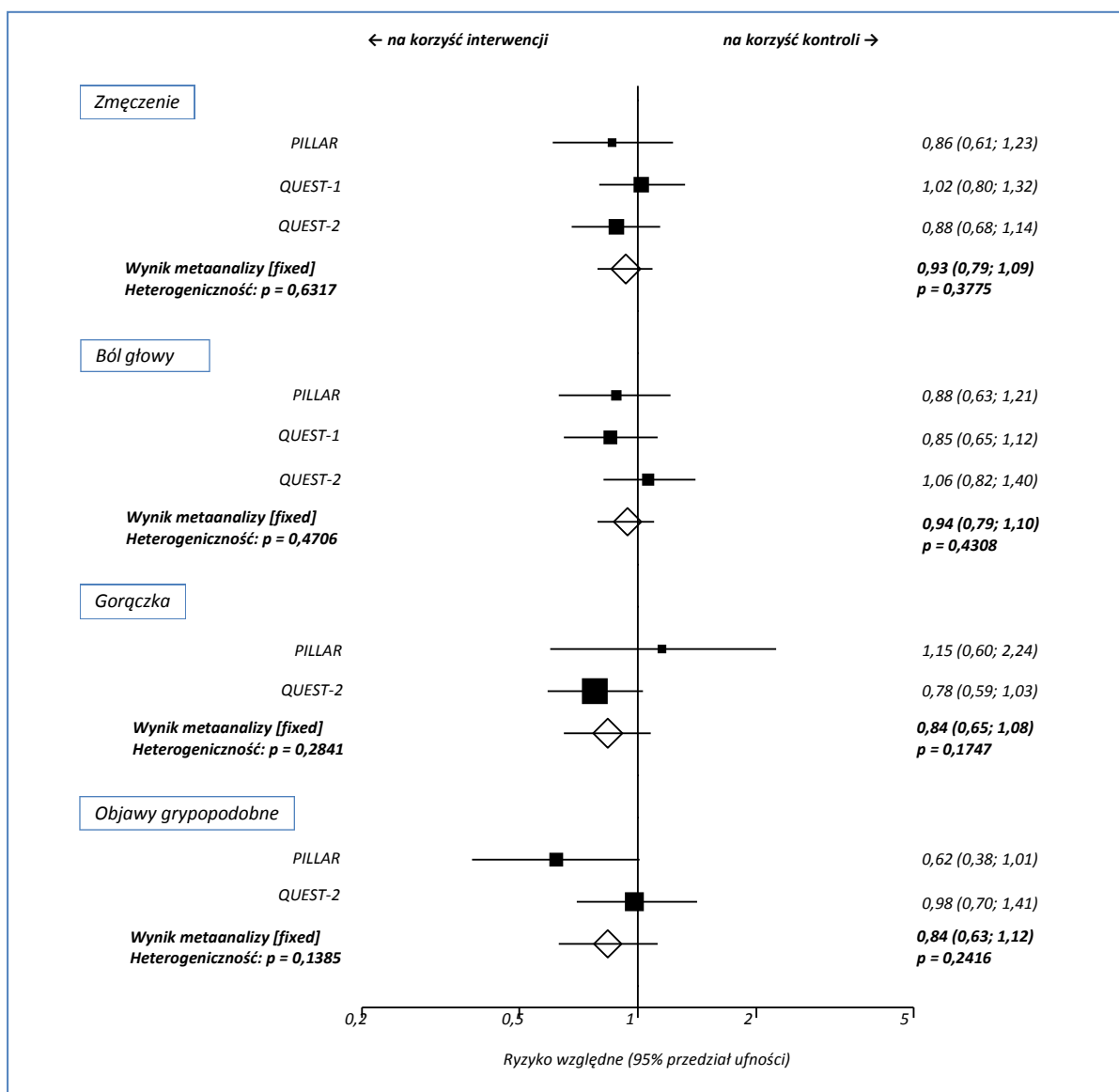
Badanie	Okres leczenia	interwencja		komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
	48 tyg.		94/257 (37%)		56/134 (42%)	0,88 (0,68; 1,14), NS
Ból głowy						
<i>PILLAR</i>	48 tyg.	S12Pbo12PR24/48	35/77 (45,5%)	Pbo24PR48	40/77 (51,9%)	0,88 (0,63; 1,21), NS
<i>QUEST-1</i>	12 tyg.	S12PR24/48	81/264 (31%)	Pbo12PR48	48/130 (37%)	0,83 (0,63; 1,12), NS
	48 tyg.		88/264 (33%)		51/130 (39%)	0,85 (0,65; 1,12), NS
<i>QUEST-2</i>	12 tyg.	S12PR24/48	95/257 (37%)	Pbo12PR48	45/134 (34%)	1,10 (0,83; 1,48), NS
	48 tyg.		100/257 (39%)		49/134 (37%)	1,06 (0,82; 1,40), NS
Gorączka						
<i>PILLAR</i>	48 tyg.	S12Pbo12PR24/48	15/77 (19,5%)	Pbo24PR48	13/77 (16,9%)	1,15 (0,60; 2,24), NS
<i>QUEST-2</i>	12 tyg.	S12PR24/48	78/257 (30%)	Pbo12PR48	48/134 (36%)	0,85 (0,64; 1,14), NS
	48 tyg.		79/257 (31%)		53/134 (40%)	0,78 (0,59; 1,03), NS
Objawy grypopodobne						
<i>PILLAR</i>	48 tyg.	S12Pbo12PR24/48	18/77 (23,4%)	Pbo24PR48	29/77 (37,7%)	0,62 (0,38; 1,01), NS
<i>QUEST-2</i>	12 tyg.	S12PR24/48	66/257 (26%)	Pbo12PR48	34/134 (25%)	1,01 (0,71; 1,45), NS
	48 tyg.		66/257 (26%)		35/134 (26%)	0,98 (0,70; 1,41), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W przypadku żadnego z najczęstszych AEs nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami symeprewiru i placebo. We wszystkich próbach do najczęstszych AEs należały zmęczenie i ból głowy, które występowały odpowiednio 37-48,1% i 37-51,9% chorych. W próbach *PILLAR* i *QUEST-2* najczęstszymi AEs były również gorączka raportowana u 16,9% do 40% pacjentów oraz objawy grypopodobne obserwowane u 23,4-37,7% leczonych.

Dane z powyższych badań umożliwiły wykonanie metaanalizy występowania poszczególnych najczęstszych AEs. Ponownie w żadnym przypadku nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy terapią z udziałem symeprewiru a terapią bez tego leku, $p = 0,3775$ dla oceny zmęczenia, $p = 0,4308$ – bólu głowy, $p = 0,1747$ – gorączki i $p = 0,2416$ – objawów grypopodobnych. We wszystkich metaanalizach posłużono się modelem efektów stałych, ze względu na nieznamiennej heterogeniczność danych. Graficzną prezentację obliczeń zamieszczono na poniższym wykresie.

Wykres 21. Ryzyko wystąpienia poszczególnych najczęstszych działań niepożądanych; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



1.6.5.5.1. Pozostałe najczęstsze działania niepożądane w badaniu PILLAR

W próbie PILLAR wymieniono szereg najczęstszych działań niepożądanych, których nie raportowano w pozostałych badaniach. Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania tych AEs zawiera tabela poniżej.

Tabela 62. Pozostałe najczęstsze AEs w badaniu PILLAR; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	AEs [#]	S12Pbo12PR24/48		Pbo24PR48		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
PILLAR	Astenia	77	18 (23,4%)	77	17 (22,1%)	1,06 (0,60, 1,89), NS
	Drażliwość	77	14 (18,2%)	77	8 (10,4%)	1,75 (0,80, 3,88), NS

Badanie	AEs [#]	S12Pbo12PR24/48		Pbo24PR48		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
	Suchość skóry	77	17 (22,1%)	77	14 (18,2%)	1,21 (0,65, 2,27), NS
	Łysienie	77	11 (14,3%)	77	16 (20,8%)	0,69 (0,34, 1,36), NS
	Nudności	77	20 (26,0%)	77	21 (27,3%)	0,95 (0,57, 1,60), NS
	Biegunka	77	11 (14,3%)	77	12 (15,6%)	0,92 (0,44, 1,92), NS
	Bezsennaść	77	23 (29,9%)	77	23 (29,9%)	1,00 (0,62, 1,62), NS
	Depresja	77	9 (11,7%)	77	14 (18,2%)	0,64 (0,30, 1,36), NS
	Ból mięśni	77	16 (20,8%)	77	17 (22,1%)	0,94 (0,52, 1,71), NS
	Ból stawów	77	14 (18,2%)	77	11 (14,3%)	1,27 (0,63, 2,60), NS
	Kaszel	77	12 (15,6%)	77	15 (19,5%)	0,80 (0,40, 1,57), NS
	Duszności [^]	77	7 (9,1%)	77	6 (7,8%)	1,17 (0,43, 3,18), NS
	Zakażenia i zakażenia pasożytnicze	77	23 (29,9%)	77	32 (41,6%)	0,72 (0,46, 1,10), NS
	Konieczność wykonania badań diagnostycznych	77	21 (27,3%)	77	18 (23,4%)	1,17 (0,68, 2,01), NS
	Zaburzenia łaknienia	77	11 (14,3%)	77	11 (14,3%)	1,00 (0,47, 2,13), NS
	Zaburzenia oka	77	16 (20,8%)	77	17 (22,1%)	0,94 (0,52, 1,71), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AEs występujące u > 10% chorych łącznie w 4 wyróżnionych grupach z symeprewirem;

[^] we wszystkich grupach symeprewiru częstość występowania duszności wynosiła 10,7% i spełniała przyjęte kryterium najczęstszego AE; NS nieistotne statystycznie.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania rozpatrywanych działań niepożądanych pomiędzy terapią 3-lekową stosowaną w schemacie S12Pbo12PR24/48 a standardową terapią Pbo24PR48.

1.6.5.6. Działania niepożądane istotne z klinicznego punktu widzenia

W badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2* wyróżniono dane dotyczące działań niepożądanych istotnych z klinicznego punktu widzenia (ang. *adverse events of clinical interest*). W badaniu *PILLAR* większość AEs tego typu przedstawiono jako najczęstsze działania niepożądane. W poniższych podrozdziałach przedstawiono dane dotyczące częstości występowania istotnych klinicznie AEs ogółem i 3. lub 4. stopnia ciężkości.

1.6.5.6.1. Wysypka

We wszystkich włączonych badaniach częstość występowania wysypki była zbliżona w ocenianych grupach – wynosiła 20,8-34% w przypadku pacjentów otrzymujących terapię z udziałem symeprewiru

i 20-32% u chorych leczonych wyłącznie peg-IFN α i rybawiryną. Odnotowano pojedyncze przypadki wysypki 3. stopnia (< 1% w *QUEST-1*, *QUEST-2*) lub 3-4. stopnia (1,3% w *PILLAR*) w grupach symeprewiru w porównaniu do braku (0%) takich przypadków w grupach kontrolnych. Szczegółowe dane dotyczące opisywanego punktu końcowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Liczba i odsetek chorych z wysypką; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	Okres leczenia	interwencja		komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Ogółem						
<i>PILLAR</i> [§]	48 tyg.	S12Pbo12PR24/48	16/77 (20,8%)	Pbo24PR48	18/77 (23,4%)	0,89 (0,49; 1,60), NS
<i>QUEST-1</i> [#]	12 tyg.	S12PR24/48	72/264 (27%)	Pbo12PR48	33/130 (25%)	1,07 (0,76; 1,54), NS
	48 tyg.		89/264 (34%)		42/130 (32%)	1,04 (0,78; 1,42), NS
<i>QUEST-2</i> [#]	12 tyg.	S12PR24/48	61/257 (24%)	Pbo12PR48	15/134 (11%)	2,12 (1,28; 3,59), NNH = 8 (6; 22)
	48 tyg.		69/257 (27%)		27/134 (20%)	1,33 (0,91; 1,98), NS
3-4. stopień ciężkości						
<i>PILLAR</i>	48 tyg.	S12Pbo12PR24/48	177 (1,3%)	Pbo24PR48	0/77 (0%)	3,00 (0,25; 36,28), NS
<i>QUEST-1</i> [#]	12 tyg.	S12PR24/48	2/264 (< 1%) [^]	Pbo12PR48	0/130 (0%)	2,47 (0,22; 27,41), NS
	48 tyg.		2/264 (< 1%) [^]		0/130 (0%)	2,47 (0,22; 27,41), NS
<i>QUEST-2</i> [#]	12 tyg.	S12PR24/48	2/257 (< 1%) [^]	Pbo12PR48	0/134 (0%)	2,61 (0,24; 29,01), NS
	48 tyg.		2/257 (< 1%) [^]		0/134 (0%)	2,61 (0,24; 29,01), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ wysypka była najczęstszym działaniem niepożądanym;

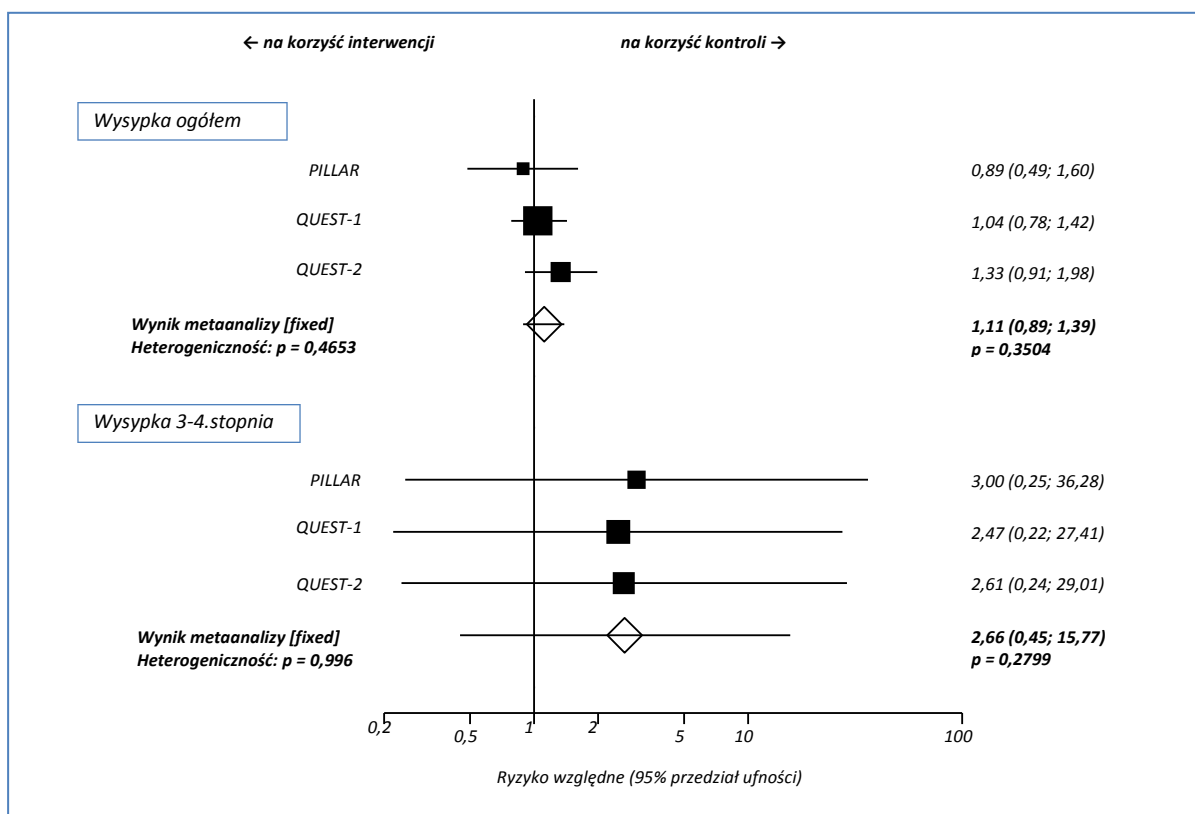
w tym: rumień, zaburzenia grudkowo-złuszczające (ang. *papulosquamous disorders*), wysypka, wypryski, osutka (ang. *exanthema*) inaczej nie określona;

[^] wyłącznie 3. stopień;

NS nieistotne statystycznie.

Na podstawie metaanaliz danych z powyższych badań wykazano zbliżone ryzyko wystąpienia wysypki ogółem w przypadku terapii 3-lekowej z symeprewirem w porównaniu z terapią 2-lekową bez tego leku, RR = 1,11 (95% CI: 0,89; 1,39), p = 0,3504. Oceniane schematy leczenia nie różniły się również pod względem częstości występowania wysypki 3-4. stopnia, RR = 2,66 (95% CI: 0,45; 15,77), p = 0,2799. W obliczeniach zastosowano model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych była nieistotna statystycznie, odpowiednio p = 0,4653 i p = 0,996. Szczegóły zawiera wykres poniżej.

Wykres 22. Ryzyko wystąpienia wysypki; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



1.6.5.6.2. Świąd

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące częstości występowania świądu u chorych w badaniach PILLAR, QUEST-1 i QUEST-2.

Tabela 64. Liczba i odsetek chorych ze świądem; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	Okres leczenia	interwencja		komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Ogółem						
PILLAR	48 tyg.	S12Pbo12PR24/48	30/77 (39,0%)	Pbo24PR48	35/77 (45,5%)	0,86 (0,59; 1,24), NS
QUEST-1 [#]	12 tyg.	S12PR24/48	63/264 (24%)	Pbo12PR48	17/130 (13%)	1,82 (1,13; 3,00), NNH = 10 (6; 41)
	48 tyg.		79/264 (30%)		26/130 (20%)	
QUEST-2 [#]	12 tyg.	S12PR24/48	48/257 (19%)	Pbo12PR48	20/134 (15%)	1,25 (0,79; 2,02), NS
	48 tyg.		66/257 (26%)		36/134 (27%)	0,96 (0,68; 1,36), NS
3-4. stopień ciężkości						
QUEST-1 [#]	12 tyg.	S12PR24/48	1/264 (<1%) [^]	Pbo12PR48	0/130 (0%)	1,48 (0,12; 17,97), NS

Badanie	Okres leczenia	interwencja		komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
	48 tyg.		2/264 (< 1%) [^]		0/130 (0%)	2,47 (0,22; 27,41), NS
QUEST-2 [#]	12 tyg.	S12PR24/48	0/257 (0%)	Pbo12PR48	0/134 (0%)	NS
	48 tyg.		0/257 (0%)		0/134 (0%)	NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

[#] dane dotyczą świądu inaczej niesklasyfikowanego wg MedDRA;

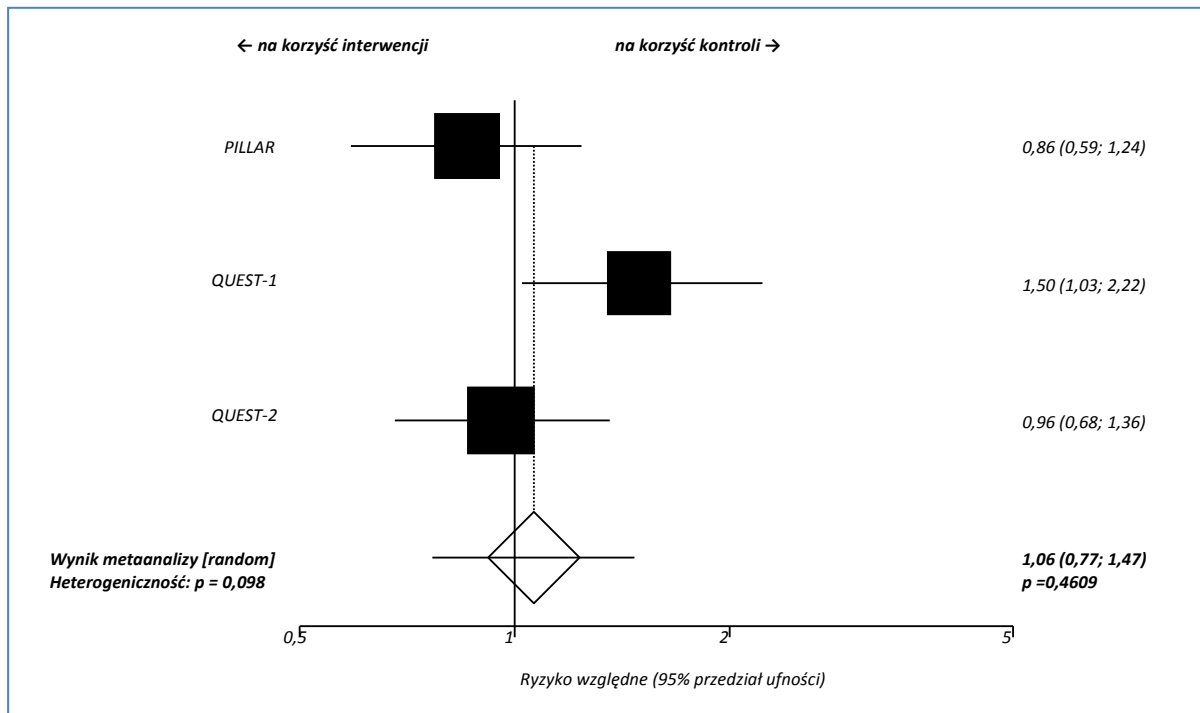
[^] wyłącznie 3. stopień;

NS nieistotne statystycznie.

Jedynie w próbie *QUEST-1* odnotowano istotnie większy odsetek chorych ze świądem w grupie symeprewiru w porównaniu z grupą kontrolną, RR = 1,50 (95% CI: 1,03; 2,22). Stosując u 11 pacjentów terapię 3-lekową w schemacie S12PR24/48 zamiast standardowej terapii Pbo12PR48 ryzykujemy wystąpieniem jednego przypadku świądu więcej, NNH = 11 (95% CI: 6; 153). W dwóch pozostałych badaniach różnice między analizowanymi grupami nie były znamienne. W wyniku metaanalizy wykazano brak różnicy między porównywanymi schematami leczenia pod względem ryzyka wystąpienia świądu, RR = 1,06 (95% CI: 0,77; 1,47), p = 0,4609; obliczenia wykonano modelem efektów zmiennych, z powodu istotnej heterogeniczności danych, p = 0,098 (patrz wykres poniżej).

Świąd 3. stopnia zaobserwowano tylko w grupie symeprewiru (< 1%) w próbie *QUEST-1*. W badaniu *QUEST-2* nie odnotowano przypadków 3-4. stopnia tego AEs, a w badaniu *PILLAR* nie przedstawiono danych tego typu.

Wykres 23. Ryzyko wystąpienia świądu; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



1.6.5.6.3. Niedokrwistość

W poniżej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania niedokrwistości. Dane te odnaleziono we wszystkich badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej symeprewiru.

Tabela 65. Liczba i odsetek chorych z niedokrwistością; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

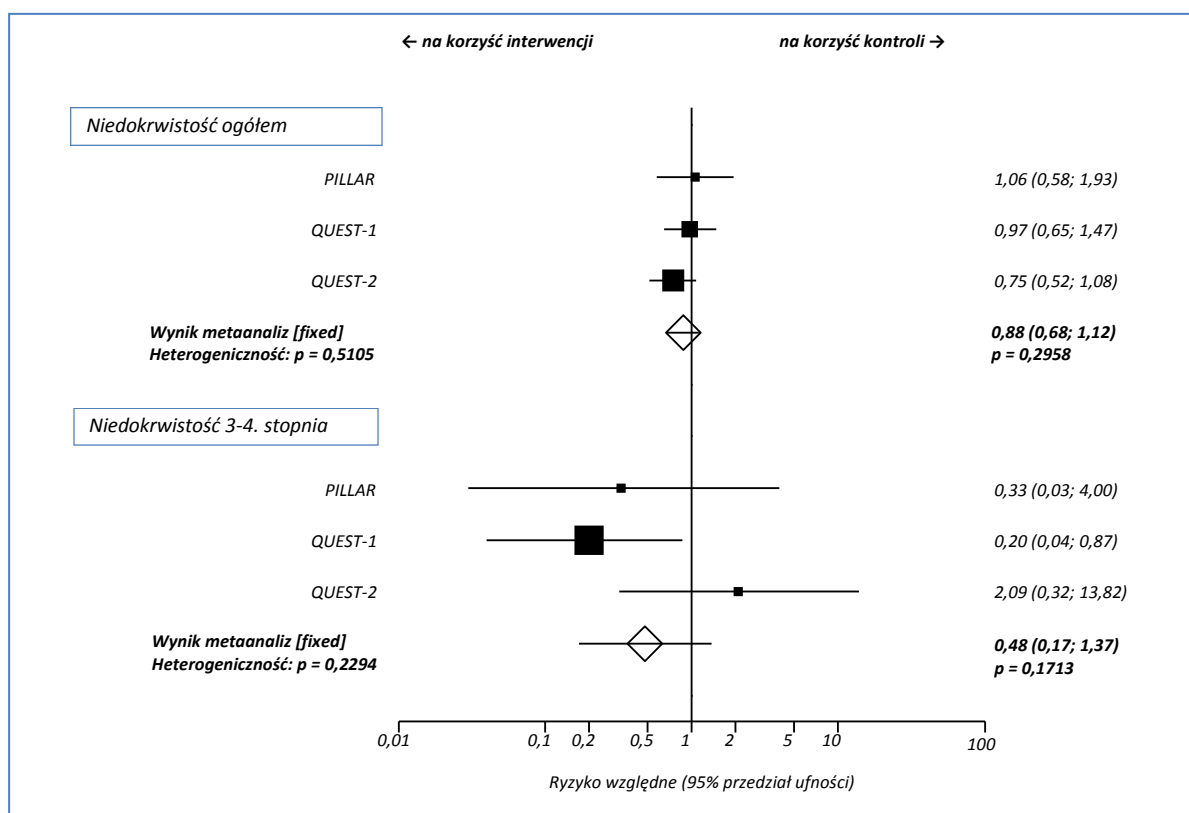
Badanie	Okres leczenia	interwencja		komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Ogółem						
PILLAR	48 tyg.	S12Pbo12PR24/48	17/77 (22,1%)	Pbo24PR48	16/77 (20,8%)	1,06 (0,58; 1,93), NS
QUEST-1	12 tyg.	S12PR24/48	42/264 (16%)	Pbo12PR48	14/130 (11%)	1,48 (0,85; 2,61), NS
	48 tyg.		53/264 (20%)		27/130 (21%)	0,97 (0,65; 1,47), NS
QUEST-2	12 tyg.	S12PR24/48	35/257 (14%)	Pbo12PR48	21/134 (16%)	0,87 (0,53; 1,43), NS
	48 tyg.		53/257 (21%)		37/134 (28%)	0,75 (0,52; 1,08), NS
3-4. stopień ciężkości						
PILLAR	48 tyg.	S12Pbo12PR24/48	0/77 (0%)	Pbo24PR48	1/77 (1,3%)	0,33 (0,03; 4,00), NS
QUEST-1	12 tyg.	S12PR24/48	2/264 (< 1%) [^]	Pbo12PR48	4*/130 (3%*)	0,25 (0,05; 1,14), NS
	48 tyg.		2/264		5*/130 (4%*)	0,20 (0,04; 0,87), NS

Badanie	Okres leczenia	interwencja		komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%) ($< 1\%$)^	grupa	n/N (%) ($< 1\%$)^	
QUEST-2	12 tyg.	S12PR24/48	3/257 (1%)^	Pbo12PR48	1/134 ($< 1\%$)^	1,56 (0,23; 10,88), NS
	48 tyg.		4*/257 (2%*)		1/134 ($< 1\%$)^	2,09 (0,32; 13,82), NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
^ wyłącznie 3. stopień;
NS nieistotne statystycznie.

Ogółem odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość był porównywalny w poszczególnych badaniach i nie różnił się pomiędzy grupami z symeprewirem a grupami z placebo (obie interwencje stosowane z peg-IFN α i rybawiryną) – wynosił odpowiednio od 20% do 22,1% i 20,8-28%. Częstość występowania niedokrwistości 3-4. stopnia nie przekraczała 4% w każdej z grup. Metaanalizy potwierdziły powyższe wnioskowanie o braku różnic pomiędzy symeprewirem i placebo w ryzyku wystąpienia niedokrwistości ogółem oraz w 3-4. stopniu ciężkości, odpowiednio $p = 0,2958$ i $p = 0,1713$ (obie przeprowadzono modelem efektów stałych; szczegóły patrz wykres poniżej).

Wykres 24. Ryzyko wystąpienia niedokrwistości; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



1.6.5.6.4. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

Powyższy punkt końcowy oceniano w badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2*. dane dotyczące liczby i odsetka chorych, u których stwierdzono zmniejszone stężenie hemoglobiny (niespełniające definicji niedokrwistości) zamieszczono w poniżej tabeli.

Tabela 66. Liczba i odsetek chorych ze zmniejszonym stężeniem hemoglobiny; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

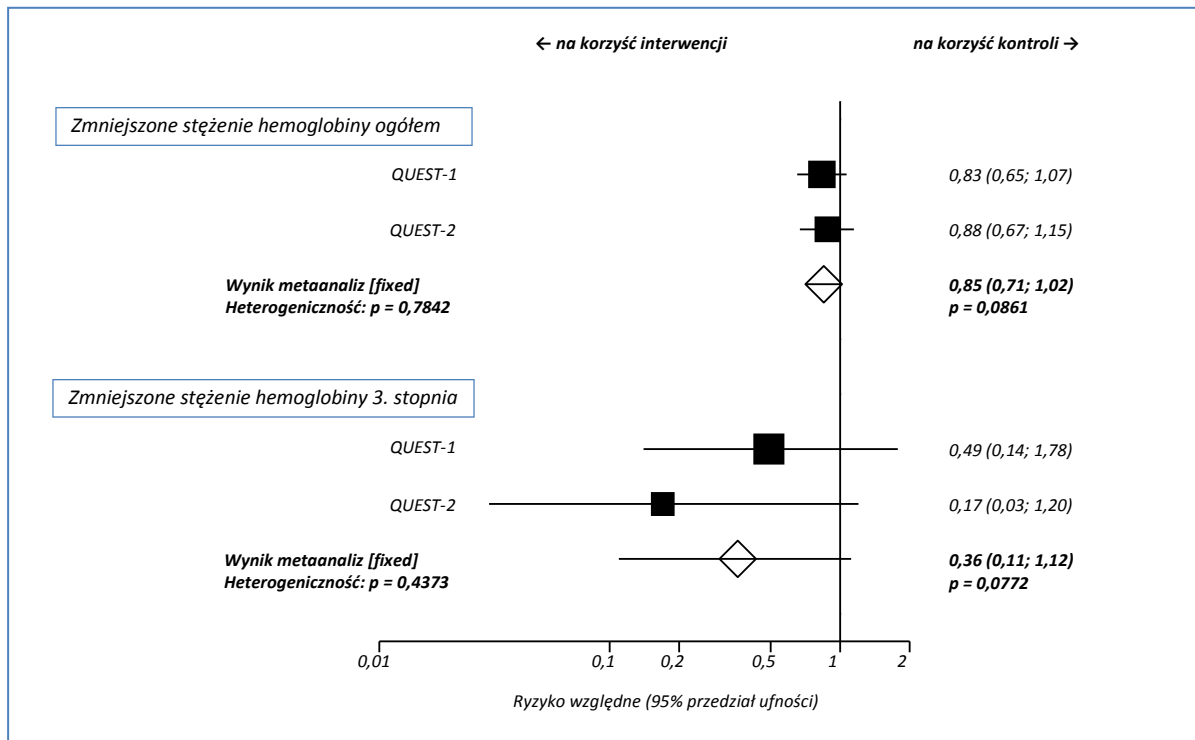
Badanie	Okres leczenia	interwencja		komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Ogółem						
<i>QUEST-1</i>	12 tyg.	S12PR24/48	67/264 (25%)	Pbo12PR48	34/130 (26%)	0,97 (0,69; 1,39), NS
	48 tyg.		98/264 (37%)		58/130 (45%)	0,83 (0,65; 1,07), NS
<i>QUEST-2</i>	12 tyg.	S12PR24/48	58/257 (23%)	Pbo12PR48	34/134 (25%)	0,89 (0,62; 1,29), NS
	48 tyg.		89/257 (35%)		53/134 (40%)	0,88 (0,67; 1,15), NS
3. stopień ciężkości						
<i>QUEST-1</i>	12 tyg.	S12PR24/48	3/264 (1%)	Pbo12PR48	3/130 (2%)	0,49 (0,12; 2,11), NS
	48 tyg.		4/264 (2%)		4/130 (3%)	0,49 (0,14; 1,78), NS
<i>QUEST-2</i>	12 tyg.	S12PR24/48	1/257 (< 1%)	Pbo12PR48	2/134 (1%)	0,26 (0,03; 1,98), NS
	48 tyg.		1/257 (< 1%)		3/134 (2%)	0,17 (0,03; 1,20), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

W próbie *QUEST-1* zmniejszone stężenie hemoglobiny wystąpiło u 37% pacjentów otrzymujących symeprewir i u 45% chorych otrzymujących placebo (obie interwencje stosowane z peg-IFN α i rybawiryną). W grupach badania *QUEST-2* odsetki te wynosiły odpowiednio 35% i 40%. W żadnym z porównań różnice pomiędzy schematami leczenia nie były znamienne. Ponadto nie odnotowano przypadków zmniejszonego stężenia hemoglobiny 4. stopnia, a przypadki 3. stopnia były rzadkie – występowały u podobnego odsetka pacjentów w analizowanych grupach (od około 1% do 3%).

Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko względne wystąpienia redukcji stężenia hemoglobiny ogółem wyniosło 0,85 (95% CI: 0,71; 1,02) i był to wynik nieistotny statystycznie, $p = 0,0861$, podobnie jak w ocenie ryzyka redukcji Hb 3. stopnia – 0,36 (95% CI: 0,11; 1,12), $p = 0,0772$. Brak znamiennej heterogeniczności danych umożliwił zastosowanie modelu efektów stałych w obu metaanalizach, odpowiednio $p = 0,7842$ i $p = 0,4373$.

Wykres 25. Ryzyko wystąpienia zmniejszonego stężenia hemoglobiny; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



1.6.5.6.5. Neutropenia

Autorzy wszystkich badań przedstawili dane dotyczące liczby i odsetka chorych z neutropenią, które to dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67. Liczba i odsetek chorych z neutropenią; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	Okres leczenia	interwencja		komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Ogółem						
PILLAR	48 tyg.	S12Pbo12PR24/48	19/77 (24,7%)	Pbo24PR48	16/77 (20,8%)	1,19 (0,67; 2,12), NS
QUEST-1 [§]	12 tyg.	S12PR24/48	49/264 (19%)	Pbo12PR48	14/130 (11%)	1,72 (1,01; 3,01), NS
	48 tyg.		64/264 (24%)		23/130 (18%)	1,37 (0,90; 2,11), NS
QUEST-2 [§]	12 tyg.	S12PR24/48	42/257 (16%)	Pbo12PR48	24/134 (18%)	0,30 (0,19; 0,47), NNT = 5 (4; 8)
	48 tyg.		54/257 (21%)		36/134 (27%)	0,78 (0,55; 1,13), NS
3-4. stopień ciężkości						
QUEST-1 [§]	12 tyg.	S12PR24/48	28*/264 (11%*)	Pbo12PR48	9/130 (7%)^	1,53 (0,76; 3,13), NS
	48 tyg.		38*/264 (14%*)		16*/130 (12%*)	1,17 (0,69; 2,02), NS

Badanie	Okres leczenia	interwencja		komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
QUEST-2 [§]	12 tyg.	S12PR24/48	30*/257 (12%*)	Pbo12PR48	14*/134 (10%*)	1,11 (0,62; 2,03), NS
	48 tyg.		41*/257 (16%*)		23*/134 (17%*)	0,93 (0,59; 1,48), NS

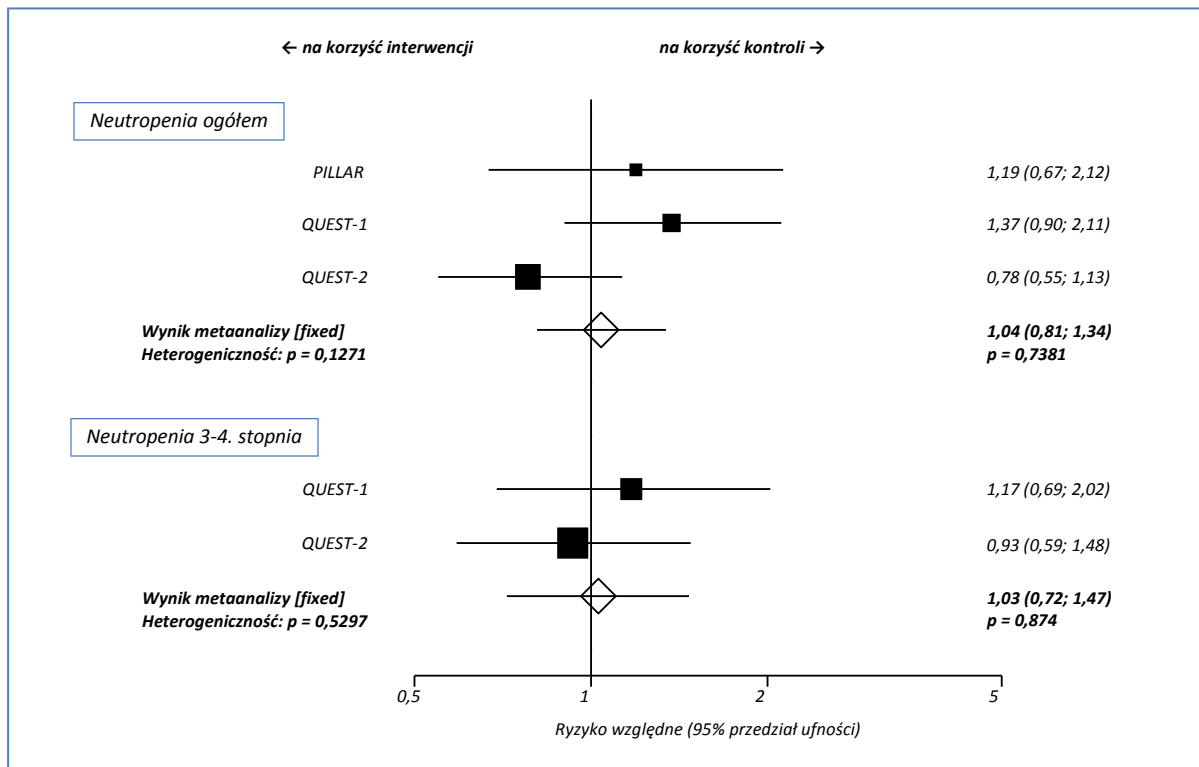
* obliczone na podstawie dostępnych danych;
[§] nie odnotowano przypadków poważnej (*serious*) neutropenii;
[^] wyłącznie 3. stopień;
 NS nieistotne statystycznie.

W żadnym z badań nie odnotowano istotnych różnic między grupami w odsetku chorych, u których wystąpiła neutropenia (21-24,7% vs 18-27% odpowiednio w przypadku symeprewiru i placebo, podawanych w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną) (*PILLAR*, *QUEST-1*, *QUEST-2*).

Również ryzyko wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia było zbliżone w przypadku schematu leczenia z symeprewirem w porównaniu ze standardowym leczeniem. Odsetek chorych z neutropenią 3-4. stopnia wynosił od 12% do 17% (*QUEST-1*, *QUEST-2*).

Powyższe wnioskowanie wzmocniono metaanalizami danych, które nie wykazały istotnych różnic w częstości występowania neutropenii ogółem, $p = 0,7381$, a także neutropenii 3. lub 4. stopnia ciężkości, $p = 0,874$. Brak znamiennej heterogeniczności danych umożliwi wykonanie metaanaliz modelem efektów stałych, odpowiednio $p = 0,1271$ i $p = 0,5297$.

Wykres 26. Ryzyko wystąpienia neutropenii; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



1.6.5.6.6. Hiperbilirubinemia

Dane dotyczące hiperbilirubinemii odnaleziono we wszystkich badaniach. W przypadku prób *QUEST-1* i *QUEST-2* to działanie niepożądane określono jako „adverse event of special interest”. Szczegóły dotyczące oceny częstości występowania hiperbilirubinemii zawiera poniższa tabela.

Tabela 68. Liczba i odsetek chorych z hiperbilirubinemią; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	Okres leczenia	interwencja		komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Ogółem						
<i>QUEST-1</i>	12 tyg.	S12PR24/48	24/264 (9%)	Pbo12PR48	5/130 (4%)	2,36 (0,96; 5,91), NS
	48 tyg.		24/264 (9%)		6/130 (5%)	1,97 (0,86; 4,62), NS
<i>QUEST-2</i> [§]	12 tyg.	S12PR24/48	23/257 (9%)	Pbo12PR48	3/134 (2%)	4,00 (1,32; 12,39), NNH = 15 (9; 55)
	48 tyg.		24/257 (9%)		3/134 (2%)	4,17 (1,38; 12,89), NNH = 15 (9; 46)
3-4. stopień ciężkości						
<i>PILLAR</i>	48 tyg.	S12Pbo12PR24/48	1/77 (1,3%)	Pbo24PR48	0/77 (0%)	3,00 (0,25; 36,28), NS
<i>QUEST-1</i>	12 tyg.	S12PR24/48	7*/264 (3%*)	Pbo12PR48	2/130 (2%) [^]	1,72 (0,42; 7,25)
	48 tyg.		7*/264 (3%*)		2/130 (2%) [^]	1,72 (0,42; 7,25)
<i>QUEST-2</i> [§]	12 tyg.	S12PR24/48	4/257 (2%) ^{^#}	Pbo12PR48	0/134 (0%)	4,70 (0,46; 48,99)
	48 tyg.		4/257 (2%) ^{^#}		0/134 (0%)	4,70 (0,46; 48,99)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] w badaniu nie odnotowano przypadków poważnej (*serious*) hiperbilirubinemii;

[^] wyłącznie 3. stopień ciężkości;

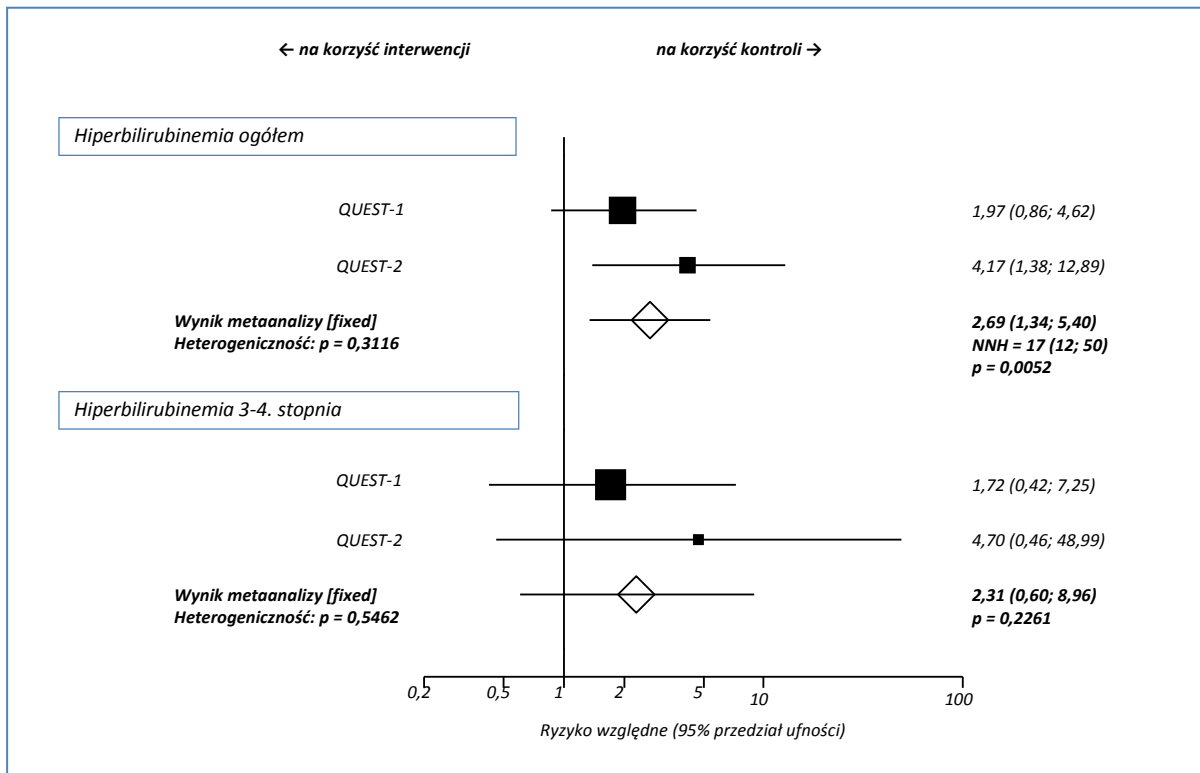
[#] większość przypadków wystąpiła w pierwszych 4 tygodniach i nie skutkowało przerwaniem terapii;

NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania hiperbilirubinemii wynosiła 9% w grupie symeprewiru i 5% w grupie kontrolnej w badaniu *QUEST-1* oraz odpowiednio 9% i 2% w grupach badania *QUEST-2*; w przypadku drugiego porównania różnica była znamienna i wskazywała na ponad 4-krotnie większe ryzyko wystąpienia hiperbilirubinemii u chorych otrzymujących inhibitor proteazy w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (oba w skojarzeniu z terapią standardową), RR = 4,17 (95% CI: 1,38; 12,89), NNH = 15 (95% CI: 1,38; 12,89). Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko względne wyniosło 2,69 (95% CI: 1,34; 5,40) i był to wynik istotny statystycznie, p = 0,0052. Natomiast współczynnik NNH wyniósł 17 (95% CI: 12; 50), co oznacza, że zastosowanie u 17 pacjentów symeprewiru w schemacie S12PR24/48 zamiast peg-IFN α (2a lub 2b) i rybawiryny w schemacie przez 48 tygodni może skutkować wystąpieniem dodatkowego przypadku hiperbilirubinemii o jakimkolwiek stopniu ciężkości.

Odsetek pacjentów z hiperbilirubinemią 3-4. stopnia był niewielki i wynosił od 1,3% do 3% w grupach symeprewiru i od 0% do 2% w grupach kontrolnych; różnice między grupami nie były znamienne (*PILLAR*, *QUEST-1*, *QUEST-2*). Również metaanaliza danych wskazywała na brak różnicy między grupami w ryzyku wystąpienia analizowanego AE, $p = 0,2261$ (szczegóły zawiera poniższy wykres).

Wykres 27. Ryzyko wystąpienia hiperbilirubinemii; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



Ponadto wiadomo, że we wszystkich próbach w okresie stosowania symeprewiru (pierwsze 12 tygodni) obserwowano przypadki przejściowej łagodnego zwiększenia stężenia hiperbilirubinemii (głównie wolnej bilirubiny w *QUEST-1*, *QUEST-2* i całkowitej bilirubiny w surowicy w *PILLAR*), które jednak po zakończeniu podawania inhibitora proteazy uległo unormowaniu. Autorzy badania *PILLAR* zaznaczyli przy tym, że w powyższych przypadkach nie odnotowano jednoczesnego zwiększania aktywności AST i ALP, natomiast w próbie *QUEST-2* nie odnotowano różnicy między grupami w odsetku pacjentów, u których stwierdzono zwiększoną aktywność AST i ALT (patrz Tabela 69).

Tabela 69. Liczba i odsetek chorych ze zwiększoną aktywnością ALT i AST; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	Okres leczenia	interwencja		komparator		RR (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
QUEST-2	bd.	S12PR24/48	4*/257 (1,6%)	Pbo12PR48	3*/134 (2,2%)	0,70 (0,18; 2,75), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

1.6.5.6.7. Nadwrażliwość na światło

Nadwrażliwość na światło raportowano u chorych w badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2*; w trzech z opisanych prób (*PILLAR*) nie przedstawiono danych dotyczących tego AE. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 70. Liczba i odsetek chorych z nadwrażliwością na światło; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	Okres leczenia	interwencja		komparator		RR (95% CI)
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Ogółem						
<i>QUEST-1</i>	12 tyg.	S12PR24/48	7/264 (3%)	Pbo12PR48	1/130 (< 1%)	3,45 (0,56; 21,40), NS
	48 tyg.		7/264 (3%)		1/130 (< 1%)	3,45 (0,56; 21,40), NS
<i>QUEST-2</i>	12 tyg.	S12PR24/48	10/257 (4%)	Pbo12PR48	1/134 (< 1%)	5,21 (0,88; 31,49), NS
	48 tyg.		10/257 (4%)		1/134 (< 1%)	5,21 (0,88; 31,49), NS
3-4. stopień ciężkości						
<i>QUEST-1</i>	12 tyg.	S12PR24/48	0/264 (0%)	Pbo12PR48	0/130 (0%)	NS
	48 tyg.		0/264 (0%)		0/130 (0%)	NS
<i>QUEST-2</i> [^]	12 tyg.	S12PR24/48	0/257 (0%)	Pbo12PR48	0/134 (0%)	NS
	48 tyg.		0/257 (0%)		0/134 (0%)	NS

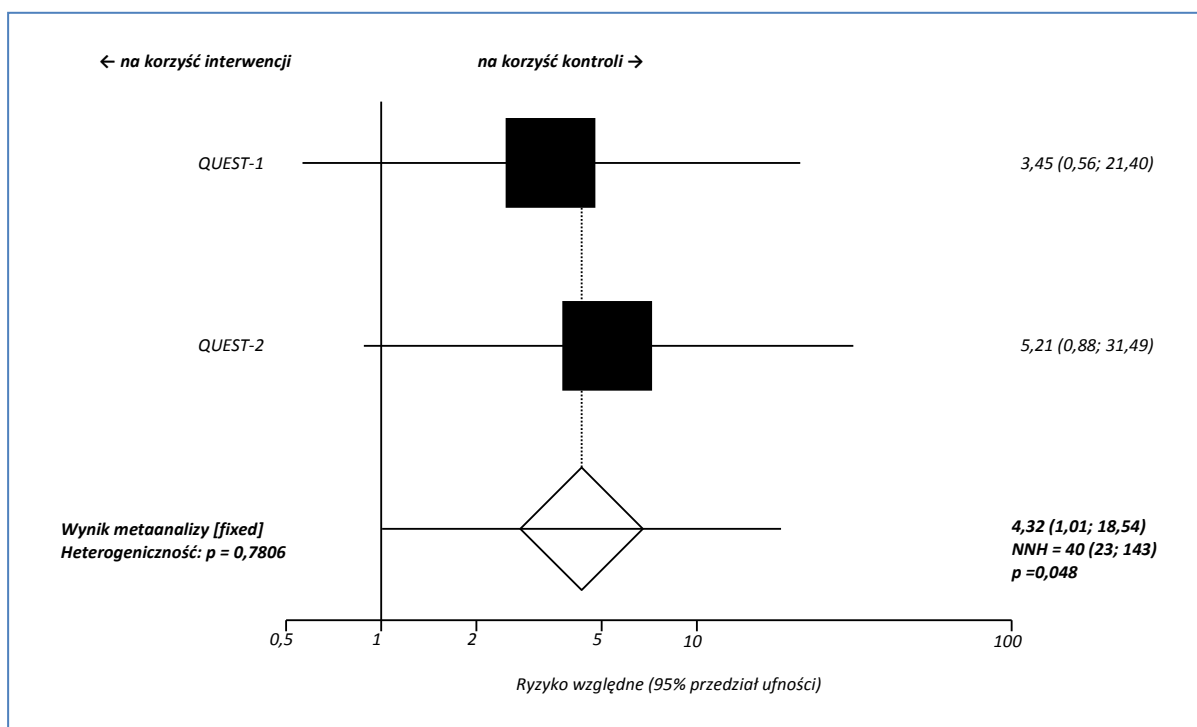
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane dotyczą nadwrażliwości na światło 3. stopnia;

NS nieistotne statystycznie.

Ogółem przypadki nadwrażliwości na światło miały 1. lub 2. stopień ciężkości (nie odnotowano przypadków 3-4. stopnia). Częstość występowania tego AE nie różniła się pomiędzy grupami – wynosiła 3% i 4% w grupach symeprewiru odpowiednio badań *QUEST-1* i *QUEST-2* i < 1% w grupach kontrolnych obu tych prób. Natomiast wynik metaanalizy wskazywał na istotnie większe ryzyko wystąpienia tego AE u chorych otrzymujących symeprewir i standardową terapię w porównaniu z pacjentami stosującymi wyłącznie standardową terapię, ale wynik zbliżał się do granicy istotności, RR = 4,32 (95% CI: 1,01; 18,54) i NNH = 40 (95% CI: 23; 143), p = 0,0488. Metaanalizę przeprowadzono z użyciem modelu efektów stałych, ze względu na nieznamienną heterogeniczność danych, p = 0,7806.

Wykres 28. Ryzyko wystąpienia nadwrażliwości na światło; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.



1.6.5.6.8. Przerwanie stosowania ≥ 1 leku z powodu istotnych klinicznie działań niepożądanych

Powyższy punkt końcowy oceniano we wszystkich próbach. Ogółem istotne klinicznie AEs w tylko pojedynczych przypadkach ($\leq 2\%$) prowadziły do przerwania stosowania ≥ 1 leku w grupach symeprewiru i kontrolnej i w żadnym z porównań różnice pomiędzy grupami nie były znamienne. Szczegółowe dane liczbowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Liczba i odsetek chorych, u których przerwano leczenie z powodu określonych AEs; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.

AEs prowadzące do przerwania leczenia	Badanie	Okres leczenia	interwencja n/N (%)	komparator n/N (%)	RR (95% CI)*
S12Pbo12PR24/48 vs Pbo24PR48 (PILLAR); S12PR24/48 vs Pbo12PR48 (QUEST-1, QUEST-2)					
Wysypka^^ (jakakolwiek)	PILLAR [§]	48 tyg.	1/77 (0,3%)	1/77 (0,3%)	1,00 (0,11; 9,48), NS
	QUEST-1	12 tyg.	4/264 (2%)	1/130 (< 1%)	1,97 (0,30; 13,06), NS
		48 tyg.			
	QUEST-2	12 tyg.	3/257 (1%)	0/134 (0%)	3,66 (0,35; 39,00), NS
48 tyg.		3/257 (1%)	1/134 (< 1%)	1,56 (0,23; 10,88), NS	
Świąd (inaczej nie określony)	QUEST-1	12 tyg.	1/264 (< 1%)	0/130 (0%)	1,48 (0,12; 17,97), NS
		48 tyg.	2/264 (< 1%)	0/130 (0%)	2,47 (0,22; 27,41), NS
	QUEST-2	12 tyg.	0/257 (0%)	0/134 (0%)	NS

AEs prowadzące do przerwania leczenia	Badanie	Okres leczenia	interwencja n/N (%)	komparator n/N (%)	RR (95% CI)*
		48 tyg.			
Niedokrwistość	PILLAR [§]	48 tyg.	0/77 (0%)	0/77 (0%)	NS
	QUEST-1	12 tyg.	0/264 (0%)	2/130 (2%)	0,10 (0,01; 1,09), NS
		48 tyg.	1/264 (< 1%)	2/130 (2%)	0,25 (0,03; 1,87), NS
	QUEST-2	12 tyg.	0/257 (0%)	0/134 (0%)	NS
48 tyg.					
Neutropenia	QUEST-1	12 tyg.	0/264 (0%)	0/130 (0%)	NS
		24 tyg.	0/264 (0%)	1/130 (< 1%)	0,16 (0,01; 1,99), NS
	QUEST-2	12 tyg.	1/257 (< 1%)	1/134 (< 1%)	0,52 (0,05; 4,98), NS
		24 tyg.	1/257 (< 1%)	2/134 (1%)	0,26 (0,03; 1,98), NS
Hiperbilirubinemia	PILLAR [§]	48 tyg.	0/77 (0%)	0/77 (0%)	NS
	QUEST-1	12 tyg.	1/264 (< 1%) [^]	0/130 (0%)	1,48 (0,12; 17,97), NS
		48 tyg.			
QUEST-2	12 tyg.	0/257 (0%)	0/134 (0%)	NS	
		48 tyg.			
Nadwrażliwość na światło	QUEST-1	12 tyg.	0/264 (0%)	0/130 (0%)	NS
		48 tyg.			
	QUEST-2	12 tyg.	0/257 (0%)	0/134 (0%)	NS
		48 tyg.			

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane dotyczą przerwania stosowania symeprewiru lub placebo;

[^] dane dotyczą żółtaczki 2. stopnia;

^{^^} w tym: rumień, zaburzenia grudkowo-żłuszczające (ang. *papulosquamous disorders*), wysypka, wypryski i osutka (ang. *exanthemas*)
inaczej nie określona;

NS nieistotnie statystycznie.

1.7. Symeprewir + PR vs PR (genotyp 1 HCV, populacja po niepowodzeniu leczenia)

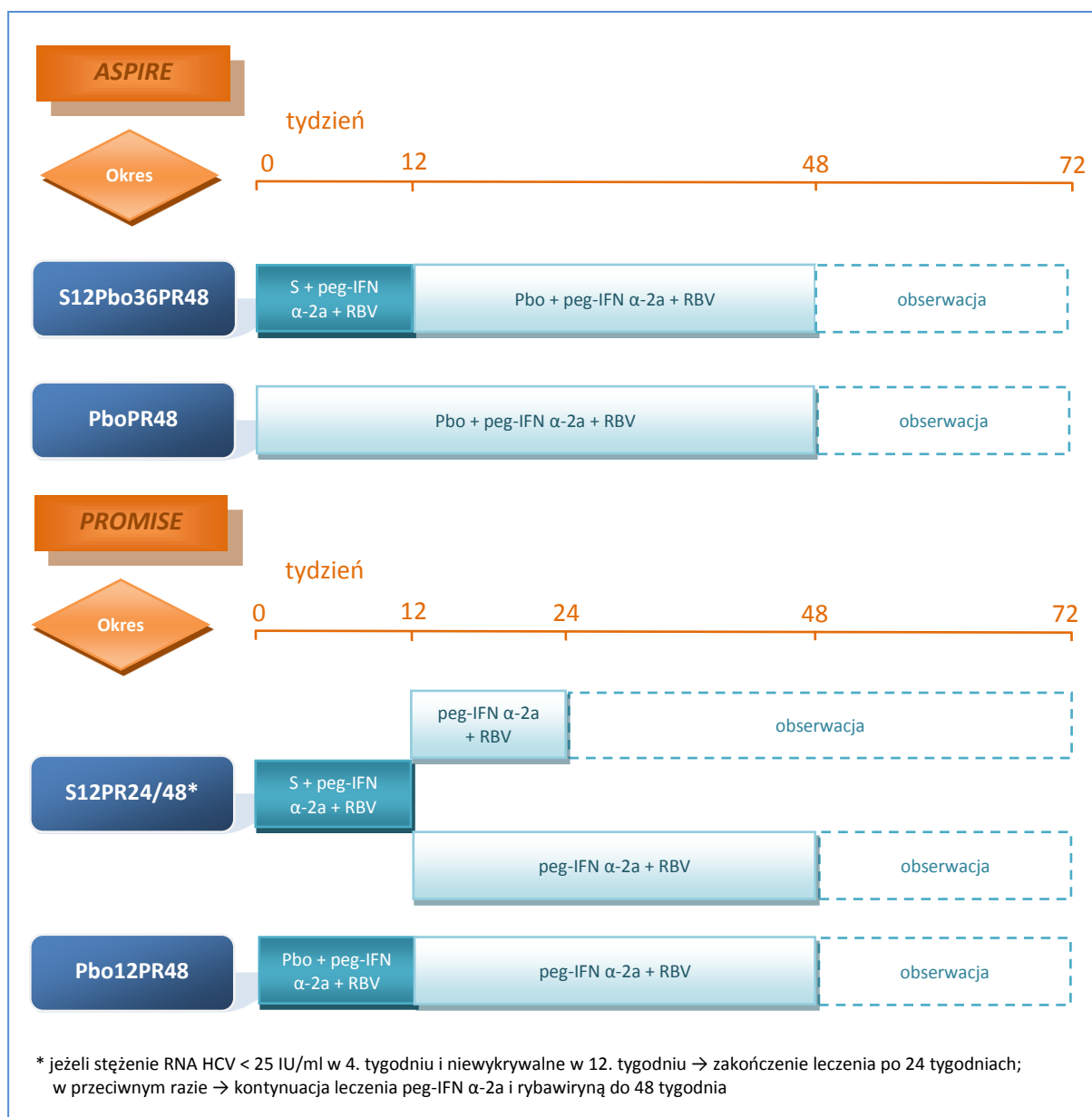
1.7.1. Opis metodyki włączonych badań

Odnaleziono dwa prospektywne badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem oceniające symeprewir podawany w skojarzeniu ze standardową terapią pegylowanym interferonem α -2a (peg-IFN α -2a) i rybawiryną (RBV) u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1, uprzednio nieskutecznie leczonych (otrzymujących wcześniej co najmniej 1 cykl leczenia przeciwwirusowego): *ASPIRE* (publikacja *Zeuzem 2014*) i *PROMISE* (publikacja *Forns 2014*, doniesienie *Forns 2013*).

W badaniu *ASPIRE* uczestniczyli chorzy z brakiem (25,3%) lub częściową odpowiedzią (34,6%), albo z nawrotem wirerii (40,0%), podczas gdy w próbie *PROMISE* wyłącznie chorzy (100%) z nawrotem wirerii po wcześniejszym leczeniu zawierającym peg-IFN α i rybawirynę. Brak odpowiedzi zdefiniowany był jako redukcja stężenia RNA HCV o < 2 log w 12. tygodniu leczenia w porównaniu do wartości początkowej (w.p.), a częściową odpowiedź jako redukcja stężenia o ≥ 2 log w 12. tygodniu w stosunku do wartości początkowej, ale wykrywalne RNA HCV na końcu terapii (*ASPIRE*). Nawrót wirerii określono jako wykrywalne stężenie RNA HCV w okresie do 24 tygodni lub 12 miesięcy (odpowiednio w *ASPIRE* i *PROMISE*) po zakończeniu wcześniejszej terapii, po uzyskaniu niewykrywalnego stężenia wirusa na końcu leczenia (dodatkowo w *PROMISE*, w okresie do 2 miesięcy po jego zakończeniu).

W obu próbach symeprewir podawano w dawce 150 mg/dzień, przez 12 tygodni, natomiast okres stosowania terapii standardowej wynosił 48 tygodni, z tym że w próbie *PROMISE* chorzy wykazujący odpowiedź wirusologiczną mogli zakończyć stosowanie peg-IFN α -2a i rybawiryny w 24. tygodniu (schemat RGT, z ang. *Response Guided Therapy*). W grupach kontrolnych zastosowano terapię 48-tygodniową peg-IFN α -2a i rybawiryną, podawaną z placebo w celu utrzymania podwójnego zaślepienia w odniesieniu do symeprewiru. Po zakończeniu leczenia w obu grupach rozpoczynano 24-tygodniowy okres obserwacji. Dodatkowo w próbie *ASPIRE* wyróżniono 5 grup symeprewiru z nieodpowiednim schematem stosowania tego leku (100 mg lub 150 mg podawane przez 12, 24 lub 48 tygodni), których nie uwzględniono w raporcie. Oceniane schematy leczenia graficznie przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 3. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach badań ASPIRE i PROMISE.



W obu badaniach wyróżniano grupy z zalecanym w *ChPL Olysio 2014* schematem podawania symeprewiru (w dawce 150 mg/dzień, przez 12 tygodni). Natomiast w przypadku terapii peg-IFN α-2a i rybawiryną postępowanie zależy od odpowiedzi na wcześniejsze leczenie – u pacjentów z brakiem lub częściową odpowiedzią okres stosowania tej terapii wynosi 48 tygodni, a u chorych z nawrotem wirerii – 24 tygodnie (chyba, że występuję u nich marskość wątroby z jednoczesnym zakażeniem HIV, wówczas terapię można wydłużyć do 48 tygodni). Leczenie standardowe, zgodne z tymi zaleceniami otrzymało 60,6% pacjentów z wcześniejszym brakiem lub częściową odpowiedzią w próbie *ASPIRE*, oraz 92,7% chorych z nawrotem wirerii, którzy spełnili kryteria RGT – otrzymywali peg-IFN α-2a i rybawirynę przez 24 tygodnie w badaniu *PROMISE*. U pozostałych chorych (z nawrotem wirerii), u 39,4% i 7,3% odpowiednio w próbach *ASPIRE* i *PROMISE*, okres stosowania standardowej te-

rapii był dłuższy niż zalecany (48 tygodni). Należy przy tym zaznaczyć, że wydłużenie czasu stosowania terapii dwulekowej stosowanej w skojarzeniu z symeprewirem powyżej rekomendowanego w ChPL okresu nie zwiększa prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej, a może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, zatem pomimo pewnych niezgodności z ChPL wyniki przeprowadzonej analizy można traktować jako konserwatywne. Szczegóły dotyczące porównania schematów leczenia z zalecanym postępowaniem zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Ocena zgodności schematów terapii 3-lekowej w badaniach ASPIRE i PROMISE ze schematem zalecanym u chorych niereagujących na wcześniejsze leczenie standardowe.

Badanie	Schemat leczenia stosowany w badaniu	Zalecany w ChPL schemat leczenia	Ocena zgodności
Chorzy z niepowodzeniem leczenia peg-IFN α/RBV (z brakiem lub częściową odpowiedzią) (ChPL Olysio 2014)			
ASPIRE (Zeuzem 2014)^S	symeprewir (150 mg/dzień) przez 12 tyg., peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 48 tyg.		schemat leczenia symeprewirem zgodny z zalecanym; schemat terapii standardowej zgodny u pacjentów z brakiem lub częściową odpowiedzią, dzięki zastosowaniu kryteriów RGT (60,6%*); <u>grupa uwzględniona w raporcie</u>
	symeprewir (150 mg/dzień) przez 24 tyg., peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 48 tyg.		schemat leczenia symeprewirem niezgodny z zalecanym – zbyt długi okres stosowania SMV; grupa nieuwzględniona w raporcie
	symeprewir (150 mg/dzień), peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 48 tyg.	symeprewir (150 mg/dzień) przez 12 tyg., peg-IFN α i rybawiryna przez 48 tyg.	schemat leczenia symeprewirem niezgodny z zalecanym – zbyt długi okres stosowania SMV; grupa nieuwzględniona w raporcie
	symeprewir (100 mg/dzień) przez 12 tyg., peg-IFN α -2a i rybawiryna 48 tyg.		schemat leczenia symeprewirem niezgodny z zalecanym – za mała dawka SMV; grupa nieuwzględniona w raporcie
	symeprewir (100 mg/dzień) przez 24 tyg. ^A , peg-IFN α -2a i rybawiryna 48 tyg.		schemat leczenia symeprewirem niezgodny z zalecanym – za mała dawka i za długi czas stosowania SMV; grupa nieuwzględniona w raporcie
	symeprewir (100 mg/dzień), peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 48 tyg.		schemat leczenia symeprewirem niezgodny z zalecanym – za mała dawka i za długi czas stosowania SMV; grupa nieuwzględniona w raporcie
Chorzy z nawrotem wirerii po wcześniejszym leczeniu (ChPL Olysio 2014)			
PROMISE (Forns 2014)[#]	symeprewir (150 mg/dzień) przez 12 tyg., peg-IFN α i rybawiryna przez 24 lub 48 tyg., w zależności od oceny kryteriów RGT	symeprewir (150 mg/dzień) przez 12 tyg., peg-IFN α i rybawiryna przez 24 tyg. (lub przez 48 tyg. u chorych z marskością wątroby i jednoczesnym zakażeniem HIV)	schemat leczenia symeprewirem zgodny z zalecanym; w przypadku terapii standardowej schemat zgodny u 92,7% chorych (spełniających kryteria RGT); u pozostałych 7,3% czas stosowania peg-IFN α i RBV wyniósł 48 tyg. ^{##} ; <u>grupa uwzględniona w raporcie</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^S do badania włączano chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią, lub z nawrotem wirerii po wcześniejszym leczeniu;

[#] w badaniu włączono wyłącznie chorych z nawrotem wirerii;

z badania wykluczano chorych z zakażeniem HIV; ponadto nie wiadomo jaki % pacjentów stosujących peg-IFN α -2a i rybawirynę przez 48 tygodni miał marskość wątroby, dlatego przyjęto, że schemat terapii standardowej w ich przypadku był niezgodny z zalecanym;

RGT schemat leczenia zależy od odpowiedzi wirusologicznej (ang. *Response-Guided Therapy*): stężenie RNA HCV < 25 IU/ml w 4. tyg. leczenia i niewykrywalne w 12. tyg.: kontynuacja peg-IFN α -2a i RBV przez 12 tyg. (łącznie okres leczenia: 24 tyg.), w przeciwnym przypadku: kontynuacja peg-IFN α -2a i RBV przez 36 tyg. (łącznie okres leczenia: 48 tyg.).

Próby *ASPIRE* i *PROMISE* były badaniami bardzo dobrej i dobrej jakości, przeprowadzonymi z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, w obrębie wielu ośrodków na różnych kontynentach. Obie były finansowane przez firmę Janssen. W pierwszej z wymienionych prób głównym punktem końcowym była ocena częstości występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, z ang. *Sustained Virologic Response*), zdefiniowanej jako niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia i 24 tygodnie po jego zakończeniu (SVR24), a dodatkowo oceniano występowanie tej odpowiedzi po 12 tygodniach (SVR12). Natomiast w badaniu *PROMISE* głównym punktem końcowym była ocena SVR12 wykonywana, gdy wszyscy chorzy ukończyli 60 tygodni obserwacji (lub wcześniej zakończyli udział w badaniu) – 260 w grupie symeprewiru i 133 w grupie kontrolnej, podczas gdy SVR24 uznano za drugorzędową miarę skuteczności klinicznej ocenianą w obrębie chorych, dla których były dostępne dane 24 tygodnie po zakończeniu terapii – odpowiednio u 254 (98%) i 64 (48%).

Celem autorów obu badań była ocena wyższości (*superiority*) terapii 3-lekowej nad 2-lekową w częstości występowania głównego punktu końcowego. Obie próby posiadały moc statystyczną do wykazania istotnych różnic między grupami, ale w przypadku próby *ASPIRE* oszacowanie dotyczyło populacji ogółem, w obrębie której wyróżniono 6 grup z symeprewirem (w tym jedna uwzględniona w raporcie, z dawką 150 mg/dzień, podawaną przez 12 tygodni); autorzy zaznaczyli, że badanie nie miało mocy statystycznej do wykazania różnic między grupami w podgrupach chorych. Szczegóły dotyczące metodyki włączonych badań zawiera tabela poniżej.

Tabela 73. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności porównania symeprewiru vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania *ASPIRE* i *PROMISE*.

	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczba grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>ASPIRE</i> (Zeuzem 2014)	wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/5 (R2;B2;W1)	72 tyg. [^]	tak	66 vs 66	analiza skuteczności i bezpieczeństwa – pop. leczona	14 (Europa, Ameryka Płn., Australia, Nowa Zelandia)	Janssen Research and Development
<i>PROMISE</i> (Forns 2014)	wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/4 (R2;B1;W1)	72 tyg. [^]	tak	260 vs 133	analiza skuteczności i bezpieczeństwa – pop. leczona [#]	14 (Europa, Ameryka Płn., region Azji i Pacyfiku)	Janssen

[^] w tym do 48 tygodni leczenia i 24 tygodnie obserwacji;
[#] chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę symeprewiru lub placebo.

W obu próbach randomizacja była przeprowadzona centralnie, z uwzględnieniem genotypu HCV-1 (1a, 1b, inny), a także odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (brak, częściowa, nawrót) w *ASPIRE* i genotypu IL28B (CC, CT, TT) w *PROMISE*, jako czynników stratyfikacji. Podwójne zaślepienie utrzymywano w odniesieniu do symeprewiru, za pomocą placebo; pozostałe leki podawano bez zaślepienia. Autorzy próby *PROMISE* zaznaczyli, że pacjenci, badacze i sponsor nie wiedzieli jaka interwencja jest stosowana. W przypadku badaczy zaślepienie interwencji utrzymywano do zakończenia okresu obserwacji (w 72. tygodniu), a zaślepienie odnośnie pomiarów RNA HCV do końca okresu leczenia (w 48. tygodniu); interpretacja zmian stężenia RNA HCV pod kątem wcześniejszego zakończenia leczenia, wykonywana była niezależnie. Badanie *ASPIRE* otrzymało maksymalną ocenę 5 punktów w skali Jadad, a w próbie *PROMISE* punktację obniżono o 1 punkt, z powodu braku opisu podwójnego zaślepienia. Szczegółową ocenę obu prób w skali Jadad zawiera tabela poniżej.

Tabela 74. Wynik oceny jakości badań *ASPIRE* i *PROMISE* według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>ASPIRE</i>	tak	centralna, w blokach w stosunku 1:1, na podstawie list randomizacyjnych, za pomocą systemów IWRS lub IVRS; czynniki stratyfikacji: genotyp HCV-1 (1a, 1b, inny), odpowiedź na wcześniejsze leczenie (brak, częściowa, nawrót wirerii)	tak, podwójne	placebo w postaci kapsułek dopasowanych do symeprewiru; pozostałe leki stosowane bez zaślepienia	tak
<i>PROMISE</i>	tak	centralna, w stosunku 2:1; czynniki stratyfikacji: podtyp HCV-1 (1a, 1b, inny), genotyp IL28B (CC, CT, TT)	tak, podwójne	brak [^]	tak

[^] podano jedynie, że badacze, pacjenci i sponsor badania nie wiedzieli jaka interwencja jest stosowana; zaślepienie badaczy utrzymywano do zakończenia okresu obserwacji w 72. tygodniu badania; dodatkowo badacze przez cały okres leczenia nie mieli informacji o wynikach pomiarów stężenia RNA HCV; ocena kryteriów przerwania leczenia była wykonywana przez niezależnego badacza.

Autorzy włączonych prób przedstawili szczegółowy opis przepływu chorych. Poza pojedynczymi przypadkami wszyscy włączeni pacjenci zostali poddani randomizacji i rozpoczęli przypisaną interwencję (populacja, w której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa). W grupach symeprewiru większość chorych ukończyła cały schemat leczenia – 74,2% w badaniu *ASPIRE* i 91,3% w badaniu *PROMISE*, podczas gdy w grupach kontrolnych odsetki te wynosiły odpowiednio 39,4% i 25,6%; pozostali chorzy przerywali stosowanie ≥ 1 leku i pozostawali w obserwacji (istotnie częściej w grupach kontrolnych), głównie z powodu wystąpienia wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia (kryteria „stopping rules”). Odsetek terapii przerwanych z powodu działań niepożądanych był niewielki (2,3-7,6%); w próbie *PROMISE* zaznaczono przy tym, że żaden pacjent nie przerwał z tego powodu stosowania symeprewiru (lub placebo).

W obu badaniach większość chorych (89,4-96,2%), niezależnie od przyjmowanego schematu leczenia, ukończyła pełny okres obserwacji (72 tygodnie, w tym 48 tygodni leczenia i 24 tygodnie obserwacji). Pozostali pacjenci najczęściej dobrowolnie wycofywali zgodę na udział w badaniu (około 4,5% łącznie w obu grupach badań *ASPIRE* i *PROMISE*). Natomiast odsetek chorych utraconych z obserwacji w tych badaniach wynosił odpowiednio 3% i 2%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75. Przeptyw chorych w badaniach *ASPIRE* i *PROMISE*.

Przeptyw chorych	<i>ASPIRE</i> ^S		<i>PROMISE</i>	
	interwencja	kontrola	interwencja	kontrola
Randomizacja	66	67	394	
<u>Rozpoczęcie leczenia[^]</u> (ocena skuteczności i bezpieczeństwa)	<u>66</u>	<u>66</u>	<u>260</u>	<u>133</u>
ogółem	17 (25,8%) ^{SS}	40 (60,6%) ^{SS}	18 (6,9%)* ^{SS}	98 (74,4%)* ^{SS}
▪ <i>działania niepożądane</i>	5 (7,6%)	2 (3,0%)	6* (2,3%)	7* (5,3%)
Przerwanie stosowania ≥ 1 leku (kontynuacja obserwacji)			w 4. tyg. (przerwanie SMV/placebo [#]):	
▪ <i>wystąpienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia (ang. stopping rules)</i>	11 (16,7%)	35 (53,0%)	5 (1,9%)	93* (69,9%)
			w 12., 24. lub 36. tyg. (przerwanie wszystkich leków):	
			5 (1,9%)	15 (11,3%)
▪ <i>wycofanie zgody</i>	1 (1,5%)	2 (3,0%)	bd.	bd.
▪ <i>inna przyczyna</i>	0 (0%)	1 (1,5%)	bd.	bd.
<u>Ukończenie terapii (wszystkimi lekami)</u>	<u>49 (74,2%)*</u>	<u>26 (39,4%)*</u>	<u>242* (93,1%)</u>	<u>34* (25,6%)</u>
▪ <i>ukończenie leczenia SMV/placebo</i>	bd.	bd.	bd.	bd.
▪ <i>ukończenie leczenia peg-IFN α-2a/RBV</i>	bd.	bd.	243* (93,5%)	96* (72,2%)
ogółem	5 (7,6%)	7 (10,6%)	10 (3,8%*)	14 (10,5%*)
Wycofanie z badania (przerwanie obserwacji)				
▪ <i>działania niepożądane</i>	1 (1,5%)	0 (0%)	1 (0,4%*)	0 (0%)
▪ <i>wycofanie zgody</i>	1 (1,5%)	5 (7,6%)	4 (1,5%*)	10 (7,5%*)
▪ <i>utrata z obserwacji</i>	2 (3,0%)	2 (3,0%)	5 (1,9%*)	3 (2,3%*)
▪ <i>inna przyczyna</i>	1 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%*)
<u>Ukończenie badania (72 tyg.)</u>	<u>61 (92,4%)</u>	<u>59 (89,4%)</u>	<u>250 (96,2%)*</u>	<u>119 (89,5%)*</u>
▪ <i>ukończenie badania w momencie gł. analizy^{###}</i>	bd.	bd.	127 (48,8%*)	57 (42,9%*)
▪ <i>w trakcie obserwacji w momencie gł. analizy^{###}</i>	bd.	bd.	123 (47,3%*)	62 (46,6%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^S dane dotyczą grupy symeprewiru uwzględnionej w raporcie – z dawką 150 mg/dzień, podawaną przez 12 tygodni; w badaniu wyróżniono 5 innych, w których schemat stosowania tego leku był niezgodny z zalecanym w *ChPL Olysio 2014*;

^{SS} różnica między grupami istotna statystycznie;

[^] zdefiniowane jako przyjęcie ≥ 1 dawki symeprewiru lub placebo w badaniu *PROMISE*;

[#] ogółem symeprewir lub placebo przerwało odpowiednio 9 (3,5%) i 96 (72,2%) chorych (najczęściej z powodu wystąpienia wirusologicznych kryteriów przerwania terapii w 4. tygodniu);

^{###} w badaniu *PROMISE* główną analizę wykonano, gdy wszyscy chorzy ukończyli 60 tygodni obserwacji lub gdy zakończyli badanie wcześniej.

1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.7.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniach *ASPIRE* i *PROMISE* włączano dorosłych chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1 (potwierdzonym biopsją w okresie 3 wcześniejszych lat w *PROMISE*), ze stężeniem RNA HCV w surowicy > 10000 IU/ml w momencie skryningu, z wyrównaną czynnością wątroby, u których nie występowała koinfekcja wirusem HIV lub HBV. W próbie *PROMISE* zaznaczono, że u chorych z włóknieniem wątroby w stopniu 3. lub 4. wymagane było wykonanie badania USG wykluczające obecność raka wątrobowokomórkowego (w okresie 6 miesięcy przed skryningiem lub pomiędzy skryningiem a pierwszą wizytą kontrolną po włączeniu); podano również, że włóknienie ≤ 3. stopnia musiało być potwierdzone biopsją w okresie 3 wcześniejszych lat (czego nie wymagano w przypadku włóknienia 4. stopnia). W badaniu *ASPIRE* podano jedynie, że rak wątrobowokomórkowy był kryterium uniemożliwiającym udział w badaniu.

W obu próbach włączano pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni z powodu zakażenia HCV. W badaniu *PROMISE* mogli uczestniczyć wyłącznie chorzy z potwierdzonym nawrotem wirerii w okresie 1 roku po zakończeniu co najmniej 24-tygodniowej terapii opartej na peg-IFN. Natomiast w próbie *ASPIRE* oprócz chorych z nawrotem wirerii włączano pacjentów z brakiem lub częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię ≥ 1 schematu leczenia peg-IFN i rybawiryną przez 12 tygodni lub dłużej (który nie został przerwany z powodu działań niepożądanych) w próbie *ASPIRE*. Szczegółowe kryteria selekcji chorych zawiera tabela poniżej.

Tabela 76. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania ASPIRE i PROMISE.

Kryteria selekcji	ASPIRE	PROMISE
Jednostka chorobowa	<p>Włączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> przewlekłe zakażenie HCV-1, ze stężeniem RNA HCV w surowicy > 10000 IU/ml w momencie skryningu <p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> niewyrównana czynność wątroby jakakolwiek inna choroba wątroby o etiologii innej niż zakażenie HCV zakażenie inne niż HCV-1 lub koinfekcja HCV o genotypie innym niż 1 zakażenie HIV lub HBV nowotwór inwazyjny w okresie 5 lat przed skryningiem rak wątrobowokomórkowy zaburzenia psychiatryczne obecnie lub w wywiadzie 	<p>Włączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> przewlekłe zakażenie HCV-1 (potwierdzone biopsją w okresie 3 lat przed skryningiem[^]), ze stężeniem RNA HCV > 10000 IU/ml w momencie skryningu włóknienie wątroby ≤ 3. stopnia w skali METAVIR potwierdzone biopsją w okresie 3 lat przed skryningiem, lub 4. stopnia potwierdzone w dowolnym okresie chorzy z włóknieniem 3-4. stopnia w skali METAVIR byli włączani, pod warunkiem wykluczenia raka wątrobowokomórkowego w badaniu USG w okresie 6 miesięcy przed skryningiem lub pomiędzy skryningiem a pierwszą wizytą kontrolną <p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> niewyrównana czynność wątroby choroba wątroby o etiologii innej niż zakażenie

Kryteria selekcji	ASPIRE	PROMISE
	<ul style="list-style-type: none"> obecna niekontrolowana lub niestabilna choroba serca, przewlekłe zaburzenia układu oddechowego lub upośledzenie czynności nerek przeszczepienie narządów wewnętrznych 	<ul style="list-style-type: none"> HCV zakażenie inne niż HCV-1 zakażenie HIV lub HBV
Wcześniejse leczenie HCV	<p>Włączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak[#] lub częściowa odpowiedź^{###}, albo nawrót wirerii^{###} po ≥ 1 schemacie leczenia peg-IFN α i RBV stosowanym przez co najmniej 12 tygodni (który nie został przerwany z powodu działań niepożądanych) <p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 	<p>Włączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzony nawrót wirerii^{###} po ≥ 24-tygodniowej terapii opartej na peg-IFN <p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
Pozostałe	<p>Włączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-70 lat <p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> zwiększenie aktywności AST lub ALT $> 10 \times$ GGN, istotne pogorszenie czynności lub niewyrównana czynność wątroby (INR $> 1,5 \times$ GGN, stężenie albuminy < 30 g/l lub bilirubiny $> 1,5 \times$ GGN) PLT $< 90000/\text{mm}^3$, ANC $< 1500/\text{mm}^3$, Hb < 12 g/dl (kobiety) i < 13 g/dl (mężczyźni) 	<p>Włączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat <p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> PLT $< 90000/\text{mm}^3$, ANC $< 1500/\text{mm}^3$, WBC $< 3000/\mu\text{l}$, Hb < 12 g/dl (kobiety) i < 13 g/dl (mężczyźni) stężenie kreatyniny $> 1,5$ mg/dl, aktywność ALT lub AST $> 10 \times$ GGN, całkowite stężenie bilirubiny $\geq 1,5 \times$ GGN, stężenie α-fetoproteiny > 50 ng/ml (u chorych z marskością wątroby w skali METAVIR) ciąża lub jej planowanie

[^] zgodnie z wytycznymi FDA z 2010 roku dotyczącymi badań nad lekami przeciwwirusowymi o bezpośrednim działaniu;
[#] redukcja stężenia RNA HCV < 2 log w 12. tyg. vs w.p.;
^{##} redukcja stężenia RNA HCV ≥ 2 log w 12. tyg. vs w.p. i wykrywalne stężenie na końcu leczenia;
^{###} w badaniu ASPIRE nawrót wirerii zdefiniowano jako stężenie RNA HCV niewykrywalne na końcu leczenia, ale wykrywalne w okresie 24 tygodni od jego zakończenia, a w badaniu PROMISE jako niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia lub w okresie 2 miesięcy od jego zakończenia i potwierdzone wykrywalne stężenie RNA HCV do 1 roku od zakończenia terapii.

1.7.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Wyjściowe charakterystyki chorych były porównywalne między grupami w obu badaniach. W próbie ASPIRE oceniano 132 chorych, natomiast w PROMISE włączono większą populację: 393 pacjentów. Łącznie w dwóch badaniach symeprewir otrzymywało 326, a placebo 199 chorych. Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania ASPIRE i PROMISE.

Wyjściowa charakterystyka	ASPIRE		PROMISE	
	interwencja	kontrola	interwencja	kontrola
Liczba chorych	66	66	260	133
Liczba mężczyzn (%)	45 (68,2%)	42 (63,6%)	179 (68,8%)	79 (59,4%)
Mediana wieku (zakres) [lata]	48,0 (20-63)	50,5 (22-66)	52,0 (20-70)	52,0 (21-71)

Wyjściowa charakterystyka	ASPIRE		PROMISE		
	interwencja	kontrola	interwencja	kontrola	
Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	26,4 (18,2-43,2)	28,0 (18,5-40,5)	27,2 (14,3-47,7)	26,8 (18,5-41,6)	
Rasa, n (%)	biała:	61 (92,4%)	62 (93,9%)	243* (93,5%)	128* (96,2%)
	inna:	bd.	bd.	17 (6,5%)*^	5 (3,8%)*^
Mediana stężenia RNA HCV (zakres) [logIU/ml]	6,6 (3,5-7,5)	6,6 (5,2-7,6)	6,42 (4,6-7,7)	6,54 (3,1-7,5)	
RNA HCV > 800000 IU/ml, n (%)	57 (86,4%)	55 (83,3%)	219 [§] (84,2%*)	110 [§] (82,7%*)	
Podtyp HCV-1, n (%)	1a:	30 (45,5%)	27 (40,9%)	110* (42,3%)	54 (40,6%)
	1b:	36 (54,5%)	39 (59,1%)	149* (57,3%)	79 (59,4%)
	inny:	0 (0%)	0 (0%)	1* (0,4%)	0 (0%)
Polimorfizm NS3 Q80K, n (%)	tak:	bd.	bd.	30/109 (27,5%)*#	20/54 (37,0%)*#
	nie:	bd.	bd.	79/109 (72,5%)*#	34/54 (63,0%)*#
Genotyp IL28B, n (%)	CC:	5/43 (11,6%)	11/50 (22,0%)	62 (23,8%)	34 (25,6%)
	CT:	30/43 (69,8%)	32/50 (64,0%)	167 (64,2%)	83 (62,4%)
	TT:	8/43 (18,6%)	7/50 (14,0%)	31 (11,9%)	16 (12,0%)
Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR, n (%)	0-1:	bd.	bd.	90* (34,8%)	47* (35,6%)
	2:	bd.	bd.	83* (32,0%)	51* (38,6%)
	3:	11 (16,7%)	13 (20,3%)	46* (17,6%)	15 (11,4%)
	4:	13 (19,7%)	10 (15,6%)	46* (15,6%)	19 (14,4%)
	2-4:	bd.	bd.	175 (67,3%)*	85 (63,9%)*
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie, n (%)	brak:	17 (25,8%)	16 (24,2%)	bd.	bd.
	częściowa:	23 (34,8%)	23 (34,8%)	bd.	bd.
	nawrót wirerii:	26 (39,4%)	27 (40,9%)	bd.	bd.
Wcześniejsze leczenie, n (%)	peg-IFN α-2a/RBV:		peg-IFN/RBV:	178* (68,5%)	88* (66,2%)
	peg-IFN α-2b/RBV:			70* (26,9%)	36* (27,1%)
	inna:	66 (100%)*	66 (100%)*	12* (4,6%)	9* (6,8%)
Mediana stężenia albuminy w surowicy [g/l]	42	43	bd.	bd.	
Mediana czasu od zakończenia wcześniejszej terapii (zakres) [mies.]	bd.	bd.	31,0 (4-141)	31,0 (5-115)	
Mediana liczby płytek krwi (zakres) [× 10 ⁹ /l]	210	215	bd.	bd.	

[^] w tym: grupa symeprewiru i kontrolna, odpowiednio: rasa czarna: 7 (2,7%) i 4 (3,0%), rdzenna hawajska lub inna rasa wysp tego regionu Pacyfiku: 1 (0,4%) vs 0 (0%), azjatycka 8 (3,1%) vs 1 (0,8%), mieszana 1 (0,4%) vs 0 (0%);

[§] dane przedstawiono w ocenie skuteczności klinicznej;

[#] dane przedstawiono w ocenie skuteczności i dotyczą chorych z HCV-1a.

W obu próbach oceniano populacje chorych głównie rasy białej, w wieku o medianie wynoszącej około 48-52 lat, a mężczyźni stanowili większość (59,4-68,2%). Większość chorych miała nadwagę, o czym świadczyły mediany wartości BMI w zakresie od 26,8 do 28,0 kg/m². U ponad połowy pacjentów (u 54,5-59,4%) stwierdzono zakażenie HCV-1b. Pozostali chorzy byli zakażeni HCV o podtypie 1a, z czego u 72,5% i 63% chorych, odpowiednio w grupach symeprewiru i kontrolnej w badaniu *PROMISE* wyjściowo potwierdzono polimorfizm NS3 Q80K (w drugiej próbie nie podano danych na ten temat). Najczęściej u chorych stwierdzano genotyp IL28B CT – u 62,4% do 69,8%, w zależności od grupy i badania. Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby 3-4. stopnia w skali METAVIR wynosił 26-36%;

ponadto u około 35% pacjentów w grupach badania *PROMISE* występowało włóknienie 2. stopnia, a u pozostałych (35%) – włóknienie 0-1. stopnia.

W badaniu *ASPIRE* u około 25% pacjentów odnotowano brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, u 35% wystąpiła odpowiedź częściowa, a u 40% stwierdzono nawrót wirerii (w próbie *PROMISE* włączano wyłącznie chorych z nawrotem wirerii). W obu próbach u uczestników stosowano wcześniej peg-IFN α i rybawirynę, przy czym niewielki odsetek (około 6%) pacjentów badania *PROMISE* otrzymywał terapię przeciwwirusową określoną jako inną. Pomimo wcześniejszego leczenia wyjściowo mediana wirerii u ocenianych chorych wynosiła około 6,5 log IU/ml, a ponad 82% leczonych miało stężenie RNA HCV > 800000 IU/ml (*ASPIRE*, *PROMISE*).

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

Ocenianą interwencję stanowi symeprewir, inhibitor proteazy serynowej NS3/4A, stosowany w dawce 150 mg/dzień przez 12 tygodni, w skojarzeniu ze standardową terapią przeciw zakażeniu HCV – peg-IFN α -2a podawanym w dawce 180 μ g/tydzień i rybawiryną w dawce 1000-1200 mg/dzień (w zależności od masy ciała). Natomiast komparatorem było placebo (dopasowane w *ASPIRE*) podawane z taką samą terapią dwulekową co symeprewir.

W obu grupach okres leczenia wynosił 48 tygodni, z tą różnicą że w grupie symeprewiru w badaniu *PROMISE* chorzy, u których obserwowano zadowalającą odpowiedź wirusologiczną na podstawie oceny RNA HCV w poszczególnych punktach czasowych terapii, mogli przerwać stosowanie peg-IFN α -2a i rybawiryny wcześniej – w 24. tygodniu (schemat leczenia zależny od odpowiedzi – RGT).

Autorzy badań zastosowali również wirusologiczne kryteria przerywania leczenia (ang. *stopping rules*) w przypadku gdy było ono nieskuteczne. Kryteria te częściowo odpowiadały zaleceniom *ChPL Olysio 2014* (rozbieżność dotyczyła głównie kryteriów przerywania leczenia po 4 tygodniach), które zostały określone jedynie w próbie *PROMISE* i zakładały przerywanie podawania samego symeprewiru lub placebo w momencie stwierdzenia stężenia RNA HCV > 1000 IU/ml, podczas gdy zalecanym postępowaniem jest całkowite zaprzestanie terapii już w sytuacji, gdy stężenie to wynosi \geq 25 IU/ml. Nie stanowi to jednak znacznego ograniczenia analizy, gdyż mało prawdopodobne jest, aby u chorego nie przerywającego terapii z powodu wyżej wymienionych kryteriów mogła wystąpić trwała odpowiedź wirusologiczna.

Dodatkowo w próbie *ASPIRE* terapię przerywano także w momencie wystąpienia przełomu wirusologicznego. Zaznaczono także, że chorzy, którzy przegrali leczenie (z jakiegokolwiek powodu), mieli wykonywać ocenę stężenia RNA HCV w momencie zakończenia terapii, następnie po 4 tygodniach

i później co 12 tygodni do zakończenia badania (w 72. tygodniu). Szczegółowy opis interwencji zawiera tabela poniżej.

Tabela 78. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania ASPIRE i PROMISE.

Opis interwencji	ASPIRE [#]	PROMISE
Interwencja	S12Pbo36PR48: symeprewir + peg-IFN α -2a + rybawiryna przez 12 tygodni, następnie placebo [^] + rybawiryna + peg-IFN α -2a + rybawiryna przez 36 tygodni	S12PR24/48: symeprewir + peg-IFN α -2a + rybawiryna przez 12 tygodni, następnie peg-IFN α -2a + rybawiryna przez 12 lub 36 tygodni, w zależności od oceny kryteriów RGT
Komparator	PboPR48: placebo [^] + peg-IFN α -2a + rybawiryna przez 48 tygodni	Pbo12PR48: placebo + peg-IFN α -2a + rybawiryna przez 12 tygodni, następnie peg-IFN α -2a + rybawiryna przez 36 tygodni
Całkowity okres obserwacji	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji (łącznie 72 tygodnie)	
Okres leczenia w grupie symeprewiru w zależności od odpowiedzi wirusologicznej (RGT)	<ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy 	<ul style="list-style-type: none"> stężenie RNA HCV < 25 IU/ml w 4. tyg. i niewykrywalne w 12. tyg. → kontynuowanie peg-IFN α-2a i RBV przez 24 tyg.; stężenie RNA HCV \geq 25 IU/ml w 4. tyg. lub wykrywalne w 12. tyg. → kontynuowanie peg-IFN α-2a i RBV przez 36 tyg.
Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia (w obu grupach)	<p><u>Przerwanie stosowania wszystkich leków:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> redukcja stężenia RNA HCV < 1 log w 4. tyg. lub < 2 log w 12. tyg., albo stężenie RNA HCV \geq 25 IU/ml w 24. lub 36. tyg. <p><u>Przerwanie stosowania symeprewiru lub placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 	
Inne kryteria przerwania leczenia	<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie przełomu wirusologicznego: zwiększenie RNA HCV o > 1 log vs <i>nadir</i> w trakcie leczenia, lub potwierdzone RNA HCV > 100 IU/ml u chorych z RNA HCV < 25 IU/ml lub niewykrywalnym w dowolnym momencie leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> stężenie RNA HCV > 1000 IU/ml w 4. tyg. nie sprecyzowano
Dawkowanie i sposób podawania leków	<p>SMV 150 mg/dzień (2 tabletki po 75 mg), doustnie</p> <p>placebo dopasowane do symeprewiru</p> <p>RBV 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od masy ciała), doustnie</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg/tydz., w iniekcji podskórnej</p>	<p>150 mg/dzień, doustnie</p> <p>bd.</p>
Dostosowanie dawki leków	<ul style="list-style-type: none"> RBV (kontrola niedokrwistości w trakcie leczenia): <u>redukcja dawki</u> do 600 mg/dzień: stężenie Hb < 10 g/dl lub zmniejszenie stężenia Hb o \geq 2 g/dl w okresie dowolnych 4 tyg. leczenia; <u>przerwanie leczenia</u>: stężenie Hb < 8,5 g/dl u pacjentów bez choroby serca, lub stężenie Hb < 12 g/dl pomimo 4-tyg. redukcji dawki; peg-IFN α-2a: dostosowanie dawki według zaleceń zawartych w ulotce leku 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano

Opis interwencji	ASPIRE [#]	PROMISE
Dodatkowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • zabronione: erytropoetyna (z wyjątkiem ośrodków we Francji) • dozwolone: G-CSF, przetoczenie krwi (w ocenie badacza) 	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano

[#] w badaniu wyróżniono 5 innych grup z nieodpowiednią dawką lub czasem stosowania symeprewiru, których nie uwzględniono w raporcie;

[^] ponieważ najdłuższy okres stosowania symeprewiru wynosił 48 tygodni, we wszystkich pozostałych grupach z krótszym czasem podawania tego leku, a także w grupie kontrolnej wprowadzono placebo w celu utrzymania podwójnego zaślepienia;

[§] u 12/260 (5%) chorych w grupie symeprewiru;

G-CSF czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*).

Autorzy badania *ASPIRE* określili możliwość modyfikacji dawki rybawiryny i całkowitego przerwania stosowania tego leku w celu kontroli niedokrwistości (u chorych istniała również możliwość przetoczenia krwi, w przypadkach uzasadnionych przez badacza, nie mogli oni natomiast stosować erytropoetyny), oraz dostosowania dawki peg-IFN α -2a zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce leku. Dodatkowo chorzy mogli otrzymywać G-CSF. W drugim badaniu nie przedstawiono tego typu informacji.

1.7.4. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej symeprewiru u chorych z HCV-1 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przedstawiono w obu opisywanych badaniach z randomizacją: *ASPIRE* i *PROMISE* i uwzględniano w niej chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków (symeprewiru lub placebo w *PROMISE*).

Obie próby miały na celu weryfikację hipotezy wyższości (*superiority*) terapii 3-lekowej z udziałem symeprewiru, peg-IFN α -2a i rybawiryny nad takim samym leczeniem stosowanym z placebo (zamiast symeprewiru), we wpływie na częstość występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) (definicje głównych punktów końcowych przedstawiono razem z wynikami).

W obu grupach leczenie trwało 48 tygodni (w tym 12 tygodni stosowania symeprewiru i 48 tygodni peg-IFN α -2a/rybawiryny), przy czym w badaniu *PROMISE* w grupie symeprewiru możliwe było zakończenie terapii dwulekowej w 24. tygodniu – w przypadku zaobserwowania określonej odpowiedzi wirusologicznej, zgodnie z kryteriami RGT (schemat zastosowano u 92,7% pacjentów). Ze względu na różnice w schematach terapii w grupach symeprewiru włączonych badań, wynikających z ocenianych populacji (pacjenci wyłącznie z nawrotem wiremii w *PROMISE*, oraz z brakiem, częściową odpowiedzią lub nawrotem wiremii w *PROMISE*), w niniejszym raporcie odstąpiono od metaanaliz danych z tych prób.

Autorzy obu prób przedstawili analizy w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk (w badaniu *PROMISE* dodatkowe dane na ten temat przedstawiono w doniesie-

niu konferencyjnym *Forns 2013*). W raporcie uwzględniano dane dotyczące charakterystyk istotnych dla skuteczności symeprewiru stosowanego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

1.7.4.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia (SVR12)

W badaniu *ASPIRE* głównym punktem końcowym była ocena trwałej odpowiedzi wirusologicznej, określonej jako niewykrywalne stężenie RNA HCV < 25 IU/ml na końcu leczenia i stężenie RNA HCV < 25 IU/ml po upływie 12 tygodni. Główną analizę przeprowadzono, gdy wszyscy chorzy ukończyli 60 tygodni obserwacji lub przedwcześnie zakończyli badanie. SVR12 oceniano również w próbie *PROMISE*. Wyniki oceny SVR12 przedstawiono dla populacji ogółem obu prób, a także w wyróżnionych podgrupach pacjentów z próby *PROMISE* (w drugim badaniu nie przeprowadzono takiej analizy). Dodatkowo wyróżniono dane dla podgrupy zgodnej ze wskazaniem ChPL – pacjentów z HCV-1, bez polimorfizmu NS3 Q80K (subpopulacja uwzględniona w porównaniu pośrednim symeprewiru z telaprewirem). Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 79. Liczba i odsetek chorych z SVR12; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Populacja ogółem					
<i>ASPIRE</i>	S12Pbo36PR48	44/66 (66,7%)	PboPR48	15/66 (22,7%)	RB = 2,93 (1,87; 4,79), NNT = 3 (2; 4)*
<i>PROMISE</i>	S12PR24/48	206/260 (79,2%)	Pbo12PR48	48/133 (36,1%)	RB = 2,93 (1,87; 4,79), NNT = 3 (2; 4)* 43,8 (34,6; 53,0) [‡] , p < 0,001
Chorzy z HCV-1, bez polimorfizmu NS3 Q80K (w grupie symeprewiru)[§]					
<i>ASPIRE</i>	S12Pbo36PR48	39/58 (67,2%)*	PboPR48	15/66 (22,7%)	RB = 2,96 (1,88; 4,84), NNT = 3 (2; 4)*
<i>PROMISE</i>	S12PR24/48	191/229 (76,4%)*	Pbo12PR48	48/133 (36,1%)	RB = 2,16 (1,69; 2,83), NNT = 3 (2; 4)*
Analiza w podgrupach badania <i>PROMISE</i>					
Podtyp HCV-1:	1a/inny [#]	78/111 (70,3%)	Pbo12PR48	15/54 (27,8%)	RB = 2,53 (1,68; 4,04), NNT = 3 (2; 4)*; 49,2 (34,8; 63,7) [^] , p < 0,001
	1b	128/149 (85,9%)		34/79 (43,0%)	RB = 2,00 (1,57; 2,64), NNT = 3 (2; 4)*; 44,9 (31,6; 58,2) [^] , p < 0,001
Polimorfizm Q80K (chorzy z HCV-1a):	obecny	14/30 (46,7%)	Pbo12PR48	6/20 (30,0%)	RB = 1,56 (0,76; 3,46), NS*; 18,6 (-7,5; 44,7) [^]
	brak	62/79 (78,5%)		9/34 (26,5%)	RB = 2,96 (1,79; 5,43), NNT = 2 (2; 4)*; 60,1 (43,9; 76,3) [^] , p < 0,001

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Genotyp IL28B	TT	20/31 (64,5%)		3/16 (18,8%)	RB = 3,44 (1,41; 10,03), NNT = 3 (2; 7)*; 40,0 (27,4; 52,7)^, p < 0,001
	CT	S12PR24/48 131/167 (78,4%)	Pbo12PR48	28/83 (33,7%)	RB = 2,33 (1,74; 3,23), NNT = 3 (2; 4)*; 49,1 (38,9; 59,4)^, p < 0,001
	CC	55/62 (88,7%)		18/34 (52,9%)	RB = 1,68 (1,26; 2,44), NNT = 3 (2; 6)*; 31,0 (18,9; 43,1)^, p < 0,001
Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR:	0-2.	137/167 (82,0%)		40/98 (40,8%)	RB = 2,01 (1,60; 2,62)*, NNT = 3 (2; 4)*; 49,9 (39,6; 60,3)^, p < 0,001
	3-4.	61/83 (73,5%)		8/34 (23,5%)	RB = 3,12 (1,80; 5,98), NNT = 3 (2; 4)*; 51,4 (41,5; 61,3)^, p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ podgrupa wyróżniona na potrzeby porównania pośredniego symeprewiru z telaprewirem;

inny podtyp HCV-1 odnotowano u 1 chorego w grupie symeprewiru i u żadnego w grupie kontrolnej;

‡ bezwzględne zwiększenie korzyści (ABI) (95% CI) [p.p.], z dopasowaniem czynników stratyfikacji;

^ bezwzględne zwiększenie korzyści (ABI) (95% CI) [p.p.]; w obliczeniach zastosowano model regresji logistycznej;

NS nieistotnie statystycznie.

SVR12 – populacja ogółem

W badaniu *ASPIRE* odsetek chorych z SVR12 wyniósł 66,7% w grupie symeprewiru i 22,7% w grupie kontrolnej, różnica między grupami była istotna, RB = 2,93 (95% CI: 1,87; 4,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 4). Z kolei w próbie *PROMISE* częstość występowania SVR12 wynosiła 79,2% i 36,1%, odpowiednio w grupie symeprewiru i kontrolnej, RB = 2,20 (95% CI: 1,76; 2,81), NNT = 3 (95% CI: 2; 4) (podobnie wnioskowanie przedstawili autorzy badania, p < 0,001).

SVR12 – chorzy z HCV-1, bez polimorfizmu NS3 Q80K

Uwzględnienie po stronie symeprewiru wyłącznie pacjentów z HCV-1 (1a lub 1b), bez polimorfizmu NS3 Q80K, nie zmieniło wniosku o wyższości terapii z udziałem tego leku w porównaniu z terapią standardową, wynikającego z porównania częstości występowania SVR12 między grupami w populacji ogółem obu badań, RB = 2,96 (95% CI: 1,88; 4,84), NNT = 3 (95% CI: 2; 4) w *ASPIRE* i RB = 2,16 (95% CI: 1,69; 2,83), NNT = 3 (95% CI: 2; 4) w *PROMISE*.

SVR12 – analiza w podgrupach

W większości wyróżnionych podgrup chorych odnotowano istotnie większą skuteczność terapii opartej na symeprewirze wobec terapii standardowej, z wyjątkiem pacjentów z polimorfizmem NS3 Q80K. Największe różnice pomiędzy grupami dotyczyły chorych gorzej rokujących – z genotypem TT IL28B, RB = 3,44 (95% CI: 1,41; 10,03), NNT = 3 (95% CI: 2; 7) i pacjentów z włóknieniem wątroby 3-4. stop-

nia w skali METAVIR, RB = 3,12 (95% CI: 1,80; 5,98), NNT = 3 (95% CI: 2; 4). Wszystkie obliczenia były potwierdzone analizami autorów badania *PROMISE* ($p < 0,001$ dla porównań w poszczególnych podgrupach).

1.7.4.1.1. SVR12 w zależności długości okresu leczenia w grupie symeprewiru (RGT) w badaniu *PROMISE*

W badaniu *PROMISE* w grupie symeprewiru okres leczenia był zależny od odpowiedzi wirusologicznej na podstawie zmian stężenia RNA HCV (RGT) i mógł wynosić 24 tygodnie w momencie spełnienia kryteriów RGT lub 48 tygodni w przeciwnym przypadku (peg-IFN α -2a i rybawiryną; okres podawania inhibitora proteazy był stały – 12 tygodni). W tabeli poniżej przedstawiono dodatkową analizę SVR12 w zależności od długości terapii w grupie symeprewiru.

Tabela 80. Częstość występowania SVR12 w zależności od długości okresu leczenia w grupie symeprewiru w badaniu *PROMISE*; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Całkowity okres leczenia	Interwencja	n/N (%)	Komparator	n/N (%)	RB (95% CI)*
24 tygodnie (chorzy spełniający kryteria RGT) [§]	S12PR24	200/241 (83,0%)	Pbo12PR48	48/133 (36,1%)	2,30 (1,85; 2,94), NNT = 3 (2; 3)
48 tygodnie (chorzy niespełniający kryteriów RGT) [#]	S12PR48	6/15 (40,0%)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] stężenie RNA HCV < 25 IU/ml w 4. tygodniu i niewykrywalne w 12. tygodniu;

[#] stężenie RNA HCV \geq 25 IU/ml w 4. tygodniu i wykrywalnego w 12. tygodniu;

NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 było istotnie większe w przypadku krótszego okresu stosowania peg-IFN α -2a i rybawiryny w terapii 3-lekowej z symeprewirem (24 tygodnie) w porównaniu ze standardową terapią 48-tygodniową, RB = 2,30 (95% CI: 1,85; 2,94), NNT = 3 (95% CI: 2; 3). W porównaniu schematów S12PR48 vs PboPR48 różnica częstości występowania SVR12 nie była znamienne, odpowiednio 40% vs 36%. Zatem wydłużenie okresu stosowania dwulekowej terapii w przypadku dodatkowego podawania symeprewiru powyżej okresu przewidzianego w ChPL, zwłaszcza u chorych niespełniających kryteriów RGT, nie zwiększa skuteczności leczenia, a uzyskane efekty są podobne w porównaniu do terapii standardowej.

1.7.4.2. Trwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po zaplanowanym zakończeniu leczenia (SVR24)

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej występującej na końcu leczenia i utrzymującej się 24 tygodnie po jego zakończeniu leczenia (SVR24). Tak zdefiniowana odpowiedź na leczenie była głównym punktem końcowym próby *PROMISE*.

Tabela 81. Liczba i odsetek chorych z SVR24; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Populacja ogółem					
<i>ASPIRE</i>	S12Pbo36PR48	44/66 (66,7%)	PboPR48	15/66 (22,7%)	2,93 (1,87; 4,79), NNT = 3 (2; 4)*; p < 0,001
<i>PROMISE</i>	S12PR24/48	199/254 (78,3%)	Pbo12PR48	20/64 (31,3%)	2,51 (1,79; 3,71), NNT = 3 (2; 3)*; 47,1 (34,8; 59,5)[#], p < 0,001
Analiza w podgrupach badania <i>ASPIRE</i>					
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie	brak:	9/17 (52,9%)		3/16 (18,8%)	2,82 (1,04; 8,60), NNT = 3 (2; 116)*
	częściowa:	S12Pbo36PR48 15/23 (65,2%)	PboPR48	2/23 (8,7%)	7,50 (2,30; 27,65), NNT = 2 (2; 4)*
	nawrót wiremii:	20/36 (76,9%)		10/27 (37,0%)	2,08 (1,27; 3,68), NNT = 3 (2; 8)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] bezwzględne zwiększenie korzyści (ABI) (95% CI) [p.p.].

Populacja ogółem

W badaniu *ASPIRE* symeprewir stosowany w schemacie S12Pbo36PR48 w porównaniu ze schematem kontrolnym prawie 3-krotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania SVR24, RB = 2,93 (95% CI: 1,87; 4,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 4) i był to wynik istotny statystycznie, p < 0,001; dodatkowo warto zaznaczyć, że częstość występowania tej odpowiedzi była taka sama jak SVR12. Terapia z udziałem tego leku również w schemacie RGT (S12PR24/48) wiązała się ze znamienne większą częstością występowania opisywanego punktu końcowego, niż standardowa terapia 2-lekowa, RB = 2,51 (95% CI: 1,79; 3,71), NNT = 3 (95% CI: 2; 3); podobne wnioskowanie przedstawili autorzy badania, p < 0,001 (*PROMISE*).

Analiza w podgrupach chorych

Niezależnie od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie odsetek chorych z SVR24 istotnie różnił się pomiędzy grupami, na korzyść symeprewiru; efekt stosowania tego leku był największy w przypadku chorych z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię. Wiadomo również, że różnica między grupami występowała niezależnie od wyjściowego polimorfizmu NS3 Q80K u chorych z HCV-1a (*ASPIRE*).

1.7.4.3. Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)

W obu próbach szybką odpowiedź wirusologiczną (RVR) zdefiniowano jako stężenie RNA HCV niewykrywalne w 4. tygodniu leczenia. Poniższa tabela zawiera dane dotyczące oceny tego punktu końcowego.

Tabela 82. Liczba i odsetek chorych z RVR; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	N	n/N (%)	N	n/N (%)	
Populacja ogółem					
<i>ASPIRE</i>	S12Pbo36PR48	41/66 (62,1%)	PboPR48	1/66 (1,5%)	41,00 (7,60; 233,31), NNT = 2 (2; 3)
<i>PROMISE</i>	S12PR24/48	200/259 (77,2%)	Pbo12PR48	4/129 (3,1%)	24,90 (10,00; 63,82), NNT = 2 (2; 2); p < 0,001[#]
Analiza w podgrupach badania ASPIRE					
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie	brak:	6/17 (35,3%)		0/16 (0%)	12,26 (1,41; 121,59), NNT = 3 (2; 10)
	częściowa:	15/23 (65,2%)	PboPR48	0/23 (0%)	31,00 (3,68; 298,99), NNT = 2 (2; 3)
	nawrót wiremii:	20/26 (76,9%)		1/27 (3,7%)	20,77 (4,13; 118,04), NNT = 2 (2; 2)
Analiza w podgrupach badania PROMISE[#]					
Podtyp HCV-1a		75/110 (68,2%)		2/51 (3,9%)	17,39 (5,12; 63,31), NNT = 2 (2; 2)
Genotyp IL28B TT		28/31 (90,3%)		0/15 (0%)	28,05 (3,65; 268,28), NNT = 2 (2; 2)
Polimorfizm Q80K (chorzy z HCV-1a)	S12Pbo36PR48	13/29 (44,8%)	Pbo12PR48	1/17 (5,9%)	7,62 (1,55; 44,10), NNT = 3 (2; 8)
Włóknienie wątroby 4. stopnia w skali METAVIR		30/39 (76,9%)		0/19 (0%)	30,11 (3,74; 288,68), NNT = 2 (2; 2)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] dane przedstawiono w doniesieniu *Forms 2013*.

Populacja ogółem

W badaniu *ASPIRE* odsetek chorych z RVR wynosił 62,1% i 1,5% odpowiednio w grupach symeprewiru i kontrolnej, różnica między grupami była istotna, RB = 41,00 (95% CI: 7,60; 233,31), NNT = 2 (95% CI: 2; 3). W badaniu *PROMISE* w przypadku schematu S12PR24/48 częstość występowania RVR wyniosła 77,2% i również była znamienne większa w grupie kontrolnej Pbo12PR48, RB = 24,90 (95% CI: 10,00; 63,82), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), p < 0,001.

Analiza w podgrupach chorych

We wszystkich podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (brak, częściowa lub nawrót wiremii) w badaniu *ASPIRE*, oraz w podgrupach próby *PROMISE*, odnotowano istotny efekt dodania symeprewiru do terapii standardowej w porównaniu z samą terapią standardową.

Autorzy próby *PROMISE* dodatkowo zaznaczyli, że szybka odpowiedź wirusologiczna była czynnikiem predykcyjnym częstości występowania SVR12 zarówno w populacji ogółem, jak w obrębie wyróżnionych podgrup chorych (doniesienie *Forns 2013*).

1.7.4.4. Przełom wirusologiczny

W badaniu *PROMISE* przełom wirusologiczny stwierdzono w przypadku zwiększenia stężenia RNA HCV o > 1 log w porównaniu do nadiru w trakcie leczenia, lub stężenia > 100 IU/ml występującego po wcześniejszym uzyskaniu stężenia RNA HCV < 25 IU/ml. W próbie *ASPIRE* nie podano tego typu informacji. Dane dotyczące oceny odsetka chorych z przełomem wirusologicznym zawiera tabela poniżej.

Tabela 83. Liczba i odsetek chorych z przełomem wirusologicznym; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Populacja ogółem					
<i>ASPIRE</i>	S12Pbo36PR48	6/66 (9,1%)	PboPR48	1/66 (1,5%)	6,00 (0,99; 37,47), NS
<i>PROMISE</i>	S12PR24/48	6/260 (2,3%)	Pbo12PR48	0/133 (0%)	6,66 (0,67; 67,67), NS
Analiza w podgrupach badania <i>ASPIRE</i>					
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie	brak:	2/17 (11,8%)		0/16 (0%)	4,71 (0,47; 51,15), NS
	częściowa:	S12Pbo36PR48 4/23 (17,4%)	PboPR48	1/23 (4,3%)	4,00 (0,66; 25,69), NS
	nawrót wiremii:	0/26 (0%)		0/27 (0%)	NS
Analiza w podgrupach badania <i>PROMISE</i>					
Podtyp HCV-1	1a/inny [#] :	S12PR24/48 3*/111 (2,7%)	Pbo12PR48	0/54 (0%)	3,42 (0,33; 36,41), NS
	1b:	3*/128 (2,0%)		0/79 (0%)	4,33 (0,41; 46,11), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] inny podtyp HCV-1 odnotowano u 1 chorego w grupie symeprewiru i u żadnego w grupie kontrolnej;

NS nieistotne statystycznie.

Populacja ogółem

W próbie *ASPIRE* częstość występowania przełomu wirusologicznego była niewielka i nie różniła się znamiennej pomiędzy grupami symeprewiru i placebo, odpowiednio 9,1% i 1,5%. W badaniu *PROMISE* przełom wirusologiczny odnotowano u 2,3% pacjentów w grupie S12PR24/48 w porównaniu do braku takich przypadków w grupie kontrolnej; różnica między grupami nie była znamienna.

W obu badaniach większość przypadków przełomu wirusologicznego w grupach symeprewiru wystąpiła w pierwszych 12 tygodniach leczenia (w okresie stosowania inhibitora proteazy). Autorzy próby *ASPIRE* na tej podstawie wnioskowali, że dłuższe stosowanie tego leku nie zmniejsza ryzyka wystąpienia przełomu wirusologicznego.

Analiza w podgrupach chorych

W badaniach *ASPIRE* i *PROMISE* również w analizach wykonanych w wyróżnionych podgrupach nie odnotowano różnic między ocenianymi schematami leczenia w odsetku chorych z przełomem wirusologicznym.

1.7.4.5. Wystąpienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia

W badaniach *ASPIRE* i *PROMISE* wprowadzono wirusologiczne kryteria przerwania leczenia (przy braku jego skuteczności), na podstawie oceny zmian stężenia RNA HCV w określonych punktach czasowych (w próbie *PROMISE* stosowano dodatkowo kryterium wczesnego przerwania podawania symeprewiru lub placebo, przy kontynuacji pozostałych leków). Dane dotyczące pacjentów, którzy spełniali te kryteria przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 84. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wirusologiczne kryteria przerwania leczenia; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Całkowite przerwanie leczenia[^]					
<i>ASPIRE</i>	S12Pbo36PR48	5*/66 (6,9%* [#])	PboPR48	34/66 (51,5%)	0,15 (0,06; 0,33), NNT = 3 (2; 4)*
<i>PROMISE</i>	S12PR24/48	5/260 (1,9%)	Pbo12PR48	15/133 (11,4%)	0,17 (0,07; 0,44), NNT = 11 (7; 23)*
Przerwanie stosowania symeprewiru lub placebo[§]					
<i>PROMISE</i>	S12PR24/48	5/260 (1,9%)	Pbo12PR48	93/133 (69,9%)	0,03 (0,01; 0,06), NNT = 2 (2; 2)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wystąpienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia: w 4., 12., 24. lub 36. tygodniu w badaniu *ASPIRE*; w 12., 24. lub 36. tygodniu w badaniu *PROMISE*;

[§] wystąpienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia w 4. tygodniu leczenia.

W badaniu *ASPIRE* wirusologiczne kryteria przerwania leczenia wystąpiły u 6,9% chorych w grupie symeprewiru i u około połowy (51,5%) pacjentów w grupie kontrolnej, różnica ta była istotna statystycznie, RR = 0,15 (95% CI: 0,06; 0,33), NNT = 3 (95% CI: 2; 4). Zbliżony efekt względny odnotowano w próbie *PROMISE*, gdzie powyższe odsetki wynosiły 1,9% i 11,4% odpowiednio w grupie S12PR24/48 i kontrolnej, RR = 0,17 (95% CI: 0,07; 0,44), NNT = 11 (95% CI: 7; 23). Dodatkowo w próbie tej odnotowano istotną różnicę między grupami w odsetku chorych, u których przerwano podawanie symeprewiru lub placebo w 4. tygodniu leczenia, RR = 0,03 (95% CI: 0,01; 0,06), NNT = 2 (95% CI: 2; 2).

1.7.4.6. Nawrót wirerii

Częstość występowania nawrotów wirerii oceniano w obu badaniach, ale tylko w próbie *PROMISE* podano definicję tego punktu końcowego (wykrywalne RNA HCV w trakcie okresu obserwacji lub w momencie oceny SVR u chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV na końcu leczenia); w próbie *ASPIRE* ocenę również wykonano w obrębie chorych z niewykrywalnym RNA HCV na końcu leczenia. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 85. Liczba i odsetek chorych z nawrotem wirerii; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Populacja ogółem					
<i>ASPIRE</i> [^]	S12Pbo36PR48	6/51 (11,8%)	PboPR48	12/27 (44,4%)	0,26 (0,11; 0,61), NNT = 4 (2; 9)
<i>PROMISE</i> [^]	S12PR24/48	46/249 (18,5%)	Pbo12PR48	45/93 (48,4%)	0,38 (0,27; 0,54), NNT = 4 (3; 6)
Analiza w podgrupach badania <i>ASPIRE</i>[^]					
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie	brak:	2/11 (11,8%)		1/4 (25,0%)	0,73 (0,13; 5,07), NS
	częściowa:	1/17 (5,9%)	PboPR48	2/4 (50,0%)	0,12 (0,02; 0,79), NNT = 3 (2; 26)
	nawrót wirerii:	3/23 (13,0%)		9/19 (47,4%)	0,28 (0,09; 0,79), NNT = 3 (2; 15)
Analiza w podgrupach badania <i>PROMISE</i>[^]					
Podtyp HCV-1	1a/inny [#] :	29/105 (27,6%)		bd.	-
	1b:	17/144 (11,8%)	Pbo12PR48	bd.	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane dotyczą chorych z RNA HCV niewykrywalnym na końcu okresu leczenia;

[#] inny podtyp HCV-1 odnotowano u 1 chorego w grupie symeprewiru i u żadnego w grupie kontrolnej;

NS nieistotne statystycznie.

Populacja ogółem

Nawrót wirerii raportowano istotnie rzadziej w grupie S12Pbo36PR48 w porównaniu z grupą PboPR48, RR = 0,26 (95% CI: 0,11; 0,61), NNT = 4 (95% CI: 2; 9) (*ASPIRE*). Również w porównaniu symeprewiru w schemacie RGT (S12PR24/48) ze schematem kontrolnym ryzyko wystąpienia nawrotu wirerii było istotnie niższe w grupie symeprewiru, RR = 0,38 (95% CI: 0,27; 0,54), NNT = 4 (95% CI: 3; 6).

Analiza w podgrupach chorych

W próbie *ASPIRE* symeprewir w porównaniu z placebo skutkował istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nawrotu wirerii u pacjentów z częściową odpowiedzią lub nawrotem wirerii po wcześniejszym leczeniu. U chorych z brakiem odpowiedzi różnica między grupami nie była znamienne.

1.7.4.7. Oporność na leczenie symeprewirem

W badaniu *PROMISE* oporność na symeprewir analizowano w wyniku sekwencjonowania regionu NS3 proteazy wirusa HCV u chorych z niepowodzeniem leczenia (ang. *treatment failure*), tj. pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 (N = 52), lub u których wystąpił nawrót wirerii (N = 5) (z dostępnymi wynikami sekwencjonowania). U większości tych pacjentów (90,4%) w momencie niepowodzenia terapii potwierdzono obecność substytucji aminokwasów w NS w pozycjach 43, 80, 122, 155, 156 i 168. W obrębie chorych zakażonych podtypem 1a wirusa HCV stwierdzano najczęściej substytucję R155K, wyłącznie lub w skojarzeniu z inną zmianą aminokwasów w pozycji 80 lub 168, a w przypadku pacjentów z HCV-1b była to głównie substytucja D168V lub inna w pozycji 168.

Autorzy drugiego badania, *ASPIRE*, przedstawili podobną ocenę, ale dotyczyła ona wszystkich grup symeprewiru łącznie i nie wyróżniono danych osobno dla grupy uwzględnionej w raporcie.

1.7.4.8. Jakość życia

Jakość życia chorych w trakcie terapii oceniano w obu próbach, ale tylko w badaniu *PROMISE* przedstawiono dane dotyczące schematu terapii trzylekowej z udziałem symeprewiru stosowanego zgodnie z zaleceniami *ChPL Olysio 2014* (szczegółowe dane liczbowe zaprezentowano na wykresie i nie było możliwe ich odczytanie).

Autorzy próby *PROMISE* wnioskowali o istotnie mniejszym nasileniu zmęczenia (kwestionariusz FSS), a także mniejszym ograniczeniu produktywności w pracy i codziennej aktywności (kwestionariusz WPAI) z powodu zakażenia HCV u pacjentów otrzymujących symeprewir w grupie S12PR24/48 w porównaniu do chorych z grupy PboPR48 w trakcie całego okresu badania, $p < 0,001$; nie odnoto-

wano takiego trendu w przypadku oceny liczby dni absencji w pracy (kwestionariusz WPAI), $p = 0,701$.

Zaznaczono przy tym, że w czasie pierwszych 4 tygodni leczenia w obu grupach obserwowano zwiększenie nasilenia zmęczenia i wpływu choroby na aktywność pacjentów. Jednak w grupie S12PR24/48 stan ten uległ poprawie po 24. tygodniu (większość chorych mogła zakończyć terapię na 24. tygodniu ze względu na spełnienie kryteriów RTG), podczas gdy w grupie kontrolnej terapię kontynuowano do 48. tygodnia, co wpłynęło na gorszą ocenę jakości życia w dłuższym okresie (na podstawie analizowanych punktów końcowych).

W przypadku próby *ASPIRE* wiadomo, że niezależnie od ocenianej dawki i długości stosowania symeprewiru średni wynik kwestionariusza FSS był porównywalny z grupą kontrolną w trakcie całego okresu obserwacji (72 tygodnie). Świadczy to o zbliżonym nasileniu zmęczenia u chorych otrzymujących ten lek z terapią standardową i u pacjentów otrzymujących wyłącznie terapię standardową (ponadto w 2 grupach symeprewir podawano 24 tygodnie, a w 2 aż 48 tygodni, co mogło mieć istotny wpływ na wyniki).

1.7.5. Bezpieczeństwo

W obu badaniach (*ASPIRE*, *PROMISE*) ocenę bezpieczeństwa terapii symeprewiru podawanego z peg-IFN α -2a i rybawiryną wykonano w obrębie chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisanym leków (w *ASPIRE* sprecyzowano, że chodziło o symeprewir lub placebo).

Autorzy badania *PROMISE* przeprowadzili ocenę z podziałem na pierwsze 12 tygodni leczenia (okres stosowania terapii 3-lekowej) oraz dla całego okresu terapii (48 tygodni, lub 24 tygodnie w przypadku 92,7% pacjentów w grupie symeprewiru spełniających kryteria RGT, którzy wcześniej zakończyli stosowanie peg-IFN α -2a i rybawiryny). Ponieważ profil bezpieczeństwa ocenianych schematów leczenia w przypadku obu okresów był zbliżony, w niniejszym raporcie za nadrzędny uznano pełny okres leczenia (do 48 tygodni). Ponadto, ze względu na różnice w terapii prowadzonej w grupie symeprewiru między badaniami (48 tygodni w *ASPIRE* lub 24/48 tygodni w *PROMISE*, w zależności od oceny kryteriów RGT), odstąpiono od przeprowadzenia metaanaliz danych.

W obu badaniach terapia z udziałem symeprewiru była dobrze tolerowana i charakteryzowała się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do standardowej terapii 2-lekowej, większość działań niepożądanych miała nasilenie 1. lub 2. stopnia (i była dobrze kontrolowana w *PROMISE*). Autorzy próby *PROMISE* podali dodatkowo, że u chorych otrzymujących inhibitor proteazy nie zaobserwowano żadnych

nowych działań niepożądanych, poza typowymi AEs obserwowanymi podczas stosowania peg-IFN α -2a i rybawiryny.

1.7.5.1. Zgony

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące częstości występowania zgonów w badaniach *ASPIRE* i *PROMISE*.

Tabela 86. Liczba i odsetek zgonów; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Badanie	Okres leczenia	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>ASPIRE</i>	48 tyg.	S12Pbo36PR48	1 [§] /66 (1,5%*)	PboPR48	0/66 (0%)	3,00 (0,25; 36,24), NS*
<i>PROMISE</i>	48 tyg.	S12PR24/48	1 [^] /260 (0,4%*)	Pbo12PR48	1 ^{^^} /133 (0,8%*)	0,51 (0,05; 4,88), NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] zgon z powodu bakteryjnego zapalenia opon mózgowych i uszkodzenia mózgu (które odnotowano 20 tygodni po zakończeniu podawania symeprewiru, przypadek uznano za niezwiązany ze stosowaniem tego leku);

[^] zgon odnotowany w 5. dniu u chorego z wyjściową marskością wątroby, który zrezygnował z leczenia z powodu SAE, niezwiązanego ze stosowaniem symeprewiru (pancytopenia, bradykardia, gorączka, zapalenie płuc, wstrząs septyczny, stan zmieszania, duszności, kwasica oddechowa);

^{^^} zgon z powodu SAE niezwiązanego z leczeniem (pierwotny rak wątroby, z przerzutami w płucach).

NS nieistotne statystycznie.

W obu próbach odsetek zgonów był niewielki i nie różnił się znamiennej pomiędzy ocenianymi grupami, nie przekraczał 1,5% (w grupie kontrolnej badania *ASPIRE* nie odnotowano żadnego zgonu).

1.7.5.2. Poważne działania niepożądane

Poważne (*serious*) działania niepożądane (SAEs) wystąpiły u chorych w obu badaniach. Dane dotyczące częstości ich występowania zawiera tabela poniżej.

Tabela 87. Liczba i odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Badanie	Okres leczenia	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>ASPIRE</i>	48 tyg.	S12Pbo36PR48	7*/66 (10,6%)	PboPR48	4*/66 (6,1%)	1,75 (0,57; 5,40), NS*
<i>PROMISE</i>	12 tyg.	S12PR24/48	3*/260 (1,2%)	Pbo12PR48	3*/133 (2,3%)	0,51 (0,12; 2,20), NS*
	48 tyg.		14*/260 (5,4%)		10*/133 (7,5%)	0,72 (0,33; 1,55), NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

W próbie *ASPIRE* poważne działania niepożądane odnotowano u 10,6% i 6,1% pacjentów, odpowiednio w grupie symeprewiru i grupie kontrolnej. W badaniu *PROMISE* SAEs raportowano u podobnego

odsetka chorych, odpowiednio 5,4% i 7,5%. W obu badaniach różnice między grupami nie była istotne statystycznie.

1.7.5.3. Działania niepożądane ogółem

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące liczby i odsetka chorych z działaniami niepożądanymi (AEs) ogółem oraz AEs o nasileniu 3. lub 4. stopnia.

Tabela 88. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi, ogółem i 3-4. stopnia; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Badanie	Okres leczenia	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
AEs ogółem						
PROMISE	12 tyg.	S12PR24/48	248*/260 (95,4%)	Pbo12PR48	123*/133 (92,5%)	1,03 (0,98; 1,10), NS*
	48 tyg.		253*/260 (97,3%)		125*/133 (94,0%)	1,04 (0,99; 1,10), NS*
AEs 3-4. stopnia						
ASPIRE	48 tyg.	S12Pbo36PR48	24*/66 (36,4%)	PboPR48	17*/66 (25,8%)	1,41 (0,85; 2,38), NS*
PROMISE	12 tyg.	S12PR24/48	52/260 (20%)*	Pbo12PR48	28/133 (21%)*	0,95 (0,64; 1,44), NS*
	48 tyg.		72/260 (27,7%)*		40/133 (30,1%)*	0,92 (0,67; 1,28), NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu PROMISE ogółem działania niepożądane wystąpiły u 97,3% i 94,0% chorych odpowiednio w grupach symeprewiru i kontrolnej, a AEs 3-4. stopnia odpowiednio u 27,7% i 30,1% pacjentów. W próbie ASPIRE podano jedynie dane dotyczące AEs 3-4. stopnia, które zaobserwowano u 36,4% pacjentów otrzymujących symeprewir i u 25,8% chorych otrzymujących placebo (oba z peg-IFN α -2a i rybawiryną). W żadnym z porównań różnice między schematami leczenia nie były znamienne.

1.7.5.4. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych

Autorzy opisywanych badań przedstawili szczegółowe dane dotyczące AEs prowadzących do całkowitego przerwania leczenia, ≥ 1 leku ze stosowanych leków lub wyłącznie symeprewiru/placebo, albo peg-IFN α -2a i rybawiryny (w tym samym momencie). Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 89. Liczba i odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu AEs; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Badanie	Okres leczenia	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Całkowite przerwanie leczenia						
<i>ASPIRE</i>	48 tyg.	S12Pbo36PR48	3*/66 (4,5%)	PboPR48	3*/66 (4,5%)	1,00 (0,24; 4,21), NS*
<i>PROMISE</i>	12 tyg.	S12PR24/48	1*/260 (0,4%)	Pbo12PR48	0/133 (0%)	1,54 (0,13; 18,66), NS*
	48 tyg.		1*/260 (0,4%)		0/133 (0%)	1,54 (0,13; 18,66), NS*
Przerwanie stosowania ≥ 1 leku						
<i>ASPIRE</i>	48 tyg.	S12Pbo36PR48	5 /66 (7,6%)	PboPR48	3/66 (4,5%) [§]	1,67 (0,46; 6,13), NS*
<i>PROMISE</i>	12 tyg.	S12PR24/48	3*/260 (1,2%)	Pbo12PR48	2*/133 (1,5%)	0,77 (0,16; 3,81), NS*
	48 tyg.		6*/260 (2,3%)		7*/133 (5,3%)	0,44 (0,16; 1,22), NS*
Przerwanie stosowania symeprewiru lub placebo						
<i>ASPIRE</i>	48 tyg.	S12Pbo36PR48	4*/66 (6,1%)	PboPR48	3*/66 (4,5%)	1,33 (0,35; 5,17), NS*
<i>PROMISE</i>	12 tyg.	S12PR24/48	0/260 (0%)	Pbo12PR48	0/260 (0%)	NS
	48 tyg.		0/260 (0%)		0/133 (0%)	NS
Przerwanie stosowania peg-IFN α-2a i rybawiryny[#]						
<i>PROMISE</i>	12 tyg.	S12PR24/48	2*/260 (0,8%)	Pbo12PR48	2*/133 (1,5%)	0,51 (0,09; 2,88), NS*
	48 tyg.		5*/260 (1,9%)		6*/133 (5,3%)	0,43 (0,14; 1,30), NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] w suplemencie publikacji badania podano, że stosowanie ≥ 1 leku z powodu działań niepożądanych przerwano u 3,0% (n = 2) chorych; za prawidłowe uznano dane przedstawione w publikacji źródłowej;

[#] dodatkowo u 1 chorego przerwano podawanie wyłącznie rybawiryny;

NS nieistotne statystycznie.

W obu badaniach nie odnotowano istotnych różnic między grupami w częstości występowania AEs prowadzących do przerwania leczenia – w *ASPIRE* działania niepożądane prowadziły do całkowitego przerwania leczenia u 3 (4,5%) chorych w obu grupach, a w badaniu *PROMISE* tylko u 1 (0,4%) pacjenta w grupie symeprewiru (przypadek dotyczył przerwania stosowania peg-IFN α-2a i rybawiryny po zakończeniu podawania symeprewiru, a łącznie w całym okresie terapii [48 tygodni] terapię standardową przerwało 1,9% pacjentów w grupie symeprewiru i u 5,3% w grupie kontrolnej).

Autorzy próby *PROMISE* podkreślili, że nie odnotowano AEs prowadzących do zakończenia podawania wyłącznie symeprewiru lub placebo, podczas gdy w badaniu *ASPIRE* stosowanie tych interwencji z powodu AEs przerwało odpowiednio 6,1% i 4,5% pacjentów (różnica między grupami nie była znamienna).

1.7.5.5. Poszczególne działania niepożądane

Autorzy badań *ASPIRE* i *PROMISE* przedstawili dane na temat działań niepożądanych, które wystąpiły u > 25% chorych otrzymujących symeprewir (w próbie *PROMISE* sprecyzowano, że w trakcie pierwszych 12 tygodni i w całym okresie leczenia – 48 tygodni); w obu próbach w ten sposób zdefiniowano najczęstsze AEs. Dane dotyczące tych działań niepożądanych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 90. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Badanie	Okres leczenia	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Zmęczenie						
<i>ASPIRE</i>	48 tyg.	S12Pbo36PR48	26*/66 (39,4%)	PboPR48	29*/66 (43,9%)	0,90 (0,60; 1,34), NS*
<i>PROMISE</i>	12 tyg.	S12PR24/48	83*/260 (31,9%)	Pbo12PR48	56*/133 (42,1%)	0,76 (0,58; 0,99), NNT = 10 (5; 568)*
	48 tyg.		84*/260 (32,3%)		58*/133 (43,6%)	
Ból głowy						
<i>ASPIRE</i>	48 tyg.	S12Pbo36PR48	29*/66 (43,9%)	PboPR48	24*/66 (36,4%)	1,21 (0,80; 1,85), NS*
<i>PROMISE</i>	12 tyg.	S12PR24/48	83*/260 (31,9%)	Pbo12PR48	48*/133 (36,1%)	0,88 (0,67; 1,19), NS*
	48 tyg.		86*/260 (33,1%)		48*/133 (36,1%)	
Objawy grypopodobne						
<i>ASPIRE</i>	48 tyg.	S12Pbo36PR48	16*/66 (24,2%)	PboPR48	13*/66 (19,7%)	1,23 (0,65; 2,34), NS*
<i>PROMISE</i>	12 tyg.	S12PR24/48	77*/260 (29,6%)	Pbo12PR48	27*/133 (20,3%)	1,46 (1,00; 2,16), NNH = 11 (6; 1121)*
	48 tyg.		78*/260 (30,0%)		27*/133 (20,3%)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

W obu próbach do najczęstszych AEs należało zmęczenie, ból głowy i objawy grypopodobne. Istotnie statystycznie różnice między grupami odnotowano jedynie w badaniu *PROMISE* w ocenie częstości występowania zmęczenia, które odnotowano znacznie rzadziej w trakcie terapii z udziałem symeprewiru, RR = 0,74 (95% CI: 0,57; 0,97), NNT = 9 (95% CI: 5; 82), oraz dla objawów grypopodobnych występujących częściej u chorych otrzymujących symeprewir, RR = 1,48 (95% CI: 1,02; 2,18), NNH = 11 (95% CI: 6; 217).

1.7.5.6. Istotne klinicznie działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych istotnych klinicznie (ang. *adverse events of clinical interest*) w próbach *ASPIRE* i *PROMISE*. Dodatkowo autorzy próby *PROMISE* wyróżnili dane dla powyższych AEs o nasileniu 3. stopnia (w badaniu *ASPIRE* nie wyróżniono takich danych dla grupy uwzględnionej w raporcie).

Tabela 91. Liczba i odsetek chorych z istotnymi klinicznie AEs; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Badanie	Okres leczenia	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
AEs ogółem						
Wysypka						
<i>ASPIRE</i> [§]	48 tyg.	S12Pbo36PR48	17*/66 (25,8%)	PboPR48	12*/66 (18,2%)	1,42 (0,75; 2,72), NS*
<i>PROMISE</i>	12 tyg.	S12PR24/48	48*/260 (18,5%)	Pbo12PR48	19*/133 (14,3%)	1,29 (0,80; 2,11)*, NS
	48 tyg.		60*/260 (23,1%)		30*/133 (22,6%)	1,02 (0,70; 1,51)*, NS
Świąd^{§§}						
<i>ASPIRE</i>	48 tyg.	S12Pbo36PR48	20*/66 (30,3%)	PboPR48	11*/66 (16,7%)	1,82 (0,97; 3,49), NS*
<i>PROMISE</i> [^]	12 tyg.	S12PR24/48	61*/260 (23,5%)	Pbo12PR48	22*/133 (16,5%)	1,42 (0,92; 2,21)*, NS
	48 tyg.		72*/260 (27,7%)		37*/133 (27,8%)	1,00 (0,72; 1,40)*, NS
Niedokrwistość						
<i>ASPIRE</i> ^{^^}	48 tyg.	S12Pbo36PR48	10*/66 (15,2%)	PboPR48	13*/66 (19,7%)	0,77 (0,37; 1,60), NS*
<i>PROMISE</i> ^{^^}	12 tyg.	S12PR24/48	28*/260 (10,8%)	Pbo12PR48	8*/133 (6,0%)	1,79 (0,86; 3,78)*, NS
	48 tyg.		44*/260 (16,9%)		27*/133 (20,3%)	0,83 (0,55; 1,29)*, NS
Neutropenia^{§§}						
<i>ASPIRE</i>	48 tyg.	S12Pbo36PR48	18*/66 (27,3%)	PboPR48	11*/66 (16,7%)	1,64 (0,85; 3,18), NS*
<i>PROMISE</i>	12 tyg.	S12PR24/48	38*/260 (14,6%)	Pbo12PR48	22*/133 (16,5%)	0,88 (0,55; 1,43)*, NS
	48 tyg.		46*/260 (17,7%)		29*/133 (21,8%)	0,81 (0,54; 1,23)*, NS
Zaburzenia czynności wątroby						
<i>ASPIRE</i>	48 tyg.	S12Pbo36PR48	3*/66 (4,5%)	PboPR48	3*/66 (4,5%)	1,00 (0,24; 4,21), NS*
Nadwrażliwość na światło						
<i>PROMISE</i> ^{^^}	12 tyg.	S12PR24/48	9* [#] /260 (3,5%)	Pbo12PR48	0/133 (0%)	9,74 (0,996; 97,064), NS*
	48 tyg.		9* [#] /260 (3,5%)		0/133 (0%)	9,74 (0,996; 97,064), NS*

Badanie	Okres leczenia	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<u>AEs 3. stopnia</u>						
Wysypka						
PROMISE	bd.	S12PR24/48	1/260 (0,4%*)	Pbo12PR48	0/133 (0%)	1,54 (0,13; 18,66), NS*
Niedokrwistość						
PROMISE	bd.	S12PR24/48	3*/260 (1,2%)	Pbo12PR48	3*/133 (2,3%)	0,51 (0,12; 2,20)*; NS
Nadwrażliwość na światło						
PROMISE	bd.	S12PR24/48	1 ^{##} /260 (0,4%*)	Pbo12PR48	0/133 (0%)	1,54 (0,13; 18,66), NS*

- * obliczone na podstawie dostępnych danych;
- ^s większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu;
- ^{ss} jedno z najczęstszych AEs w badaniu (ASPIRE); występujące u > 25% chorych otrzymujących symeprewir;
- [^] wyłącznie 1-2. stopnia;
- ^{^^} większość przypadków o 1-2. stopniu nasilenia, nie prowadziła do przerwania leczenia;
- [#] w tym po 1 przypadku 2. i 3. stopnia, które uznano za poważne działania niepożądane;
- ^{##} przypadek uznany za poważne działanie niepożądane, możliwe (ang. *possibly*) związane z symeprewirem;
- NS nieistotne statystycznie.

Wszystkie rozpatrywane AEs o istotnym znaczeniu klinicznym miały przeważnie nasilenie 1. lub 2. stopnia i w żadnym z porównań nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości ich występowania. Najczęściej raportowano świąd, u 30,3% chorych w grupie symeprewiru i 17% pacjentów w grupie kontrolnej badania ASPIRE i u 28% chorych w obu grupach badania PROMISE. Autorzy drugiej próby dodatkowo zaznaczyli, że nie odnotowano przypadków przerwania leczenia z powodu wysypki, niedokrwistości i nadwrażliwości na światło.

W badaniu PROMISE w grupie symeprewiru obserwowano pojedyncze przypadki (0,4%) wysypki i nadwrażliwości na światło 3. stopnia (drugie uznano za poważne działanie niepożądane i możliwe [ang. *possibly*] związane ze stosowaniem tego leku) w porównaniu do braku tych AEs w grupie kontrolnej. Niedokrwistość 3. stopnia wystąpiła odpowiednio u 1,2% i 2,3% chorych. Nie odnotowano żadnego istotnego klinicznie AEs 4. stopnia.

1.7.5.7. Ocena parametrów laboratoryjnych

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych, u których wystąpiły zaburzenia określonych parametrów laboratoryjnych w badaniu PROMISE. W drugiej z włączonych prób nie przedstawiono szczegółowych danych na ten temat.

Tabela 92. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami wybranych parametrów laboratoryjnych; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Badanie	Okres leczenia	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<u>AEs ogółem</u>						
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny						
PROMISE	bd.	S12PR24/48	43*/260 (16,5%)	Pbo12PR48	17*/133 (13,0%)	1,29 (0,78; 2,18)*; NS
Zwiększenie stężenia bilirubiny[^]						
PROMISE	bd.	S12PR24/48	15*/260 (5,8%)	Pbo12PR48	3*/133 (2,3%)	2,56 (0,81; 8,18), NS*
<u>AEs 3. lub 4. stopnia</u>						
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (3. stopnia)						
PROMISE	bd.	S12PR24/48	2*/260 (0,8%)	Pbo12PR48	2*/133 (1,5%)	0,51 (0,09; 2,88)*; NS
Zwiększenie stężenia bilirubiny						
PROMISE	bd.	S12PR24/48	5*/260 (1,9%)* [#]	Pbo12PR48	bd.	-
Hiperbilirubinemia (potwierdzona laboratoryjnie)						
PROMISE	bd.	S12PR24/48	16*/260 (6,2%)	Pbo12PR48	4*/133 (3,1%)	2,05 (0,74; 5,76), NS*
Zmniejszenie całkowitej liczby neutrofilów						
PROMISE	bd.	S12PR24/48	38*/260 (14,6%)	Pbo12PR48	23*/133 (17,6%)	0,85 (0,53; 1,36), NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] głównie 1-2. stopnia;

[#] żaden z przypadków nie prowadził do przerwania stosowania symeprewiru;

NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania zaburzeń parametrów laboratoryjnych była zbliżona pomiędzy grupami – zarówno ogółem, jak i 3-4. stopnia. Zaznaczono przy tym, że w przypadku AEs 3-4. stopnia jedynie neutropenię stwierdzono u więcej niż 10% pacjentów w obu grupach.

Ponadto w ocenie stężenia bilirubiny, w okresie pierwszych 2 tygodni leczenia odnotowano przejściowe, łagodne zwiększenie stężenia bilirubiny związanej, niezwiązanej i całkowitej, zmianom tym nie towarzyszyły zaburzenia jakichkolwiek innych parametrów wątrobowych (badanie PROMISE). Podobne informacje podano w próbie ASPIRE, przy czym zaznaczono, że stężenie bilirubiny uległo poprawie do wartości wyjściowych (lub niższych) przed 52. tygodniem obserwacji. Autorzy tej próby nie zaobserwowali różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia w ocenie pozostałych parametrów laboratoryjnych, a także w ocenie zmian parametrów życiowych i EKG (nie przedstawiono danych liczbowych dotyczących tych punktów końcowych).

1.8. Symeprewir + PR (genotyp 4 HCV, populacja wcześniej nieleczona i po niepowodzeniu leczenia)

U chorych z zakażeniem genotypem 4 HCV dostępne jest jedno badanie: *RESTORE*. Próba ta została opublikowana po dacie złożenia wniosku, jednak w aktualnej wersji raportu włączono publikację pełnotekstową *Moreno 2015*. Ze względu na większą liczbę danych niż w publikacji pełnotekstowej, w raporcie uwzględniono również protokół tego badania dostarczony przez podmiot odpowiedzialny (protokół badania nr TMC435HPC3011; raport zatwierdzony dnia 2 lipca 2014 r.), z którego uwzględniono dane nie zaprezentowane w publikacji.

1.8.1. Opis metodyki włączonego badania

W próbie *RESTORE*, prospektywnym badaniu kohortowym bez grupy kontrolnej i zaślepienia, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a (P2a) i rybawiryną (RBV) u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 4, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (bez odpowiedzi, z odpowiedzią częściową lub z nawrotem wiremii).

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

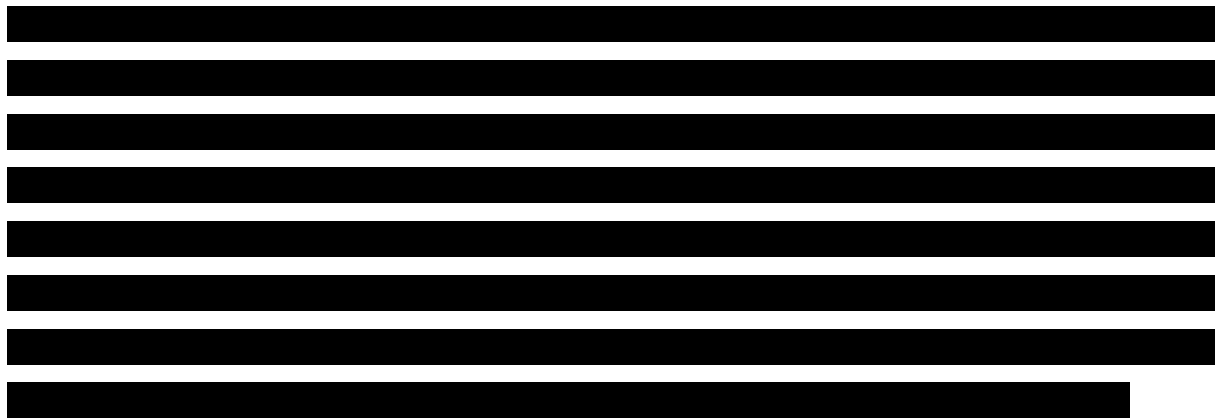
[REDACTED]

[REDACTED]

Głównym punktem końcowym analizowanej próby była częstość uzyskiwania trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR12, z ang. *Sustained Virologic Response*), zdefiniowanej jako spełnienie następujących warunków:

- niewykrywalne stężenie RNA HCV < 25 IU/ml po zakończeniu leczenia;
- oraz stężenie RNA HCV < 25 IU/ml niewykrywalne lub wykrywalne w 12. tygodniu po planowanym zakończeniu leczenia.

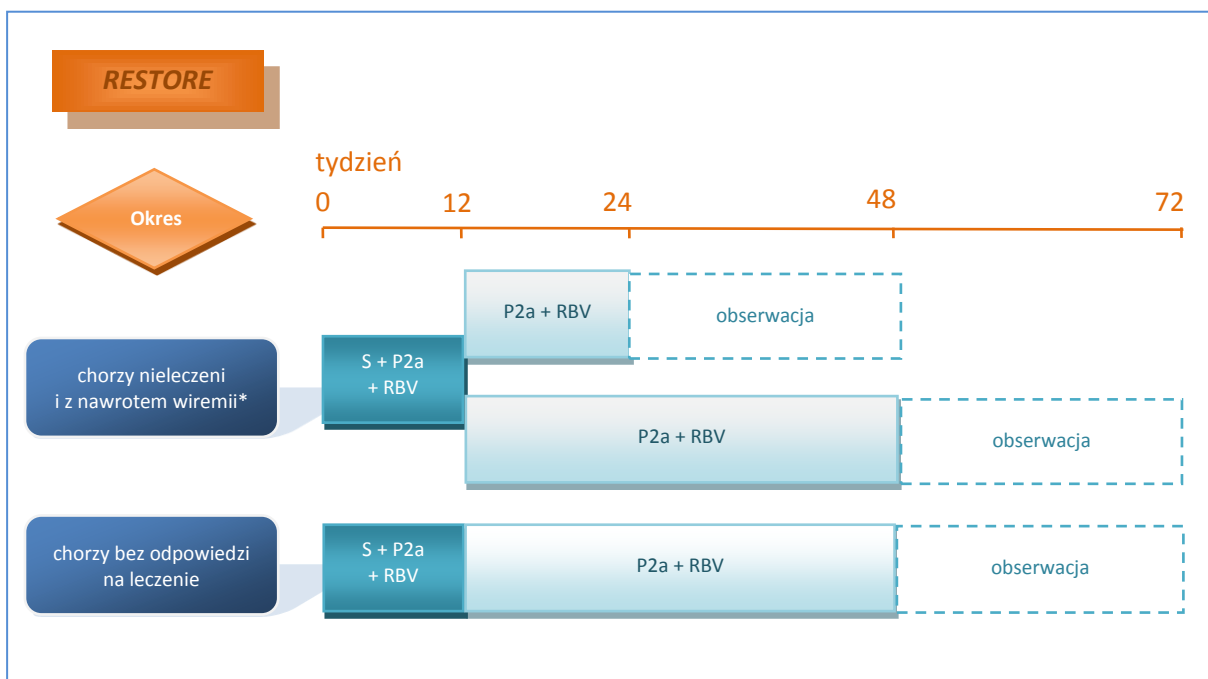
Chorym w trakcie badania podawano symeprewir oraz peg-IFN α -2a i rybawirynę. Pacjenci wcześniej nieleczeni lub z nawrotem wirerii otrzymywali 12 tygodni terapii 3-lekowej (symeprewir z peg-IFN α -2a i rybawiryną), a następnie w zależności od spełnienia kryteriów RGT (z ang. *Response-Guided Therapy*) otrzymywali 12 lub 36 tygodni terapii 2-lekowej (peg-IFN α -2a i rybawiryna). Krótsze leczenie stosowano u chorych ze stężeniem RNA HCV < 25 IU/ml (wykrywalne lub niewykrywalne) w 4. tygodniu i niewykrywalnym stężeniem RNA HCV < 25 IU/ml w 12. tygodniu – były to wskazania do zakończenia leczenia w 24. tygodniu (w przypadku nie spełnienia kryteriów RGT terapię kontynuowano do 48. tygodnia, chyba, że wystąpiły kryteria wcześniejszego przerwania leczenia). W podgrupie chorych z częściową lub brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię leczenie trwało 48 tygodni (12 tygodni terapii 3-lekowej: symeprewir oraz peg-IFN α -2a i rybawiryna, a następnie 36 tygodni peg-IFN α -2a i rybawiryny). Schematy stosowane w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych lub z nawrotem wirerii otrzymujących terapię 24-tygodniową (12 tyg. symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN i RBV, a następnie 12 tyg. terapii 2-lekowej) oraz w podgrupie chorych niereagujących na wcześniejsze leczenie są zgodne ze wskazaniami z charakterystyki produktu leczniczego symeprewiru (*ChPL Olysio 2014*). Z kolei dłuższe podawanie peg-IFN α -2a i rybawiryny (48 tygodni) u chorych nieleczonych uprzednio lub ze stwierdzonym nawrotem wytyczne charakterystyki dopuszczają tylko u pacjentów wcześniej nieleczonych lub u pacjentów z nawrotem wirerii oraz stwierdzoną marskością wątroby i jednoczesnym zakażeniem HIV. Ogólnie schemat zgodny z zalecanym zastosowano u 101/107 (94%) chorych (w tym 51 chorych wcześniej nieleczonych lub z nawrotem wirerii, którzy spełniali kryteria RGT i 50 pacjentów z brakiem/częściową odpowiedzią). We wszystkich podgrupach po zakończeniu leczenia następował 24-tygodniowy okres obserwacji.



Biorąc pod uwagę powyższe, część pacjentów z badania *RESTORE* kontynuowała leczenie, które zgodnie z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego powinno zostać zakończone. Charakterystyka produktu leczniczego symeprewir wskazuje, że jest mało prawdopodobne, by dłuższe stosowanie terapii dwulekowej, przy braku odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejszych etapach leczenia, prowadziło do uzyskania SVR. Wydłużenie terapii u części chorych prowadziło więc nie to zwiększenia skuteczności, ale ewentualnie do zwiększenia częstości działań niepożądanych, zatem przeprowadzoną analizę bezpieczeństwa należy traktować jako konserwatywną (*ChPL Olysio 2014*).

Schemat leczenia zastosowany w badaniu przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 4. Schemat podawania leków w poszczególnych podgrupach chorych w badaniu *RESTORE*.



S - symeprewir; RBV - rybawiryna; P2a - pegylowany interferon alfa-2a.

Badanie zostało przeprowadzone w 8 ośrodkach na terenie Belgii i Francji. Szczegółowe informacje na temat metodyki włączonego badania zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 93. Charakterystyka metodyki badania RESTORE, włączonego do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryngą; pacjenci z zakażeniem HCV-4, po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryngą lub chorzy wcześniej nieleczeni.

Badanie	Rodzaj badania	Liczba chorych	Okres obserwacji	Ocena wg NICE	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
RESTORE	prospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia	107	24 lub 48 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji po zakończeniu terapii; okres trwania badania: 16 lutego 2012 do 20 marca 2014	7/8	IVA	8 (Belgia i Francja)	Janssen Research & Development

W badaniu nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby ze względu na brak grupy kontrolnej oraz brak zdefiniowania hipotezy zerowej. Podano jedynie, że do próby zaplanowano włączyć 100 chorych, dzięki czemu połowa dwustronnego 95% przedziału ufności dla SVR miała nie przekraczać 10%.

Badanie zostało ocenione jako próba o dobrej jakości – uzyskała 7 na 8 punktów w skali NICE. Próbie odjęto jeden punkt za brak informacji o tym, czy rekrutacja chorych do badania odbywała się w sposób konsekwentny.

Wszystkie analizy w badaniu przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę symeprewiru (populacja ITT). [Redacted]

Autorzy podali, że z obserwacji utracono 3 chorych (3%). Dane na temat przepływu pacjentów w badaniu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 94. Przepływ chorych w badaniu RESTORE.

Parametr	Liczba chorych (%)
Chorzy włączeni do badania (skryning)	136
Chorzy włączeni do badania (populacja ITT, ≥ 1 dawka leku)	107
Populacja <i>per-protocol</i>	90 (84%*)
Złamanie protokołu	17 (15,9%)

Parametr	Liczba chorych (%)
Chorzy niepoddani leczeniu	0 (0,0%)
Ukończenie badania	103 (96,3%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ukończenie całej terapii symeprewirem ▪ przedwczesne zakończenie symeprewiru <ul style="list-style-type: none"> – spełnienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia – działania niepożądane 	98 (91,6%) 9 (8,4%) 8 (7,5%) 1 (0,9%)
Przerwanie badania	4 (3,7%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ utrata z obserwacji (z ang. <i>lost to follow-up</i>) ▪ wycofanie zgody 	3 (2,8%*) 1 (0,9%*)
Analiza skuteczności	107 (100%)
Analiza bezpieczeństwa	107 (100%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1.8.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.8.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do próby włączano chorych z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 4, w wieku od 18 do 70 lat. Rozpoznanie choroby musiało być potwierdzone biopsją wątroby, chyba, że istniały ku temu przeciwwskazania kliniczne. U chorych z obecnym zwłóknieniem przęsłowym lub marskością wątroby (METAVIR F3 lub F4) konieczne było wykluczenie podejrzenia występowania HCC (za pomocą badania USG wykonanego w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do próby). Do próby nie włączano chorych m.in. z niewyrównaną czynnością wątroby, zakażeniem lub współzakażeniem genotypem HCV innym niż 4 oraz chorobą wątroby niezwiązaną z HCV.

Do badania włączano zarówno chorych wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów poddanych wcześniejszej terapii, która zakończyła się niepowodzeniem (nawrót wirerii lub brak odpowiedzi lub odpowiedź częściowa). U pacjentów stężenie RNA HCV musiało być ≥ 10000 IU/ml, natomiast wartość BMI nie mogła przekraczać 32 kg/m^2 .

Z próby wykluczano chorych, których stan chorobowy był przeciwwskazaniem lub mógł mieć negatywny wpływ na terapię peg-IFN 2a lub RBV, pacjentów z reakcjami nadwrażliwości na te leki oraz chorych, którzy poddani byli wcześniejszym terapiom anty-HCV (w tym szczepionek).

Szczegółowe informacje o zastosowanych w badaniu kryteriach włączenia i wykluczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 95. Kryteria selekcji chorych w badaniu RESTORE, włączonym do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci z zakażeniem HCV-4, po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni.

Kryterium selekcji	Włączenie	Wykluczenie
Jeśli osoba chora	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie HCV genotyp 4 • stężenie RNA HCV > 10000 IU/ml • biopsja wątroby (chyba, że występują przeciwwskazania kliniczne) w ciągu trzech lat poprzedzających wizytę skryningową [redacted] z histologicznym obrazem przewlekłego zakażenia HCV; w przypadku klinicznych przeciwwskazań w celu potwierdzenia zaawansowania choroby stosowano metody nieinwazyjne • brak podejrzeń występowania HCC u pacjentów ze zwłóknieniem przęsłowym (F3 wg METAVIR) lub marskością wątroby (F4 wg METAVIR), na podstawie oceny USG, wykonanej w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania 	<ul style="list-style-type: none"> • niewyrównana marskość wątroby [redacted] • etiologia choroby wątroby niezwiązana z HCV • zakażenie lub współzakażenie genotypem HCV innym niż 4 lub HBV, HIV • nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed skryningiem [redacted] • ciężka retinopatia lub klinicznie istotne zaburzenia okulistyczne <p><i>Dodatkowe informacje z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny:</i></p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>
Wczesniej nieleczeni	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy wcześniej nieleczeni lub poddani wcześniejszej terapii (nie wykazujący odpowiedzi lub z nawrotem wiremii) z odpowiednią dokumentacją wcześniejszej odpowiedzi 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu ([redacted]) <p><i>Dodatkowe informacje z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny:</i></p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>

Kr
yt
eri
u
m
se
le
kc
ji

Włączenie

Wykluczenie

Po
zo
st
ał
e
kr
yt
eri
a

- wiek 18-70 lat (włącznie)
- w momencie skryningu
- BMI ≤ 32 kg/m²

Dodatkowe informacje z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny:

[Redacted text in the 'Włączenie' column]

- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych:
– liczba płytek krwi < 90000/mm³ (< 75000/mm³ u rasy czarnej)

Dodatkowe informacje z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny:

[Redacted text in the 'Wykluczenie' column]

Kr
yt
eri
u
m
se
le
kc
ji

Włączenie

Wykluczenie

‡ dane z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny.

1.8.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania *RESTORE* włączono ogółem 107 pacjentów, 35 chorych (33%) nie otrzymywało wcześniej terapii, zaś pozostali poddani byli nieskutecznemu leczeniu (stwierdzono brak odpowiedzi lub nawrót wiremii). Mężczyźni stanowili większość włączonych pacjentów we wszystkich podgrupach ($\geq 72,5\%$). Średnia masa ciała chorych wynosiła 79,24 (SD: 12,435) kg, a wartość BMI 26,45 (SD: 3,369) kg/m². Okres od rozpoznania zakażenia HCV wynosił średnio około 10 lat. Największy odsetek chorych miał genotyp IL28B CT (57,5%). Średnia wartość log₁₀ stężenia RNA HCV wynosiła 6,05 (SD: 0,651) IU/ml, w tym u 59,8% chorych stwierdzono stężenie RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml. Częstość występowania poszczególnych stadiów włóknienia wątroby była podobna (24,0-32,7%), tylko stadium F3 występowało u nieco mniejszego odsetka chorych (14,4%). Podtyp 4a wirusa HCV stwierdzono u 42,5% pacjentów, 4d u 23,6%, pozostałe podtypy HCV-4 nie występowały u więcej niż 8% chorych, a łącznie odnotowano je u 34% chorych. U żadnego chorego nie stwierdzono przypadku występowania polimorfizmu Q80K w domenie NS3 w kodonie 80.

Tabela 96. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu *RESTORE*, włączonym do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci z zakażeniem HCV-4, po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni.

Parametr	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni			ogółem	łącznie
		nawrót wiremii	częściowa odpowiedź	brak odpowiedzi		
Liczba chorych (ITT)	35	22	10	40	72*	107
Liczba mężczyzn (%)	26 (74,3%)	19 (86,4%)	10 (100%)	29 (72,5%)	58 (80,6%)*	84 (78,5%)
Średni wiek (SD); mediana (zakres) [lata]	47,6 (9,74); 47,0 (27-68)	52,0 (7,11); 51,5 (35-68)	49,1 (5,93); 50,5 (38-56)	50,3 (8,00); 50,5 (30-69)	50,65 (7,54)*; bd. (30-69)	49,6 (8,35); 49,0 (27-69)
Średnia masa ciała (SD) [kg]	78,81 (11,476)	82,60 (11,742)	77,93 (12,288)	78,10 (13,713)	79,45 (13,11)*	79,24 (12,435)

Parametr	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczenia			ogółem	łącznie	
		nawrót wiremii	częściowa odpowieź	brak odpowiedzi			
Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	26,23 (3,576)	26,66 (3,052)	26,08 (3,482)	26,61 (3,428)	26,55 (3,33)*	26,45 (3,369)	
IL28B genotyp, n (%) /dane dla odpowiednio 34, 22, 10, 40 i 106 chorych/	CC:	7 (20,6%)	1 (4,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,4%)*	8 (7,5%)
	CT:	17 (50,0%)	17 (77,3%)	5 (50,0%)	22 (55,0%)	44 (61,1%)*	61 (57,5%)
	TT:	10 (29,4%)	4 (18,2%)	5 (50,0%)	18 (45,0%)	27 (37,5%)*	37 (34,9%)
Średnia log ₁₀ stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]^‡							
Liczba chorych ze stężeniem RNA HCV ≥ 8 × 10 ⁵ [IU/ml], n (%)	20 (57,1%)	11 (50,0%)	5 (50,0%)	28 (70,0%)	44 (61,1%)*	64 (59,8%)	
Stadium włóknienia wg klasyfikacji ME- TAVIR /dane dla odpowied- nio 35, 22, 10, 37 i 104 chorych/	F0-F1:	20 (57,1%)	3 (13,6%)	2 (20,0%)	9 (24,3%)	14 (19,4%)*	34 (32,7%)
	F2:	6 (17,1%)	8 (36,4%)	3 (30,0%)	8 (21,6%)	19 (26,4%)*	25 (24,0%)
	F3:	7 (20,0%)	2 (9,1%)	0 (0%)	6 (16,2%)	8 (11,1%)*	15 (14,4%)
	F4+:	2 (5,7%)	9 (40,9%)	5 (50,0%)	14 (37,8%)	28 (38,9%)*	30 (28,8%)
Podtyp HCV-4, n (%) /dane dla odpowied- nio 34, 22, 10, 40 i 106 chorych/	4a:	12 (35,3%)	11 (50,0%)	3 (30,0%)	19 (47,5%)	33 (45,8%)*	45 (42,5%)
	4d:	8 (23,5%)	4 (18,2%)	3 (30,0%)	10 (25,0%)	17 (23,6%)*	25 (23,6%)
	inne 4:	14 (41,2%)	7 (31,8%)	4 (40,0%)	11 (27,5%)	22 (30,6%)*	36 (34,0%)
Średni czas od momentu dia- gnozy (SD) [lata]^‡							
Polimorfizm dome- ny NS3 w kodonie 80, n (%)‡	Q80K				0%		
	brak Q80K				100%		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† u żadnego chorego z marskością wyjściowo nie występowała trombocytopenia;

‡

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

Chorzy włączeni do badania leczenia byli symeprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryną. W podgrupie pacjentów bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie przez pierwsze 12 tygodni podawano terapię trójlekową, a następnie przez kolejne 36 tygodni tylko peg-IFN α-2a i rybawirynę. Z kolei w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych oraz z nawrotem wiremii zastosowano schemat RGT (z ang. *Response-Guided Therapy*). Terapię rozpoczynano od 12-tygodniowego okresu podawania symeprewiru, peg-IFN α-2a i rybawiryny, a następnie kontynuowano terapię dwulekową (bez symeprewiru). U chorych, u których w 4. tygodniu leczenia stwierdzono wykrywalne lub niewykrywalne stężenie RNA HCV < 25 IU/ml i w 12. tygodniu niewykrywalne stężenie RNA HCV < 25 IU/ml, terapię dwulekową kontynuowano do 24. tygodnia, a u pozostałych pacjentów do 48. tygodnia. We wszystkich podgrupach po zakończeniu leczenia następował 24-tygodniowy okres obserwacji.

Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia zastosowane w badaniu *RESTORE* były w miarę zgodne z przyjętymi w charakterystyce produktu leczniczego symeprewir tylko dla oceny dokonywanej w 24. tygodniu leczenia. Dla pomiarów stężenia RNA HCV w 4. tygodniu charakterystyka zaleca przerwanie terapii wszystkimi lekami, gdy stężenia RNA HCV jest ≥ 25 IU/ml, natomiast w badaniu próg ten określono na > 1000 IU/ml. W przypadku oceny w 12. tygodniu wg charakterystyki terapię peg-IFN α -2a i rybawiryną należy zakończyć, gdy stężenie RNA HCV jest wykrywalne – w badaniu ponownie przyjęto wyższy próg, ustalając granicę na > 1000 IU/ml. Ponadto w badaniu przerywano leczenie peg-IFN α -2a i rybawiryną w 36. tygodniu, jeśli stwierdzono wykrywalne stężenie RNA HCV ≥ 25 IU/ml.

Szczegółowe informacje o stosowanych lekach, schematach ich podawania, a także zasadach przerywania terapii zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 97. Opis interwencji stosowanej w badaniu RESTORE, włączonym do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci z zakażeniem HCV-4, po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni.

Ba- da- nie RE- STO RE	Chorzy nieleczeni lub z nawrotem wirerii	Chorzy z brakiem lub częściową odpowiedzią
	Sch em at te- ra- pii	<p>S12PR12/48:</p> <p>symeprewir 150 mg 1 × dziennie (TMC435) + peg-IFN α-2a 180 μg 1 × w tygodniu (Pegasys) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie (w zależności od masy ciała, odpowiednio < 75 kg lub ≥ 75 kg) (Copegus) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 × w tygodniu (Pegasys) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie (w zależności od masy ciała, odpowiednio < 75 kg lub ≥ 75 kg) (Copegus) [12 lub 36 tygodni*]</p>
Wi- ru- so- lo- gicz ne kry- te- ria wcz eśni ej- sze go prz erw ani a le-	<div style="background-color: black; height: 20px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 20px; width: 100%;"></div>	

Ba- da- nie RE- STO RE	Chorzy nieleczeni lub z nawrotem wirerii	Chorzy z brakiem lub częściową odpowiedzią
cze nia (an g. viro rolo lo- gic sto ppi ng ru- les) ‡		
Ws ka- za- nia do prz erw ani a le- cze nia wsz yst- ki- mi le- ka mi‡	<p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> • [Redacted] 	<p>[Redacted]</p>
Ws ka- za- nia do prz erw ani a stos - sy- me pre wi- ru, z m ożli li- wo- ścią kon	<p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> • [Redacted] 	<p>[Redacted]</p>

Ba-
da-
nie
RE-
STO
RE

Chorzy nieleczeni lub z nawrotem wirerii

Chorzy z brakiem lub częściową odpowiedzią

ty-
nu-
acji
le-
cze
nia
peg-
-
IFN
α-
2a
i ry-
ba-
wi-
ry-
ny‡

Do
pa-
so-
wa-
nie
da-
wki
lub
cza-
so-
we
wst-
rzy-
ma-
nie
le-
cze-
nia
‡

Do
dat-
ko-
we
le-
cze-
nie
‡



1.8.3.2. Liczba chorych kończących pełny okres leczenia

Ponadto odnaleziono także informacje na temat liczby i odsetka chorych kończących pełny cykl terapii poszczególnymi lekami.

Tabela 99. Odsetek chorych kończących pełny cykl terapii poszczególnymi lekami w badaniu RESTORE, włączonym do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni.

Parametr	Wcześniej nieleczeni (N = 35)	Wcześniej leczeni			ogółem (N = 72)	łącznie (N = 107)
		z nawrotem wiremii (N = 22)	z częściową odpowiedzią (N = 10)	z brakiem odpowiedzi (N = 40)		
Ukończenie pełnego schematu terapii wszystkimi lekami (%)	31 (88,6%)	20 (90,9%)	8 (80,0%)	22 (55,0%)	50 (69,4%)*	81 (75,7%)
Ukończenie pełnego schematu leczenia symeprewirem (%)	33 (94,3%)	21 (95,5%)	10 (100,0%)	34 (85,0%)	65 (90,3%)*	98 (91,6%)
Ukończenie pełnego schematu leczenia peg-IFN α -2a i rybawiryną (%)	32 (91,4%)	20 (90,9%)	8 (80,0%)	23 (57,5%)	51 (70,8%)*	83 (77,6%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pełny schemat leczenia wszystkimi lekami stosowanymi w badaniu ukończyło 75,5% chorych – w tym najwięcej chorych z wcześniejszym nawrotem wiremii (90,9%), a najmniej z brakiem odpowiedzi na uprzednią terapię (55,0%).

Cały schemat stosowania symeprewiru ukończyło 91,6% pacjentów – odsetki w poszczególnych podgrupach wyróżnionych w badaniu były podobne i mieściły się w zakresie 85-100%.

Leczenie peg-IFN α -2a i rybawiryną zakończyło najwięcej pacjentów z podgrupy wcześniej nieleczonych lub z nawrotem wiremii po wcześniejszej terapii (odpowiednio 91,4% i 90,9%). Ogółem terapię dwulekową w pełni ukończyło 77,6% chorych włączonych do badania.

1.8.3.3. Liczba chorych kończących przedwcześnie planowane leczenie

W raporcie odnaleziono także informacje na temat odsetka chorych kończących terapię w poszczególnych punktach czasowych próby, wraz z przyczynami zakończenia leczenia. Dane pochodzą z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny.

[REDACTED]

1.8.3.4. Przestrzeganie przypisanego schematu leczenia

W badaniu *RESTORE* szczegółowo oceniano przestrzeganie zalecanego schematu terapii (ang. *treatment adherence*) poprzez zliczanie tabletek symeprewiru oraz rybawiryna oraz pustych/pełnych fiolek z peg-IFN α -2a. Przestrzeganie zaleceń obliczano jako procent całkowitej dawki użytej w stosunku do dawki planowej. Tabela 12 zawiera szczegółowe dane dotyczące przestrzegania zalecanego schematu dawkowania oraz informacje o redukcji dawek i czasowym lub ilościowym przerywaniu terapii. Dane pochodzą z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text]

1.8.3.5. Zużycie leków

Autorzy badania *RESTORE* obliczali zużycie leków jako procent przyjętych tabletek w stosunku do ich planowej liczby. Procent użytych tabletek był uśredniany w przeliczeniu na wizytę na pacjenta. Odnależione dane na ten temat zawiera Tabela 13. Dane pochodzą z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

1.8.3.6. Złamanie protokołu

Autorzy badania *RESTORE* przedstawili dane dotyczące liczby chorych, u których stwierdzono złamanie protokołu oraz jego przyczyny. Dane te zebrano w tabeli poniżej. Dane pochodzą z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny.

1.8.4. Skuteczność kliniczna

Wszystkie analizy w badaniu przeprowadzono w populacji 107 chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę symeprewiru (populacja ITT). [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

Trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po zakończeniu terapii (SVR12) stanowiła główny punkt końcowy w badaniu *RESTORE*. Zdefiniowana została jako uzyskanie niewykrywalnego RNA HCV < 25 IU/ml na końcu okresu leczenia i niewykrywalnego lub wykrywalnego RNA HCV < 25 IU/ml 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia. Informacje odnośnie oceny SVR12 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 104. Liczba i odsetek chorych z SVR12; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryngą; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryngą lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *RESTORE*.

Rodzaj analizy	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni			ogółem	łącznie
		z nawrotem wirerii	z częściową odpowiedzią	z brakiem odpowiedzi		
n/N (%)						
populacja ITT	29/35; 82,9% (95% CI: 70,4%; 95,3%)	19/22; 86,4% (95% CI: 72,0%; 100,0%)	6/10; 60,0% (95% CI: 29,6%; 90,4%)	16/40; 40,0% (95% CI: 24,8%; 55,2%)	41/72 (56,9%)*	70/107; 65,4% (95% CI: 56,4%; 74,4%) [^]
SVR12 w populacji <i>per-protocol</i>: 58/90 (64,4%)[‡]						
chorzy ze stężeniem RNA HCV < 25 IU/ml (wykrywalnym lub niewykrywalnym) w 4. tyg. [‡]						
chorzy z RVR	27/28 (96,4%)	17/18 (94,4%)	4/4 (100%)	13/19 (68,4%)	34/41 (82,9%)*	61/69 (88,4%)
chorzy z eRVR [‡]						
HCV-4 podtyp a	10/12 (83,3%)	10/11 (90,9%)	2/3 (66,7%)	9/19 (47,4%)	21/33 (63,6%)*	31/45 (68,9%)
HCV-4 podtyp d	7/8 (87,5%)	3/4 (75,0%)	1/3 (33,3%)	2/10 (20,0%)	6/17 (35,3%)*	13/25 (52,0%)
HCV-4 inny podtyp	11/14 (78,6%)	6/7 (85,7%)	3/4 (75,0%)	5/11 (45,5%)	14/22 (63,6%)*	25/36 (69,4%)
IL28B CC	7/7 (100%)	1/1 (100%)	nd. [^]	nd. [^]	1/1 (100%)	100% (8/8)
IL28B CT	8/10 (82,4%)	14/17 (82,4%)	3/5 (60,0%)	9/22 (40,9%)	26/44 (59,1%)*	40/61 (65,6%)
IL28B TT	8/10 (80,0%)	4/4 (100%)	3/5 (60,0%)	7/18 (38,9%)	14/27 (51,9%)*	22/37 (59,5%)
IL28B CT lub TT	16/20 (80,0%)*	18/21 (85,7%)*	6/10 (60%)*	16/40 (40,0%)*	40/71 (56,3%)*	62/98 (63,3%)*

Rodzaj analizy	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni			ogółem	łącznie
		z nawrotem wiremii	z częściową odpowiedzią	z brakiem odpowiedzi		
METAVIR F0-F2	22/26 (84,6%)	10/11 (90,9%)	5/5 (100%)	8/17 (47,1%)	23/33 (69,7%)*	45/59 (76,3%)
METAVIR F3	6/7 (85,7%)	2/2 (100%)	nd.^	2/6 (33,3%)	4/8 (50,0%)*	10/15 (66,7%)
METAVIR F4	1/2 (50,0%)	7/9 (77,8%)	1/5 (20,0%)	5/14 (35,7%)	13/28 (46,4%)*	14/30 (46,7%)
METAVIR F3-F4	7/9 (77,8%)*	9/11 (81,8%)*	1/5 (20,0%)	7/20 (35,0%)*	17/36 (47,2%)*	24/45 (53,3%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ u żadnego chorego z częściową lub brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie nie stwierdzono IL28B CC;

^^ u żadnego chorego z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie nie stwierdzono stopnia zaawansowania choroby METAVIR F4;

‡ dane z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny.

SVR12 w populacji ogólnej

W populacji ogólnej badania częstość występowania SVR12 wyniosła 65,4% (95% CI: 56,4%; 74,4%). W podgrupie chorych wcześniej nieleczonych odsetek chorych z SVR12 był większy niż podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych, odpowiednio 82,9% vs 56,9%. Biorąc jednak pod uwagę rozkład poszczególnych rodzajów niepowodzenia wcześniejszej terapii zgodny z danymi z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych w populacji polskiej odsetek pacjentów wcześniej leczonych uzyskujących SVR12 powinien wynosić 63,1% (obliczenia autorów raportu).



SVR12 w wybranych podgrupach

W podgrupie chorych z zerową odpowiedzią na uprzednie leczenie częstość uzyskiwania trwałej odpowiedzi na terapię symeprewirem 12 tygodni po jej zakończeniu była najmniejsza i wynosiła 40%. Większą SVR obserwowano u pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie – 60%. Największą częstość SVR12 stwierdzono u pacjentów wcześniej nieleczonych i u chorych z nawrotem wiremii po wcześniejszej terapii (odpowiednio 82,9% i 86,4%).

Większy niż w populacji ogólnej odsetek chorych z SVR12 obserwowano w podgrupie chorych z IL28B CC (100%) oraz z mniejszym zwłóknieniem wątroby, METAVIR F0-F2 (76,3%). W przypadku pacjentów

z pozostałymi genotypami IL28B oraz włóknieniem w stadium F3 odsetek SVR12 był zbliżony do tego uzyskiwanego w populacji ogólnej (w zakresie 59,5-66,7%). Podobnie było w podgrupach pacjentów z podtypem a i innymi podtypami genotypu 4 (odpowiednio 68,9% i 69,4%). Najmniejszą częstość SVR12 obserwowano w podgrupie chorych z HCV o genotypie 4d (52,0%) oraz stopniem włóknienia F4 (46,7%).

Duży odsetek SVR12 odnotowano u pacjentów z wykrywalnym lub niewykrywalnym stężeniem RNA HCV < 25 IU/ml w 4. tyg. (77,5%). Wyższy odsetek chorych z SVR12 stwierdzono także wśród pacjentów z RVR i eRVR, odpowiednio 88,4% i 89,6%.

Ponadto autorzy badania podali, że 88,6% pacjentów z podgrupy chorych wcześniej nieleczonych oraz 90,9% chorych z podgrupy z nawrotem wirerii spełniło kryteria zakończenia całej terapii po 24 tygodniach (*response guided therapy*) – wśród nich SVR12 uzyskało odpowiednio 93,5% i 95,0% chorych. Z kolei spośród 11 chorych, którzy spełnili kryteria RGT oraz występował u nich stopień włóknienia F4 wg METAVIR, SVR12 osiągnęło 88,9%.

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

W badaniu *RESTORE* podano także informacje na temat częstości uzyskiwania SVR24, czyli trwałej odpowiedzi wirusologicznej 24 tygodnie po zakończeniu terapii. Wyniki dotyczące oceny tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej. Dane pochodzą z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny.

Tabela 105. Liczba i odsetek chorych z SVR24; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryngą; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryngą lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE.

Wcześniej nieleczeni (N = 35)	Wcześniej leczenia			ogółem (N = 72)	łącznie (N = 107)
	z nawrotem wirerii (N = 22)	z częściową od- powiedzią (N = 10)	z brakiem odpo- wiedzi (N = 40)		
n (%) (95% CI)					
29; 82,9% (70,4%; 95,3%)	19; 86,4% (72,0%; 100,0%)	6; 60,0% (29,6%; 90,4%)	16; 40,0% (24,8%; 55,2%)	41/72 (56,9%)*	70; 65,4% (56,4%; 74,4%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Trwałą odpowiedź wirusologiczną po 24 tygodniach terapii odnotowano u 65,4% pacjentów (u wszystkich, którzy uzyskali SVR12). W podgrupie chorych wcześniej nieleczonych odsetek chorych z SVR12 był większy niż w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych, odpowiednio 82,9% vs 56,9%. Biorąc jednak pod uwagę rozkład poszczególnych rodzajów niepowodzenia wcześniejszej te-

rapii zgodny z danymi z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych w populacji polskiej odsetek pacjentów wcześniej leczonych uzyskujących SVR12 powinien wynosić 63,1% (obliczenia autorów raportu).

1.8.4.3. Czas do wystąpienia odpowiedzi wirusologicznej

[Redacted text]

Dane pochodzą z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny.

1.8.4.4. Pozostałe rodzaje odpowiedzi na leczenie

W analizowanym badaniu przedstawiono także informacje na temat częstości występowania szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR, z ang. *rapid virologic response*), całkowitej wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (cEVR, z ang. *complete early virologic response*) oraz poszerzonej szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (eRVR, z ang. *extended rapid virologic response*). Dane, łącznie z definicjami poszczególnych odpowiedzi na leczenie, zawiera tabela poniżej.

Tabela 106. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi wirusologicznej (RVR, cEVR i eRVR); symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RE-STORE.

Rodzaj odpowiedzi wirusologicznej	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leżeni			ogółem	łącznie
		z nawrotem wirerii	z częściową odpowiedzią	z brakiem odpowiedzi		
			n/N (%)			
<u>RVR</u> RNA HCV < 25 IU/ml (nie-wykrywalne) w 4. tyg.	28/35 (80,0%)	18/20 (90,0%)	4/10 (40,0%)	19/39 (48,7%)	41/69 (59,4%)*	69/104 (66,3%)
<u>cEVR</u> RNA HCV < 25 IU/ml (nie-wykrywalne) w 12. tyg. ‡	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<u>eRVR</u> RNA HCV < 25 IU/ml (nie-wykrywalne) w 4. i 12. tyg. ‡	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
‡ dane z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny.

Zarówno szybka, jak i poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (eRVR) występowała u takiego samego odsetka chorych (66,3%). Najczęściej stwierdzano ją u pacjentów wcześniej niepoddanych terapii lub leczonych z nawrotem choroby (80-90%), najrzadziej u chorych z częścią odpowiedzią na

uprzednią terapię (40%). Z kolei potwierdzona wczesna odpowiedź (cRVR) na leczenie występowała u większego odsetka chorych (83,5%) – rozkład w poszczególnych podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie był podobny – odsetek chorych z cEVR mieścił się w zakresie 71,1-95%.

Poszczególne rodzaje odpowiedzi (RVR, cEVR, eRVR) obserwowano częściej u pacjentów wcześniej nieleczonych (odpowiednio 80,0%, 91,4% i 80,0%) w porównaniu do chorych z niepowodzeniem wcześniejszej terapii (odpowiednio 59,4%, 79,4% vs 59,1%).

1.8.4.5. Przełom wirusologiczny

Przełom wirusologiczny (ang. *viral breakthrough*) definiowano jako potwierdzony wzrost stężenia RNA HCV o > 1 log w stosunku do najniższej uzyskanej wartości lub potwierdzone stężenie RNA HCV > 100 IU/ml u chorych ze stężeniem RNA HCV poniżej progu oznaczalności (< 25 IU/ml) lub niewykrywalnym (< 25 IU/ml niewykrywalne) w trakcie leczenia. Przełom wirusologiczny nie stanowił wirusologicznego kryterium przerwania (*stopping rule*), ale u chorych ze stwierdzonym przełomem wirusologicznym mogły wystąpić kryteria przerwania leczenia (*stopping rule*). Wystąpienie kryterium przerwania leczenia (szczególnie w 4. tygodniu, oznaczające zakończenie podawania symeprewiru) mogło mieć wpływ na częstość przełomu wirusologicznego. Dane dotyczące liczby i odsetka chorych z przełomem wirusologicznym zawiera Tabela 18.

Tabela 107. Liczba i odsetek chorych z przełomem wirusologicznym; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryng; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryng lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE.

Rodzaj analizy	Wcześniej nieleczeni (N = 35)	Wcześniej leżeni			ogółem (N = 72)	łącznie (N = 107)
		z nawrotem wirerii (N = 22)	z częściową odpowiedzią (N = 10)	z brakiem odpowiedzi (N = 40)		
n/N (%)						
populacja ITT	4 (11,4%)	1 (4,5%)	2 (20,0%)	13 (32,5%)	16 (22,2%)*	20 (18,7%)
HCV-4 podtyp a‡						
HCV-4 podtyp d‡						
HCV-4 inny podtyp‡						

‡ dane z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny.

Przełom wirusologiczny w populacji ogólnej

Przełom wirusologiczny obserwowano u 18,7% chorych – najczęściej u chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (32,5%), najrzadziej natomiast u pacjentów ze stwierdzonym nawrotem po

wcześniejszej terapii (4,5%). U chorych niepoddanych wcześniejszej terapii obserwowano go z częstością 11,4%.

Autorzy próby podali, że żaden z chorych, u których wystąpił przełom nie uzyskał SVR12 ani SVR24.

Większość (19/20, 95%) chorych z przełomem wirusologicznym spełniło wirusologiczne kryteria przerwania leczenia: 8 (40%) w 4. tygodniu (4 z nich spełniło także kryteria w 12. tygodniu, a 1 w 24. tygodniu), 9 (45%) w 12. tygodniu oraz 7 (35%) w 24. lub 36. tygodniu.

Przełom wirusologiczny w wybranych podgrupach



1.8.4.6. Nawrót wirerii

Nawrotem wirerii (ang. *viral relapse*) określano stężenie RNA HCV ≥ 25 IU/ml w trakcie okresu obserwacji u chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV < 25 IU/ml na końcu terapii. Częstość występowania tego punktu końcowego obliczano dla chorych z niewykrywalnym stężeniem wirusa na końcu terapii. Dane dla tego punktu zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 108. Liczba i odsetek chorych z nawrotem wirerii; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryng; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryng lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE.

Rodzaj analizy [^]	Wcześniej nieleczeni	z nawrotem wirerii	Wcześniej leczeni		ogółem	łącznie
			z częściową odpowiedzią	z brakiem odpowiedzi		
			n/N (%)			
populacja ITT	3/32 (9,4%)	1/20 (5,0%)	2/8 (25,0%)	6/22 (27,3%)	9/50 (18,0%)*	12/82 (14,6%)
HCV-4 podtyp a‡						
HCV-4 podtyp d‡						
HCV-4 inny podtyp‡						
ukończenie peg-IFN lub RBV‡						
▪ ukończenie symeprewiru‡						
▪ wycofanie symeprewiru‡						

Rodzaj analizy [^]	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczenia			ogółem	łącznie
		z nawrotem wiremii	z częściową odpowiedzią	z brakiem odpowiedzi		
nie ukończenie peg-IFN i RBV‡	█	█	█	██████████	██████████	██████████
▪ ukończenie symepre- wiru‡	█	█	█	██████████	██████████	██████████
▪ wycofanie symepre- wiru‡	█	█	█	█	█	█

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

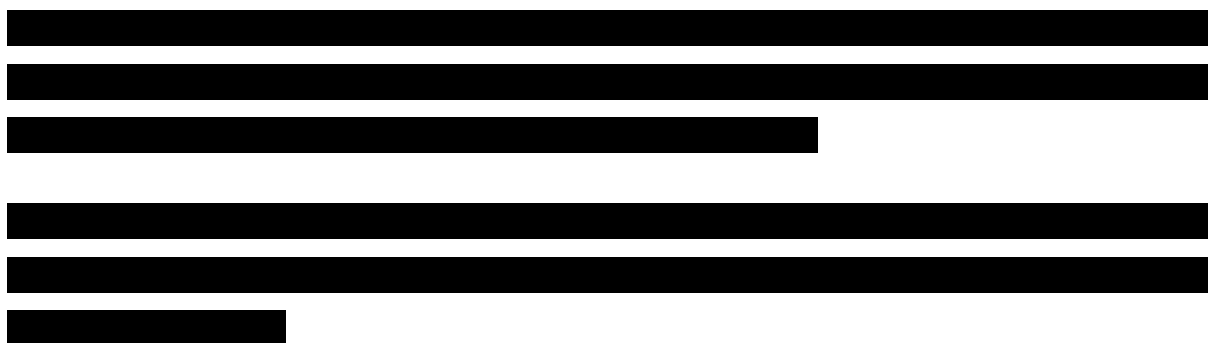
[^] analizę wykonano w obrębie chorych z niewykrywalnym (lub niepotwierdzonym wykrywalnym) stężeniem RNA HCV na końcu leczenia, z ≥ 1 oceną wykonaną w trakcie okresu obserwacji;

‡ dane z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny.

Nawrót wiremii w populacji ogólnej

Ogółem nawrót wiremii zaobserwowano u 14,6% chorych, u których na końcu leczenia obserwowano niewykrywalne stężenie wirusa. Podano także, że nawrót wiremii obserwowano najczęściej w okresie do 12 tygodni od zakończenia leczenia (92%). Nawrotu wiremii nie odnotowano u żadnego pacjenta, u którego zakończono terapię po 24 tygodniach leczenia (zgodnie ze schematem RGT). W populacji ogólnej nawrót wiremii stwierdzano prawie dwukrotnie częściej u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii niż u chorych wcześniej nieleczonych (odpowiednio 18,0% vs 9,4%).

Nawrót wiremii w wybranych podgrupach



1.8.4.7. Niepowodzenie wirusologiczne (virologic failure)

W badaniu *RESTORE* przedstawiono dane na temat odsetka chorych z niepowodzeniem wirusologicznym (ang. *virologic failure*). Niepowodzenie stwierdzano w przypadku nie uzyskania SVR12 lub gdy u chorych po SVR12 wystąpił nawrót wiremii. Wyróżniono niepowodzenie w trakcie terapii (ang. *on-treatment failure*) – potwierdzone wykrywalne stężenie RNA HCV < 25 IU/ml w momencie zakończenia terapii lub ≥ 25 IU/ml w momencie zakończenia terapii albo brak dostępnych danych na temat stężenia RNA HCV w okresie po zakończeniu leczenia, przy wykrywalnym stężeniu RNA HCV w mo-

mencie zakończenia terapii; i niepowodzenie po zakończeniu terapii (ang. *post-treatment failure*) – niewykrywalne RNA HCV < 25 IU/ml w momencie zakończenia terapii a następnie nawrót wirerii lub brak dostępnych danych dla pomiarów w 12. tyg. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące tego punktu końcowego.

Tabela 109. Liczba i odsetek chorych z niepowodzeniem terapii; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryngą; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryngą lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE.

Parametr	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni		ogółem	łącznie	
		z nawrotem wirerii	z częściową odpowiedzią			z zerową odpowiedzią
			n/N (%)			
Niepowodzenie ogółem‡						
Niepowodzenie w trakcie leczenia	3/35 (8,6%)	2/22 (9,1%)	2/10 (20,0%)	18/40 (45,0%)	22/72 (30,6%)*	25/107 (23,4%)
Niepowodzenie po zakończeniu leczenia‡						

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

‡ dane z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny.

Niepowodzenie terapii w populacji ogólnej

Częstość niepowodzenia terapii wyniosła 34,6% – niepowodzenie terapii obserwowano częściej u chorych z niepowodzeniem wcześniejszej terapii w porównaniu do pacjentów niepoddanych uprzednio terapii (odpowiednio 43,1% vs 17,1%). Większy odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia zaobserwowano podczas trwania terapii, niż po jej zakończeniu, odpowiednio 23,4% vs 11,2%.

Niepowodzenie terapii w wybranych podgrupach

1.8.4.8. Spełnienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia (*virologic stopping rules*)

W próbie *RESTORE* zdefiniowano kryteria przerwania leczenia (ang. *stopping rules*), celem uniknięcia dalszej ekspozycji na lek i eliminacji ryzyka rozwoju szczepów HCV opornych na terapię. Zdefiniowano je w następujący sposób: jeśli RNA HCV > 1000 IU/ml w 4. tyg. następowało przerwanie stosowania symeprewiru, ale kontynuowano leczenie peg-IFN α -2a + rybawiryne, oraz jeśli w 12. tyg. RNA HCV > 1000 IU/ml lub wykrywalne stężenie RNA HCV \geq 25 IU/ml w 24. lub 36. tyg. następowało zakończenie stosowania wszystkich leków. Dane o liczbie i odsetku chorych spełniających kryteria przerwania leczenia zawiera tabela poniżej.

Tabela 110. Liczba i odsetek chorych spełniających kryteria przerwania leczenia; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryne; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryne lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *RESTORE*.

Liczba chorych spełniających kryteria przerwania leczenia	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni			ogółem	łącznie
		z nawrotem wiremii	z częściową odpowiedzią	z zerową odpowiedzią		
n/N (%)						
populacja ITT						
w jakimkolwiek punkcie czasowym‡						
w 4. tygodniu‡						
w 12./24./36. tygodniu	2/35 (5,7%)	1/22 (4,5%)	2/10 (20,0%)	12/40 (30,0%)	15/72 (20,8%)*	17/107 (15,9%)
HCV-4 podtyp a‡						
w jakimkolwiek punkcie czasowym						
w 4. tygodniu						
w 12./24./36. tygodniu						
HCV-4 podtyp d‡						
w jakimkolwiek punkcie czasowym						
w 4. tygodniu						
w 12./24./36. tygodniu						
HCV-4 inny podtyp‡						
w jakimkolwiek punkcie czasowym						
w 4. tygodniu						
w 12./24./36. tygodniu						

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

‡ dane z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny.

Spełnienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia stwierdzono u 19,6% chorych – [REDACTED] chorych dotyczyły one kryteriów analizowanych w 4. tygodniu terapii, zaś u 15,9% w 12., 24. lub 36. tygodniu leczenia. [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei w 12., 24., 36. tygodniu odsetek chorych spełniających kryteria zakończenia leczenia był większy w podgrupie pacjentów z niepowodzeniem poprzedniej terapii, niż wśród chorych niepoddanych leczeniu (odpowiednio 20,8% vs 5,7%).

[REDACTED]

1.8.5. Bezpieczeństwo

W badaniu *RESTORE* analizę bezpieczeństwa wykonano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w parametrach życiowych i badaniach fizykalnych. Autorzy publikacji przedstawili wyniki z podziałem na 2 okresy: stosowania skojarzenia symeprewiru z peg-IFN α -2a i rybawiryną (pierwsze 12 tygodni terapii) oraz całego okresu leczenia.

Do danych pochodzących z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny został przypisany znacznik.

1.8.5.1. Działania niepożądane (AEs)

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące liczby i odsetka chorych z jakimkolwiek działaniem niepożądanym (AE); przedstawiono również dane na temat poszczególnych AEs, które obserwowano u 5% chorych.

Tabela 111. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *RESTORE*.

AEs	okres terapii trójlekowej (pierwsze 12 tygodni)		cały okres leczenia (48 tygodni)‡
	N = 107		
Jakiegokolwiek AEs	ogółem	105 (98,1%)	[REDACTED]
	3-4. stopnia	7* (6,5%)	[REDACTED]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania‡		[REDACTED]	[REDACTED]

AEs	okres terapii trójlekowej (pierwsze 12 tygodni)	cały okres leczenia (48 tygodni)‡
	N = 107	
• Zmęczenie	37 (34,6%)	██████
• Astenia	45 (42,1%)	██████
• Choroby grypopodobne	49 (45,8%)	██████
• Rumień w miejscu iniekcji‡	██████	██████
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej‡	██████	██████
• Świąd‡	██████	██████
• Wysypka‡	██████	██████
• Suchość skóry‡	██████	██████
Zaburzenia układu pokarmowego‡	██████	██████
• Nudności‡	██████	██████
• Biegunka‡	██████	██████
• Ból w nadbrzuszu‡	██████	██████
Zaburzenia układu nerwowego‡	██████	██████
• Ból głowy‡	██████	██████
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego‡	██████	██████
• Niedokrwistość‡	██████	██████
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej‡	██████	██████
• Ból mięśni‡	██████	██████
Zaburzenia psychiatryczne‡	██████	██████
• Bezsenna‡	██████	██████
• Zmiany nastroju‡	██████	██████
• Depresja‡	██████	██████
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia‡	██████	██████
• Kaszel‡	██████	██████
• Duszności‡	██████	██████
Zaburzenia odżywiania i metabolizmu‡	██████	██████
• Zmniejszenie apetytu‡	██████	██████
Zakażenia i zarażenia‡	██████	██████

Tabela 113. Liczba i odsetek chorych z poważnymi AEs; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE.

SAEs	okres terapii trójlekowej (pierwsze 12 tygodni)	cały okres leczenia (48 tygodni)‡
Jakiegokolwiek SAEs	5 (4,7%)	█
Zaburzenia serca‡	█	█
• Dusznica bolesna‡	█	█
• Bradykardia	█	█
Zaburzenia odżywiania i metabolizmu‡	█	█
• Cukrzyca‡	█	█
• Hipoglikemia‡	█	█
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego‡	█	█
• Niedokrwistość‡	█	█
Urazy, zatrucie, komplikacje procedur medycznych‡	█	█
• Przedawkowanie‡	█	█
Zaburzenia układu nerwowego‡	█	█
• Ból głowy‡	█	█
• Mielopatia kręgosłupa‡	█	█
Zaburzenia układu pokarmowego‡	█	█
• Krwawe wymioty‡	█	█
• Nudności‡	█	█
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia‡	█	█
• Zatorowość płucna‡	█	█

‡ dane z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny

Poważne działania niepożądane w trakcie terapii trójlekowej obserwowano u 4,7% chorych. Większość obserwowanych SAEs nie było uznanych za związane ze stosowaniem symeprewiru. Dwa poważne działania niepożądane (cukrzyca i niedokrwistość) zostały uznane za prawdopodobnie związane odpowiednio z peg-IFN α -2a i rybawiryną.

1.8.5.4. AEs prowadzące do przerwania leczenia

Dane na temat działań niepożądanych, które doprowadziły do przerwania leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 114. AEs prowadzących do przerwania leczenia; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryngą; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryngą lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE.

Okres leczenia	AEs
okres terapii trójlekowej (12 tygodni)	[redacted]
cały okres leczenia (48 tygodni)	[redacted]

^ niezwiązane z leczeniem;

‡ dane z raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny.

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

1.8.5.5. AEs o specjalnym znaczeniu

Autorzy badania RESTORE wyróżnili działania niepożądane o specjalnym znaczeniu (z ang. *AEs of special interest*) (takie jak wzrost stężenia bilirubiny) oraz AEs o istotnym znaczeniu klinicznym (z ang. *AEs of clinical interest*). Dane na temat częstości takich AEs zawiera Tabela 37.

Tabela 115. AEs o specjalnym znaczeniu; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryngą; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryngą lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE.

AEs o specjalnym znaczeniu	okres terapii trójlekowej (pierwsze 12 tygodni)	cały okres leczenia (48 tygodni) [§]
AEs o specjalnym znaczeniu [§]	[redacted]	[redacted]
• Wzrost stężenia bilirubiny [§]	[redacted]	[redacted]
AEs o klinicznym znaczeniu [§]	[redacted]	[redacted]
• Wysypka (jakiegokolwiek typu) ^{^^}	15 (14,0%)	[redacted]
• Świąd ^{^^^}	22 (20,6%)	[redacted]
• Reakcje nadwrażliwości na światło [†]	2 (1,9%)	[redacted]
• Neutropenia ^{††}	5 (4,7%)	[redacted]
• Niedokrwistość ^{‡‡}	11 (10,3%)	[redacted]

1.8.5.7. Parametry życiowe

Dane dla tego punktu końcowego pochodzą z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny. [REDACTED]

[REDACTED]

1.8.5.8. Niewyrównana czynność wątroby

Nie stwierdzono żadnego przypadku niewyrównanej czynności wątroby.

1.8.5.9. Zgony

W badaniu *RESTORE* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

1.9. Symeprewir + PR (zakażenie HCV1 + HIV-1, populacja wcześniej nieleczona i po niepowodzeniu leczenia)

1.9.1. Opis metodyki włączonych badań

Badanie *Dieterich 2014* było wieloośrodkową, otwartą prospektywną próbą bez grupy kontrolnej oceniającą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii symeprewirem podawanym w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa-2a (peg-IFN α -2a) i rybawiryną u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1 i koinfekcją HIV-1. Badanie charakteryzowało się wysoką jakością uzyskując 7 punktów na 8 możliwych w skali NICE (punktację obniżono za brak informacji o ciągłości procesu rekrutacji chorych) i było sponsorowane przez firmę Janssen.

Ocenianą populację stanowili pacjenci nieleczeni z powodu zakażenia HCV, a także chorzy z nawrotem wiremii występującym w okresie 1 roku po stwierdzeniu niewykrywalnego stężenia RNA HCV na końcu terapii peg-IFN α -2a i rybawiryną trwającej co najmniej 24 tygodnie oraz pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną po co najmniej jednym schemacie terapii dwulekowej, który nie został przerwany z powodu działań niepożądanych – w tym z brakiem odpowiedzi (ang. *null responders*) zdefiniowanym jako redukcja stężenia RNA HCV o < 2 log w 12. tygodniu i wykrywalne stężenie na końcu leczenia (trwającego ≥ 12 tygodni), lub z częściową odpowiedzią (ang. *partial responders*) określoną jako redukcja stężenia RNA HCV ≥ 2 log w 12. tygodniu i wykrywalne stężenie końca terapii trwającej co najmniej 20 tygodni.

Głównym punktem końcowym badania *Dieterich 2014* była ocena częstości występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej – niewykrywalnego (< 25 IU/ml) stężenia RNA HCV na końcu terapii i wykrywalnego lub niewykrywalnego (< 25 IU/ml) po upływie 12 tygodni (SVR12). Autorzy nie przedstawili opisu oszacowania wielkości populacji, podali jedynie, że do próby włączono 107 chorych, z czego 106 (99,1%) otrzymało przynajmniej jedną dawkę symeprewiru i stanowiło populację ITT uwzględnioną we wszystkich analizach. Szczegóły dotyczące metodyki badania zawiera Tabela 116.

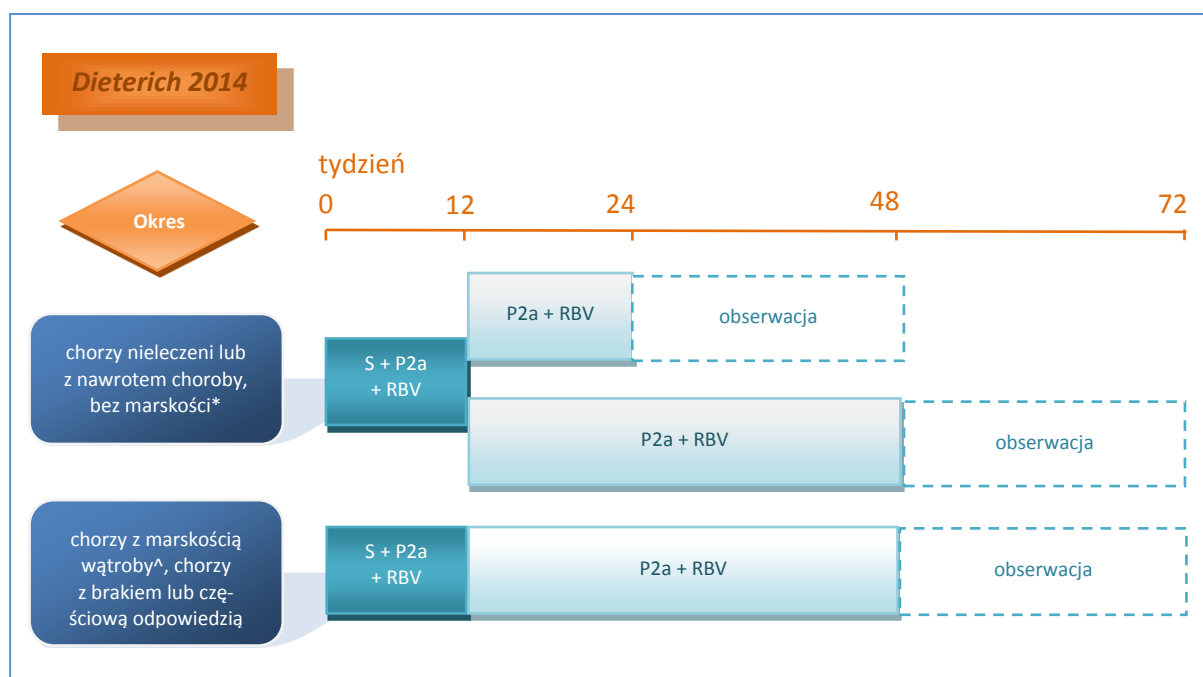
Schemat terapii trójlekowej zgodny z zalecanym w *ChPL Olysio 2014* zastosowano u 96 (90,6%) ocenianych pacjentów:

- u 42 (39,6%) chorych wcześniej nieleczonych lub z nawrotem wiremii, z marskością wątroby ($n = 4$), albo z brakiem lub częściową odpowiedzią (w tym pacjenci z marskością lub bez: $n = 38$), u których okres stosowania terapii dwulekowej wynosił 48 tygodni, oraz

- u 54 (50,9%)% pacjentów wcześniej nieleczonych lub z nawrotem wiremii, bez marskości, którzy otrzymywali peg-IFN α -2a i rybawirynę przez 24 tygodnie dzięki zastosowaniu kryteriów RGT (spośród 61 poddanych ocenie tych kryteriów).

Część chorych otrzymywała leczenie dwulekowe po zakończeniu symeprewiru dłużej niż ostatecznie zapisano to w ChPL, ale jest mało prawdopodobne, aby takie postępowanie zwiększało częstość występowania SVR, zaś z drugiej strony może przyczyniać się do zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Po zakończeniu leczenia rozpoczynano 24-tygodniową obserwację celem oceny uzyskania SVR. Graficzną prezentację zastosowanych schematów leczenia w badaniu *Dieterich 2014* zamieszczono na poniższym wykresie.

Rysunek 5. Schemat podawania leków w poszczególnych subpopulacjach chorych w badaniu *Dieterich 2014*.



* jeśli w 4. tygodniu wykrywalne lub niewykrywalne stężenie RNA HCV < 25 IU/ml i w 12. tygodniu leczenia niewykrywalne stężenie RNA HCV < 25 IU/ml → zakończenie terapii po 24. tygodniach;

^ w tym chorzy nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia.

Tabela 116. Charakterystyka metodyki badania *Dieterich 2014*, włączonym do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy z koinfekcją HCV-1 i HIV-1, po niepowodzeniu leczenia lub wcześniej nieleczeni.

Badanie	Rodzaj badania	Liczba chorych	Okres obserwacji	Ocena wg NICE; klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Dieterich 2014</i>	prospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zaślepienia	106	24 lub 48 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji	7/8; IVA	39 (7 krajów)	Janssen

W skryningu przeprowadzonym w okresie od 20 września 2011 do 28 sierpnia 2013 roku zidentyfikowano 160 chorych, z czego 107 zostało włączonych do badania. Leczenie rozpoczęło 106 pacjentów, z czego 96 (90,6%) ukończyło w pełni okres leczenia symeprewirem (12 tygodni), a 83 (78,3%) okres stosowania przynajmniej jednego z leków w terapii dwulekowej (wynoszącego 48 tygodni lub 24 tygodnie u pacjentów spełniających kryteria RGT). Ogółem 82 (77%) pacjentów ukończyło w pełni schemat stosowania wszystkich leków w terapii trójlekowej. Natomiast pełny okres obserwacji ukończyło 91,5% pacjentów. Pozostali zostali utraceni z obserwacji (3,8%) lub wycofani z badania z powodu działań niepożądanych (0,9%) lub innych przyczyn (3,8%). Szczegółowe dane dotyczące przepływu chorych w próbie *Dieterich 2014* zawiera tabela poniżej.

Tabela 117. Przepływ chorych w badaniu Dieterich 2014.

Punkt czasowy badania	Populacja ogółem	Chorzy wcześniej nieleczeni	łącznie	Chorzy wcześniej leczeni			
				nawrót wirerii	częściowa odpowiedź	brak odpowiedzi	
Skryning	160	bd.			bd.		
Włączenie	107	bd.			bd.		
Rozpoczęcie leczenia [#] (N)	106	53	53	15	10	28	
Ukończenie leczenia	wszystkimi lekami	82 (77,4%)	44 (83,0%)	38 (71,7%)*	14 (93,3%)	7 (70,0%)	17 (60,7%)
	symeprewirem	96 (90,6%)	49 (92,5%)	47 (88,7%)*	14 (93,3%)	9 (90,0%)	24 (85,7%)
	peg-IFN lub rybawiryną ^{###}	83 (78,3%)	44 (83,0%)	39 (73,6%)*	15 (100,0%)	7 (70,0%)	17 (60,7%)
Przerwanie stosowania ≥ 1 leku	z powodu działań niepożądanych	5 (4,7%)	bd.			bd.	
	z powodu kryteriów wirusologicznych (stopping rules) [^]	12 (11,3%)*^^	2 (3,8%)*‡	bd.	bd.	1 (10,0%)*‡	9 (32,1%)*‡
Przerwanie udziału w badaniu	ogółem	9 (8,5%)*	4 (7,5%)	5 (9,4%)*	0 (0%)	1 (10%)	4 (14,3%)
	działania niepożądane	1 (0,9%)*	0 (0%)	1 (1,9%)*	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,6%*)
	utarta z obserwacji	4 (3,8%)*	2 (3,8%*)	2 (3,8%)*	0 (0%)	1 (10%)	1 (3,6%*)
	inne	4 (3,8%)*	2 (3,8%*) [§]	2 (3,8%)*	0 (0%)	0 (0%)	2 (7,1%*) ^{§§}
Ukończenie badania	97 (91,5%)*	49 (92,5%)*	48 (90,6%)*	15 (100,0%)	9 (90,0%)*	24 (85,7%)*	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

otrzymanie ≥ 1 dawki symeprewiru (populacja ITT);

ukończenie leczenia ≥ jednym z leków po 24 lub 48 tygodniach;

^ dane dotyczą przerwania stosowania wszystkich leków;

^^ dodatkowo wirusologiczne kryteria przerwania leczenia wystąpiły u 8 z 12 (66,7%) pacjentów, u których wcześniej odnotowano przełom wirusologiczny;

‡ w tym wystąpienie wirusologicznych kryteriów w 4. tygodniu u 1 chorego wcześniej nieleczonego i u 4 z brakiem odpowiedzi, oraz w 12., 24. lub 36. tygodniu u 1 chorego wcześniej nieleczonego, u 1 z częściową odpowiedzią i u 5 z brakiem odpowiedzi;

§ w tym: wycofanie decyzją sponsora (n = 1), brak compliance (n = 1);

^{ss} w tym: rezygnacja pacjenta (n = 1), rozpoczęcie nowej terapii zakażenia HCV (n = 1).

1.9.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.9.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu *Dieterich 2014* włączano dorosłych chorych z przewlekłym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1 i koinfekcją wirusem HIV o genotypie 1, z wyrównaną czynnością wątroby i wyjściową wiremią na poziomie > 10000 IU/ml, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu zakażenia HCV lub mieli niepowodzenie co najmniej 1 schematu terapii standardowej (w tym nawrót wiremii, brak lub częściowa odpowiedź; szczegółowe definicje tych odpowiedzi zawiera tabela poniżej).

W momencie skryningu chorzy mogli otrzymywać terapię antyretrowirusową z udziałem przynajmniej 3 leków stosowanych przez co najmniej 4 tygodnie, która skutkowała niewykrywalnym stężeniem RNA HIV-1 (< 50 kopii wirusa/ml) utrzymującym się przez 24 tygodnie lub dłużej i liczbą ponad 300 komórek CD34+ w μ l krwi. Autorzy wymienili szczegółowo leki antyretrowirusowe, które mogły być stosowane przed włączeniem i kontynuowane po rozpoczęciu terapii trójlekowej (rozdział 1.9.3.). Włączano także pacjentów, którzy nie otrzymywali terapii antyretrowirusowej (obecnie lub w przeszłości), przy czym musieli oni charakteryzować się stężeniem RNA HIV-1 < 100000 kopii/ml i liczbą komórek CD34+ > 500/ μ l, oraz nie wymagali rozpoczęcia takiego leczenia w okresie najbliższych 12 miesięcy.

W ramach kryteriów wykluczenia autorzy badania wymienili między innymi koinfekcją wirusem HBV oraz niewyrównaną czynność wątroby i chorobę wątroby o etiologii innej niż zakażenie wirusem HCV. Kryterium wykluczającym z udziału w próbie było również pierwotne ostre zakażenie wirusem HIV-1, a także jakakolwiek aktywna choroba definiująca AIDS (kategoria C) lub istotne klinicznie zakażenie oportunistyczne w wywiadzie. Pozostałe kryteria selekcji chorych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 118. Kryteria selekcji chorych w badaniu Dieterich 2014, włączonym do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy z koinfekcją HCV-1 i HIV-1, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia.

Kryterium	Opis
Kryteria włączenia	
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> przewlekłe zakażenie HCV-1, z potwierdzoną koinfekcją HIV-1 (od \geq 6 miesięcy) stężenie RNA HCV > 10000 IU/ml wyrównana czynność wątroby
Leczenie HCV	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszej terapii lub niepowodzenie wcześniejszego leczenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> nawrót wiremii potwierdzony w okresie 1 roku po zakończeniu \geq 24-tygodniewej terapii peg-IFN i rybawiryną niewystarczająca odpowiedź: brak niewykrywalnego stężenia RNA HCV w trakcie \geq 1 schematu leczenia peg-IFN i rybawiryną, który nie był przerwany z powodu działań nie-

Kryterium	Opis
HIV	<p>pożądanych, w tym: brak[^] odpowiedzi po ≥ 1 terapii peg-IFN i rybawiryną trwającej ≥ 12 tygodni lub częściowa odpowiedź^{^^} po ≥ 1 terapii peg-IFN i rybawiryną trwającej ≥ 20 tygodni</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecna terapia antyretrowirusowa: stabilny schemat leczenia z udziałem ≥ 3 leków przeciwtrowirusowych, stosowany przez ≥ 4 tygodnie i niewykrywalne stężenie RNA HIV-1 (< 50 kopii/ml) przez ≥ 24 kolejne tygodnie oraz liczba komórek CD34+ $> 300/\mu\text{l}$ • brak terapii antyretrowirusowej (obecnie lub w przeszłości): stężenie RNA HIV-1 < 100000 kopii/ml, liczba komórek CD34+ $> 500/\mu\text{l}$ i brak konieczności rozpoczęcia takiej terapii w okresie najbliższych 12 miesięcy
Pozostałe	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-70 lat
Kryteria wykluczenia	
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> • niewyrównana czynność wątroby • choroba wątroby o etiologii innej niż zakażenie HCV • jakkolwiek istotna klinicznie aktywna choroba zagrażająca bezpieczeństwu pacjenta lub utrudniająca udział w badaniu • koinfekcja HBV, HCV o genotypie innym niż 1 lub HIV o genotypie 2 • pierwotne ostre (ang. <i>acute</i>) zakażenie HIV-1 • jakkolwiek aktywna choroba definiująca AIDS (kategoria C) lub istotne klinicznie zakażenie oportunistyczne w wywiadzie
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano
Pozostałe	<ul style="list-style-type: none"> • oczekiwana długość życia < 12 miesięcy • ciąża lub jej planowanie • aktywność ALT lub AST $> 10 \times \text{GGN}$ • miano przeciwciał przeciwwądrowych $> 1:160$ • PLT $< 90000/\text{mm}^3$, ANC $< 1500/\text{mm}^3$ (lub odpowiednio $< 75000/\text{mm}^3$ i $1000/\text{mm}^3$ u chorych rasy czarnej), stężenie: hemoglobiny $< 11 \text{ g/dl}$ (kobiety) lub $< 12 \text{ g/dl}$ (mężczyźni), kreatyniny $> 1,5 \text{ mg/dl}$, bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times \text{GGN}$, ALP $> 50 \text{ ng/ml}$, stężenie TSH $< \text{DGN}$ lub $> 1,5 \times \text{GGN}$ (lub w zakresie od 1 do $1,5 \times \text{GGN}$ w przypadku stężenia T₃ i T₄ poza zakresem normy)

[^] redukcja stężenia RNA HCV o $< 2 \log$ w 12. tygodniu i wykrywalne stężenie na końcu leczenia;

^{^^} redukcja stężenia RNA HCV o $\geq 2 \log$ w 12. tygodniu i wykrywalne stężenie na końcu leczenia.

1.9.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *Dieterich 2014* populację ITT stanowiło 106 chorych, połowa chorych (50%) nie była leczona z powodu zakażenia HCV, a u pozostałych wcześniejsza terapia zakończyła się niepowodzeniem (brakiem lub częściową odpowiedzią, lub nawrotem wirerii). W ocenianej populacji mediana wieku chorych wynosiła 48 lat i większość z niej stanowili mężczyźni (84,9%). Mediana wartości BMI wskazywała na prawidłową masę ciała ($25,2 \text{ kg/m}^2$).

Najczęściej (82,1%) stwierdzano zakażenie genotypem 1a a najrzadziej (0,9%) genotypem 1d wirusa HCV, dodatkowo u 34,1% pacjentów w tej podgrupie stwierdzono obecność polimorfizmu NS3 Q80K. U pozostałych leczonych (17,0%) występował genotyp 1b wirusa. Genotyp CT interleukiny 28B odnotowano u ponad połowy pacjentów (56,2%), podczas gdy genotypy TT i CC odpowiednio u 17,1% i 26,7% chorych. Ponadto około 30% populacji chorych miała włóknienie wątroby w stadium 3. lub 4. w skali METAVIR, a marskość występowała u 13,1% pacjentów. Mediana log stężenia RNA HCV wyno-

siła 6,51 IU/ml i prawie 86% włączonych miało wiremę na poziomie > 800000 IU/ml. Wyjściowo 87,7% chorych otrzymywało dodatkową terapię antyretrowirusową, składającą się najczęściej (87,1%) z 2 nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy i raltegrawiru (u wszystkich otrzymujących to leczenie wyjściowo stężenie RNA HIV-1 wynosiło < 50 kopii/ml).

Wyjściowe charakterystyki chorych nieleczonych i pacjentów z nawrotem wiremii lub z niewystarczającą odpowiedzią po zastosowaniu terapii dwulekowej w większości przypadków były zbliżone. Jedynie pacjenci z brakiem lub częściową odpowiedzią odznaczali się bardziej zaawansowanym włóknieniem wątroby (stopień 3. lub 4. odpowiednio u 60,0% i 58,8% chorych w porównaniu do 32,8% w populacji ogółem). Dodatkowo prawie 30% chorych z brakiem odpowiedzi występowała marskość wątroby i odsetek ten był ponad dwukrotnie większy niż w całej populacji (13,1%). Szczegóły dotyczące wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 119. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu Dieterich 2014, włączonym do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy z koinfekcją HCV-1 i HIV-1, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia.

Wyjściowa charakterystyki	Chorzy wcześniej nieleczeni	Chorzy wcześniej leczeni				Populacja ogółem	
		nawrót wirerii	częściowa odpowiedź	brak odpowiedzi	łącznie*		
Liczba chorych	53 (50,0%*)	15 (14,2%*)	10 (9,4%*)	28 (26,4%*)	53 (50,0%)	106 (100%)	
Liczba mężczyzn, n (%)	48* (90,6%)	10* (66,7%)	9* (90,0%)	23* (82,1%)	42 (79,2%)	90* (84,9%)	
Mediana wieku (zakres) [lata]	48,0 (27-67)	49,0 (34-67)	48,0 (43-57)	47,0 (31-58)	bd. (31-67)	48,0 (27-67)	
Rasa, n (%)	biała:	40* (75,5%)	12* (80,0%)	9* (90,0%)	26* (92,9%)	47 (88,7%)	87* (82,1%)
	czarna:	10* (18,9%)	2* (13,3%)	1* (10,0%)	2* (7,1%)	5 (9,4%)	15* (14,2%)
	inna:	3* (5,7%)	1* (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	4* (3,7%)
Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	26,4 (17,5-39,9)	23,9 (17,2-32,1)	26,6 (19,8-36,8)	24,4 (17,5-35,1)	bd. (17,2-36,8)	25,2 (17,2-39,9)	
Genotyp HCV, n (%)	1a:	42* (79,2%)	12* (80,0%)	9* (90,0%)	24* (85,7%)	45 (84,9%)	87* (82,1%)
	1b:	10* (18,9%)	3* (20,0%)	1* (10,0%)	4* (14,3%)	8 (15,1%)	18* (17,0%)
	1d:	1* (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1* (0,9%)
Genotyp IL28B, n (%)	TT:	10*/52 (19,2%)	2* (13,3%)	2* (20,0%)	4* (14,3%)	8 (15,1%)	18*/105 (17,1%)
	CT:	27*/52 (51,9%)	6* (40,0%)	7* (70,0%)	19* (67,9%)	32 (60,4%)	59*/105 (56,2%)
	CC:	15*/52 (28,8%)	7* (46,7%)	1* (10,0%)	5* (17,9%)	13 (24,5%)	28*/105 (26,7%)
Polimorfizm NS3 Q80K (chorzy z genotypem 1a lub 1d), n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	30/88 (34,1%)	
Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR, n (%)	0-2:	27*/34 (79,4%)	9*/11 (81,8%)	2*/5 (40,0%)	7*/17 (41,2%)	18/33 (54,5%)	45*/67 (67,2%)
	3-4:	7*/34 (20,6%)	2*/11 (18,2%)	3*/5 (60,0%)	10*/17 (58,8%)	15/33 (45,5%)	22*/67 (32,8%)
Marskość wątroby, n (%)	3*/48 (6,3%)	1*/14 (7,1%)	1*/10 (10,0%)	8*/27 (29,6%)	10/51 (19,6%)	13*/99 (13,1%)	
Mediana log stężenia RNA HCV (zakres) [IU/ml]	6,57 (4,9-7,4)	6,45 (5,4-7,2)	6,22 (5,7-7,1)	6,49 (5,3-7,5)	bd. (4,9-7,5)	6,51 (4,9-7,5)	
Stężenie RNA HCV, n (%)	> 800000 IU/ml	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	91* (85,8%)
	≤ 800000 IU/ml	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	15 (14,2%)*
Wyjściowa terapia antyretrowiruso-	43 (81,1%)	15 (100,0%)	9 (90,0%)	26 (92,9%)	50 (94,3%)	93 (87,7%)^	

Wyjściowa charakterystyka wa, n (%)		Chorzy wcześniej niele- czeni	Chorzy wcześniej leczenia				Populacja ogółem
			nawrót wirerii	częściowa odpowiedź	brak odpowiedzi	łącznie*	
Stosowane leki antyretrowirusowe, n (%)	NRTI^^:	42*/43 (97,7%)	15/15 (100,0%)	9/9 (100,0%)	26/26 (100,0%)	50/50 (100,00%)	92*/93 (98,9%)
	raltegrawir:	34*/43 (79,1%)	13*/15 (86,7%)	8*/9 (88,9%)	26/26 (100,0%)	47/50 (94,0%)	81*/93 (87,1%)
	rylpiwiryna:	10*/43 (23,3%)	3*/15 (20,0%)	1*/9 (11,1%)	0/26 (0%)	4/50 (8,0%)	14*/93 (15,1%)
	marawarok:	2*/43 (4,7%)	0/15 (0%)	0/9 (0%)	1*/26 (3,8%)	1/50 (2,0%)	3*/93 (3,2%)
	enfuwirtyd:	1*/43 (2,3%)	0/15 (0%)	1*/9 (11,1%)	1*/26 (3,8%)	2/50 (4,0%)	3*/93 (3,2%)
Liczba kopii wirusa HIV/ml, n (%)	< 50: < 200:	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	84* (79,2%)^ 94* (88,7%)
Klasyfikacja CDC, n (%)	A: B: C:	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	71* (67,0%) 22* (20,8%) 13* (12,3%)
Mediana liczby komórek CD34+/ μ l (zakres)		bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	628,5 (275-1407)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wszyscy chorzy otrzymujący terapię antyretrowirusową mieli stężenie RNA HIV-1 < 50 kopii/ml i spełniali kryteria włączenia;

^^ nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, w tym: emtrycytabina, tenofowir, abakawir, lamiwudyna.

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

Ocenianą interwencją stanowił symeprewir podawany w skojarzeniu z terapią dwulekową – peg-IFN α -2a i rybawiryną, którą u chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie i u pacjentów wcześniej nieleczonych lub z nawrotem wirerii, u których występowała marskość wątroby, stosowano przez 48 tygodni, a u pacjentów wcześniej nieleczonych lub z nawrotem wirerii, ale bez marskości – przez 24 lub 48 tygodni (schemat zależny od odpowiedzi wirusologicznej – RGT). Okres stosowania obu leków wynosił 24 tygodnie, wówczas gdy stężenie RNA HCV wyniosło < 25 IU/ml (wykrywalne lub nie) w 4. tygodniu i < 25 IU/ml (niewykrywalne) w 12. tygodniu, w przeciwnym peg-IFN α -2a i rybawirynę kontynuowano do 48. tygodnia. Po zakończeniu terapii u wszystkich chorych rozpoczynano okres obserwacji, który trwał 24 tygodnie.

Autorzy próby *Dieterich 2014* stosowali wirusologiczne kryteria przerywania leczenia (ang. *stopping rules*), w oparciu o które przerywano stosowanie wszystkich leków w momencie wystąpienia stężenia RNA HCV > 1000 IU/ml w 4. lub 12. tygodniu, lub potwierdzenia stężenia RNA HCV ≥ 25 IU/ml (wykrywalnego) w 24. lub 36. tygodniu. Kryteria te zastosowano łącznie 12 (11,3%) pacjentów (zaznaczono przy tym, że wystąpiły one także u 8 [7,5%] pacjentów, u których wcześniej stwierdzono przełom wirusologiczny).

Dodatkowo pacjenci mogli otrzymywać terapię antyretrowirusową z powodu zakażenia wirusem HIV, składającą się z ≥ 3 leków stosowanych w skojarzeniu (wyjściowo 87,7% populacji ogółem stosowało takie leczenie). Zaznaczono jednak, że dozwolone było stosowanie określonych leków z grup nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) oraz raltegrawiru, ryłpiwiryny, enfuwirytidu i marawiroku, a zabronione – inhibitorów proteazy wirusa HIV i nienukleozydowych inhibitorów transkryptazy innych niż ryłpiwiryna.

Tabela 120. Opis interwencji stosowanej w badaniu *Dieterich 2014*, włączonym do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy z koinfekcją HCV-1 i HIV-1, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia.

	Chorzy wcześniej nieleczeni lub z nawrotem wirerii, bez marskości wątroby	Chorzy wcześniej nieleczeni lub nawrotem wirerii, z marskością wątroby lub chorzy z brakiem [^] lub częściową odpowiedzią [^]
Schemat leczenia	S12PR24/48 (RGT): symeprewir + peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 12 tygodni, następnie peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 12 lub 36 tygodni, w zależności od oceny kryteriów RGT	S12PR48: symeprewir + peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 12 tygodni, następnie peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 36 tygodni
Kryteria RGT	<ul style="list-style-type: none"> stężenie RNA HCV < 25 IU/ml (wykrywalne lub niewykrywalne) w 4. tygodniu i < 25 IU/ml (niewykrywalne) w 12. tygodniu → zakończenie sto- 	<ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy

	Chorzy wcześniej nieleczeni lub z nawrotem wiremii, bez marskości wątroby	Chorzy wcześniej nieleczeni lub nawrotem wiremii, z marskością wątroby lub chorzy z brakiem [^] lub częściową odpowiedzią [^]
Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia	sowania peg-IFN i rybawiryny w 24. tygodniu; w przeciwnym razie → kontynuacja obu leków do 48. tygodnia	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie RNA HCV > 1000 IU/ml w 4. lub 12. tygodniu, albo potwierdzone stężenie ≥ 25 IU/ml (wykrywalne) w 24. lub 36. tygodniu → przerwanie stosowania wszystkich leków (u 12 [11,3%*] chorych⁵)
Dawkowanie leków	symeprewir 150 mg/dzień; peg-IFN α-2a 180 µg/tydzień; rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień w zależności od masy ciała	
Dostosowanie dawkowania	<ul style="list-style-type: none"> • czasowe wstrzymanie podawania rybawiryny w celu kontroli niedokrwistości (i równoczesne całkowite zakończenie podawania symeprewiru: n = 1 [0,9%]⁵⁵) 	
Dodatkowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • Dozwolone: lamiwudyna, emtrycytabina, tenofowir (fumaran dizoproksylu tenofowiru), abakawir, ryłpiwiryna, enfuwirytid, raltegrawir, marawirok • Zabronione: zidowudyna, dydanozyna i stawudyna w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną, genetyczne nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy niezatwierdzone w krajach uczestniczących w badaniu, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy inne niż ryłpiwiryna, inhibitory proteazy wirusowej HIV, eksperymentalne leki antyretrowirusowe 	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] z lub bez marskości wątroby;

⁵ dodatkowo podano, że wirusologiczne kryteria przerwania leczenia wystąpiły u 8 (7,5%) pacjentów, u których stwierdzono wcześniej przełom wirusologiczny;

⁵⁵ dane przedstawione w opisie wyników oceny bezpieczeństwa;

RGT schemat leczenia zależny od odpowiedzi wirusologicznej (ang. *response guided therapy*).

1.9.4. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej wykonano w populacji ITT, którą stanowili pacjenci otrzymujący przynajmniej jedną dawkę symeprewiru (N = 106).

Dodatkowo w badaniu *Dieterich 2014* przedstawiono analizy SVR12 w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie charakterystyk istotnych z punktu widzenia skuteczności leczenia zakażenia HCV oraz w zależności od okresu stosowania terapii dwulewkowej (RGT) u chorych wcześniej nieleczonych lub z nawrotem wiremii, bez marskości wątroby. Symeprewir jest wskazany u chorych na HCV bez polimorfizmu Q80K (wskazanie *ChPL Olysio 2014*), wyróżniono więc wyniki w podgrupie chorych z brakiem mutacji Q80K oraz (jeśli były dostępne) w podgrupie chorych z HCV o genotypie 1a z brakiem mutacji Q80K + chorzy z HCV o genotypie 1b.

Przedstawiono również ocenę punktów końcowych związanych z terapią antyretrowirusową stosowaną z powodu zakażenia HIV. Wyników tej oceny nie przedstawiono w raporcie, gdyż leki antyre-

trowirusowe nie stanowiły ocenianej interwencji. Należy jednak zaznaczyć, że stosowanie symeprewiru nie wpływało na zmniejszenie skuteczności tej terapii.

1.9.4.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

Głównym punktem końcowym badania *Dieterich 2014* była ocena trwałej odpowiedzi wirusologicznej, zdefiniowanej jako niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia i po upływie 12 tygodni (SVR12). Dodatkowo oceniano SVR po 24 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR24). W poniższej tabeli przedstawiono analizę powyższych odpowiedzi w populacji ogółem (ITT) i w wyróżnionych podgrupach chorych.

Tabela 121. Liczba i odsetek chorych z SVR; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy z HCV-1 i koinfekcją HIV-1, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia; badanie Dieterich 2014.

Rodzaj analizy	Chorzy nie- leczeni	Chorzy wcześniej leczeni			łącznie	Populacja ogółem	
		z nawrotem wiremii	z częściową odpowiedzią	z brakiem odpowiedzi			
n/N (%)							
SVR12							
Analiza ogółem							
ITT	42/53 (79,2%)	13/15 (86,7%)	7/10 (70,0%)	16/28 (57,1%)	36/53 (67,9%)*	78/106 (73,6%)	
Analiza w zależności od okresu stosowania terapii dwulekowej (RGT)							
Okres stosowania terapii dwulekowej	24 tyg. ^s	36/41 (87,8%)	11/13 (84,6%)	nd.	nd.	bd.	47/54 (87,0%)
	48 tyg.	bd.	bd.	nd.	nd.	bd.	nd.
Analiza w zależności od wyjściowych charakterystyk klinicznych							
Genotyp HCV-1	1a/1d	33/43 (76,7%)	10/12 (83,3%)	6/9 (66,7%)	13/24 (54,2%)	29/45 (64,4%)*	62/88 (70,5%)
	1b	9/10 (90,0%)	3/3 (100,0%)	1/1 (100,0%)	3/4 (75,0%)	7/8 (87,5%)*	16/18 (88,9%)
Wyjściowy polimorfizm NS3 Q80K [^]	tak	12/14 (85,7%)	1/3 (33,3%)	1/1 (100,0%)	6/12 (50,0%)	8/16 (50,0%)*	20/30 (66,7%)
	brak	<u>21/29</u> <u>(72,4%)</u>	<u>9/9 (100,0%)</u>	<u>5/8 (62,5%)</u>	<u>7/12 (58,3%)</u>	<u>21/29</u> <u>(72,4%)*</u>	<u>42/58 (72,4%)*</u>
Genotyp HCV-1a bez polimorfizmu Q80K + genotyp HCV-1b		<u>30/39</u> (76,9%)*	<u>12/12</u> (100,0%)*	<u>6/9</u> (66,7%)*	<u>10/16</u> (62,5%)*	<u>28/37</u> (75,7%)*	<u>58/76</u> (76,3%)*
Genotyp IL28B	CC	15/15 (100,0%)	7/7 (100,0%)	1/1 (100,0%)	4/5 (80,0%)	12/13 (92,3%)*	27/28 (96,4%)
	CT	40/59 (67,8%)	19/27 (70,4%)	6/6 (100,0%)	5/7 (71,4%)	30/40 (75,0%)*	40/59 (67,8%)
	TT	8/10 (80,0%)	0/2 (0%)	1/2 (50,0%)	2/4 (50,0%)	3/8 (37,5%)*	11/18 (61,1%)

Rodzaj analizy	Chorzy nie- leczeni	Chorzy wcześniej leczeni				łącznie	Populacja ogółem
		z nawrotem wiremii	z częściową odpowiedzią	z brakiem odpowiedzi	n/N (%)		
CT lub TT	<u>48/69</u> (69,6%)*	19/29 (65,5%)*	7/8 (87,5%)*	7/11 (63,6%)*	33/48 (68,8%)*	51/87 (58,6%)*	
Stopień włók- nienia wątroby w skali ME- TAVIR	0-2.	24/27 (88,9%)	7/9 (77,8%)	1/2 (50,0%)	4/7 (57,1%)	12/17 (70,6%)*	36/45 (80,0%)
	3-4.	<u>4/7 (57,1%)</u>	2/2 (100,0%)	2/3 (66,7%)	6/10 (60,0%)	10/15 (66,7%)*	14/22 (63,6%)
SVR24							
Analiza ogółem							
SVR24	42 (79,2%)	13 (86,7%)	7 (70,0%)	15 (53,6%) [§]	35 (66,0%)*	77 (72,6%) [#]	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] ocenę wykonano w obrębie chorych wcześniej nieleczonych lub z nawrotem wiremii, bez marskości wątroby (n = 61);

[^] ocenę wykonano w obrębie chorych zakażonych genotypem 1a lub 1b wirusa HCV;

[#] większość chorych z SVR12 uzyskała SVR24, z wyjątkiem 1 pacjenta z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, u którego potwierdzono stężenie RNA HCV > 25 IU/ml po wystąpieniu SVR12, ale w wyniku oceny sekwencji aminokwasów w regionach E1 i NS3 potwierdziły u niego zakażenie innym szczepem wirusa HCV w momencie włączenia (przypadek uznany ostatecznie jako nawrót wiremii).

SVR12 – analiza ogółem

W populacji ogółem częstość występowania SVR12 wynosiła 73,6%. Odpowiedź ta występowała nieco częściej u chorych dotychczas nieleczonych (79,2%) w porównaniu z pacjentami z brakiem lub częściową odpowiedzią, lub z nawrotem wiremii (67,9%). Należy jednak zaznaczyć, że rozkład częstości występowania powyższych odpowiedzi na dotychczasową terapię (odpowiednio 52,8%, 18,9% i 28,3%) różnił się od rozkładu w populacji polskiej, obserwowanego na podstawie danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (38,3%, 20,9% i 40,8%). Po uwzględnieniu w analizie powyższego rozkładu dla warunków polskich częstość występowania SVR12 u chorych wcześniej leczonych wynosiła 71,9%.

SVR12 – analiza w podgrupach chorych

Analizowaną odpowiedź na terapię trójlekową najczęściej obserwowano u pacjentów z nawrotem wiremii (86,7%) oraz u chorych dotychczas nieleczonych (79,2%), a najrzadziej w przypadku braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (57,1%).

W podgrupie zgodnej ze wskazaniem ChPL, czyli u chorych z genotypem HCV-1a bez polimorfizmu Q80K i chorych z genotypem HCV-1b częstość SVR12 była podobna do tej obserwowanej w populacji ogólnej, wyniosła 76,3%. Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź SVR12 był podobny w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu terapii, odpowiednio 76,9% i 75,7%.

W przypadku pozostałych wyróżnionych podgrup największe odsetki SVR12 odnotowano w obrębie pacjentów z genotypem CC interleukiny 28B (96,4%), z genotypem 1b wirusa HCV (88,9%) oraz u chorych z mniej zaawansowanym włóknieniem wątroby (stopień 0-2. w skali METAVIR) (80,0%). Natomiast najmniejszą częstość występowania SVR12 zaobserwowano u pacjentów z genotypem TT interleukiny IL28B (61,1%), u chorych z HCV-1a/1b i polimorfizmem NS3 Q80K (66,7%), a także u 63,6% tych, którzy mieli włóknienie wątroby w stadium 3-4. w skali METAVIR. [REDACTED]

Ponadto autorzy badania *Dieterich 2013* podali, że SVR12 wystąpiła u 87% pacjentów, którzy dzięki kryteriom RGT mieli skrócony okres stosowania peg-IFN α -2a i rybawiryny z 48 do 24 tygodni. Nie przedstawiono takiej informacji dla podgrupy chorych otrzymujących terapię dwulekową przez 48 tygodni.

SVR24 – analiza w populacji ogólnej

SVR24 odnotowano u 72,6% chorych (u prawie wszystkich, którzy wcześniej uzyskali SVR12, z wyjątkiem jednego chorego z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, u którego po wystąpieniu SVR12 stwierdzono nawrót wiremii). Podobnie jak w przypadku SVR12 najczęściej uzyskiwali ją pacjenci z nawrotem wiremii po wcześniejszym leczeniu (86,7%) i dotychczas nieleczeni (79,2%), a najrzadziej (53,6%) chorzy z brakiem odpowiedzi (53,6%).

1.9.4.2. Wystąpienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek chorych, u których przerwano podawanie wszystkich leków z powodu wystąpienia wirusologicznych kryteriów przerwania terapii (ocenianych w 4., 12., 24. i 36. tygodniu, szczegóły patrz Tabela 120).

Tabela 122. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wirusologiczne kryteria przerwania leczenia; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy z HCV-1 i koinfekcją HIV-1, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia; badanie Dieterich 2014.

Punkt czasowy okresu leczenia	Chorzy nie- leczeni	Chorzy wcześniej leczeni			łącznie	Populacja ogółem
		z nawrotem wiremii	z częściową odpowiedzią	z brakiem odpowiedzi		
n (%)						
Ogółem	2/53 (3,8%)*	0/15 (0%)	1/10 (10,0%)*	9/28 (32,1%)*	10/53 (18,9%)*	12 [^] /106 (11,3%)*
4. tydzień	1/53 (1,9%)	0/15 (0%)	0/10 (0%)	4/28 (14,3%)	4/53 (7,5%)*	5/106 (4,7%)*
12., 24. lub 36. tydzień	1/53 (1,9%)	0/15 (0%)	1/10 (10,0%)	5/28 (17,9%)	6/53 (11,3%)*	7/106 (6,6%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dodatkowo podano, że wirusologiczne kryteria przerwania leczenia stwierdzono u 8 chorych, u których wcześniej wystąpił przełom wirusologiczny; nie podano jednak o który tydzień leczenia chodziło, ani do której z podgrup należeli ci chorzy.

W populacji ogółem wirusologiczne kryteria przerwania leczenia (w którymkolwiek punkcie czasowym) wystąpiły u 11,3% chorych i w przypadku wyróżnionych podgrup częściej stwierdzano je u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii (u 18,9%, głównie u chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie) niż u pacjentów dotychczas nieleczonych (3,8%).

1.9.4.3. Pozostałe punkty końcowe

W próbie Dieterich 2014 przedstawiono dane dotyczące częstości występowania szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR), a także przełomu wirusologicznego i nawrotu wiremii. Dane dotyczące tych punktów końcowych, wraz z ich definicjami, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 123. Liczba i odsetek chorych z RVR, przełomem wirusologicznym lub nawrotem wiremii; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy z HCV-1 i koinfekcją HIV-1, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia; badanie Dieterich 2014.

Punkt końcowy	Chorzy nie- leczeni	Chorzy wcześniej leczeni			łącznie	Populacja ogółem
		z nawrotem wiremii	z częściową odpowiedzią	z brakiem odpowiedzi		
n (%)						
Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR) ¹	37/52 (71,2%)	14/15 (93,3%)	8/10 (80,0%)	10/28 (35,7%)	32/53 (60,4%)*	69/106 (65,7%)
Przełom wirusologiczny ²	3/53 (5,8%)	0/15 (0%)	1/10 (10,0%)	8/28 (28,6%)	9/53 (17,0%)*	12/106 (11,3%)*
Nawrót wiremii ³	5/48 (10,4%)	2/15 (13,3%)	0/7 (0%)	2/17 (11,8%)	4/39 (10,3%)*	9/87 (10,3%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. tygodniu leczenia;

² zwiększenie stężenia RNA HCV o > 1 log vs nadir lub stężenie > 100 IU/ml po wcześniejszym wystąpieniu stężenia < 25 IU/ml;

³ stężenie RNA HCV niewykrywalne na końcu leczenia i wykrywalne w trakcie okresu obserwacji lub momencie oceny SVR;

[^] ocena wykonana u chorych z niewykrywalnym (lub niepotwierdzonym wykrywalnym) stężeniem RNA HCV na końcu leczenia, z dostępnymi danymi z co najmniej jednego pomiaru w trakcie okresu obserwacji.

[^] ocena wykonana u chorych z niewykrywalnym (lub niepotwierdzonym wykrywalnym) stężeniem RNA HCV na końcu leczenia, z dostępnymi danymi z co najmniej jednego pomiaru w trakcie okresu obserwacji.

Odsetek chorych, którzy uzyskali RVR wyniósł 65,7%. Szybka odpowiedź wirusologiczna wystąpiła u 60,4% chorych poddanych nieskutecznej terapii dwulekowej (w tym najczęściej obserwowano ją w przypadku nawrotu wirerii – u 93,3% chorych, u których wystąpił ten rodzaj na wcześniejsze leczenie) i u 71,2% pacjentów dotychczas nieleczonych z powodu zakażenia HCV.

Zarówno częstość występowania przełomu wirusologicznego, jak i nawrotów wirerii była niewielka – wynosiła odpowiednio 11,3% i 10,3% w populacji chorych ocenianych w badaniu *Dieterich 2014*. Druga z wymienionych odpowiedzi występowała u podobnego odsetka (u około 10%) pacjentów, niezależnie od zastosowania, lub nie, terapii HCV. Natomiast przełom wirusologiczny stwierdzano częściej u pacjentów wcześniej leczonych (17,0%, przy czym nie odnotowano go u żadnego pacjenta z nawrotem wirerii) niż u chorych nieleczonych (5,8%).

1.9.5. Bezpieczeństwo

W badaniu *Dieterich 2014* ocenę bezpieczeństwa stosowania symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną przeprowadzono w obrębie chorych, którzy rozpoczęli terapię (otrzymali przynajmniej jedną dawkę symeprewiru).

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat częstości poszczególnych działań niepożądanych odnotowanych podczas pierwszych 12. tygodni leczenia symeprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną.

Tabela 124. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi w okresie pierwszych 12. tygodni leczenia; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy z koinfekcją HCV-1 i HIV-1, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia; badanie Dieterich 2014.

Działanie niepożądane	Symeprewir + peg-IFN α -2a + rybawiryna (N = 106) Okres leczenia: pierwsze 12 tygodni	
	n	%
Jakiegolwiek AEs	102	96,2%
AEs 1. lub 2. stopnia	67	63,2%
AEs 3. stopnia	29	27,4%
AEs 4. stopnia	6	5,7%
AEs 3. lub 4. stopnia	35 ^{&}	33,0%
Poważne (z ang. <i>serious</i>) AEs*	6	5,7%
AEs prowadzące do zgonu	0	0%
Zgony	1	0,9%

Działanie niepożądane	Symeprewir + peg-IFN α -2a + rybawiryna (N = 106) Okres leczenia: pierwsze 12 tygodni	
	n	%
AEs prowadzące do przerwania leczenia		
• ≥ 1 lek	5	4,7%
• Symeprewir + PR	3	2,8%
• Wyłącznie symeprewir	1**	0,9%
Najczęstsze działania niepożądane		
• Zmęczenie	43	40,6%
• Ból głowy	30	28,3%
• Nudności	27	25,5%
Działania niepożądane o znaczeniu specjalnym lub klinicznym		
• Neutropenia***	30	28,3%
• Niedokrwistość [^]	22	20,8%
• Świąd	21	20,8%
• Wysypka	17	16,0%
• Oparzenie słoneczne (z ang. <i>sunburn</i>)	3	2,8%
• Nadwrażliwość na światło	2	1,9%
• Wzrost stężenia bilirubiny ^{^^}	5	4,7%

[&] obliczono na podstawie dostępnych danych;

* u żadnego chorego nie odnotowano więcej niż 1 SAEs; prawie wszystkie zostały uznane za niezwiązane ze stosowaniem symeprewiru – tylko u jednego chorego ogólne pogorszenie się stanu zdrowia i niedożywienie zostało uznane za bardzo prawdopodobnie związane ze stosowaniem wszystkich trzech leków;

** zastosowano w momencie, kiedy leczenie rybawiryną czasowo wstrzymywano z powodu niedokrwistości – nie zostało uznane przez badaczy za wynikające z podawania symeprewiru;

*** 3. stopnia u 18 (17,0%) chorych, w 4. stopniu ciężkości u 4 (3,8%) chorych; u jednego chorego (0,9%) uznano ją za możliwie związaną z leczeniem symeprewirem;

[^] w 3. stopniu ciężkości u 3 (2,8%) chorych, nie stwierdzono przypadków w 4. stopniu ciężkości; u jednego chorego (0,9%) uznano ją za możliwie związaną z leczeniem symeprewirem;

^{^^} łagodny i przemijający wzrost stężenia bilirubiny obserwowano w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia, jednak nie był on związany zasadniczo z żadnymi innymi zmianami parametrów wątrobowych – większość miała charakter łagodny do umiarkowanego, hiperbilirubinemię 3. stopień ciężkości odnotowano u 2 (1,9%) chorych, nie stwierdzono przypadków w 4. stopniu ciężkości.

Ogółem terapia z udziałem symeprewiru była dobrze tolerowana, a jej profil bezpieczeństwa był zbliżony do tego, który obserwowano u pacjentów bez koinfekcji HIV w innych badaniach klinicznych. Nie odnotowano także niekorzystnego wpływu stosowanego leczenia na przebieg zakażenia HIV oraz jego terapię.

Działania niepożądane stwierdzono u większości pacjentów (96,2%), a większość z nich miała nasilenie 1. lub 2. stopnia (u 63,2% chorych).

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie (40,6%), ból głowy (28,3%) i nudności (25,5%).

Poważne działania niepożądane były rzadkie i stwierdzono je u 5,7% chorych – należały do nich dusznica bolesna, wzrost aktywności AST, duszność, ogólne pogorszenie stanu zdrowia, hiperbilirubine mia, zmiany stanu psychicznego, złamania kręgów piersiowych oraz występ dysku międzykręgowego.

Działania niepożądane doprowadziły do przerywania leczenia co najmniej jednym lekiem u 4,7% pacjentów.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o specjalnym lub klinicznym znaczeniu były: neutropenia (28,3%), niedokrwistość (20,8%) i świąd (20,8%).

Zmiany parametrów hematologicznych występowały w większości przypadków w 1. lub 2. stopniu ciężkości. Ponadto w publikacji podano, że po 12-tygodniowym okresie terapii trójlekowej nie odnotowano żadnych zmian w niedoborze krwinek. W trakcie okresu obserwacji odnotowano 1 zgon – chory popełnił samobójstwo; zgon został uznany za niezwiązany ze stosowaną terapią.

1.10. Telaprewir + PR vs PR (genotyp 1 HCV, populacja wcześniej nieleczonej)

W oparciu o wykonany przegląd systematyczny w analizie skuteczności i bezpieczeństwa telaprewiru (celem wykonania porównania pośredniego symeprewiru z tym lekiem) w populacji chorych przewlekle zakażonych wirusem HCV, wcześniej nieleczonych, uwzględniono 5 prób z randomizacją *ADVANCE*, *C208*, *Kumada 2012*, *PROVE1* oraz *PROVE2*.

1.10.1. Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 badania II fazy (*C208*, *PROVE1* i *PROVE2*) opisane odpowiednio w publikacjach *Marcelin 2011*, *McHutchison 2009* i *Hézode 2009*, dodatkowo odnaleziono doniesienie konferencyjne *Bronowicki 2012* prezentujące dodatkowe wyniki badania *PROVE2*) oraz 2 próby III fazy: *ADVANCE* (*Jacobson 2011* oraz doniesienie konferencyjne *Jacobson 2011a*) oraz *Kumada 2012*. Wszystkie powyższe badania były prospektywnymi próbami klinicznymi z randomizacją, prowadzonymi w układzie równoległym – w czterech z nich (*ADVANCE*, *Kumada 2012*, *PROVE1* i *PROVE2*) zastosowano grupę kontrolną w postaci standardowej terapii (peg-IFN α -2a lub α -2b i rybawiryna), ponadto w próbach *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2* chorzy w tej grupie otrzymywali również placebo. W badaniu *C208* z kolei, wyróżniono 4 równoległe schematy terapii telaprewirem, gdzie porównywano stosowanie peg-IFN α -2a lub peg-IFN α -2b oraz różne dawkowanie telaprewiru.

Celem analizowanych badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa telaprewiru (stosowanego w różnych schematach wraz z peg-IFN α -2a lub peg-IFN α -2b i rybawiryną lub samym peg-IFN α -2a) w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1.

Głównym punktem końcowych 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 *ADVANCE*, *C208*, *PROVE1* i *PROVE2* wynosił 10 IU/ml, a w badaniu *Kumada 2012* 1,2 log₁₀ IU/ml).

Największą liczbą uczestniczących ośrodków charakteryzowało się badanie *ADVANCE*, które obejmowało chorych z 123 międzynarodowych ośrodków badawczych (w tym Polski). W pozostałych badaniach analizie poddano pacjentów z mniejszej, lecz podobnej między nimi liczby ośrodków – od 41 instytucji na terenie Japonii w próbie *Kumada 2012*, poprzez 37 ośrodków na terenie USA w badaniu

PROVE1 i 30 europejskich z próby *C208*, do 28 miejsc badawczych z Francji, Niemiec, Wielkiej Brytanii i Austrii włączonych do badania *PROVE2*.

W trzech badaniach (*ADVANCE*, *C208* i *Kumada 2012*) okres leczenia wynosił 24 lub 48 tygodni (w zależności od schematu terapii), z kolei w badaniach *PROVE1* i *PROVE2* analizowano również grupę chorych przyjmujących oceniane interwencje przez okres jedynie 12 tygodni. W trzech badaniach okres obserwacji wynosił 24 tygodnie – z kolei w próbie *PROVE2* osoby z grup telaprewiru stosowanego w różnych schematach leczenia były obserwowane do 48 tygodni po zakończenia terapii, w badaniu *Kumada 2012* okres obserwacji określono jako ≥ 24 tygodnie po zakończenia analizowanego leczenia.

Oceniane badania miały na celu wykazanie wyższości (hipoteza *superiority*) telaprewiru dodanego do standardowej terapii pegylowanym interferonem i rybawiryną nad samą standardową terapią, a w próbie *C208* zamierzano wykazać obecność różnic pomiędzy różnymi schematami leczenia, zawierającymi dwa różne rodzaje pegylowanych interferonów – α -2a lub α -2b.

Charakterystykę analizowanych badań klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 125. 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, C208, Kumada 2012, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
ADVANCE (Jacobson 2011)	wykazanie 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
C208 (Marcellin 2011)	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/3 (R2; B0; W1)	24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji	tak	40 vs 42 vs 40 vs 39 ²	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: ITT	30 (Austria, Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania i Holandia)	Vertex Pharmaceuticals i Janssen Pharmaceuticals
Kumada 2012	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/3 (R2; B0; W1)	24 lub 48 tygodni leczenia + \geq 24 tygodnie obserwacji	nie	126 vs 63 ³	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: ITT	41 (Japonia)	bd.
PROVE1 (McHutchison 2009)	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/5 (R2; B2; W1)	12, 24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji	tak	17 vs 79 vs 79 vs 75 ⁴	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: ITT	37 (Stany Zjednoczone)	Vertex Pharmaceuticals
PROVE2 (Hézode 2009)	wykazanie 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 ⁵	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: ITT	28 (Francja, Niemcy, Wielka Brytania, Austria)	Vertex Pharmaceuticals

¹ T12PR24/48 vs T8Pbo4PR24/48 vs Pbo12PR48

² T8h12P2aR24/48 vs T8h12P2bR24/48 vs T12h12P2aR24/48 vs T12h12P2bR24/48;

³ T12P_{2b}R24 vs P_{2b}R48;

⁴ T12PR12 vs T12PR24 vs T12PR48 vs Pbo12PR48

⁵ T12PR12 vs T12PR24 vs T12PR48 vs Pbo12PR48

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

Wszystkie analizowane badania były próbami klinicznymi z randomizacją. W badaniach *ADVANCE* i *C208* podano, że proces randomizacji odbył się ze stratyfikacją ze względu na podtyp HCV-1 (1a, 1b, a w badaniu *ADVANCE* także 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 badaniach *PROVE1* i *PROVE2*. W obu badaniach randomizacja przebiegała ze stratyfikacją ze względu na rasę (czarna vs inna) oraz masę ciała (> 75 kg i ≤ 75 kg). Z kolei w badaniu *Kumada 2012* stratyfikację wykonano biorąc pod uwagę płeć i wiek chorych.

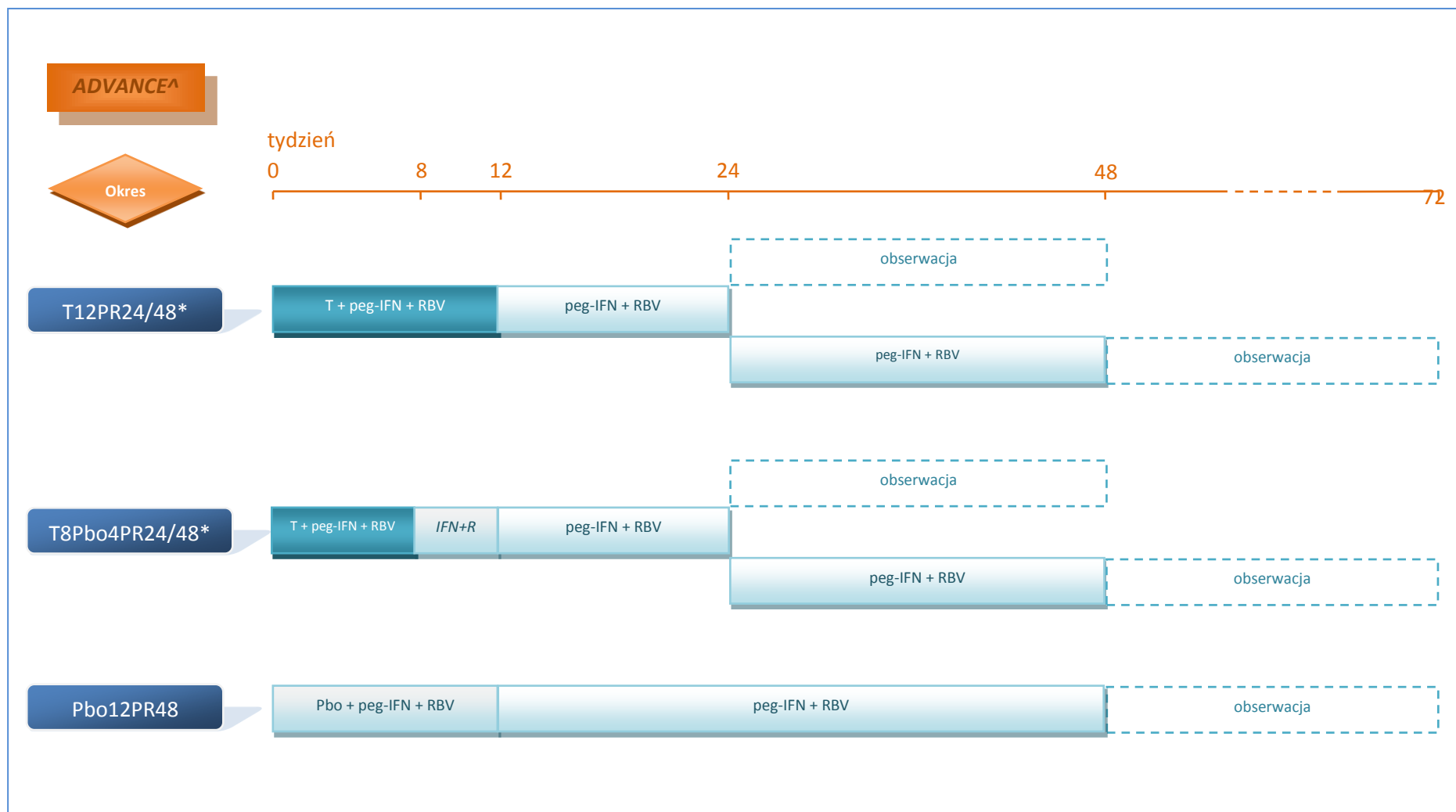
W badaniu *PROVE1* sprecyzowano, że z uwagi na charakter próby (było to pierwsze badanie oceniające krótszy niż standardowy okres leczenia, więc liczebność w grupie o najkrótszym czasie leczenia, T12PR12 zaplanowano na 20 osób), dla pierwszych 80 pacjentów zastosowano randomizację z 4-elementowymi blokami w stosunku 1:1:1:1, następnie chorych przydzielono do pozostałych grup w stosunku 1:1:1. Z kolei 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 *Kumada 2012* losowy dobór chorych przeprowadzono w stosunku 2:1, odpowiednio interwencja vs kontrola. W pozostałych badaniach (*ADVANCE* i *C208*) 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 odpowiednio w stosunku 1:1:1 i 1:1:1:1. Większość analizowanych badań sponsorowanych były przez Vertex Pharmaceuticals, dodatkowo w badaniu *ADVANCE* i *C208* wsparcie finansowe zostało udzielone odpowiednio przez Tibotec i Janssen Pharmaceuticals. W badaniu *Kumada 2012* nie przedstawiono informacji na temat źródła finansowania projektu.

Tylko 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); oraz grupy Pbo12PR48, 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 *Kumada 2012* proces randomizacji doprowadził do powstania 2 ramion badania. W badaniu tym wyodrębniono grupę chorych leczonych telaprewirem, peg-IFN α -2b i rybawiryną przez okres 12 tygodni, a następnie skojarzeniem peg-IFN α -2b i rybawiryny przez 12 tygodni (T12PR24) oraz kontrolną w postaci terapii peg-IFN α -2b i rybawiryną przez okres 48 tygodni (P_{2b}R48). W pozostałych badaniach włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa telaprewiru wyróżniono 4 grupy o różnych schematach leczenia. W próbie *C208* chorych przydzielano do następujących grup – T_{8h}12P_{2a}R24/48 i T_{8h}12P_{2b}R24/48, w których przez 12 tygodni stosowano telaprewir (podawany co 8 godzin w dawce 750 mg) w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną, a następnie peg-IFN i rybawirynę przez okres 12 lub 36 tygodni, co było powiązane z uzyskiwaną odpowiedzią na leczenie, grupy te różniły się jedynie rodzajem stosowanego peg-IFN, odpowiednio: α -2a i α -2b; oraz grup T_{12h}12P_{2a}R24/48 i T_{12h}12P_{2b}R24/48, w których chorzy otrzymywali skojarzenie telaprewiru (podawanego co 12 godzin w dawce 1125 mg) z peg-IFN i rybawiryną przez 12 tygodni, a następnie peg-IFN i rybawirynę przez okres 12 lub 36 tygodni w zależności od rodzaju odpowiedzi wirusologicznej. W kolejnych badaniach (*PROVE1* i *PROVE2*) wyróżniono 3 podobne grupy: T12PR12, T12PR24 i Pbo12PR48 (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 leczenia 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. Oba badania różniły się czwartą grupą interwencji – w próbie *PROVE1* stanowili ją pacjenci przyjmujący telaprewir, peg-IFN α -2a i rybawirynę przez 12 tygodni, a następnie peg-IFN α -2a i rybawirynę przez kolejne 36 tygodni (T12PR48), natomiast w badaniu *PROVE2* 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 29. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach badania ADVANCE.

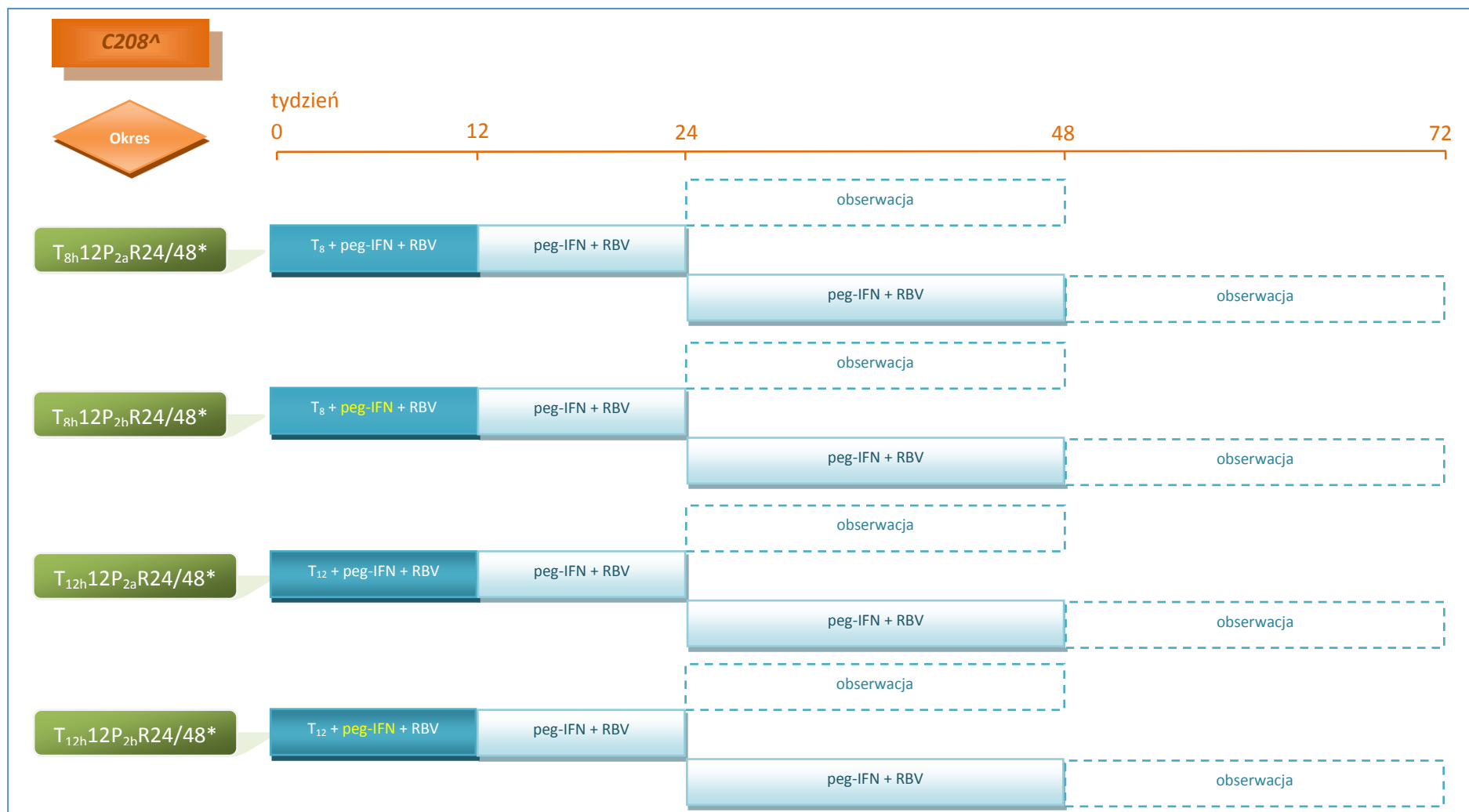


* w badaniu ADVANCE pacjenci z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. i 12. tygodniu otrzymywali peg-IFN α -2a i rybawirynę do 24. tygodnia badania, natomiast chorzy z wykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu utrzymywali ten schemat leczenia do 48. tygodnia badania;

^ w badaniu stosowano peg-IFN α -2a;

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

Wykres 30. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach badania C208.

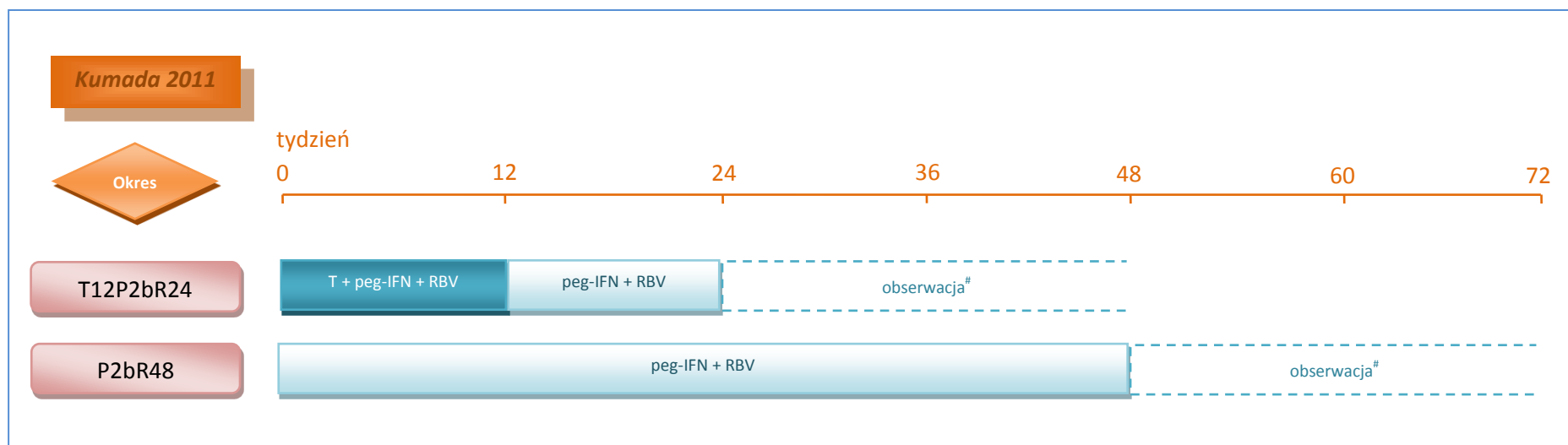


* w badaniu C208 pacjenci z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV między 4. a 20. tygodniem badania otrzymywali skojarzenie peg-IFN α-2a i rybawiryny do 24. tygodnia badania, natomiast chorzy z wykrywalnym stężeniem RNA HCV między 4. a 20. tygodniem badania utrzymywali ten schemat leczenia do 48. tygodnia badania;

^ w badaniu w grupach T_{8h}12P_{2a}R24/48 i T_{12h}12P_{2a}R24/48 stosowano peg-IFN α-2a, a w grupach T_{8h}12P_{2b}R24/48 i T_{12h}12P_{2b}R24/48 stosowano peg-IFN α-2b;

T telaprewir; Pbo placebo; RBV rybawiryna.

Wykres 31. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach badania Kumada 2012.



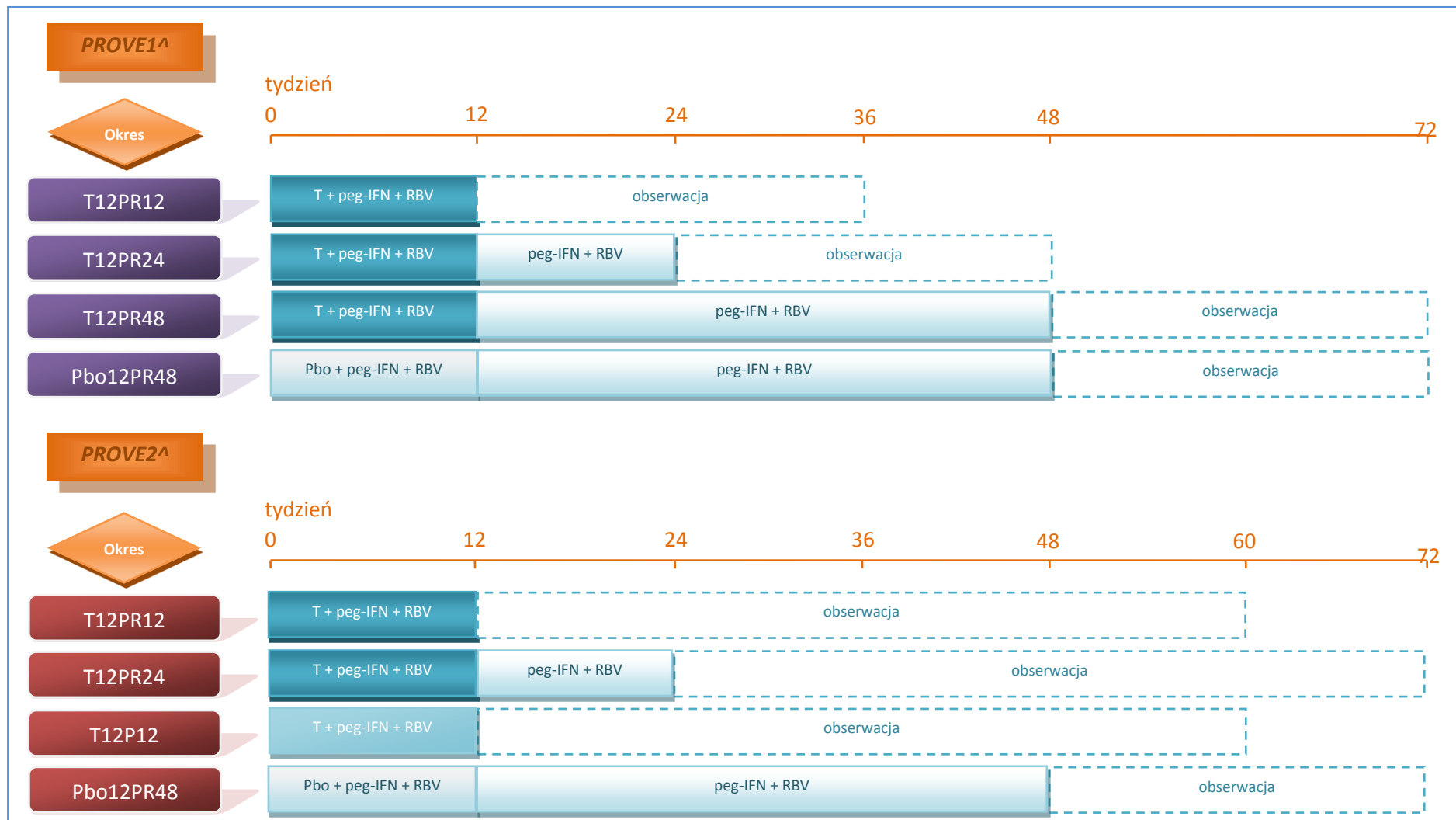
[^] w badaniu ILLUMINATE stosowano peg-IFN α -2a;

^{*} u chorych z eRVR (niewykrywalne stężeniem RNA HCV w 4. i 12. tygodniu) następowała randomizacja do zakończenia leczenia w 24. lub 48. tygodniu terapii;

[#] okres obserwacji \geq 24 tygodnie;

T telaprewir; Pbo placebo; RBV rybawiryna; I+R peg-IFN + RBV; (R) gr. powstała w wyniku randomizacji; (NR) gr. chorych nie poddanych randomizacji z uwagi na brak SVR; nie była komparatorem dla analizowanych schematów leczenia T.

Wykres 32. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach badań PROVE1 i PROVE2.



[^] w obu badaniach (PROVE1 i PROVE2) stosowano peg-IFN α -2a;
T telaprewir; Pbo placebo; RBV rybawiryna.

Grupami najbardziej odpowiadającymi schematowi leczenia z charakterystyki produktu leczniczego były 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 2012* sposobów podawania telaprewiru chorym wcześniej nieleczonym zastosowano także w grupach T12PR24 i T12PR48 w badaniu *PROVE1* oraz grupach T12PR24 i T12P_{2b}PR24 odpowiednio z badań *PROVE2* i *Kumada 2012*, 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 *PROVE1* i *PROVE2*), którą wyodrębniono, aby sprawdzić efektywność kliniczną krótszej niż standardowa formy terapii skojarzonej telaprewiru z peg-IFN α i rybawiryną oraz grupa T12P12, mająca na celu zweryfikowanie konieczności podawania rybawiryny podczas leczenia telaprewirem i peg-IFN α . Grupy kontrolne w badaniach *Kumada 2012*, *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2* stanowił peg-IFN α i rybawiryna podawane przez 48 tygodni, z tym, że w ostatnich trzech próbach w ciągu pierwszych 12. tygodni pacjenci otrzymywali także placebo (odpowiednio wyróżniono grupy PR48 i Pbo12PR48). Odmienny sposób porównania zastosowano względem badania *C208*, w którym autorzy wyróżnili 4 równoległe schematy różnych terapii skojarzonych telaprewiru (w różnych dawkach: 750 mg co 8 godzin lub 1125 mg co 12 godzin – dobową dawkę była taka sama) z peg-IFN α (2a lub 2b) i rybawiryną – w niniejszej analizie zestawiono grupy badania, porównując skuteczność różnego rodzaju peg-IFN α w grupach z tym samym dawkowaniem telaprewiru oraz różnego schematu dawkowania telaprewiru w grupach z tym samym rodzajem interferonu. Szczegółowe informacje dotyczące zgodności zastosowanych w analizowanych badaniach schematów leczenia z zalecanymi przedstawiono w podrozdziale 1.11.3.1.

Wspomniane powyżej grupy z niestandardowym dawkowaniem (zbyt krótki czas terapii dwulekowej, brak rybawiryny), obecne w poszczególnych badaniach nie zostały opisane w niniejszej analizie, gdyż nie mogły zostać wykorzystane w ramach porównania pośredniego. 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 trzech badaniach (*ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2*) zastosowano zaślepienie podwójne – z kolei próby *C208* i *Kumada 2012* były badaniami otwartymi. 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 charak-

teryzowały się różną jakością – umiarkowaną (*C208* i *Kumada 2012*, punktację obniżono ze względu na brak zaślepienia) i bardzo dobrą (*ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2*); otrzymując odpowiednio 3 i 5 punktów w pięciostopniowej skali Jadad. Szczegóły oceny jakości analizowanych badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 126. Wynik oceny jakości uwzględnionych badań według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>ADVANCE</i>	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
<i>C208</i>	Tak	listy randomizacji generowane z wykorzystaniem permutacji blokowej, w stosunku 1:1:1:1, ze stratyfikacją ze względu na podtyp HCV-1 (1a, 1b) oraz początkowe stężenie RNA HCV ($\geq 8 \times 10^5$ i $< 8 \times 10^5$ IU/ml)	brak	brak	Tak
<i>Kumada 2012</i>	Tak	randomizacja do dwóch grup leczenia w stosunku 2:1, ze stratyfikacją pod względem wieku oraz płci	brak	brak	Tak
<i>PROVE1</i>	Tak	randomizacja dla pierwszych 80 chorych w stosunku 1:1:1:1 (randomizacja blokowa, rozmiar bloku 4), natomiast dla kolejnych w stosunku 1:1:1 (randomizacja blokowa, rozmiar bloku 3), ze stratyfikacją ze względu na rasę (czarna vs inna) oraz masę ciała (> 75 kg i ≤ 75 kg)	Podwójne	Placebo dopasowane do leku	Tak
<i>PROVE2</i>	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%). Nieco mniejszy odsetek chorych ukończył badanie *PROVE1* (60%) – spośród 263 chorych poddanych randomizacji, żadnej dawki leku nie otrzymało 13 pacjentów, a przedwcześnie badaną terapię zakończyło 40% chorych, w tym 20% pacjentów spełniło kryteria przedwczesnego przerwania leczenia. 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 niepo-

żądane (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 przypadku badania C208 w czasie pierwszych 24 tygodni badania pełne leczenie ukończyło 68% chorych spośród 161 pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. 23 chorych przerwało terapię z następujących powodów: działań niepożądanych (7%), braku odpowiedzi na leczenie (5%) i innych przyczyn (2%). Pozostałych 29 pacjentów spełniło kryteria dalszego leczenia peg-IFN α i rybawiryną. Spośród nich pełną 48-tygodniową terapię ukończyło 66% chorych – przedwcześnie leczenie zakończyło 2 chorych z powodu działań niepożądanych, 1 spełnił określone kryteria przerwania leczenia, 1 z powodu niepowodzenia leczenia, a 6 na skutek innych przyczyn. Z kolei spośród 220 pacjentów wyrażających zgodę na udział w badaniu Kumada 2012, kryteria włączenia spełniło 85,9% chorych, a pełny okres trwania badania ukończyło 88,9% pacjentów. W poniższych tabelach przedstawiono szczegóły dotyczące przeływu chorych w poszczególnych badaniach.

Tabela 127. Opis utraty chorych w badaniu ADVANCE.

Przeływ chorych w badaniu ADVANCE	T12PR24/48		T8Pbo4PR24/48		Pbo12PR48
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 wirusologiczne	1 (0,5%*)	37 (24,2%*)	-	40 (25,5%*)	118 (32,7%*)
• 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 128. Opis utraty chorych w badaniu C208.

Przebieg chorych w badaniu C208	T _{8h} -12P _{2a} R24/48	T _{8h} 12P _{2b} R24/48	T _{12h} 12P _{2a} R24/48	T _{12h} 12P _{2b} R24/48
Skryning: 176 → Randomizacja: 166 → Poddani leczeniu: 161				
Chorzy poddani leczeniu	40	42	40	39
Zakończenie leczenia do 24 tygodnia	4 (10%*)	4 (9,5%*)	7 (17,5%*)	8 (20,5%*)
• z powodu AEs	2 (5%*)	2 (4,8%*)	4 (10%*)	3 (7,7%*)
• niepowodzenie wirusologiczne	1 (2,5%*)	2 (4,8%*)	2 (5%*)	3 (7,7%*)
• z innych przyczyn	1 (2,5%*)	-	1 (2,5%*)	2 (5,1%*)
Ukończenie leczenia w 24 tygodniu (niewykrywalne HCV w tygodniach 4-20)	30 (75%*)	28 (66,7%*)	29 (72,5%*)	22 (56,4%*)
Kontynuacja peginterferonu i rybawiryny (wykrywalne HCV w tygodniach 4-20)	6 (15%*)	10 (23,8%*)	4 (10%*)	9 (23,1%*)
Zakończenie leczenia w tygodniach 24-48	2 (33,3%*)	4 (40%*)	1 (25%*)	3 (33,3%*)
• z powodu AEs	1 (16,7%*)	-	-	1 (11,1%*)
• z powodu wystąpienia wirusologicznej re-guły zakończenia leczenia	-	1 (10%*)	-	-
• niepowodzenie wirusologiczne	-	-	-	1 (11,1%*)
• z innych przyczyn	1 (16,7%*)	3 (30%*)	1 (25%*)	1 (11,1%*)
Ukończenie leczenia w 48 tygodniu	4 (66,7%*)	6 (60%*)	3 (75%*)	6 (66,7%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 129. Opis utraty chorych w badaniu Kumada 2012.

Przebieg chorych w badaniu Kumada 2012	T12P2bR24	P2bR48
Skryning: 220 → Randomizacja: 189		
Chorzy poddani randomizacji	126	63
Chorzy, którzy ukończyli leczenie	114 (90,0%)	54 (85,7%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 130. Opis utraty chorych w badaniu PROVE1.

Przebieg chorych w badaniu PROVE1	T12PR24	T12PR48	T12PR12	Pbo12PR48
Skryning: 329 → Randomizacja: 263 → Chorzy, którzy otrzymali leczenie: 250				
Chorzy, którzy otrzymali leczenie	79	79	17	75
Zakończenie stosowania wszystkich leków	26 (32,9%*)	25 (31,6%*)	4 (23,5%*)	17 (22,7%*)
Ukończenie leczenia peginterferonem i rybawiryną	5 (6,3%*)	-	1 (5,9%*)	-
Zakończenie stosowania peginterferonu i rybawiryny po 12 tygodniach	6 (7,6%*)	-	3 (17,6%*)	-

Przebieg chorych w badaniu PROVE1	T12PR24	T12PR48	T12PR12	Pbo12PR48
Wystąpienie wirusologicznych kryteriów wykluczenia	-	-	-	20 (26,7%*)
Chorzy, którzy ukończyli leczenie	42 (53,2%*)	54 (68,4%*)	9 (52,9%*)	38 (50,7%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 131. Opis utraty chorych w badaniu PROVE2.

Przebieg chorych w badaniu PROVE2	T12PR12	T12PR24	T12P12	Pbo12PR48
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 trzech badaniach podano wyraźnie, że w protokole zdefiniowano kryteria przedwczesnego zakończenia leczenia (z ang. *stopping rules*). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 132. Kryteria wcześniejszego przerwania leczenia (z ang. *stopping rules*) w badaniach ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.

Kryterium	ADVANCE	PROVE1 (jedynie grupa kontrolna)	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.	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 spełniający *stopping rules* nie byli równoznacznymi z pacjentami z niepowodzeniem terapii – z uwagi na to, że obie próby miały na celu sprawdzenie skuteczności skróconego czasu leczenia, chorych z niepowodzeniem terapii definiowano w badaniu *PROVE1* (z grup T12PR12 i T12PR24) jako pacjentów z wykrywalnym stężeniem RNA HCV odpowiednio w okresie między 4. a 20. lub 4. a 10. tygodniem badania, natomiast 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 rybawiryne w standardowym schemacie do 48 tygodni.

W badaniu *C208* nie pojawiło się stwierdzenie nawiązujące bezpośrednio do *stopping rules*. Autorzy publikacji podali jednak, że w trakcie badania stosowano wcześniej zdefiniowane zasady modyfikacji leczenia, które są zbliżone do tych wykorzystanych w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2*. Przerwanie terapii telaprewirem następowało w momencie stwierdzenia w 4., 6. i 8. tygodniu u chorego stężenia RNA HCV > 1000 IU/ml (przy jednoczesnym kontynuowaniu podawania peg-IFN i rybawiryny do 48. tygodnia badania), z kolei peg-IFN i rybawiryna przerywana była u pacjentów z redukcją stężenia RNA HCV mniejszą niż 2 log₁₀ w tygodniu 12. w porównaniu do wartości wyjściowej lub potwierdzenia wykrywalnego RNA HCV w 24. lub 36. tygodniu badania.

1.10.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.10.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Populację wszystkich analizowanych badań II i III fazy stanowili dorośli (w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2* zakres kryterium wiekowego chorych wynosił 18-65 lat, w próbie *C208* 18-70 lat, a w badaniu *Kumada 2012* 20-65 lat) chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1, wcześniej nieleczeni. W badaniu *Kumada 2012* sprecyzowano, że genotyp 1 musiał być potwierdzony przez sekwencjonowanie regionu NS5B. 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 badaniach *PROVE1* i *PROVE2*, jednak mogła być ona przeprowadzona w ciągu 2 lat przed włączeniem do prób (w badaniu *PROVE2* miała ona histologicznie wykluczyć obecność marskości wątroby). Udokumentowanego stanu włóknienia wątroby (w kategoriach: brak lub minimalne włóknienie, wrotne włóknienie, włóknienie przęsłowe

lub marskość wątroby) za pomocą biopsji wątroby lub elastografii (z ang. *transient elastography*) w ciągu 18 miesięcy przed włączeniem do badania wymagano z kolei w próbie C208.

Kolejnym kryterium kwalifikującym pacjentów do uczestnictwa w badaniach były wartości parametrów hematologicznych: liczba neutrofilów ≥ 1500 na mm^3 (*ADVANCE*, C208, *Kumada 2012* i *PROVE1*), liczba płytek krwi $\geq 9 \times 10^4/\text{mm}^3$ (*ADVANCE*, *PROVE1*) lub $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$ (C208 i *Kumada 2012*) oraz prawidłowe stężenie hemoglobiny (*ADVANCE*, *Kumada 2012* i *PROVE1*; w pierwszej próbie podano, że wartości miały wynosić ≥ 12 g/dl dla kobiet i ≥ 13 g/dl dla mężczyzn, a w badaniu *Kumada 2012* normę określono na ≥ 12 g/dl bez podziału na płeć). Ponadto w czterech badaniach sprecyzowano stężenie RNA HCV wymagane do kwalifikacji, które w próbie C208 musiało się kształtować na poziomie większym niż 10×10^3 IU/ml, w badaniu *Kumada 2012* musiało wynosić $\geq 5 \log_{10}$ IU/ml określone z użyciem testu HCV COBAS TaqMan, a w próbie *PROVE2* zdefiniowano je jako wykrywalne. Kolejne kryterium włączenia w badaniach C208 i *PROVE2* stanowił brak przeciwciał przeciwko antygenom wirusa HIV 1 i 2 oraz negatywny wynik testu na obecność antygeny powierzchniowego wirusa HBV. Ponadto w badaniu *Kumada 2012* chorych kwalifikowano w przypadku masy ciała w przedziale od 40 kg do 120 kg, wyrażających zgodę na 15-dniowy pobyt w szpitalu przed rozpoczęciem leczenia, a w przypadku kobiet na podstawie braku ciąży oraz gotowości stosowania antykoncepcji przez okres 24 tygodni po zakończeniu leczenia.

Kryteria wykluczenia podano w pięciu ocenianych badaniach – wyjątek stanowi badanie *PROVE2*. Głównym kryterium braku kwalifikacji chorego do badania był stan zdrowia – czynnikami wykluczającymi z udziału w badaniach były: potwierdzona marskość wątroby (C208 i *PROVE1*; w drugiej próbie histologicznie), niewyrównana marskość wątroby (*ADVANCE*, *Kumada 2012* i *PROVE1*), inne schorzenia wątroby (*ADVANCE*, *Kumada 2012*, C208 i *PROVE1*; w trzech ostatnich próbach zdefiniowano je jako istotne klinicznie, a w badaniu *Kumada 2012* należały do nich autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, hemochromatoza lub przewlekła choroba wątroby inna niż WZW C), rak wątrobowokomórkowy (*ADVANCE*, C208, *Kumada 2012* i *PROVE1*), jakiegokolwiek nowotwór (*Kumada 2012*) i WZW typu B (C208 i *Kumada 2012*). Ponadto w próbie C208 kolejnymi kryteriami decydującymi o niewłączeniu chorych do badania były medyczne przeciwwskazania do terapii peg-IFN lub rybawiryną, stwierdzenie przyjmowania narkotyków oraz historia lub podejrzenie nadużywania alkoholu, które w ocenie badacza może stanowić zagrożenie bezpieczeństwa lub utrudnić przestrzeganie procedur badania. W badaniu *Kumada 2012* natomiast kolejne kryteria wykluczenia chorych z badania obejmowały: depresję i schizofrenię (lub ich wcześniejsze przypadki), próby samobójcze w wywiadzie, przewlekłą chorobę wątroby lub klirens kreatyniny ≤ 50 ml/minutę na początku

badania oraz obecną ciążę lub jej zaplanowanie w czasie okresu badania przez któregokolwiek z partnerów.

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

Tabela 133. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonym do oceny efektywności porównania symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, C208, Kumada 2012, PROVE 1 i PROVE2.

Badanie	Jednostka chorobowa	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ADVANCE	<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) brak zakażenia HBV (negatywny wynik badania serologicznego antygenów powierzchniowych tego wirusa) 	<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 $\geq 1500/\text{mm}^3$, płytek krwi $\geq 90000/\text{mm}^3$ stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dl w przypadku kobiet, oraz ≥ 13 g/dl w przypadku mężczyzn 	<ul style="list-style-type: none"> niewyrównana marskość wątroby inne schorzenia wątroby obecny rak wątrobowokomórkowy
C208	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV (genotyp 1) 	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-65 lat stężenie RNA HCV w surowicy > 10000 IU/ml liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$ oraz liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$ udokumentowany stan włóknienia wątroby (brak lub minimalne włóknienie, wrotne włóknienie [z ang. <i>portal fibrosis</i>], włóknienie przęsłowe [z ang. <i>bridging fibrosis</i>] lub marskość wątroby) w ciągu 18 miesięcy przed badaniem, za pomocą biopsji wątroby lub elastografii krótkotrwałej 	<ul style="list-style-type: none"> medyczne przeciwwskazania do terapii peg-IFN lub rybawiryną przyjmowanie narkotyków potwierdzona marskość wątroby podejrzenie innego istotnego schorzenia wątroby (włącznie z WZW B i rakiem wątrobowokomórkowy) zakażenie HIV historia lub podejrzenie nadużywania alkoholu, w ocenie badacza stanowiące zagrożenie bezpieczeństwa lub mogące utrudnić stosowanie się do procedur badania
Kumada 2012	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1 	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> narodowość japońska wiek 20-65 lat w momencie włączenia do badania stężenie RNA HCV $\geq 5,0 \log_{10}$ IU/ml masa ciała > 40 kg i ≤ 120 kg brak ciąży i gotowość stosowania środków antykoncepcyjnych do 24 tygodni po zakończeniu leczenia zgoda na hospitalizację przez 15 dni przed rozpoczęciem leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> niewyrównana marskość wątroby zakażenie HBV rak wątrobowokomórkowy lub inny nowotwór (obecny lub w wywiadzie) autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, hemochromatoza lub przewlekła choroba wątroby inna niż HCV depresja, schizofrenia, próby samobójcze (lub ich obecność w wywiadzie) przewlekła niewydolność nerek lub klirens kreatyniny < 50 ml/min na początku badania

Badanie	Jednostka chorobowa	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
				<ul style="list-style-type: none"> • stężenie hemoglobiny < 12 g/dl • liczba neutrofilów < 1500/mm³ lub płytek krwi < 10 × 10⁴/mm³ na początku badania • ciąża lub jej planowanie w trakcie badania
<i>PROVE1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV (genotyp 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-65 lat • negatywny wynik testu na obecność antygeny powierzchniowego wirusa HBV oraz HIV (typu 1 i 2) • liczba neutrofilów ≥ 1500/mm³ oraz liczba płytek krwi ≥ 9 × 10⁴/mm³ • prawidłowe stężenie hemoglobiny • biopsja wątroby w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania 	<ul style="list-style-type: none"> • niewyrównana choroba wątroby • inna klinicznie istotna choroba wątroby • rak wątrobowokomórkowy • histologicznie potwierdzona marskość wątroby (biopsja wykonana w trakcie 2 lat przed rozpoczęciem badania)
<i>PROVE2</i>	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV (genotyp 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-65 lat • wykrywalne stężenie HCV RNA w osoczu • brak potwierdzonej histologicznie marskości wątroby w czasie 2 lat przed rozpoczęciem badania 	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono

1.10.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zestawiono charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do badań *ADVANCE*, *Kumada 2012*, *C208*, *PROVE1* i *PROVE2*.

Tabela 134. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania telaprewir vs placebo; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, C208, Kumada 2012, PROVE1 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 włókienia 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%)
	Pbo12PR48	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%)
C208	T _{8h} 12P _{2a} R24/48	40	46,5 (23-63)	23,4 (19-35)	20 (50,0%)	mediana: 6,4 (zakres: 5-7)	30 (75,0%)	1a: 21 (52,5%) 1b: 18 (45,0%) 1c: 1 (2,5%)	ZBM: 15 (37,5%) ZW: 16 (40,0%) ZP: 8 (20,0%) M: 1 (2,5%)† I: 0 (0%)
	T _{8h} 12P _{2b} R24/48	42	45,5 (20-65)	23,9 (20-37)	20 (47,6%)	mediana: 6,7 (zakres: 5-7)	34 (81,0%)	1a: 23 (54,8%) 1b: 19 (45,2%) 1c: 0 (0%)	ZBM: 15 (35,7%) ZW: 16 (38,1%) ZP: 10 (23,8%) M: 1 (2,4%)† I: 0 (0%)
	T _{12h} 12P _{2a} R24/48	40	40,0 (22-61)	23,8 (18-34)	21 (52,5%)	mediana: 6,5 (zakres: 5-7)	33 (82,5%)	1a: 21 (52,5%) 1b: 19 (47,5%) 1c: 0 (0%)	ZBM: 22 (55,0%) ZW: 11 (27,5%) ZP: 7 (17,5%) M: 0 (0%) I: 0 (0%)
	T _{12h} 12P _{2b} R24/48	39	49,0 (19-63)	24,7 (20-46)	19 (48,7%)	mediana: 6,7 (zakres: 4-8)	34 (87,2%)	1a: 17 (43,6%) 1b: 22 (56,4%) 1c: 0 (0%)	ZBM: 11 (28,2%) ZW: 13 (33,3%) ZP: 12 (30,8%) M: 2 (5,1%)† I: 1 (2,6%)

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 (%)
Kumada 2012	T12P _{2b} R24	126	53,0 (20-65)	22,6 (16,2-31,1)	66 (52,4%)	mediana: 6,7 (zakres: 5,1-7,5)	bd.	1a: 2 (1,6%) 1b: 124 (98,4%)	bd. bd.
	P _{2b} R48	63	55,0 (20-65)	23,3 (17,9-30,8)	33 (52,4%)	mediana: 6,9 (zakres: 5,1-7,4)	bd.	1a: 0 (0,0%) 1b: 63 (100%)	bd. bd.
PROVE1	T12PR24	79	49 (21-61)	26,9 (18-41)	54 (68%)	6,54 (0,72)	66 (84%)	1a: 53 (67%) 1b: 17 (22%) N: 9 (11%)	ZBM: 24 (30%) ZW: 41 (52%) ZP: 14 (18%)
	T12PR48	79	50 (26-61)	25,8 (19-44)	48 (61%)	6,47 (0,60)	68 (86%)	1a: 48 (61%) 1b: 27 (34%) N: 4 (5%)	ZBM: 34 (43%) ZW: 31 (39%) ZP: 14 (18%)
	Pbo12PR48	75	49 (24-59)	26,9 (19-38)	43 (57%)	6,68 (0,49)	69 (92%)	1a: 50 (67%) 1b: 20 (27%) N: 5 (7%)	ZBM: 19 (25%) ZW: 37 (49%) ZP: 19 (25%)
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%)
	Pbo12PR48	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 próbach C208 i ADVANCE za pomocą COBAS TaqMan 2.0 (Roche) o dolnej granicy zakresu pomiaru ilościowego wynoszącej 25 IU/mm oraz o progu wykrywalności wynoszącej 10 IU/ml, w badaniu ILLUMINATE stosowano COBAS TaqMan HCV assay (Roche Molecular Systems) o dolnej granicy zakresu pomiaru ilościowego wynoszącej 25 IU/mm oraz o progu wykrywalności wynoszącej 10-15 IU/ml, z kolei w badaniach PROVE1 i PROVE2 za pomocą testu COBAS TaqMan 1.0 (Roche Molecular Systems) o dolnej granicy zakresu pomiaru ilościowego wynoszącej 30 IU/mm oraz o progu wykrywalności wynoszącej 10 IU/ml; w badaniu Kumada 2012 podano jedynie, że stosowano test HCV COBAS TaqMan;

** oznaczono w badaniu C208 za pomocą testu Trugene HCV 5'NC (Siemens), w badaniu ADVANCE przy użyciu testu Versant (INNO-LiPA, Innogenetics), w próbie PROVE2 poprzez analizę sekwencji regionu kodującego niestrukturalną 3 proteazę, w badaniu ILLUMINATE przy użyciu molekularnego testu line-probe (Inno-LiPA; Innogenetics), a w próbie Kumada 2012 za pomocą analizy sekwencji regionu NS5B; w badaniu PROVE1 nie podano informacji o metodzie oznaczania podtypów HCV;

† do badania PROVE2 błędnie włączono jednego chorego z marskością wątroby, a do badania C208 czterech pacjentów w tym stadium (mimo, iż kryteria wykluczały takich pacjentów);

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. Pozostałe badania (*C208*, *Kumada 2012*, *PROVE1* i *PROVE2*) były zbliżone pod względem liczby włączonych chorych i obejmowały odpowiednio 161, 189, 233 i 163 pacjentów w grupach uwzględnionych w niniejszej analizie. Łącznie próby oceniały 1470 pacjentów, z których 889 poddanych było terapii telaprewirem w różnych schematach skojarzenia z placebo i i/lub peg-IFN α (2a lub 2b) i/lub rybawiryną, 581 chorych należało do grup kontrolnych otrzymujących peg-IFN α (2a lub 2b) i rybawirynę (w tym 518 pacjentów otrzymywało placebo).

Pacjentów uczestniczących w analizowanych badaniach charakteryzował podobny wiek – mediana w poszczególnych grupach badań wahała się w zakresie od 40 do 55 lat. W trzech badaniach (*ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2*) odsetek mężczyzn był wyższy niż odsetek kobiet i zawierał się w przedziale od 58% do 68% – tylko w próbach *C208* i *Kumada 2012* stosunek płci był mniej więcej równy 1:1. Mediany wartości BMI oscylowały w zakresach prawidłowych (ok. 23-25 kg/m² w badaniach *C208*, *Kumada 2012* i *PROVE2*) lub wartościach odzwierciedlających nadwagę pacjentów (ok. 26-29 kg/m² w próbach *ADVANCE* i *PROVE1*).

U większości (około 80%) pacjentów z większości włączonych prób klinicznych stwierdzono stężenie RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml, tylko w badaniu *Kumada 2012* nie podano takich informacji. Średnia log₁₀ stężenia RNA HCV zawierała się w przedziale 6,3-6,9 IU/ml.

W badaniach *ADVANCE*, *C208* i *PROVE1* najczęściej rozpoznawanym podtypem wirusa był 1a stwierdzany u 43-72% chorych, z kolei w badaniach *Kumada 2012* i *PROVE2* najwięcej pacjentów zakażonych było genotypem wirusa 1b (55-98,9%). Ponadto do badania *C208* włączono również jednego pacjenta z podtypem 1c HCV, a w pozostałych próbach nieliczni chorzy nie mieli zdefiniowanego podtypu wirusa (<1% w każdym badaniu).

Najwięcej pacjentów z badań *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2* wykazywało stadium włóknienia wrotnego wątroby (41-53% chorych), jedynie w badaniu *C208* wśród pacjentów dominowały wcześniejsze stadia – brak lub minimalne włóknienie (39,1%). Marskość wątroby występowała u 1%, 1% i 6% wszystkich chorych analizowanych w badaniach (odpowiednio *C208* i *PROVE2* oraz *ADVANCE*) – w próbach *ADVANCE* i *C208* pacjenci w tym stadium zostali włączeni do badania na skutek błędu w procesie randomizacji. W badaniu *Kumada 2012* nie podano informacji na temat stadiów włóknienia wątroby.

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

W większości włączonych prób 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 (na podstawie badań *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2* odpowiednio dla chorych z masą ciała < 75 kg i dla pacjentów z masą ciała \geq 75 kg; jedynie w próbie *C208* nie podano dokładnych informacji na temat dawkowania peg-IFN α -2a z rybawiryną, skojarzenie to określono jako standardowe). W badaniach *PROVE1* i *PROVE2* zawarto także informację, że terapię telaprewirem rozpoczynano od podania w 1. dniu dawki inicjującej telaprewiru wynoszącej 1250 mg. Dodatkowo w dwóch grupach badania *C208* zastosowano inny schemat dawkowania telaprewiru (1125 mg co 12 godzin) oraz drugi peg-IFN α -2b, którego dawkowanie (1,5 μ g/kg \times tydzień) implikowało również zmianę schematu dawkowania rybawiryny (od 800 do 1200 mg/dzień). Telaprewir w dawkowaniu takim, jak w większości analizowanych badań, stosowano także w próbie *Kumada 2012*, odmiennie jednak był on podawany z peg-IFN α -2b (w takim samym dawkowaniu jak w badaniu *C208*) oraz innym dawkowaniu rybawiryny – 200-600 mg podawanym po śniadaniu i obiedzie, odpowiednio w dawce dziennej 600 mg dla chorych z masą ciała \leq 60 kg, 800 mg dla pacjentów z masą ciała w zakresie 60-80 kg i 1000 mg dla chorych z masą ciała > 80 kg.

W badaniu *C208*, w którym wyróżniono 4 równoległe grupy różnych schematów terapii skojarzonej telaprewiru, nie wyodrębniono grupy kontrolnej. W próbie zastosowano telaprewir w dwóch dawkowaniach (3 razy dziennie po 750 mg lub 2 razy dziennie 1125 mg; dawka dzienna 2250 mg) i peg-IFN α w dwóch postaciach (2a lub 2b) – zabieg taki doprowadził do powstania 4 możliwych schematów leczenia: $T_{8h}12P_{2a}R24/48$ i $T_{8h}12P_{2b}R24/48$ (12 tygodni telaprewiru podawanego co 8 godzin w dawce 750 mg w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną, a następnie peg-IFN i rybawiryna przez okres 12 lub 36 tygodni, co było zależne od uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie; grupy te różniły się rodzajem stosowanego peg-IFN, odpowiednio: α -2a i α -2b) oraz $T_{12h}12P_{2a}R24/48$ i $T_{12h}12P_{2b}R24/48$ (skojarzenie telaprewiru podawanego co 12 godzin w dawce 1125 mg z peg-IFN i rybawiryną przez 12 tygodni, a następnie peg-IFN i rybawiryna przez okres 12 lub 36 tygodni w zależności od rodzaju odpowiedzi wirusologicznej; grupy te różniły się rodzajem stosowanego peg-IFN, odpowiednio: α -2a i α -2b). Wydłużenie leczenia peg-IFN i rybawiryną stosowano w przypadku chorych z wykrywalnym stężeniem RNA HCV między 4. a 20. tygodniem badania – pacjenci z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w tym okresie byli leczeni powyższą terapią skojarzoną do 24. tygodnia badania.

W trzech badaniach (*ADVANCE*, *PROVE1* 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 rybawiryny przez kolejne 36 tygodni. Ponadto wyróżniono odpowiednio 2, 3 i 3 grupy interwencji w postaci telaprewiru. W badaniu *ADVANCE* interwencję podawano w dwóch schematach – w grupie 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; natomiast w grupie T8Pbo4PR24/48 pacjentom podawano telaprewir łącznie z peg-IFN α -2a i rybawiryną przez 8 tygodni, następnie telaprewir zastępowano placebo podawanym przez okres 4 tygodni, a cała terapia kończyła się leczeniem peg-IFN α -2a i rybawiryną przez okres 12 lub 36 tygodni. Długość leczenia peg-IFN i rybawiryną zależała od odpowiedzi wirusologicznej wykazywanej przez chorych – pacjenci z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. i 12. tygodniu badania otrzymywali terapię skojarzoną do 24. tygodnia badania, natomiast chorzy z wykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu badania utrzymywali ten schemat leczenia dłużej, do 48. tygodnia badania. W badaniu *PROVE1* wyróżniono z kolei grupę chorych otrzymujących telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną przez 12 tygodni badania (T12PR12); pacjentów, 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) oraz chorych przyjmujących telaprewir, peg-IFN α -2a i rybawirynę przez 12 tygodni, a następnie peg-IFN α -2a i rybawirynę przez kolejne 36 tygodni (T12PR48). Schematy leczenia z dwóch pierwszych grup (T12PR12 i T12PR24) zastosowano również w badaniu *PROVE2* – trzeci schemat podania telaprewiru w tym badaniu polegał na podawaniu pacjentom skojarzenia tego leku jedynie z peg-IFN α -2a przez 12 tygodni (T12P12).

Z kolei w badaniu *Kumada 2012* grupę kontrolną stanowił peg-IFN α -2b i rybawiryna podawana chorym przez okres 48 tygodni (P_{2b}R48).

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

Tabela 135. 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, C208, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Interwencja	Komparator
ADVANCE	<p>T12PR24/48: telaprewir 750 mg co 8 godzin (Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 lub 36 tygodni**]</p>	<p>Pbo12PR48: placebo + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [36 tygodni]</p>
	RÓWNOLEGŁE GRUPY INTERWENCJI:	
C208	<p>T_{8h}12P_{2a}R24/48: telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 1000-1200 mg 1 \times dziennie [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 1000-1200 mg 1 \times dziennie [12 lub 36 tygodni***]</p>	<p>T_{8h}12P_{2b}R24/48: telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1200 mg 1 \times dziennie [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1200 mg 1 \times dziennie [12 lub 36 tygodni***]</p>
	<p>T_{12h}12P_{2a}R24/48: telaprewir 1125 mg co 12 godzin + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 1000-1200 mg 1 \times dziennie [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 1000-1200 mg 1 \times dziennie [12 lub 36 tygodni***]</p>	<p>T_{12h}12P_{2b}R24/48: telaprewir 1125 mg co 12 godzin + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1200 mg 1 \times dziennie [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1200 mg 1 \times dziennie [12 lub 36 tygodni***]</p>
Kumada 2012	<p>T12PR24: telaprewir 750 mg co 8 godzin (MP-424; Mitsubishi Tanabe Pharma) + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg 1 \times w tygodniu (PegIntron, MSD) + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 \times dziennie* (Rebetol, MSD) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg 1 \times w tygodniu (PegIntron, MSD) + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 \times dziennie* (Rebetol, MSD) [12 tygodni]</p>	<p>PR48: peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg 1 \times w tygodniu (PegIntron, MSD) + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 \times dziennie* (Rebetol, MSD) [48 tygodni]</p>
	<p>T12PR24: telaprewir 750 mg co 8 godzin (VX-950, Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dzien-</p>	<p>Pbo12PR48: placebo + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg</p>

Badanie	Interwencja	Komparator
	nie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]	1 × dziennie* (Copegus, Roche) [36 tygodni]
	<p>T12PR48:</p> <p>telaprewir 750 mg co 8 godzin (VX-950, Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [36 tygodni]</p>	
<i>PROVE2</i>	<p>T12PR24:</p> <p>telaprewir 750 mg co 8 godzin (VX-950, Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p>	<p>Pbo12PR48:</p> <p>placebo + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [36 tygodni]</p>

* 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;

*** w badaniu *C208* pacjenci z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV między 4. a 20. tygodniem badania otrzymywali skojarzenie peg-IFN α-2a i rybawiryny do 24. tygodnia badania, natomiast chorzy z wykrywalnym stężeniem RNA HCV między 4. a 20. tygodniem badania otrzymywali ten schemat leczenia do 48. tygodnia badania;

↓ kolejny okres leczenia.

W badaniu *ADVANCE* przedstawiono informacje określające dodatkową terapię oraz modyfikacje leczenia z uwagi na występujące działania niepożądane. W badaniu podano, że w trakcie próby zabronione było stosowanie preparatów stymulujących erytropoezę oraz redukcja 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. Z kolei w badaniu *Kumada 2012* podano, że dawkę rybawiryny zmniejszono o 200 mg u chorych przyjmujących dawkę 600 lub 800 mg dziennie i o 400 mg u pacjentów leczonych dawką 1000 mg dziennie w przypadku stwierdzenia spadku stężenia hemoglobiny poniżej 12 g/dl. Ponadto zredukowano ją o dodatkowe 200 mg dla stężenia hemoglobiny < 10 g/dl. Dawka rybawiryny była również zmniejszana o 200 mg u chorych ze stężeniem hemoglobiny na początku badania poniżej 13 g/dl lub u tych, u których nastąpił spadek tej wartości o 1g/dl i wynosił mniej niż 13 g/dl. W grupie najlepszej dostępnej opieki modyfikacja dawkowania rybawiryny następowała zgodnie z założeniami

tego schematu leczenia. Z kolei dawkowanie peg-IFN α -2b było zmniejszane o połowę, gdy liczba leukocytów obniżyła się do $< 1500/\text{mm}^3$, neutrofilów do $< 750/\text{mm}^3$ lub płytek krwi do $< 8 \times 10^4/\text{mm}^3$. Całkowite zakończenie leczenia peg-IFN α -2b następowało w momencie obniżenia tych wartości odpowiednio poniżej $1000/\text{mm}^3$, $500/\text{mm}^3$ i $5 \times 10^4/\text{mm}^3$. Podawanie wszystkich leków było przerywane, gdy stężenie hemoglobiny było mniejsze niż 8,5 g/dl – u chorych, u których po 2 tygodniach przerwy nastąpił wzrost stężenia hemoglobiny ponad tę wartość wznawiano terapię w postaci peg-IFN α -2b i rybawiryny. Podobnie jak w badaniu *ADVANCE*, w próbie *Kumada 2012* zabroniona była redukcja dawki telaprewiru.

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

1.10.3.1. Porównanie schematów leczenia telaprewiru w analizowanych badaniach klinicznych z dawkowaniem zarejestrowanym

Analizowane badania prezentowały 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 dla obu inhibitorów proteaz wirusowych nie przedstawiono wyników dla w pełni zgodnego schematu dla wszystkich podgrup pacjentów. 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 136. Porównanie schematów leczenia stosowanych w analizowanych badaniach 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 pozostałych badaniach obecne były grupy, które również byłyby zgodne z zaleceniami *ChPL Incivo 2014*, ale tylko w określonych podgrupach chorych. Schemat terapii stosowany w grupie T12PR24 obecnej w badaniach *PROVE1*, *PROVE2* i *Kumada 2012* byłby właściwy, ale tylko u pacjentów bez marskości wątroby, u których w 4. i 12. tygodniu terapii RNA HCV byłoby niewykrywalne, natomiast schemat zastosowany w grupie T12 PR48 z badania *PROVE1* byłby prawidłowy dla chorych z marskością oraz dla chorych z wykrywalnym RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu leczenia. Jednak w badaniach tych nie przedstawiono wyników dla takich podgrup chorych.

1.10.4. 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 trzy badania II fazy (*PROVE1*, *PROVE2* oraz *C208*), a także o dwa badania kliniczne fazy III (*ADVANCE* oraz *Kumada 2012*). Wszystkie były wieloośrodkowymi, randomizowanymi próbami klinicznymi i oceniały skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania telaprewiru w skojarzeniu z pegylovanym interferonem α (peg-IFN α) oraz rybawiryną. Analizę oparto na danych uzyskanych z publikacji opisujących te badania, a w przypadku prób *ADVANCE* oraz *PROVE2* wykorzystano również dodatkowe suplementy udostępnione przez autorów na stronach wydawcy.

W czterech analizowanych badaniach (*PROVE1* i *PROVE2* oraz *ADVANCE* i *Kumada 2012*) zastosowano grupę kontrolną, w której chorzy otrzymywali peg-IFN α oraz rybawirynę bez telaprewiru, względem której porównywano różne schematy leczenia skojarzonego z telaprewirem. W piątym badaniu, *C208*, chorzy otrzymali 4 równoległe schematy leczenia różniące się dawkowaniem telaprewiru (co 8 lub 12 godzin) oraz rodzajem skojarzonego peg- interferonu (peg-IFN α -2a lub 2b), jednak badanie nie miało na celu oceny statystycznej różnic pomiędzy nimi, więc nie wydzielono konkretnej grupy kontrolnej. W niniejszej analizie wykonano jednak porównanie pomiędzy grupami gdzie zastosowano różne rodzaje pegylowanego interferonu, ponadto wykonano również analizę dla połączonych grup o różnych częstościach dawkowania telaprewiru (które są równoważne według Charakterystyki Produktu Leczniczego), co pozwoliło na ocenę różnic pomiędzy schematami opartymi na różnym rodzaju peg-interferonu w większej populacji.

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*). Ponieważ opis efektywności telaprewiru przedstawiono w celu wykonania porównania pośredniego z symeprewirem, opis ograniczono tylko do oceny SVR (w populacji ogólnej oraz wybranych podgrupach), która była punktem końcowym uwzględnianym w przeprowadzonej metaanalizie sieciowej.

Ponieważ prezentowane wyniki odnośnie telaprewiru zostały przedstawione w celu wykonania porównania pośredniego i dane z poszczególnych badań podlegały agregacji w ramach metaanalizy sieciowej, nie wykonano dodatkowo metaanaliz w obrębie oceny skuteczności klinicznej. W analizie zwrócono szczególną uwagę na chorych z genotypem IL28B CT lub TT i włóknieniem wątroby w skali Scheuera wynoszącym 2 lub więcej, a także na chorych bez polimorfizmu NS3 Q80K, które to populacje mają stanowić wskazanie do stosowania symeprewiru w proponowanym programie lekowym (w celu porównania efektywności symeprewiru z telaprewirem w obrębie tych podgrup).

1.10.4.1. Telaprewir vs standardowa terapia

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

Punkt końcowy, jakim był odsetek chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (niewykrywalne stężenie RNA HCV) po 24 tygodniach od podania ostatniej dawki leków stosowanych w poszczególnych schematach leczenia, przedstawiono we wszystkich włączonych badaniach. Szczegóły na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 137. Odsetek chorych z SVR24; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania PROVE1, PROVE2, ADVANCE oraz Kumada 2012.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
PROVE1	T12PR24	48/79 (61%)	Pbo12PR48	31/75 (41%)	1,47 (1,07; 2,05)*; p = 0,02 NNT = 6 (3; 28)*
	T12PR48	53/79 (67%)			
PROVE2	T12PR24	56/81 (69%)	Pbo12PR48	38/82 (46%)	1,49 (1,14; 1,99)*; p = 0,004 NNT = 5 (3; 14)*
ADVANCE	T12PR24/48	271/363 (75%)	Pbo12PR48	158/361 (44%)	1,71 (1,50; 1,95)*; p < 0,001 NNT = 4 (3; 5)*
Kumada 2012	T12PR24	92/126 (73,0%)	PR48	31/63 (49,2%)	1,48 (1,16; 1,99)*; p = 0,002 NNT = 5 (3; 11)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Grupa T12PR24/48 (badanie ADVANCE) była najbardziej zgodna z zalecanym schematem leczenia telaprewirem, i w grupie tej chorzy znamienne częściej uzyskiwali SVR24 w porównaniu do kontroli ze standardową terapią dwulekową, odpowiednio 75% vs 44%; różnica ta świadczyła o 1,71 razy większym prawdopodobieństwie uzyskania SVR24 w przypadku zastosowania trójlekowej terapii w schemacie RGT: RB = 1,71 (95% CI: 1,50; 1,95), wynik był znamieny statystycznie (p < 0,001). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 5), należy więc leczyć 4 chorych trójlekowym schematem zawierającym telaprewir (RGT), zamiast standardową terapią dwulekową, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek SVR24. W badaniu ADVANCE zaznaczono dodatkowo, że różnica w częstości występowania SVR24 pomiędzy grupami T12PR24/48 oraz Pbo12PR48 wyniosła 31 punktów procentowych (95% CI: 24; 38).

W pozostałych badaniach, w porównaniu do grup bez telaprewiru (standardowa terapia dwulekowa), schematy leczenia zawierające ten lek okazały się bardziej skuteczne, zwiększając istotnie częstość

występowania SVR24 w większości analizowanych porównań – świadczył o tym znamienne korzyść względna uzyskania tego punktu końcowego w grupie interwencji wobec kontroli.

Różnica pomiędzy analizowanymi grupami badania *Kumada 2012* (dopasowana względem płci oraz wieku) wyniosła 23,8 punktów procentowych (95% CI: 9,4; 38,2) i była znamienne statystycznie ($p = 0,0012$). W badaniu *PROVE1* zaznaczono ponadto, że nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami T12PR24 oraz T12PR48 ($p = 0,51$). W przypadku próby *PROVE2* autorzy przedstawili również przedziały ufności (95% CI) dla różnicy w częstości występowania SVR24 w grupie kontrolnej oraz grupach otrzymujących telaprewir, które wyniosły: od 0,08 do 0,38 punktów procentowych dla grupy T12PR24.

1.10.4.1.1.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wybranych czynników

Autorzy badań *ADVANCE* oraz *PROVE2* przedstawili analizę SVR24 w zależności od wybranych czynników charakteryzujących ocenianą populację chorych – w niniejszym raporcie przedstawiono jedynie wyniki oceny SVR24 ze względu na stopień włóknienia wątroby i podtyp wirusa HCV (*ADVANCE*) oraz genotyp IL28B (*ADVANCE*, *PROVE2*). Wyniki dla tych analiz w poszczególnych podgrupach przedstawiono w poniższych tabelach, a także na wykresach zamieszczonych pod nimi.

Tabela 138. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od podtypu wirusa HCV; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *ADVANCE*.

Badanie	Podtyp HCV	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
ADVANCE	1a	T12PR24/48	152/213 (71%)	Pbo12PR48	85/208 (41%)	1,75 (1,46; 2,11); NNT = 4 (3; 5)
	1b	T12PR24/48	118/149 (79%)	Pbo12PR48	73/151 (48%)	1,64 (1,37; 1,99); NNT = 4 (3; 5)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie *ADVANCE* telaprewir podawany ze standardową terapią w porównaniu z kontrolnym schematem leczenia istotnie statystycznie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 zarówno u chorych z HCV-1a, RB = 1,75 (95% CI: 1,46; 2,11), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), jak również u pacjentów zakażonych genotypem 1b wirusa, RB = 1,64 (95% CI: 1,37; 1,99), NNT = 4 (95% CI: 3; 5).

Również w większości pozostałych podgrup chorych wynik oceny SVR24 był zgodny z obserwacjami dla populacji ogólnej – telaprewir w sposób istotny zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia tej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku chorych z marskością wątroby nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami telaprewiru a kontrolną: RB = 1,86 (95% CI: 0,97; 3,83). Ponieważ w ramach analizy w określonych podgrupach autorzy badania *ADVANCE* wyróżnili chorych w poszczególnych stadiach włóknienia wątroby, umożliwiło to ocenę SVR24 w podgrupie

chorych bez marskości wątroby (połączenie wszystkich stadiów oprócz marskości). Wśród chorych bez marskości wątroby 258 z 342 (75,4%) z grupy T12PR24/48 uzyskało SVR24, podczas gdy w grupie kontrolnej (Pbo12PR48) odsetek ten wynosił 44,4% (151/340). Schemat leczenia T12PR24/48 w tej podgrupie chorych był w pełni zgodny z zalecanym w ChPL Incivo, a wyniki oceny SVR24 wskazywały na istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania tej odpowiedzi u chorych leczonych takim schematem w porównaniu do kontroli otrzymującej wyłącznie peg-interferon i rybawirynę, RB = 1,70 (95% CI: 1,49; 1,95), NNT = 4 (95% CI: 3; 5). Wśród chorych z genotypem IL28B TT lub CT, prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 było niemal trzykrotnie większe u chorych otrzymujących telaprewir, w porównaniu do pacjentów leczonych standardową terapią dwulekową: RB = 2,90 (95% CI: 2,05; 4,19), NNT = 3 (95% CI: 2; 4). Podobnie, prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 było około dwukrotnie większe w podgrupie chorych ze zwłóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera otrzymujących telaprewir w porównaniu do chorych otrzymujących standardową terapią dwulekową: RB = 2,15 (95% CI: 1,58, 3,08), NNT = 3 (95% CI: 3; 5).

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 w zależności od wyróżnionych podgrup chorych zobrazowano również na wykresie poniżej.

Tabela 139. Odsetek chorych z SVR24 w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

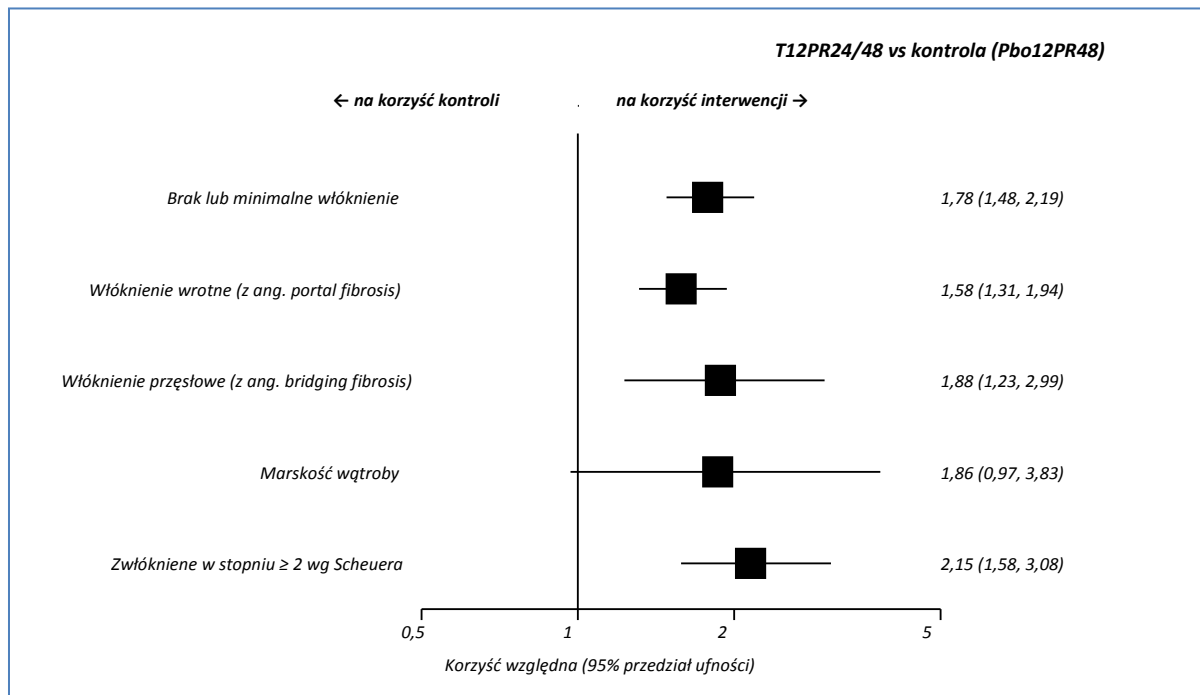
Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Brak lub minimalne zwłóknienie	T12PR24/48	109/134 (81%)	Pbo12PR48	67/147 (46%)	1,78 (1,48; 2,19); NNT = 3 (3; 5)*
Zwłóknienie wrotne (z ang. <i>portal fibrosis</i>)	T12PR24/48	117/156 (75%)	Pbo12PR48	67/141 (48%)	1,58 (1,31; 1,94); NNT = 4 (3; 7)*
Zwłóknienie przęsłowe (z ang. <i>bridging fibrosis</i>)	T12PR24/48	32/52 (62%)	Pbo12PR48	17/52 (33%)	1,88 (1,23; 2,99); NNT = 4 (3; 11)*
Marskość wątroby	T12PR24/48	13/21 (62%)	Pbo12PR48	7/21 (33%)	1,86 (0,97; 3,83); NS*
Zwłóknienie w stopniu ≥ 2 wg Scheuera	T12PR24/48	162/229 (71%)*	Pbo12PR48	24/73 (32,9%)*	2,15 (1,58; 3,08); NNT = 3 (3; 5)
Genotyp IL28B: CC [^]	T12PR24/48	45/50 (90%)	Pbo12PR48	35/55 (64%)	1,41 (1,15; 1,81)*; NNT = 4 (3; 10)*
Genotyp IL28B: CT [^]	T12PR24/48	48/68 (71%)	Pbo12PR48	20/80 (25%)	2,82(1,91; 4,30)*; NNT = 3 (2; 4)*
Genotyp IL28B: TT [^]	T12PR24/48	16/22 (73%)	Pbo12PR48	6/26 (23%)	3,15 (1,59; 6,82)*; NNT = 3 (2; 5)*
Genotyp IL28B: TT lub CT	T12PR24/48	64/90 (71,1%)*	Pbo12PR48	26/106 (24,5%)*	2,90 (2,05; 4,19)*; NNT = 3 (2; 4)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

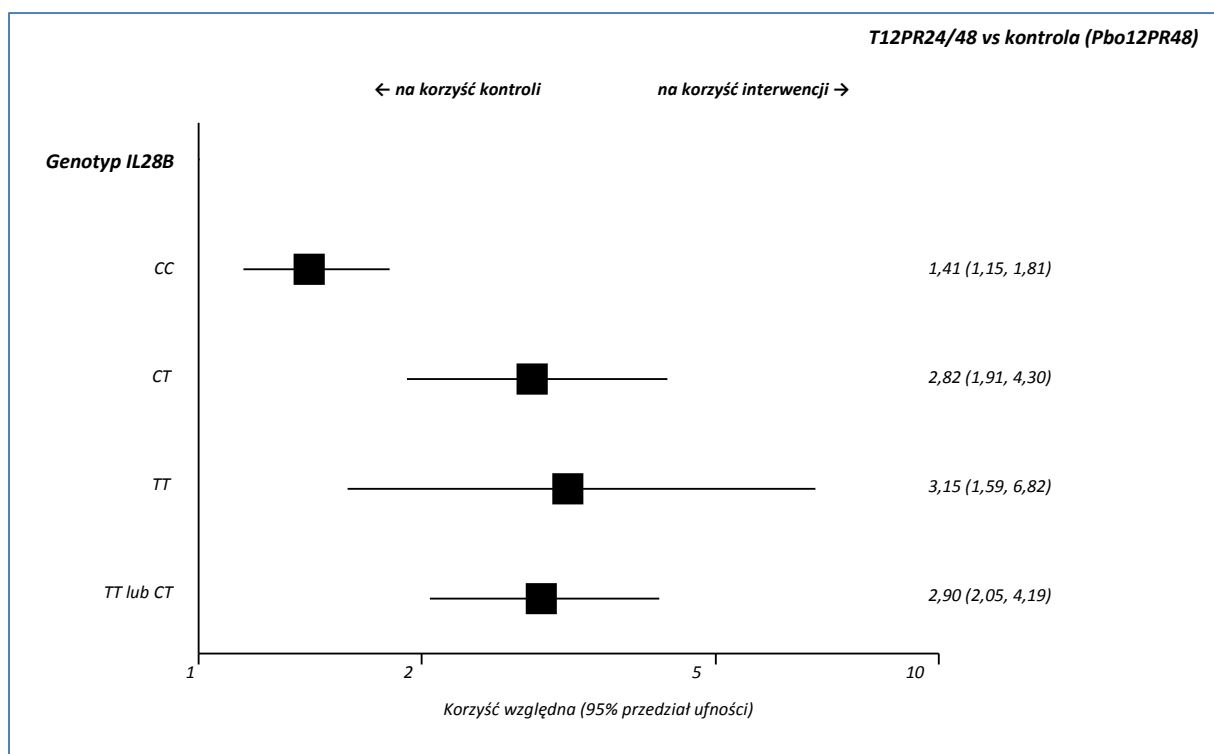
[^] dane przedstawiono w doniesieniu *Jacobson 2011a*;

NS - nieistotne statystycznie.

Wykres 33. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 w zależności od zwłóknienia wątroby; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.



Wykres 34. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 w zależności od genotypu IL28B; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.



W badaniu *PROVE2* także przeprowadzono ocenę SVR24 w zależności od genotypu interleukiny 28B, której wyniki zaprezentowano w doniesieniu konferencyjnym *Bronowicki 2012*. Dane dotyczącej tej oceny zawiera tabela poniżej.

Tabela 140. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od genotypu IL28B; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2 (doniesienie Bronowicki 2012).

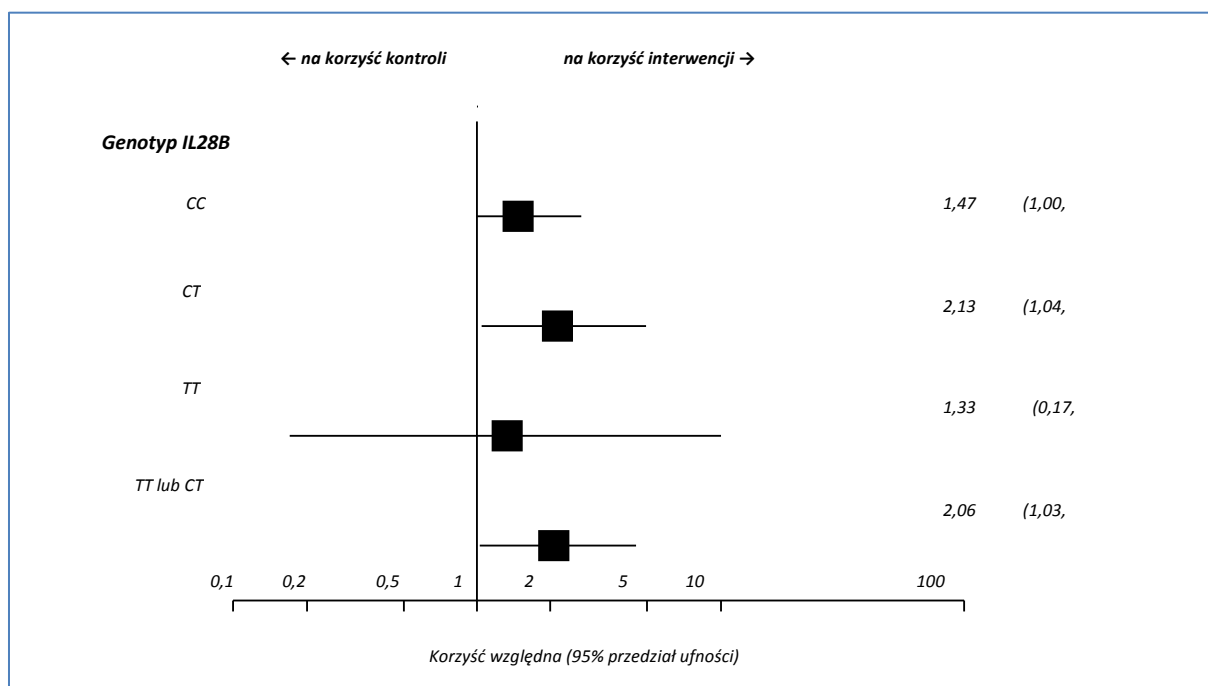
Genotyp	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
CC	T12PR24	15/16 (94%)	Pbo12PR48	7/11 (64%)	1,47 (1,00; 2,67); NNT = 4 (2; 338)*
CT	T12PR24	12/18 (67%)	Pbo12PR48	5/16 (31%)	2,13 (1,04; 4,94); NNT = 3 (2; 81)*
TT	T12PR24	1/3 (33%)	Pbo12PR48	1/4 (25%)	1,33 (0,17; 10,03)*; NS
TT lub CT	T12PR24	13/21 (61,9%)*	Pbo12PR48	6/20 (30,0%)*	2,06 (1,03; 4,50)*; NNT = 4 (2; 101)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

W podgrupie chorych z genotypem IL28B CC oraz CT, chorzy otrzymujący schemat leczenia T12PR24 mieli znamienne wyższą szansę uzyskania SVR w porównaniu do kontroli, podobnie jak w analizie dla całej populacji. Z kolei u chorych z genotypem TT nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic wobec kontroli w prawdopodobieństwie uzyskania SVR24. Odmiennie od wyników głównej analizy, chorzy z genotypem CC otrzymujący schemat T12PR12 istotnie częściej uzyskiwali SVR24. W przypadku pozostałych analiz wyniki były zgodne z oceną w całej populacji.

Ocena dla grupy chorych z genotypem TT lub CT wykazała około dwukrotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 u chorych otrzymujących terapię trójlekową z telaprewirem, w porównaniu do chorych leczonych standardową terapią dwulekową: RB = 2,06 (95% CI: 1,03; 4,50). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 2; 101), więc lecząc 4 chorych telaprewirem w schemacie trójlekowym zamiast standardową terapią dwulekową, należy spodziewać się uzyskania odpowiedzi SVR24 u jednego dodatkowego chorego.

Wykres 35. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od genotypu IL28B; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.



1.10.4.2. Ocena różnych schematów leczenia telaprewirem

1.10.4.2.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR24)

Punkt końcowy, jakim był odsetek chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną rozumianą jako brak wykrywalnego stężenia RNA HCV po 24 tygodniach od podania ostatniej dawki leków (SVR24) stosowanych w poszczególnych schematach leczenia przedstawiono w badaniu C208, porównując dwa rodzaje stosowanego interferonu (alfa 2a oraz alfa 2b). Wyniki dla opisywanego porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 141. Odsetek chorych z SVR24; porównanie różnych schematów leczenia telaprewirem; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie C208.

Grupa	n/N (%)	Grupa	n/N (%)	RB (95% CI)*
T _{8h} 12P _{2a} R24/48	34/40 (85,0%)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48	34/42 (81,0%)	1,05 (0,85; 1,31); NS
T _{12h} 12P _{2a} R24/48	33/40 (82,5%)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48	32/39 (82,1%)	1,01 (0,80; 1,26); NS
T12PR _{2a} R24/48	67/80 (83,8%)*	T12PR _{2b} R24/48	66/81 (81,5%)	1,03 (0,89; 1,19); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu C208 porównano dwa schematy leczenia oparte na telaprewirze, w których zastosowano dwa rodzaje interferonów – pegylowany interferon α-2a oraz pegylowany interferon α-2b. Nie wykazano, by rodzaj zastosowanego interferonu wpływał na prawdopodobieństwo uzyskania SVR24: obli-

czona korzyść względna dla tego porównania wyniosła 1,05 (95% CI: 0,85; 1,31) dla schematu dawkowania co 8 godzin, oraz 1,01 (95% CI: 0,80; 1,26) dla schematu dawkowania co 12 godzin i wyniki te nie były znamienne statystycznie.

Wyniki analizy, w której połączono dane z grup o różnym czasie dawkowania (które są równoważne według najnowszej Charakterystyki Produktu Incivo, *ChPL Incivo 2014*) dały podobne wyniki co analiza w podgrupach przedstawiona powyżej – prawdopodobieństwo uzyskania SVR w przypadku zastosowania interferonu α -2a lub α -2b było podobne: RB = 1,03 (95% CI: 0,89; 1,19), wynik nie był znamienne statystycznie.

1.10.4.2.1.1. *Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wybranych czynników – badanie C208*

W przypadku badania C208 przedstawiono ogółem odsetki chorych z SVR24 (bez podziału na poszczególne grupy leczenia) w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych. Dane uzyskane z tego badania zebrano w tabelach poniżej.

Tabela 142. Odsetek chorych z SVR na podstawie określonych charakterystyk wyjściowych; porównanie różnych schematów leczenia telaprewirem; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie C208.

Charakterystyka wyjściowa	n/N (%)
Brak lub minimalne włóknienie wątroby	58/64 (91%)
Włóknienie wrotne wątroby	44/56 (79%)
Włóknienie przesłowe wątroby	29/37 (78%)
Marskość wątroby	2/4 (50%)

Podobnie jak w analizie dla całej populacji chorych, analiza w podgrupach nie wykazała by schematy leczenia zawierające telaprewir oraz dwie różne formy interferonu (α -2a oraz α -2b), bądź schematy oparte na różnej częstotliwości podawania telaprewiru w ciągu doby różniły się znamienne między sobą pod względem prawdopodobieństwa uzyskania SVR24 podczas terapii. Odsetek chorych w podgrupach wyróżnionych ze względu na stopień włóknienia wątroby i wyjściową wiremę był zbliżony do tego obserwowanego w populacji ogólnej. Wśród chorych z marskością wartość ta była niższa, ale podgrupa była mało liczna (n = 4), co uniemożliwia wiarygodne oszacowanie

1.10.5. **Bezpieczeństwo**

Ocenę bezpieczeństwa stosowania telaprewiru u pacjentów wcześniej nieleczonych, przewlekłe zakażonych HCV-1 przeprowadzono na podstawie sześciu badań z randomizacją, *ADVANCE* (opisane

w publikacji *Jacobson 2011*, dodatkowe dane przedstawiono w suplemencie zamieszczonym na stronie wydawnictwa), *PROVE1* (publikacja *McHutchison 2009*), *PROVE2* (dane pochodzą z publikacji *Hézode 2009* oraz suplementu), *Kumada 2012* oraz badań *C208* (publikacja *Marcellin 2011*).

W poszczególnych badaniach przedstawiano dane dotyczące działań niepożądanych, które wystąpiły u określonego odsetka pacjentów w jednej z grup – u przynajmniej 10%, 15%, 15% i 20% chorych odpowiednio w badaniach *ADVANCE*, *Kumada 2012*, *PROVE1* i *PROVE2*. Ponadto w próbie *ADVANCE* dane dotyczące poważnych działań niepożądanych zamieszczano w publikacji, jeśli wystąpiły łącznie przynajmniej u 3 pacjentów w trakcie leczenia. Natomiast w badaniu *C208* zamieszczono dane dla działań niepożądanych odnotowanych u $\geq 20\%$ chorych w jednej z połączonych grup z peg-IFN α -2a lub α -2b. W badaniach tych w analizie uwzględniano dane od pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. Dane były zbierane w trakcie okresu leczenia oraz dalszej obserwacji. W raporcie uwzględniono dane dotyczące wszystkich działań niepożądanych przedstawionych w badaniach.

Ponieważ badanie *C208* odbiegało od pozostałych analizowanych prób klinicznych (porównywano różne schematy leczenia, ale każdy z nich zawierał telaprewir), wyniki analizy bezpieczeństwa w tej próbie przedstawiono w osobnym rozdziale. Na podstawie tego badania przedstawiono porównanie pomiędzy grupami gdzie zastosowano różne rodzaje pegylowanego interferonu, ponadto wykonano również analizę dla połączonych grup o różnych częstościach dawkowania telaprewiru (które są równoważne według Charakterystyki Produktu Leczniczego), co pozwoliło na ocenę różnic pomiędzy schematami opartymi na różnym rodzaju peg-interferonu w większej populacji.

Wyniki odnośnie bezpieczeństwa telaprewiru zostały przedstawione w celu wykonania porównania pośredniego i dane z poszczególnych badań podlegały agregacji w ramach metaanalizy sieciowej, dlatego nie wykonano dodatkowo metaanaliz w obrębie oceny bezpieczeństwa.

1.10.5.1. Poważne działania niepożądane

Dane dotyczące poważnych działań (*serious*) niepożądanych zawarto w badaniach *ADVANCE*, *Kumada 2012* oraz *PROVE1* (w przypadku tego badania dane podano łącznie dla wszystkich ocenianych grup telaprewiru, więc nie zostały opisane). Tabela poniżej przedstawia liczbę i odsetek chorych, u których odnotowano poważne działania niepożądane.

Tabela 143. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i Kumada 2012.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	33	9%	Pbo12PR48	361	24	7%	1,37 (0,83; 2,26); NS
Kumada 2012	T12PR24	126	15*	11,9%	PR48	63	6*	9,5%	1,25 (0,53; 3,02); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w badaniu *ADVANCE*, jak również w próbach klinicznych *Kumada 2012* oraz *PROVE1* nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych różniło się pomiędzy grupą otrzymującą terapię opartą na telaprewirze, a grupą leczoną standardową terapią. Dla grupy najbardziej zgodnej z zalecanym schematem leczenia (badanie *ADVANCE*) T12PR24/48, ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych wobec kontroli wyniosło 1,37 (95% CI: 0,83; 2,26).

1.10.5.1.1. Poważne działania niepożądane – niedokrwistość

Niedokrwistość była najczęstszym poważnym (*serious*) działaniem niepożądany zaobserwowanym w badaniach *ADVANCE* i *PROVE1* (w drugim dane podano łącznie dla wszystkich ocenianych grup telaprewiru, więc nie zostały opisane). Dane w postaci liczby i odsetka chorych, którzy odnotowali poważną niedokrwistość zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 144. Liczba i odsetek chorych z poważną niedokrwistością; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	8	2%	Pbo12PR48	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).

1.10.5.1.2. Poważne działania niepożądane – wysypka

Dane dotyczące poważnego (*serious*) działania niepożądanego w postaci wysypki przedstawiono w dwóch badaniach (*ADVANCE*, *PROVE1* – w drugiej próbie dane podano łącznie dla wszystkich oce-

nianych grup telaprewiru, więc nie zostały opisane). Liczbę i odsetek chorych z powyższym działaniem niepożądanym zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 145. Liczba i odsetek chorych z poważną wysypką; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	2	1%	Pbo12PR48	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).

1.10.5.1.3. Pozostałe poważne działania niepożądane

W badaniach ADVANCE i PROVE1 podano dane dotyczące innych niż wymienione powyżej poważnych działań niepożądanych (w przypadku badania PROVE1 dane podano łącznie dla wszystkich ocenianych grup telaprewiru, więc nie zostały opisane). Tabela poniżej przedstawia liczbę i odsetek chorych z poszczególnymi poważnymi działaniami niepożądanymi.

Tabela 146. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi poważnymi działaniami niepożądanymi; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zapalenie tkani łącznej									
ADVANCE	T12PR24/48	363	1	< 1%	Pbo12PR48	361	1	< 1%	0,99 (0,10; 9,50); NS
Zapalenie płuc									
ADVANCE	T12PR24/48	363	1	< 1%	Pbo12PR48	361	0	0%	2,98 (0,25; 36,24); NS
Omdlenia									
ADVANCE	T12PR24/48	363	3	1%	Pbo12PR48	361	0	0%	6,96 (0,65; 74,31); NS
Zaburzenia psychiatryczne									
ADVANCE	T12PR24/48	363	2	1	Pbo12PR48	361	3	1	0,66 (0,13; 3,30); NS
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego									
ADVANCE	T12PR24/48	363	2	1%	Pbo12PR48	361	3	1%	0,66 (0,13; 3,30); NS

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zaburzenia związane z sercem									
ADVANCE	T12PR24/48	363	2	1%	Pbo12PR48	361	2	1%	0,99 (0,18; 5,61); NS
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
ADVANCE	T12PR24/48	363	0	0	Pbo12PR48	361	4	1%	0,11 (0,01; 1,15); NS
Choroby oczu (z ang. <i>eye disorders</i>)									
ADVANCE	T12PR24/48	363	1	< 1%	Pbo12PR48	361	1	< 1%	0,99 (0,10; 9,50); NS
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
ADVANCE	T12PR24/48	363	2	1%	Pbo12PR48	361	0	0	4,97 (0,45; 55,27); NS
Zaburzenia naczyniowe									
ADVANCE	T12PR24/48	363	1	< 1%	Pbo12PR48	361	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.

1.10.5.2. 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 147. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE2	T12PR24	81	13	16%	Pbo12PR48	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.

1.10.5.3. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Dane liczbowe dotyczące częstości zakończenia terapii z powodu działań niepożądanych odnaleziono w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1* (dane podano łącznie dla wszystkich ocenianych grup telaprewiru, więc nie zostały opisane), *PROVE2* oraz *Kumada 2012*. Wszelkie informacje na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 148. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych – liczba i odsetek chorych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE*, *Kumada 2012* oraz *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	36	10%	Pbo12PR48	361	26	7%	1,38 (0,85; 2,22); NS
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	21*	16,7%	PR48	63	14*	22,2%	0,75 (0,42; 1,38); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	11	13,6%*	Pbo12PR48	82	6	7,3%*	1,86 (0,75; 4,66); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu podano odsetek chorych kończących badanie w tygodniach 1-12 (18% - grupy telaprewiru, 4% - kontrola) i po 12. tygodniu (3% - grupy telaprewiru, 7% kontrola);

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 Pbo12PR48 w próbie *ADVANCE*.

1.10.5.3.1. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poszczególnych działań niepożądanych

W badaniach *ADVANCE*, *PROVE1* (dane prezentowano łącznie dla wszystkich ocenianych grup telaprewiru, więc nie zostały opisane) i *PROVE2* podano informację na temat poszczególnych działań niepożądanych będących powodem zakończenia leczenia. Dane na ten temat zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 149. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poszczególnych działań niepożądanych – liczba i odsetek chorych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
Wysypka lub świąd									
ADVANCE	T12PR24/48	363	5*	1,4%	Pbo12PR48	361	bd.	bd.	-
PROVE2	T12PR24	81	12	7%	Pbo12PR48	82	bd.	bd.	-
Niedokrwistość									
ADVANCE	T12PR24/48	363	4*	1%	Pbo12PR48	361	bd.	< 1%	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu ADVANCE leczenie z powodu wysypki lub świądu zakończyło odpowiednio 1,4% chorych z grupy T12PR24/48, a odsetek chorych kończących leczenie z powodu niedokrwistości wyniósł 1%. W grupie kontrolnej z powodu niedokrwistości mniej niż 1% chorych zakończyło leczenie. W badaniu PROVE2 7% chorych zakończyło leczenie z powodu wysypki lub świądu.

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

Powyższy punkt końcowy oceniano w badaniach ADVANCE i Kumada 2012. 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 150. Przedwczesne zakończenie przyjmowania telaprewiru/placebo z powodu działań niepożądanych – liczba i odsetek chorych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE oraz Kumada 2012.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
Ogółem									
ADVANCE	T12PR24/48	363	41	11%	Pbo12PR48	361	3	1%	13,59 (4,53; 41,17); NNH = 10 (8; 14)
Kumada 2012	T12PR24	126	24*	19,0%	PR48	63	bd.		-
Wysypka¹									
ADVANCE	T12PR24/48	363	24	7%	Pbo12PR48	361	2	1%	11,93 (3,16; 45,39); NNH = 17 (11; 28)
Niedokrwistość									
ADVANCE	T12PR24/48	363	13	4%	Pbo12PR48	361	0	0%	26,85 (2,75; 264,59); NNH = 28 (16; 44)

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Świąd									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	2	1%	Pbo12PR48	361	0	0%	4,97 (0,45; 55,27); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

¹ łącznie dla wszystkich dermatologicznych działań niepożądanych;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *ADVANCE* ogółem 11% chorych w grupie T12PR24 zakończyło przyjmowanie telaprewiru, natomiast w grupie kontrolnej odsetek pacjentów przerywających stosowanie placebo wynosił 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 były istotne statystycznie. W badaniu podano, że wysypka ustępowała po wycofaniu telaprewiru.

Autorzy próby *Kumada 2012* zaznaczyli jedynie, że leczenie telaprewirem z powodu działań niepożądanych zakończyło 19% chorych (24/126).

1.10.5.3.3. Przedwczesne zakończenie przyjmowania przynajmniej jednego leku z powodu działań niepożądanych

Informację na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono w publikacji *Kumada 2012*. Podawanie przynajmniej jednego leku przedwcześnie zakończono u 9,5% chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią (grupa T12PR24) oraz u 3,2% pacjentów leczonych standardową terapią bez telaprewiru (grupa PR48), w obu przypadkach z powodu zaburzeń skórnych.

Tabela 151. Przedwczesne zakończenie przyjmowania ≥ 1 leku – liczba i odsetek chorych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	12*	9,5%	PR48	63	2*	3,2%	3,00 (0,79; 11,81); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Nie stwierdzono, by ryzyko przedwczesnego zakończenia przynajmniej jednego leku różniło się znamienne pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 3,00 (95% CI: 0,79; 11,81).

1.10.5.3.4. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych

Informacje o liczbie i odsetku chorych kończących leczenie z powodu poważnych działań niepożądanych odnaleziono w badaniu *Kumada 2012*. Podano jedynie, że z powodu poważnych działań niepożądanych (zespół Stevens-Johnsona) leczenie zakończono u jednego chorego z grupy otrzymującej schemat zawierający telaprewir.

1.10.5.4. 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. W przypadku próby klinicznej *PROVE1* nie przedstawiono dokładnych danych liczbowych, zaznaczono tylko że najczęściej obserwowano działania niepożądane typowe dla terapii interferonem, chociaż niektóre z nich, takie jak wysypka, świąd, nudności i biegunka, były bardziej powszechne w grupach otrzymujących telaprewir.

Tabela 152. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; 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%	Pbo12PR48	361	354	98%	1,01 (1,00; 1,04); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	80	99%	Pbo12PR48	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: 12PR24/48 vs standardowa terapia: Pbo12PR48 z badania *ADVANCE*).

1.10.5.5. Zaburzenia ogólnoustrojowe i w miejscu podania

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

Tabela 153. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia ogólnoustrojowe i w miejscu podania – ogółem i ciężkimi; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zaburzenia ogólnoustrojowe i w miejscu podania ogółem									
PROVE2	T12PR24	81	72	89%	Pbo12PR48	82	73	89%	1,00 (0,89; 1,12); NS
Zaburzenia ogólnoustrojowe i w miejscu podania ciężkie									
PROVE2	T12PR24	81	1	1%	Pbo12PR48	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 ciężkimi AEs tego typu.

1.10.5.5.1. Zmęczenie

Informacje na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono w trzech badaniach (ADVANCE, PROVE1, PROVE2). Dostępne dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 154. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zmęczenie ogółem									
ADVANCE	T12PR24/48	363	207	57%	Pbo12PR48	361	206	57%	1,00 (0,88; 1,13); NS
PROVE1	T12PR24	79	55*	70%	Pbo12PR48	75	57*	76%	0,92 (0,75; 1,12); NS
	T12PR48	79	58*	73%					0,97 (0,80; 1,17); NS
PROVE2	T12PR24	81	21	26%	Pbo12PR48	82	30	37%	0,71 (0,44; 1,12); NS
Zmęczenie 3. stopnia									
PROVE2	T12PR24	81	0	0%	Pbo12PR48	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 i 70-76% w PROVE1). Obliczone ryzyka względne pomiędzy analizowanymi grupami (grupy z telaprewirem vs standardowa terapia) nie wykazały znamienych statystycznie różnic w prawdopodobień-

stwie 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.

1.10.5.5.2. Choroby grypopodobne

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

Tabela 155. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły choroby grypopodobne; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; choroby wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012, PROVE1, PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	102	28%	Pbo12PR48	361	101	28%	1,00 (0,80; 1,27); NS
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	22	17,5%	PR48	63	16	25,4%	0,69 (0,40; 1,22); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	39*	49%	Pbo12PR48	75	32*	43%	1,16 (0,82; 1,64); NS
	T12PR48	79	30*	38%					0,89 (0,60; 1,31); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	32	40%	Pbo12PR48	82	43	52%	0,75 (0,53; 1,05); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Dla większości przeprowadzonych porównań nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy 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).

1.10.5.5.3. Gorączka

W badaniach *ADVANCE*, *Kumada 2012*, *PROVE1* oraz *PROVE2* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania gorączki (ogółem i 3. stopnia dodatkowo w *PROVE2*). Dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 156. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012 PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Gorączka ogółem									
ADVANCE	T12PR24/48	363	95	26%	Pbo12PR48	361	87	24%	1,09 (0,84;1,40); NS
Kumada 2012	T12PR24	126	98	91,3%	PR48	63	46	73,0%	1,07 (0,90; 1,30); NS
PROVE1	T12PR24	79	16*	20%	Pbo12PR48	75	22*	29%	0,69 (0,39; 1,20); NS
	T12PR48	79	15*	19%					0,65 (0,36; 1,14); NS
PROVE2	T12PR24	81	14	17%	Pbo12PR48	82	19	23%	0,75 (0,40; 1,37); NS
Gorączka 3. stopnia									
PROVE2	T12PR24	81	0	0%	Pbo12PR48	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 17-29% chorych w każdej z grup, za wyjątkiem badania *Kumada 2012*, gdzie to działanie niepożądane wystąpiło u 91,3% chorych otrzymujących schemat leczenia zawierający telaprewir oraz u 73,0% chorych z grupy kontrolnej. 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.

1.10.5.5.4. Astenia

Dane dotyczące astenii odnaleziono w dwóch badaniach, *ADVANCE* oraz *PROVE2*. Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego.

Tabela 157. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła astenia – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; 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%	Pbo12PR48	361	58	16%	0,96 (0,69; 1,34); NS
PROVE2	T12PR24	81	37	46%	Pbo12PR48	82	26	32%	1,44 (0,98; 2,15); NS

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (9% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Astenia 3. stopnia									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	1	1%	Pbo12PR48	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 Pbo12PR48 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.

1.10.5.5.5. Drażliwość

Omawiane działanie niepożądane odnotowano w badaniach *ADVANCE* i *PROVE1*. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, którzy doświadczyli uczucia rozdrażnienia umieszczono w tabeli poniżej. Znamienne wyniki pogrubiono.

Tabela 158. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła drażliwość; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE1.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	80	22%	Pbo12PR48	361	64	18%	1,24 (0,93; 1,67); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	13*	17%	Pbo12PR48	75	22*	29%	0,56 (0,31; 1,02); NS
	T12PR48	79	8*	10%					0,35 (0,16; 0,71); NNT = 6 (4; 15)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Jedyny istotny wynik uzyskano dla porównania grup T12PR48 vs Pbo12PR48 z badanie *PROVE1* – ryzyko względne było równe 0,35 (95% CI: 0,16; 0,71), a wskaźnik NNT wyniósł 6 (95% CI: 4; 15) co oznacza, że lecząc 6 chorych telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną schematem z grupy T12PR48 możemy uniknąć wystąpienia drażliwości u jednego chorego więcej, niż lecząc ich w tym czasie standardową terapią. 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).

1.10.5.5.6. Dreszcze

Dane dotyczące chorych, u których wystąpiły dreszcze odnaleziono w badaniach *ADVANCE* i *PROVE1*. Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego.

Tabela 159. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły dreszcze; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE1.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	46	13%	Pbo12PR48	361	54	15%	0,85 (0,59; 1,22); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	8*	10%	Pbo12PR48	75	14*	19%	0,54 (0,25; 1,19); NS
	T12PR48	79	18*	23%					1,22 (0,66; 2,27); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia u chorych dreszczy było zbliżone w porównywanych grupach (poszczególne grupy z telaprewirem vs kontrola bez tego leku). Wyniki nie osiągnęły progu istotności statystycznej. Ryzyko względne wystąpienia dreszczy w grupie T12PR24/48 badania *ADVANCE* (grupa o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania) wyniosło 0,85 (95% CI: 0,59; 1,22).

1.10.5.5.7. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W próbach *ADVANCE* i *Kumada 2012* podano dane dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 160. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	38	10%	Pbo12PR48	361	33	9%	1,15 (0,74; 1,78); NS
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	29	23,0%	PR48	63	16	25,4%	0,91 (0,54; 1,55); 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).

1.10.5.5.7.1. Rumień w miejscu wstrzyknięcia

Informację na temat liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpił rumień w miejscu wstrzyknięcia przedstawiono w publikacjach *PROVE1* i *Kumada 2012*. Dostępne dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 161. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił rumień w miejscu wstrzyknięcia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *PROVE1* i *Kumada 2012*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	22*	28%	Pbo12PR48	75	18*	24%	1,16 (0,68; 1,98); NS
	T12PR48	79	25*	32%					
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	33	26,2%	PR48	63	21	33,3%	0,79 (0,50; 1,25); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia rumienia w miejscu wstrzyknięcia u chorych leczonych standardową terapią w skojarzeniu z telaprewirem w porównaniu do pacjentów otrzymujących jedynie standardową terapię w żadnym z porównań nie było istotne statystycznie.

1.10.5.6. Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej

Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej były najczęstszymi działaniami niepożądanymi. Ogólne wyniki na temat tych działań niepożądanych podano w badaniach *PROVE2* oraz *Kumada 2012*. W poniższych tabelach zamieszczono uzyskane dane. Pogrubionym drukiem wyróżniono znamienne wyniki.

Tabela 162. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia skórne i tkanki podskórnej; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *PROVE2* i *Kumada 2012*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	74	91%	Pbo12PR48	82	60	73%	1,25 (1,09; 1,47); NNH = 6 (4; 15)
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	113	89,7%	PR48	63	53	84,1%	1,07 (0,95; 1,24); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W próbie klinicznej *PROVE2* w grupie otrzymującej standardową terapię wraz telaprewirem ryzyko wystąpienia zaburzeń skórnych oraz tkanki podskórnej było znamienne wyższe, niż w grupie otrzymującej jedynie standardową terapię, RR = 1,25 (95% CI: 1,09; 1,47), NNH = 6 (95% CI: 4; 15). W badaniu *Kumada 2012* nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W badaniu *Kumada 2012* zaznaczono dodatkowo, że większość zaburzeń skórnych była łagodna (1. stopień ciężkości) u 75,4% chorych z grupy T12PR24 oraz u 76,2% chorych z grupy PR48. Zaburzenia skórne łącznie w stopniu ciężkości 2-4. występowały znacznie częściej w grupie otrzymującej telaprewir, niż kontrolnej – 46,8% vs 23,8%, $p = 0,0026$. Z powodu zaburzeń skórnych, przynajmniej jeden z administrowanych leków został wycofany u 9,2% chorych z grupy telaprewiru oraz u 2,3% chorych z grupy kontrolnej. U jednego chorego z grupy telaprewiru odnotowano zespół Stevens-Johnsona, u kolejnego – zespół DRESS. Działania te sklasyfikowano w 4. stopniu ciężkości. Większość zmian skórnych była kontrolowana za pomocą miejscowych leków przeciwhistaminowych lub steroidowych. Dane na temat odsetka chorych z poszczególnym stopniem zaburzeń skórnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 163. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia skórne i tkanki podskórnej w określonym stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania PROVE2 i Kumada 2012.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
1. stopień ciężkości									
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	95	75,4%	PR48	63	48	76,2%	0,99 (0,84; 1,20)*; $p = 1,0000$
2. stopień ciężkości									
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	44	34,9%	PR48	63	12	19%	1,83 (1,08; 3,25)*; NNT = 7 (4; 47) $p = 0,0282$
3. stopień ciężkości									
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	13	10,3%	PR48	63	3	4,8%	2,17 (0,70; 6,95); $p = 0,2709$
4. stopień ciężkości									
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	2	1,6%	PR48	63	0	0,0%	2,51 (0,23; 27,83); $p = 0,3451$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zaburzenia skórne w 2. stopniu ciężkości występowały znacznie częściej u chorych otrzymujących schemat leczenia zawierający telaprewir (34,9% vs 19%): RR = 1,83 (95% CI: 1,08; 3,25); NNT = 7 (95% CI: 4; 47); $p = 0,0282$.

W przypadku próby *PROVE2*, autorzy przedstawili również odsetki chorych, u których odnotowano zaburzenia skórne i tkanki podskórnej w trzecim stopniu ciężkości. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 164. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami skórnymi i tkanki podskórnej 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE2	T12PR24	81	7	9%	Pbo12PR48	82	0	0%	15,18 (1,55; 152,46); NNT = 12 (6; 26)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zaburzenia skórne w 3. stopniu ciężkości występowały znamienne częściej w przypadku porównania grupy T12PR24 z kontrolą: RR = 15,18 (95% CI: 1,55; 152,46); NNT = 12 (95% CI: 6; 26).

1.10.5.6.1. Świąd

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których pojawił się świąd w trakcie leczenia. Informacje uzyskano z badań *ADVANCE*, *Kumada 2012*, *PROVE1* oraz *PROVE2*. Wyniki statystycznie znamienne wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 165. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił świąd – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* i *Kumada 2012*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Świąd ogółem									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	181	50%	Pbo12PR48	361	131	36%	1,37 (1,16; 1,63); NNH = 8 (5; 16)
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	23	18,3%	PR48	63	13	20,6%	0,88 (0,49; 1,63); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	38*	48%	Pbo12PR48	75	17*	23%	2,12 (1,34; 3,45); NNH = 4 (3; 10)
	T12PR48	79	32*	40%					1,79 (1,10; 2,95); NNH = 6 (4; 33)
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	41	51%	Pbo12PR48	82	29	35%	1,43 (1,00; 2,07); NNH = 7 (4; 15907)
Świąd 3. stopnia									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	2	2%	Pbo12PR48	82	0	0%	5,06 (0,46; 56,02); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotnie statystycznie.

W badaniach *ADVANCE*, *PROVE1* 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 40-51% chorych w grupach telaprewiru i u 23-36% pacjentów w grupach kontrolnych. W próbie *Kumada 2012* odsetek chorych, u których odnotowano świąd był trochę niższy w przypadku grupy otrzymującej telaprewir (18,3% vs 20,6%),

jednak nie stwierdzono by różnice pomiędzy grupami były znamienne. Ryzyko względne wystąpienia świądu w grupie T12PR24/48 badania *ADVANCE* (grupa o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania) 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 znamienne 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).

1.10.5.6.2. Świąd całego ciała

Informacje na temat powyższego działania niepożądanego przedstawia jedno analizowane badanie (*PROVE1*). W tabeli poniżej zaprezentowano dane liczbowe odnośnie zaobserwowanych przypadków świądu całego ciała (z ang. *generalized pruritus*).

Tabela 166. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił świąd całego ciała; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE1.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	8*	10%	Pbo12PR48	75	0	0%	16,14 (1,67; 161,10); NNH = 10 (6; 21)
	T12PR48	79	14*	18%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Świąd całego wystąpił u 10% i 18% chorych w grupach telaprewiru stosowanego odpowiednio w schemacie T12PR24 i T12PR48, natomiast w grupie kontrolnej żaden pacjent nie doświadczył tego działania niepożądanego. Obliczone ryzyka względne dla porównań powyższych grup wskazywały na istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia świądu całego ciała u chorych otrzymujących telaprewir.

1.10.5.6.3. Wysypka

Wysypka była częstym działaniem niepożądanym występującym u pacjentów w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* i *Kumada 2012*. Liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka, zebrano w tabeli poniżej. Istotne statystycznie wyniki wyróżniono pogrubionym drukiem.

Tabela 167. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka – ogółem i ciężka; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, PROVE1, PROVE2 i Kumada 2012.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
Wysypka ogółem									
ADVANCE	T12PR24/48	363	133	37%	Pbo12PR48	361	88	24%	1,50 (1,20; 1,89); NNH = 9 (6; 18)
Kumada 2012	T12PR24	126	48	38,1%	PR48	63	18	28,6%	1,33 (0,87; 2,12); NS
PROVE1 [^]	T12PR24	79	47*	60%	Pbo12PR48	75	31*	41%	1,44 (1,05; 2,01); NNH = 6 (4; 44)
	T12PR48	79	48*	61%					1,47 (1,07; 2,05); NNH = 6 (3; 28)
PROVE2	T12PR24	81	40	49%	Pbo12PR48	82	29	35%	1,40 (0,97; 2,03); NS
Ciężka wysypka									
ADVANCE	T12PR24/48	363	22*	6%	Pbo12PR48	361	4*	1%	5,47 (2,00; 15,08); NNT = 21 (13; 42)
PROVE1	T12PR24	79	7*	9%	Pbo12PR48	75	1*	1%	6,65 (1,11; 40,97); NNT = 14 (7; 157)
	T12PR48	79	4*	5%					3,80 (0,59; 25,00); NS
PROVE2	T12PR24	81	6	7%	Pbo12PR48	82	0	0%	13,16 (1,33; 133,18); NNT = 14 (7; 37)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w tym łagodna forma wysypki wystąpiła u 33%, 39%, oraz 32% chorych z grup T12PR24, T12PR48 oraz Pbo12PR48, natomiast umiarkowana u odpowiednio 18%, 17% oraz 8% chorych z tych grup. Ciężkie przypadki wysypki przedstawiono w osobnym rozdziale („Ciężkie działania niepożądane”, powyżej).

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 przypadku wystąpienia wysypki w pierwszej kolejności wycofano telaprewir w celu łagodzenia jej objawów. Podobnie w badaniu Kumada 2012 zaznaczono, że objawy wysypki ustępowały po wycofaniu telaprewiru oraz zastosowaniu miejscowych środków (np. kortykosteroidów). 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). W próbie klinicznej PROVE1 wszystkie przypadki były uznane za typowe polekowe wysypki grudkowe. Przypadki poważnych wysypek ustąpiły po zakończeniu leczenia. Z kolei 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. Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupą otrzymującą telaprewir a placebo (oba podawane z pegylowanym interferonem i rybawiryną).

W większości porównań częstość występowania ciężkiej wysypki była statystycznie większa w grupach telaprewiru w porównaniu do grup kontrolnych, przy czym przekraczała 10%. Ryzyko względne wystąpienia ciężkiej wysypki 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).

1.10.5.6.4. Wysypka polekowa

Występowanie wysypki polekowej (z ang. *drug eruption*) obserwowano w próbie *Kumada 2012*. Liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiło to działanie niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli. Pogrubioną czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 168. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka polekowa; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	37	29,4%	PR48	63	2	3,2%	9,25 (2,63; 34,29); NNH = 4 (3; 7)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wysypka polekowa występowała istotnie częściej w grupie chorych otrzymujących telaprewir niż u pacjentów w grupie kontrolnej, odpowiednio u 29,4% vs 3,2%; oszacowane ryzyko wystąpienia tego AE było ponad 9-krotnie większe w grupie otrzymującej telaprewir, RR = 9,25 (95% CI: 2,63; 34,29). Wskaźnik NNH obliczony dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 7), więc lecząc 4 chorych schematem leczenia zawierającym telaprewir, zamiast standardową terapią ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego działania niepożądanego w postaci wysypki polekowej.

1.10.5.6.5. Suchość skóry

Informacje o liczbie i odsetku chorych, u których odnotowano suchość skóry podano w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1* oraz *PROVE2* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 169. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła suchość skóry; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, PROVE1, PROVE2.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	63	17%	Pbo12PR48	361	66	18%	0,95 (0,69; 1,30); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	14*	18%	Pbo12PR48	75	19*	25%	0,70 (0,38; 1,28); NS

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	T12PR48	79	13*	17%					0,65 (0,35; 1,20); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	21	26%	Pbo12PR48	82	29	35%	0,73 (0,46; 1,16); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia suchości skóry było porównywalne w grupach otrzymujących telaprewir w skojarzeniu ze standardową terapią i w grupach kontrolnych. Suchość skóry raportowano u kilkunastu procent pacjentów (u 17% do 35%) w grupach poszczególnych badaniach. W grupie otrzymującej schemat leczenia najbardziej zgodny z zalecanym (grupa T12PR24/48 badania *ADVANCE*) ryzyko względne wystąpienia suchości skóry wobec kontroli wyniosło 0,95 (95% CI: 0,69; 1,30).

1.10.5.6.6. Rumień

To działanie niepożądane przedstawiono w badaniu *Kumada 2012*, dane odnośnie odsetka chorych u których wystąpiło przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 170. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił rumień; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	9	7,1%	PR48	63	13	20,6%	0,35 (0,16; 0,75); NNT = 8 (4; 29)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku schematu leczenia zawierającego telaprewir, odnotowano mniejszy odsetek chorych, u których wystąpił rumień, niż w grupie otrzymującej standardowy schemat leczenia (odpowiednio 7,1% vs 20,6%). Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było o 65% niższe w grupie otrzymującej telaprewir: RR = 0,35 (95% CI: 0,16; 0,75). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 8 (95% CI: 4; 29), co oznacza, że lecząc 8 chorych schematem zawierającym telaprewir zamiast standardowej terapii, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku rumienia.

1.10.5.6.7. Utrata włosów

Dane dotyczące częstości występowania utraty włosów odnaleziono w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* oraz *Kumada 2012*. Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego. Pogrubioną czcionką wyróżniono istotne statystycznie wyniki.

Tabela 171. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła utrata włosów; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, PROVE1, PROVE2 i Kumada 2012.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	83	23%	Pbo12PR48	361	73	20%	1,13 (0,86; 1,49); NS
Kumada 2012	T12PR24	126	51	40,5%	PR48	63	29	46,0%	0,88 (0,63; 1,25); NS
PROVE1	T12PR24	79	8*	10%	Pbo12PR48	75	8*	11%	0,95 (0,39; 2,33); NS
	T12PR48	79	13*	17%					1,54 (0,70; 3,46); NS
PROVE2	T12PR24	81	15	19%	Pbo12PR48	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).

1.10.5.7. 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 172. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem									
PROVE2	T12PR24	81	62	77%	Pbo12PR48	82	69	84%	0,91 (0,77; 1,06); NS
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3. stopnia									
PROVE2	T12PR24	81	2	2%	Pbo12PR48	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 przyjmującej 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.

1.10.5.7.1. Nudności

Powyższy punkt końcowy opisywano w próbach *ADVANCE*, *Kumada 2012*, *PROVE1* oraz *PROVE2*. Dane uzyskane z badań zaprezentowano w tabeli zamieszczonej poniżej, pogrubionym drukiem zaznaczając znamienne wyniki.

Tabela 173. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły nudności – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE*, *Kumada 2012*, *PROVE1* i *PROVE2*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
Nudności ogółem									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	156	43%	Pbo12PR48	361	112	31%	1,39 (1,14; 1,68); NNH = 9 (6; 21)
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	32	25,4%	PR48	63	7	11,1%	2,29 (1,12; 4,88); NNH = 7 (5; 45)
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	44*	56%	Pbo12PR48	75	22*	29%	1,90 (1,29; 2,87); NNH = 4 (3; 10)
	T12PR48	79	38*	48%					1,64 (1,09; 2,51); NNH = 6 (4; 31)
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	39	48%	Pbo12PR48	82	33	40%	1,20 (0,85; 1,70); NS
Nudności 3. stopnia									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	1	1%	Pbo12PR48	82	0	0%	3,04 (0,25; 36,73); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Badania *ADVANCE*, *PROVE1* oraz *Kumada 2012* wykazały, że prawdopodobieństwo wystąpienia nudności jest większe u chorych przyjmujących telaprewir niż w grupie kontrolnej (istotne statystycznie wyniki dla porównania każdej z grup z telaprewirem z kontrolą bez tego leku). Próba kliniczna *PROVE2* nie wykazała podobnej zależności, obliczone dla niej ryzyka względne nie były znamienne statystycznie. W przypadku badania *ADVANCE*, w grupie najbardziej zgodnej z zalecanym schematem leczenia (T12PR24/48), ryzyko względne wystąpienia nudności wobec grupy kontrolnej wyniosło 1,39 (95% CI: 1,14; 1,68), NNH = 9 (95% CI: 6; 21). Ponadto wyniki badania *PROVE2* wskazują na brak znamienych statystycznie różnic w częstości występowania nudności w 3. stopniu ciężkości pomiędzy grupami.

1.10.5.7.2. Zaparcia

Zaparcia były działaniem niepożądanym obserwowanym w badaniu *Kumada 2012*. Dane na temat liczby chorych, u których stwierdzono to działanie niepożądane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 174. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaparcia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Kumada 2012	T12PR24	126	14	11,1%	PR48	63	13	20,6%	0,54 (0,27; 1,07); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Kumada 2012* obserwowano niższy odsetek chorych z zaparciami w grupie otrzymującej schemat leczenia oparty na telaprewirze w porównaniu do grupy kontrolnej, gdzie zastosowano standardową terapię (odpowiednio 11,1% vs 20,6%), jednak nie stwierdzono by ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego różniło się pomiędzy analizowanymi grupami.

1.10.5.7.3. Biegunka

Dane dotyczące odsetka chorych, u których występowała biegunka zamieszczono w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* oraz *Kumada 2012*. Dostępne informacje zamieszczono w poniższych tabelach. Pogrubioną czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 175. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE*, *Kumada 2012*, *PROVE1* i *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	102	28%	Pbo12PR48	361	80	22%	1,27 (0,98; 1,64); NS
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	34	27,0%	PR48	63	19	30,2%	0,89 (0,57; 1,45); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	33*	42%	Pbo12PR48	75	21*	28%	1,49 (0,96; 2,35); NS
	T12PR48	79	27*	34%					1,22 (0,76; 1,97); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	20	25%	Pbo12PR48	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 pozostałych porównaniach prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki nie różniło się znamienne pomiędzy grupami stosującymi telaprewir a kontrolą bez tego leku, a także pomiędzy grupami różniącymi się pod względem administrowanego peg-IFN.

1.10.5.7.4. Wymioty

Informacje o chorych, u których występowały wymioty, zamieszczono w próbach klinicznych *ADVANCE*, *Kumada 2012* oraz *PROVE1*. Tabela poniżej zawiera liczbę oraz odsetek pacjentów z tym działaniem niepożądanym.

Tabela 176. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wymioty; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE*, *Kumada 2012* i *PROVE1*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	55	15%	Pbo12PR48	361	38	11%	1,44 (0,98; 2,12); NS
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	37	29,4%	PR48	63	9	14,3%	2,06 (1,10; 4,01) NNH = 7 (4; 45)
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	19*	24%	Pbo12PR48	75	9*	12%	2,00 (0,99; 4,12); NS
	T12PR48	79	16*	20%					1,69 (0,81; 3,55); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia wymiotów było podobne pomiędzy ocenianymi grupami w badaniach *ADVANCE* oraz *PROVE1*, wyniki otrzymane dla porównań różnych schematów podawania telaprewiru skojarzonego z peg-IFN i rybawiryną ze standardową terapią nie były znamienne statystycznie. Dla porównania grupy T12PR24/48 z badania *ADVANCE* (najbardziej zgodna z zalecanym schematem leczenia) z grupą kontrolną oszacowane ryzyko względne wyniosło 1,44 (95% CI: 0,98; 2,12) i nie było znamienne statystycznie. Jedynie w badaniu *Kumada 2012* odnotowano znamienne większe ryzyko wystąpienia wymiotów w grupie otrzymującej schemat leczenia oparty na telaprewirze, w porównaniu do standardowej terapii: RR = 2,06 (95% CI: 1,10; 4,01), NNH = 7 (95% CI: 4; 45).

1.10.5.7.5. Żylaki odbytu

Dane dotyczące chorych, u których wystąpiły żylaki odbytu zamieszczono w dwóch badaniach: *ADVANCE* i *PROVE1*. Poniższa tabela zawiera liczbę i odsetek chorych, u których odnotowano to działanie niepożądane.

Tabela 177. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły żylaki odbytu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE* oraz *PROVE1*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	43	12%	Pbo12PR48	361	13	4%	3,29 (1,82; 5,97); NNH = 13 (9; 23)

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE1	T12PR24	79	10*	13%	Pbo12PR48	75	1*	1%	9,49 (1,63; 56,94); NNH = 9 (5; 26)
	T12PR48	79	13*	17%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizowanych badaniach 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. W grupach z telaprewirem obecność hemoroidów stwierdzono u 12% chorych z badania *ADVANCE* i 13-17% pacjentów z badania *PROVE1*, natomiast w grupach kontrolnych te odsetki wynosiły odpowiednio 4% i 1%. W przypadku grupy najbardziej odpowiadającej zalecanemu schematowi leczenia (T12PR24/48, badanie *ADVANCE*), ryzyko względne wystąpienia żylaków odbytu wobec grupy kontrolnej wynosiło 3,29 (95% CI: 1,82; 5,97), NNH = 13 (95% CI: 9; 23).

1.10.5.7.6. 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 178. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił dyskomfort w okolicy odbytu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	46	13%	Pbo12PR48	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 Pbo12PR48. 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 w tym czasie standardową terapię, NNH = 12 (95% CI: 8; 20).

1.10.5.7.7. Dyskomfort w jamie brzusznej

Dyskomfort odczuwany w jamie brzusznej był działaniem niepożądanym, które odnotowano w badaniu *Kumada 2012*. Dane na temat tego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 179. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił dyskomfort w jamie brzusznej; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	23	18,3%	PR48	63	12	19,0%	0,96 (0,52; 1,80); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych, u których wystąpił dyskomfort w jamie brzusznej, był podobny w obu analizowanych grupach (odpowiednio 18,3% vs 19,0%), RR = 0,96 (95% CI: 0,52; 1,80).

1.10.5.8. 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 180. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia układu nerwowego – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zaburzenia układu nerwowego ogółem									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	48	59%	Pbo12PR48	82	45	55%	1,08 (0,83; 1,42); NS
Zaburzenia układu nerwowego 3. stopnia									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	1	1%	Pbo12PR48	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.

1.10.5.8.1. Ból głowy

Ból głowy to jedno z działań niepożądanych, które wystąpiły w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* oraz *Kumada 2012*. Tabela poniżej prezentuje dane dotyczące liczby i odsetka chorych, u których zaobserwowano ból głowy. Pogrubionym drukiem wyróżniono istotne wyniki.

Tabela 181. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	148	41%	Pbo12PR48	361	142	39%	1,04 (0,87; 1,24); NS
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	48	38,1%	PR48	63	32	50,8%	0,75 (0,54; 1,05); NS
	T12PR24	79	37*	47%	Pbo12PR48	75	45*	60%	0,78 (0,57; 1,05); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR48	79	34*	43%					0,72 (0,52; 0,98); NNT = 6 (4; 90)
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	36	44%	Pbo12PR48	82	37	45%	0,98 (0,70; 1,39); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

Ból głowy był działaniem niepożądanym, którego prawdopodobieństwo wystąpienia było zbliżone w analizowanych grupach poszczególnych badań. Jedynie w przypadku porównania T12PR48 vs Pbo12PR48 (badanie *PROVE1*) uzyskano znamienne statystycznie wyniki wskazujące na mniejsze o 28% ryzyko wystąpienia bólu głowy u chorych leczonych telaprewirem i standardową terapią, niż u pacjentów otrzymujących standardową terapię, RR = 0,72 (95% CI: 0,52; 0,98). Współczynnik NNT wyniósł 6 (95% CI: 4; 90), znaczy to, że lecząc 6 chorych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią przez 48 tygodni unikniemy wystąpienia bólu głowy u jednego chorego więcej niż w przypadku leczenia standardowego. 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 znamienne wynikiem.

1.10.5.8.2. Zawroty głowy

Informacje na temat zawrotów głowy przedstawiają dwa analizowane badania *ADVANCE* i *PROVE1*. W tabeli poniżej zaprezentowano dane liczbowe odnośnie zaobserwowanych przypadków powyższego działania niepożądanego.

Tabela 182. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE1.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	57	16%	Pbo12PR48	361	49	14%	1,16 (0,81; 1,64); NS
PROVE1	T12PR24	79	22*	28%	Pbo12PR48	75	14*	19%	1,49 (0,84; 2,69); NS
	T12PR48	79	15*	19%					1,02 (0,53; 1,94); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

Odsetek pacjentów w analizowanych grupach, u których wystąpiły zawroty głowy był do siebie zbliżony – 14-16% w badaniu ADVANCE i 19-28% w PROVE1. Obliczone ryzyka względne pomiędzy grupami telaprewiru a kontrolnymi nie wykazały istotności statystycznej. Dla grupy najbardziej zgodnej z zalecanym schematem leczenia (T12PR24/48 badania ADVANCE), ryzyko względne obliczone wobec grupy kontrolnej wyniosło 1,16 (95% CI: 0,81; 1,64) i nie było znamienne statystycznie.

1.10.5.9. Zaburzenia układu krwionośnego lub limfatycznego

Zbiorcze wyniki dla chorych, u których wystąpiły zaburzenia układu krwionośnego lub limfatycznego przedstawiono w badaniu PROVE2. Dane te zebrano w tabeli poniżej. Z kolei w próbie Kumada 2012 przedstawiono ogólne uwagi dotyczące tych zaburzeń, które przedstawiono poniżej.

Tabela 183. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu krwionośnego lub limfatycznego; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zaburzenia układu krwionośnego lub limfatycznego ogółem									
PROVE2	T12PR24	81	25	31%	Pbo12PR48	82	26	32%	0,97 (0,62; 1,53); NS
Zaburzenia układu krwionośnego lub limfatycznego 3. stopnia									
PROVE2	T12PR24	81	3	4%	Pbo12PR48	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.

Ponadto w badaniu *Kumada 2012* zaznaczono, że w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia odnotowano wzrost stężenia hemoglobiny w obu grupach, które wróciło do poziomu wyjściowego (przed rozpoczęciem terapii) po 12 tygodniach (i później) od zakończenia leczenia. Zmniejszenie liczby płytek krwi było większe w grupie otrzymującej telaprewir, wartości wróciły do poziomu wyjściowego po zakończeniu terapii. Z kolei zmniejszenie liczby neutrofilów było mniejsze w grupie otrzymującej telaprewir, po zakończeniu terapii obserwowano stopniowe zwiększanie się liczby tych komórek i w ciągu 12 tygodni od zakończenia leczenia ich liczba wracała do poziomu wyjściowego.

1.10.5.9.1. Niedokrwistość

Dane dotyczące powyższego działania niepożądanego odnaleziono w badaniach *ADVANCE*, *Kumada 2012*, *PROVE1* oraz *PROVE2*. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przypadki wystąpienia niedokrwistości. Pogrubioną czcionką zostały zaznaczone istotne wyniki.

Tabela 184. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	135	37%	Pbo12PR48	361	70	19%	1,92 (1,50; 2,46); NNH = 6 (5; 9)*
<i>Kumada 2012</i>	Ogółem	126	115	91,3%		63	46	73,0%	1,25 (1,09; 1,51); NNH = 7 (5; 20)*
	Stopień 1-2.	T12PR24	126	48*	38,1%	PR48	63	11*	17,5%
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	29*	37%					1,38 (0,86; 2,22); NS*
	T12PR48	79	23*	29%	Pbo12PR48	75	20*	27%	1,09 (0,66; 1,82); NS*
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	22	27%	Pbo12PR48	82	14	17%	1,59 (0,89; 2,88); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

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).

Należy zaznaczyć, że w badań *Kumada 2012* odsetek chorych z niedokrwistością był większy niż w pozostałych badaniach – wynosił 91,3% w grupie otrzymującej schemat leczenia zawierający tela-

prewir oraz 73,0% w grupie kontrolnej, co z kolei przekładało się na istotnie większe ryzyko wystąpienia niedokrwistości w pierwszej z opisywanych grup. W badaniu tym zaznaczono ponadto, że niedokrwistość w stopniu 1. lub 2. występowała znamiennej częściej w grupie T12PR24, w porównaniu do kontroli (38,1% vs 17,5%, $p = 0,0045$)

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, a różnica zmian tymi między grupami była największa (1,4 g/dl) w 12. tygodniu terapii. Również w badaniu *PROVE1* mediana redukcji stężenia hemoglobiny w 12. tygodniu była o 0,5-1,0 g/dl większa w grupach telaprewiru w porównaniu z grupą kontrolną (w których wynosiła 3 g/dl), ale autorzy podali przy tym, że po zakończeniu podawania inhibitora proteazy wirusowej stężenie hemoglobiny wzrosło do średniej wartości z grupy kontrolnej. Natomiast w odniesieniu do próby *PROVE2* wiadomo, że podczas pierwszych 12 tygodni mediana redukcji stężenia była równa 3,0 g/dl w grupie Pbo12PR48 oraz 3,6 g/dl w grupie T12PR24.

Informacje o niedokrwistości w ciężkim (przynajmniej 3.) stopniu ciężkości odnaleziono w trzech analizowanych badaniach, *ADVANCE*, *Kumada 2012* oraz *PROVE2*. 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 (np. w badaniu *Kumada 2012*) 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. Zaznaczyć również należy, że w badaniu *Kumada 2012* suma chorych w poszczególnych przedziałach wyróżnionych na podstawie określonego stężenia hemoglobiny (równocześnie stanowiących o stopniu ciężkości niedokrwistości) nie dawała całkowitej liczby chorych z niedokrwistością – nie przedstawiono dokładnie definicji niedokrwistości, jednak uwaga w dyskusji badania sugeruje że leczenie tego objawu rozpoczynano już przy stężeniu hemoglobiny < 12 g/dl, natomiast przedział z najłagodniejszym stopniem niedokrwistości obejmował chorych poniżej 11 g/dl, stąd mogą pochodzić obserwowane różnice. W próbie *PROVE2* zaznaczono, że niedokrwistość 4. stopnia wystąpiła tylko u jednego chorego, lecz nie zaznaczono w jakiej znajdował się grupie. Dane na temat ciężkiej niedokrwistości zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 185. Liczba i odsetek chorych z ciężką niedokrwistością; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012 oraz PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	33	9%	Pbo12PR48	361	7	2%	4,69 (2,15; 10,28) NNH = 14 (10; 25)
Kumada 2012	T12PR24	126	14	11%	PR48	63	0	0%	14,56 (1,55; 142,78) NNH = 10 (6; 20)
PROVE2	T12PR24	81	3	4%	Pbo12PR48	82	2	2%	1,52 (0,31; 7,46); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W przypadku badania ADVANCE, gdzie obecna była grupa najbardziej zgodna z zalecanym schematem leczenia (T12PR24/48), ryzyko względne wystąpienia ciężkiej niedokrwistości wobec grupy kontrolnej wyniosło 4,69 (95% CI: 2,15; 10,28), NNH = 14 (95% CI: 10; 25).

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 Pbo12PR48. Różnica pomiędzy grupami była znamienna: RR = 2,82 (95% CI: 1,16; 6,87); NNT = 34 (95% CI: 17; 199).

Tabela 186. Liczba i odsetek chorych, u których konieczne było przetoczenie krwi; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	17	4,7%*	Pbo12PR48	361	6	1,7%	2,82 (1,16; 6,87); NNT = 34 (17; 199)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1.10.5.9.2. Neutropenia

Powyższe działanie niepożądane odnotowano u chorych z badań ADVANCE i PROVE1. W poniższej tabeli zamieszczono dane w postaci liczby i odsetka chorych, u których wystąpiła neutropenia.

Tabela 187. Liczba i odsetek chorych z neutropenią; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE1.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	51	14%	Pbo12PR48	361	68	19%	0,75 (0,54; 1,04); NS
PROVE1	T12PR24	79	11*	14%	Pbo12PR48	75	18*	24%	0,58 (0,30; 1,13); NS
	T12PR48	79	19*	24%					1,00 (0,58; 1,75); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii w analizowanych grupach z badań ADVANCE i PROVE1 było zbliżone. Dla grupy T12PR24/48 badania ADVANCE (grupa najbardziej zgodna z zalecanym schematem leczenia), ryzyko względne wystąpienia neutropenii wobec grupy kontrolnej wyniosło 0,75 (95% CI: 0,54; 1,04) i nie było znamienne statystycznie.

1.10.5.9.3. Leukopenia

Ocenę powyższego działania niepożądanego zawarto w badaniach Kumada 2012. Dane na temat leukopenii, w postaci liczby oraz odsetka pacjentów, u których ją odnotowano, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 188. Liczba i odsetek chorych z leukopenią; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Kumada 2012	T12PR24	126	86	68,3%	PR48	63	46	73,0%	0,93 (0,78; 1,15); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu Kumada 2012 leukopenię obserwowano często w obu analizowanych grupach (68,3% oraz 73,0%, odpowiednio dla grup z telaprewirem oraz kontrolnej)nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia leukopenii różniło się pomiędzy analizowanymi grupami, RR = 0,93 (95% CI: 0,78; 1,15), wynik nie był znamieny statystycznie.

1.10.5.9.4. Trombocytopenia

Informacje na temat częstości występowania trombocytopenii zamieszczono w publikacji Kumada 2012. Dane liczbowe na ten temat przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 189. Liczba i odsetek chorych z trombocytopenią; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Kumada 2012	T12PR24	126	81	64,3%	PR48	63	23	36,5%	1,76 (1,27; 2,55); NNH = 4 (3; 8)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia trombocytopenii było większe w grupie otrzymującej schemat leczenia z telaprewirem, w porównaniu do samej standardowej terapii (64,3% vs 36,5%), RR = 1,76 (95% CI: 1,27; 2,55), wynik był znamieny statystycznie. Wskaźnik NNH obliczony dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 8), co oznacza, że lecząc 4 chorych schematem zawierającym telaprewir, zamiast standardową terapią ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego działania niepożądanego w postaci trombocytopenii.

1.10.5.10. Zaburzenia psychiatryczne

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

Tabela 190. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami psychiatrycznymi – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zaburzenia psychiatryczne									
PROVE2	T12PR24	81	44	54%	Pbo12PR48	82	49	60%	0,91 (0,69; 1,19); NS
Zaburzenia psychiatryczne 3. stopnia									
PROVE2	T12PR24	81	0	0%	Pbo12PR48	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.

1.10.5.10.1. Bezsenna

W badaniach ADVANCE, Kumada 2012, PROVE1 oraz PROVE2 przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych, u których odnotowano bezsenna – informacje na ten temat umieszczono w poniższych tabelach. Pogrubioną czcionką zaznaczono istotne wyniki.

Tabela 191. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła bezsenność – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Bezsennność ogółem									
ADVANCE	T12PR24/48	363	117	32%	Pbo12PR48	361	111	31%	1,05 (0,85; 1,30); NS
Kumada 2012	T12PR24	126	40	31,7%	PR48	63	17	27,0%	1,18 (0,74; 1,92); NS
PROVE1	T12PR24	79	35*	44%	Pbo12PR48	75	29*	39%	1,15 (0,79; 1,68); NS
	T12PR48	79	27*	34%					0,88 (0,58; 1,34); NS
PROVE2	T12PR24	81	23	28%	Pbo12PR48	82	32	39%	0,73 (0,47; 1,12); NS
Bezsennność 3. stopnia									
PROVE2	T12PR24	81	0	0%	Pbo12PR48	82	0	0%	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

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.

1.10.5.10.2. Depresja

W opisywanych próbach klinicznych (ADVANCE, PROVE1, PROVE2) przedstawiono dane pochodzące od pacjentów, u których wystąpiła depresja. Informacje dotyczące tych chorych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 192. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła depresja; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Depresja ogółem									
ADVANCE	T12PR24/48	363	66	18%	Pbo12PR48	361	79	22%	0,83 (0,62; 1,11); NS
PROVE1	T12PR24	79	17*	22%	Pbo12PR48	75	13*	17%	1,24 (0,66; 2,36); NS
	T12PR48	79	15*	19%					1,10 (0,57; 2,13); NS
PROVE2	T12PR24	81	16	20%	Pbo12PR48	82	19	23%	0,85 (0,47; 1,52); NS

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
	T12PR12	82	18	22%					0,95 (0,54; 1,66); NS
Depresja 3. stopnia									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	0	0%	Pbo12PR48	82	0	0%	NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

Depresję stwierdzano u 17-23% 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.

1.10.5.10.3. Niepokój

Dane dotyczące występowania niepokoju u chorych zamieszczono w badaniach *ADVANCE* i *PROVE1*. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, którzy wykazywali niepokój.

Tabela 193. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił niepokój; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE1.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	35	10%	Pbo12PR48	361	44	12%	0,79 (0,52; 1,20); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	6*	8%	Pbo12PR48	75	13*	17%	0,44 (0,18; 1,05); NS
	T12PR48	79	11*	14%					0,80 (0,39; 1,65); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

W obu badaniach (*ADVANCE* i *PROVE1*) obliczone ryzyko względne pomiędzy grupami otrzymującymi telaprewir a kontrolą nie wykazało znamienne różnego prawdopodobieństwa wystąpienia niepokoju u chorych podczas którejkolwiek terapii. Porównanie z kontrolą dla grupy T12PR24/48 (badanie *ADVANCE*, grupa o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania) dało ryzyko względne wynoszące 0,79 (95% CI: 0,52; 1,20).

1.10.5.10.4. Zaburzenia uwagi

Informacje o liczbie i odsetku chorych, którzy raportowali zaburzenia uwagi w badaniu *PROVE1* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 194. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia uwagi; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE1.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE1	T12PR24	79	4*	5%	Pbo12PR48	75	7*	9%	0,54 (0,18; 1,67); NS
	T12PR48	79	6*	8%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Powyższe dane pozwoliły na obliczenie ryzyka względnego wystąpienia zaburzenia uwagi u chorych z grup otrzymujących telaprewir w porównaniu z kontrolą oraz wskazują na brak istotnych różnic w możliwości pojawienia się powyższego działania niepożądanego w poszczególnych grupach.

1.10.5.10.5. Złe samopoczucie

Informacje na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono w badaniu *Kumada 2012*. W tabeli poniżej zamieszczono dane liczbowe w postaci liczby i odsetka chorych, u których odnotowano to działanie niepożądane.

Tabela 195. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło złe samopoczucie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Kumada 2012	T12PR24	126	73	57,9%	PR48	63	30	47,6%	1,22 (0,92; 1,67); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych ze złym samopoczuciem był podobny w przypadku grupy ze schematem opartym na telaprewirze, oraz grupy kontrolnej – 57,9% vs 47,6%. Nie stwierdzono również, by ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego różniło się znamienne pomiędzy tymi grupami: RR = 1,22 (95% CI: 0,92; 1,67).

1.10.5.11. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W badaniu *PROVE2* zebrano wszystkie działania niepożądane związane z układem oddechowym, klatką piersiową oraz śródpiersiem i przedstawiono łącznie. Dane te zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 196. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; 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									
PROVE2	T12PR24	81	39	48%	Pbo12PR48	82	39	48%	1,01 (0,73; 1,40); NS
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia 3. stopnia									
PROVE2	T12PR24	81	3	4%	Pbo12PR48	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, sugerują 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 znamienne pomiędzy grupami.

1.10.5.11.1. Kaszel

Powyższe działanie niepożądane odnotowano w badaniach ADVANCE, PROVE1 oraz PROVE2. Informacje o liczbie i odsetku chorych, u których wystąpił kaszel w trakcie leczenia, zamieszczono w tabelach poniżej. Pogrubioną czcionką zaznaczono istotne wyniki.

Tabela 197. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił kaszel; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	61	17%	Pbo12PR48	361	86	24%	0,71 (0,53; 0,94); NNT = 15 (8; 87)
PROVE1	T12PR24	79	17*	22%	Pbo12PR48	75	14*	19%	1,15 (0,62; 2,16); NS
	T12PR48	79	16*	20%					1,08 (0,58; 2,05); NS
PROVE2	T12PR24	81	15	19%	Pbo12PR48	82	21	26%	0,72 (0,40; 1,29); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

Uzyskane wyniki świadczą o braku znamienych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia kaszlu w większości grup z telaprewirem w porównaniu do grup kontrolnych. 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 wg schematu T12PR24/48, unikniemy jednego więcej przypadku kaszlu, niż gdyby chorym podawać standardową terapię.

1.10.5.11.2. Duszność

Ocenę powyższego działania niepożądanego przedstawiono w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1* oraz *PROVE2*. Tabela poniżej zawiera dane na temat duszności, w postaci liczby oraz odsetka pacjentów, u których ją odnotowano.

Tabela 198. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły duszności – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
Duszności ogółem									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	47	13%	Pbo12PR48	361	50	14%	0,93 (0,65; 1,35); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	12*	15%	Pbo12PR48	75	11*	15%	1,04 (0,50; 2,17); NS
	T12PR48	79	10*	13%					0,86 (0,40; 1,88); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	18	22%	Pbo12PR48	82	13	16%	1,40 (0,75; 2,65); NS
Duszności 3. stopnia									
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	1	1%	Pbo12PR48	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 znamiennych różnic 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.

1.10.5.11.3. Duszność wysiłkowa

Duszność wysiłkową odnotowano jedynie w badaniu *PROVE1*. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, którzy doświadczyli uczucia duszności podczas wysiłku zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 199. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła duszność wysiłkowa; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE1.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE1	T12PR24	79	4*	5%	Pbo12PR48	75	8*	11%	0,47 (0,16; 1,42); NS
	T12PR48	79	5*	6%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

Duszność wysiłkową odnotowano u 5-11% chorych w poszczególnych grupach w próbie PROVE1, a obliczone ryzyka względne wystąpienia tego działania niepożądanego nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

1.10.5.11.4. Zapalenie jamy ustnej

Zapalenie jamy ustnej było działaniem niepożądanym, które opisano w badaniu Kumada 2012. Dane na temat odsetka chorych, u których odnotowano to działanie niepożądane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 200. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie jamy ustnej; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Kumada 2012	T12PR24	126	24	19,0%	PR48	63	12	19,0%	1,00 (0,55; 1,87); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

W badaniu Kumada 2012 odnotowano taki sam odsetek chorych z zapaleniem jamy ustnej w grupie otrzymującej terapię z telaprewirem oraz kontrolnej – 19%. Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego nie różniło się statystycznie pomiędzy grupami: RR = 1,00 (95% CI: 0,55; 1,87).

1.10.5.11.5. Zapalenie śluzówki nosa i gardła

Działanie niepożądane w postaci zapalenia śluzówki nosa i gardła raportowano w badaniu Kumada 2012 – liczbę oraz odsetek chorych z tym AEs w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 201. Liczba i odsetek chorych z zapaleniem śluzówki nosa i gardła; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Kumada 2012	T12PR24	126	23	18,3%	PR48	63	18	28,6%	0,64 (0,38; 1,10); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W grupie chorych poddanych terapii zawierającej telaprewir częstość występowania opisywanego działania niepożądanego był nieco niższy niż w grupie kontrolnej, 18,3% vs 28,6%, jednak nie wykazano statystycznie znamiennych różnic pomiędzy tymi grupami w ryzyku wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła: RR = 0,64 (95% CI: 0,38; 1,10).

1.10.5.12. 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 202. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; 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									
PROVE2	T12PR24	81	27	33%	Pbo12PR48	82	44	54%	0,62 (0,43; 0,89); NNT = 5 (3; 20)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowej i tkanki łącznej 3. stopnia									
PROVE2	T12PR24	81	0	0%	Pbo12PR48	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 Pbo12PR48 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 lub sześciu 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.

1.10.5.12.1. Ból mięśni

Powyższy punkt końcowy uwzględniono w ocenie bezpieczeństwa prób ADVANCE, PROVE1 i PROVE2. Dane uzyskane z badania zaprezentowano w tabeli zamieszczonej poniżej. Znamienne wyniki zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 203. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból mięśni; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	54	15%	Pbo12PR48	361	77	21%	0,70 (0,51; 0,95); NNT = 16 (9; 118)
PROVE1	T12PR24	79	9*	11%	Pbo12PR48	75	18*	24%	0,47 (0,23; 0,97); NNT = 8 (5; 176)
	T12PR48	79	15*	19%					0,79 (0,43; 1,44); NS
PROVE2	T12PR24	81	11	14%	Pbo12PR48	82	17	21%	0,66 (0,33; 1,29); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

We wszystkich 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 Pbo12PR48 (ADVANCE) oraz T12PR24 vs Pbo12PR48 (PROVE1), odpowiednio RR = 0,70 (95% CI: 0,51; 0,95), NNT = 16 (95% CI: 9; 118) i RR = 0,47 (95% CI: 0,23; 0,97), NNT = 8 (95% CI: 5; 176).

1.10.5.12.2. Ból stawów

Ból stawów był działaniem niepożądanym obserwowanym w badaniach ADVANCE, Kumada 2012, PROVE1 i PROVE2. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, którzy doświadczyli bólu stawów umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 204. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Ból stawów ogółem									
ADVANCE	T12PR24/48	363	49	13%	Pbo12PR48	361	68	19%	0,72 (0,51; 1,00); NS
Kumada 2012	T12PR24	126	36	28,6%	PR48	63	15	23,8%	1,20 (0,73; 2,04); NS
PROVE1	T12PR24	79	13*	17%	Pbo12PR48	75	16*	21%	0,77 (0,40; 1,47); NS
	T12PR48	79	17*	22%					1,01 (0,56; 1,84); NS
PROVE2	T12PR24	81	8	10%	Pbo12PR48	82	14	17%	0,58 (0,26; 1,27); NS
Ból stawów 3. stopnia									
PROVE2	T12PR24	81	0	0%	Pbo12PR48	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 ich grupach kontrolnych. Dla żadnego porównania obliczone ryzyko względne nie uyskało poziomu znamienności 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 trzecim stopniu ciężkości nie różniły się znamienne pomiędzy ocenianymi schematami leczenia.

1.10.5.12.3. Ból pleców

Dane dotyczące bólu pleców odnaleziono w badaniach *ADVANCE*, *Kumada 2012* i *PROVE1*. Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego. Pogrubioną czcionką zaznaczono znamienne wyniki.

Tabela 205. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból pleców; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012 i PROVE1.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	28	8%	Pbo12PR48	361	43	12%	0,65 (0,41; 1,01); NS
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	21	16,7%	PR48	63	12	19,0%	0,88 (0,47; 1,67); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	6*	8%	Pbo12PR48	75	12*	16%	0,47 (0,19; 1,16); NS
	T12PR48	79	8*	10%					0,63 (0,28; 1,42); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych z bólem pleców był mniejszy w grupach z telaprewirem niż w grupach kontrolnych, jednak nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Dla grupy o najbardziej zgodnym z zalecanym schematem leczenia (badanie *ADVANCE*), T12PR24/48 ryzyko to wyniosło 0,65 (95% CI: 0,41; 1,01).

1.10.5.13. 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 206. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami metabolicznymi i żywieniowymi; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE2	T12PR24	81	10	12%	Pbo12PR48	82	20	24%	0,51 (0,25; 0,99); NNT = 9 (5; 884)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń metabolicznych i żywieniowych było znamienne mniejsze w grupie T12PR24 niż w grupie Pbo12PR48, 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).

1.10.5.13.1. Zmniejszenie łaknienia

Informację na temat zmniejszenia łaknienia u chorych podano w badaniach *ADVANCE*, *Kumada 2012*, *PROVE2*. Liczbę i odsetek chorych z powyższym działaniem niepożądanym zawarto w tabelach poniżej, pogrubionym drukiem wyróżniając statystycznie znamienne wyniki.

Tabela 207. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmniejszone łaknienie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania *ADVANCE*, *Kumada 2012* i *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	53	15%	Pbo12PR48	361	39	11%	1,35 (0,92; 1,99); NS
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	42	33,3%	PR48	63	17	27,0%	1,24 (0,78; 2,01); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	5	6%	Pbo12PR48	82	16	20%	0,32 (0,12; 0,79); NNT = 8 (5; 31)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniach *ADVANCE* i *Kumada 2012* prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia łaknienia nie różniło się znamienne pomiędzy grupami. Jedyny istotny statystycznie wynik ryzyka względnego uzyskano tylko dla porównania grup T12PR24 vs Pbo12PR48 w próbie *PROVE2* – ryzyko wystąpienia zmniejszenia łaknienia 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 łaknienia u jednego chorego więcej niż w przypadku terapii standardowej.

1.10.5.13.2. Zaburzenia smaku

Zaburzenia smaku były działaniem niepożądanym, które przedstawiono w badaniu *Kumada 2012*. Dane odnośnie liczby oraz odsetka chorych, u których to działanie niepożądane wystąpiło zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 208. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami smaku; chorzy wcześniej nieleczeni; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie Kumada 2012.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24	126	34	27,0%	PR48	63	10	15,9%	1,7 (0,93; 3,24); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zaburzenia smaku obserwowano częściej w grupie otrzymującej schemat leczenia oparty na telaprewirze niż w grupie leczenia standardowego, odpowiednio 27,0% vs 15,9%, jednak nie stwierdzono by ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego różniło się pomiędzy analizowanymi grupami, RR = 1,7 (95% CI: 0,93; 3,24).

1.10.5.14. Zakażenia

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

Tabela 209. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; 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%	Pbo12PR48	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 kontrolą wyniosło 0,75 (95% CI: 0,61; 0,93), co wskazuje wskazując 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.

1.10.5.15. Choroby oczu

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

Tabela 210. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły choroby oczu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; 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%	Pbo12PR48	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 Pbo12PR48, 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.

1.10.5.15.1. Zaburzenia widzenia

Informacje o chorych, u których obserwowano zaburzenia widzenia zamieszczono w próbie klinicznej *PROVE1*. Tabela poniżej zawiera liczby oraz odsetek pacjentów z tym działaniem niepożądanym.

Tabela 211. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia widzenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *PROVE1*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	10*	13%	Pbo12PR48	75	6*	8%	1,58 (0,63; 4,03); NS
	T12PR48	79	13*	17%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Uzyskane ryzyka względne dla grup telaprewiru w porównaniu do grup kontrolnych nie osiągnęły poziomu znamienności statystycznej, co świadczy o zbliżonym prawdopodobieństwie wystąpienia zaburzenia widzenia w przypadku porównywanych schematów leczenia.

1.10.5.16. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W poniższej tabeli przedstawiono dane w postaci liczby i odsetka chorych, u których odnotowano nieprawidłowe stężenie określonych substancji we krwi lub osoczu w badaniu *Kumada 2012*. Istotnie statystycznie wyniki przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 212. Liczba i odsetek chorych z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych, telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.

Działanie niepożądane [^]	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zwiększone stężenie kwasu moczowego w osoczu	T12PR24	126	65	51,6%	PR48	63	5	7,9%	6,50 (2,93; 15,23); NNH = 3 (2; 4)
Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	T12PR24	126	20	15,9%	PR48	63	2	3,2%	5,00 (1,38; 19,00); NNH = 8 (5; 27)
Zwiększone stężenie kwasu hialuronowego w osoczu	T12PR24	126	64	50,8%	PR48	63	25	39,7%	1,28(0,92; 1,85); NS
Zwiększone stężenie trójglicerydów w osoczu	T12PR24	126	36	28,6%	PR48	63	11	17,5%	1,64 (0,92; 3,02); NS
Zwiększone stężenie bilirubiny w osoczu	T12PR24	126	22	17,5%	PR48	63	13	20,6%	0,85 (0,47; 1,57); NS
Zwiększone stężenie kreatyniny w osoczu	T12PR24	126	32	25,4%	PR48	63	0	0%	32,63 (3,56; 315,21); NNH = 5 (3; 6)
Zmniejszone stężenie fosforu w osoczu	T12PR24	126	16	12,7%	PR48	63	13	20,6%	0,62 (0,32; 1,20); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu podano działania niepożądane, które wystąpiły u > 15% chorych w którejkolwiek grupie;

NS nieistotne statystycznie.

Spośród analizowanych działań niepożądanych, jedynie w trzech przypadkach odnotowano istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupą otrzymującą schemat leczenia oparty na telaprewirze, a grupą kontrolną, gdzie chorzy otrzymywali standardową terapię – w każdym z tych przypadków działania niepożądane obserwowano częściej w grupie telaprewiru. Do wspomnianych działań niepożądanych należało zwiększenie stężenia kwasu moczowego w osoczu oraz krwi, a także zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu. Ryzyko zwiększenia stężenia kwasu moczowego w osoczu było ponad sześciokrotnie, a we krwi – około pięciokrotnie większe w przypadku leczenia telaprewirem, odpowiednio RR = 6,50 (95% CI: 2,93; 15,23) oraz RR = 5,00 (95% CI: 1,38; 19,00) i oba te wyniki osiągnęły znamienność statystyczną. Wskaźniki NNH obliczone dla tych porównań wyniosły odpowiednio 3 (95% CI: 2; 4) oraz 8 (95% CI: 5; 27) co oznacza, że lecząc 3 lub 8 chorych schematem leczenia zawierającym telaprewir, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku zwiększenia stężenia kwasu moczowego w osoczu lub we krwi, w porównaniu do zastosowania standardowej terapii. Ponadto ryzyko wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny w osoczu było ponad 32-krotnie wyższe w przypadku zastosowania telaprewiru, RR = 32,63 (95% CI: 3,56; 315,21), wynik był znamienny sta-

tystycznie. Wskaźnik NNH wyniósł w tym przypadku 5 (95% CI: 3; 6), więc lecząc 5 chorych schematem zawierającym telaprewir zamiast standardową terapią, narażamy ich na wystąpienie jednego dodatkowego przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny w osoczu.

W badaniu *PROVE1* przedstawiono informacje (przy okazji opisu skuteczności ocenianego leku, jednak w niniejszej analizie ten punkt końcowy traktowano jako ocenę bezpieczeństwa) o aktywności aminotransferazy alaninowej. W badaniu tym prawidłową aktywność ALT obserwowano wyjściowo u 25% chorych z grup otrzymujących telaprewir, oraz u 20% chorych w grupie kontrolnej. Na końcu okresu leczenia, 76% chorych z grup telaprewiru, oraz 75% chorych z grupy kontrolnej uzyskało normalizację aktywności ALT.

1.10.5.17. Ból

Powyższy punkt końcowy uwzględniono w ocenie bezpieczeństwa próby *PROVE1*. Dane uzyskane z badania zaprezentowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 213. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *PROVE1*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	9*	11%	Pbo12PR48	75	15*	20%	0,57 (0,27; 1,20); NS
	T12PR48	79	6*	8%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia bólu u chorych było znamienne mniejsze w grupie T12PR48 niż w grupie kontrolnej, RR = 0,38 (95% CI: 0,16; 0,89). Wskaźnik NNT = 9 (95% CI: 5; 63) oznacza, że lecząc 9 chorych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią przez 48 tygodni (wg schematu T12PR48), unikniemy wystąpienia bólu u jednego pacjenta więcej niż w przypadku leczenia standardowego. W pozostałych porównaniach ryzyko względne nie było istotne statystycznie.

1.10.5.18. Konieczność badania lekarskiego

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

Tabela 214. Liczba i odsetek chorych, u których potrzebne były badania lekarskie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	60	17%	Pbo12PR48	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 istotne, RR = 0,95 (95% CI: 0,69; 1,31).

1.10.5.19. Zgony

Szczegółowe informacje na temat zgonów przedstawiono tylko w badaniu ADVANCE. W próbach PROVE1, PROVE2 i Kumada 2012 nie przedstawiono żadnych danych na ten temat. Dane dotyczące częstości występowania zgonów zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 215. Liczba i odsetek zgonów; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	2	0,6%*	Pbo12PR48	361	1	0,3%*	1,99 (0,26; 15,14); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu ADVANCE w grupie Pbo12PR48 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).

1.10.5.20. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu C208

W badaniu C208, gdzie porównano kilka schematów leczenia telaprewirem, różniących się częstością podawania tego leku (co 8 lub 12 godzin, przy zachowaniu takiej samej dawki dobowej), bądź rodzajem zastosowanego interferonu (pegylowany interferon α -2a lub α -2b), przedstawiono ocenę bezpieczeństwa zarówno w czterech wyróżnionych grupach leczenia, jak również w połączonych grupach z różną częstością podawania telaprewiru, dzięki czemu można było porównać schematy leczenia zawierające różne rodzaje interferonu w większej grupie badanych chorych. W tabeli poniżej zesta-

wiono odsetki chorych, u których odnotowano określone działanie niepożądane w każdej z analizowanych grup oraz przedstawiono wynik oceny ryzyka względnego wystąpienia tych działań zarówno dla porównania poszczególnych grup, jak również porównania połączonych grup z telaprewirem podawanym co 8 lub 12 godzin pod kątem różnic w zastosowanych interferonach. Znamienne statystycznie różnice wyróżniono za pomocą pogrubionej czcionki.

Tabela 216. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły określone działania niepożądane w badaniu C208.

Działanie niepożądane	T _{8h} 12P _{2a} R24/48 n (%)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48 n (%)	T _{12h} 12P _{2a} R24/48 n (%)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48 n (%)	RR (95% CI)*		
	(N = 40)	(N = 42)	(N = 40)	(N = 39)	IFN α-2a vs IFN α-2b (8h)	IFN α-2a vs IFN α-2b (12 h)	T12PR _{2a} R24/48 vs T12PR _{2b} R24/48
Jakiegokolwiek działania niepożądane	40 (100,0%)	41 (97,6%)	40 (100,0%)	39 (100,0%)	1,02 (0,91; 1,13); NS	-	1,01 (0,95; 1,07); NS
Zaburzenia układu krwionośnego oraz limfatycznego:	27 (67,5%)	22 (52,4%)	24 (60,0%)	24 (61,5%)	1,29 (0,90; 1,88); NS	0,98 (0,68; 1,40); NS	1,12 (0,87; 1,45); NS
Niedokrwistość	18 (45,0%)	14 (33,3%)	18 (45,0%)	20 (51,3%)	1,35(0,79; 2,35); NS	0,88 (0,55; 1,39); NS	1,07 (0,75; 1,53); NS
Leukopenia	9 (22,5%)	9 (21,4%)	9 (22,5%)	10 (25,6%)	1,05 (0,47; 2,33); NS	0,88 (0,41; 1,89); NS	0,96 (0,55; 1,68); NS
Zaburzenia widzenia	12 (30,0%)	9 (21,4%)	6 (15,0%)	8 (20,5%)	1,40 (0,68; 2,94); NS	0,73 (0,29; 1,85); NS	1,07 (0,60; 1,92); NS
Zaburzenia układu pokarmowego:	35 (87,5%)	32 (76,2%)	30 (75,0%)	34 (87,2%)	1,15 (0,93; 1,45); NS	0,86 (0,67; 1,07); NS	1,00 (0,85; 1,16); NS
Biegunka	12 (30,0%)	10 (23,8%)	13 (32,5%)	14 (35,9%)	1,26 (0,62; 2,57); NS	0,91 (0,49; 1,66); NS	1,05 (0,66; 1,68); NS
Nudności	18 (45,0%)	14 (33,3%)	16 (40,0%)	23 (59,0%)	1,35 (0,79; 2,35); NS	0,68 (0,42; 1,06); NS	0,93 (0,65; 1,32); NS
Wymioty	8 (20,0%)	5 (11,9%)	8 (20,0%)	13 (33,3%)	1,68 (0,63; 4,56); NS	0,60 (0,28; 1,25); NS	0,90 (0,50; 1,62); NS
Zaburzenia ogólne i związane z miejscem podania leku:	35 (87,5%)	40 (95,2%)	32 (80,0%)	36 (92,3%)	0,92 (0,77; 1,06); NS	0,87 (0,70; 1,04); NS	0,892 (0,784; 0,996); NNT = 10 (5; 299)
Ostabienie	14 (35,0%)	18 (42,9%)	9 (22,5%)	15 (38,5%)	0,82 (0,47; 1,40); NS	0,59 (0,29; 1,15); NS	0,71 (0,46; 1,08); NS
Zmęczenie	15 (37,5%)	15 (37,5%)	16 (40,0%)	15 (38,5%)	1,05 (0,59; 1,85); NS	1,04 (0,60; 1,81); NS	1,05 (0,70; 1,55); NS
Objawy grypopodobne	16 (40,0%)	19 (45,2%)	11 (27,5%)	20 (51,3%)	0,88 (0,53; 1,46); NS	0,54 (0,29; 0,94); NS	0,70 (0,48; 1,02); NS
Gorączka	9 (22,5%)	15 (35,7%)	9 (22,5%)	12 (30,8%)	0,63 (0,31; 1,24); NS	0,73 (0,35; 1,51); NS	0,68 (0,40; 1,11); NS
Zakażenia i zarażenia	16 (40,0%)	14 (33,3%)	5 (12,5%)	11 (28,2%)	1,20 (0,68; 2,13); NS	0,44 (0,17; 1,10); NS	0,85 (0,52; 1,38); NS

Działanie niepożądane	T _{8h} 12P _{2a} R24/48 n (%)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48 n (%)	T _{12h} 12P _{2a} R24/48 n (%)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48 n (%)	RR (95% CI)*		
	(N = 40)	(N = 42)	(N = 40)	(N = 39)	IFN α-2a vs IFN α-2b (8h)	IFN α-2a vs IFN α-2b (12 h)	T12PR _{2a} R24/48 vs T12PR _{2b} R24/48
Konieczność badania lekarskiego	15 (37,5%)	13 (31,0%)	13 (32,5%)	14 (35,9%)	1,21 (0,67; 2,22); NS	0,91 (0,49; 1,66); NS	1,05 (0,68; 1,61); NS
Zaburzenia metaboliczne:	14 (35,0%)	9 (21,4%)	10 (25,0%)	21 (53,8%)	1,63 (0,81; 3,34); NS	0,46 (0,25; 0,83); NT = 4 (3; 14)	0,81 (0,52; 1,25); NS
Zmniejszony apetyt	10 (25,0%)	6 (14,3%)	8 (20,0%)	15 (38,5%)	1,75 (0,73; 4,29); NS	0,52 (0,25; 1,05); NS	0,87 (0,50; 1,49); NS
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej:	9 (22,5%)	17 (40,5%)	14 (35,0%)	13 (33,3%)	0,56 (0,28; 1,07); NS	1,05 (0,57; 1,94); NS	0,78 (0,50; 1,21); NS
Zaburzenia układu nerwowego:	20 (50,0%)	27 (64,3%)	18 (45,0%)	29 (74,4%)	0,78 (0,52; 1,13); NS	0,61 (0,40; 0,88); NT = 4 (3; 14)	0,69 (0,52; 0,90); NNT = 5 (3; 16)
Ból głowy	13 (32,5%)	21 (50,0%)	16 (40,0%)	17 (43,6%)	0,65 (0,37; 1,10); NS	0,92 (0,54; 1,55); NS	0,77 (0,53; 1,12); NS
Zaburzenia psychiatryczne:	19 (47,5%)	20 (47,6%)	18 (45,0%)	25 (64,1%)	1,00 (0,63; 1,58); NS	0,70 (0,45; 1,05); NS	0,83 (0,61; 1,13); NS
Depresja	7 (17,5%)	9 (21,4%)	4 (10,0%)	9 (23,1%)	0,82 (0,34; 1,93); NS	0,43 (0,15; 1,21); NS	0,62 (0,31; 1,20); NS
Bezsenna	9 (22,5%)	11 (26,2%)	8 (20,0%)	12 (30,8%)	0,86 (0,40; 1,82); NS	0,65 (0,30; 1,38); NS	0,75 (0,43; 1,28); NS
Zaburzenia związane z układem oddechowym, klatką piersiową oraz śródpiersiem:	18 (45,0%)	21 (50,0%)	20 (50,0%)	20 (51,3%)	0,90 (0,56; 1,42); NS	0,98 (0,63; 1,52); NS	0,94 (0,68; 1,29); NS
Kaszel	9 (22,5%)	9 (21,4%)	9 (22,5%)	6 (15,4%)	1,05 (0,47; 2,33); NS	1,46 (0,60; 3,65); NS	1,22 (0,67; 2,23); NS
Duszność	8 (20,0%)	7 (16,7%)	11 (27,5%)	11 (28,2%)	1,20 (0,49; 2,93); NS	0,98 (0,48; 1,97); NS	1,07 (0,61; 1,87); NS
Działania niepożądane związane ze skórą oraz tkanką podskórną:	36 (90,0%)	38 (90,5%)	33 (82,5%)	37 (94,9%)	0,99 (0,84; 1,17); NS	0,87 (0,71; 1,02); NS	0,93 (0,82; 1,04); NS
Łysienie	10 (25,0%)	14 (33,3%)	12 (30,0%)	16 (41,0%)	0,75 (0,38; 1,46); NS	0,73 (0,40; 1,32); NS	0,74 (0,47; 1,16); NS

Działanie niepożądane	T _{8h} 12P _{2a} R24/48 n (%)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48 n (%)	T _{12h} 12P _{2a} R24/48 n (%)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48 n (%)	RR (95% CI)*		
	(N = 40)	(N = 42)	(N = 40)	(N = 39)	IFN α-2a vs IFN α-2b (8h)	IFN α-2a vs IFN α-2b (12 h)	T12PR _{2a} R24/48 vs T12PR _{2b} R24/48
Sucha skóra	8 (20,0%)	9 (21,4%)	9 (22,5%)	7 (17,9%)	0,93 (0,41; 2,13); NS	1,25 (0,53; 2,98); NS	1,08 (0,59; 1,96); NS
Świąd	19 (47,5%)	23 (54,8%)	20 (50,0%)	25 (64,1%)	0,87 (0,56; 1,33); NS	0,78 (0,52; 1,15); NS	0,82 (0,61; 1,09); NS
Wysypka (bez względu na rodzaj)	29 (72,5%)	24 (57,1%)	23 (57,5%)	22 (56,4%)	1,27 (0,92; 1,79); NS	1,02 (0,69; 1,51); NS	1,14 (0,89; 1,48); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W większości analiz wykonanych w ramach badania C208, częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych była podobna zarówno w przypadku grup, gdzie porównywano różną częstość podawania telaprewiru (co 8 lub 12 godzin), jak również w przypadku grup gdzie porównano dwa rodzaje interferonów (α -2a oraz α -2b). Również w przypadku analizy połączonych grup z różną częstością dawkowania telaprewiru (co pozwoliło na ocenę bezpieczeństwa schematów leczenia zawierających różne rodzaje interferonu w szerszej populacji) w większości przeprowadzonych porównań nie stwierdzono, by rodzaj interferonu w sposób znamieny wpływał na częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych.

Znamienne rezultaty przyniosło porównanie grup zawierających interferon α -2a oraz α -2b w ramach schematu leczenia, gdzie telaprewir podawano co 12 godzin. W tym układzie zarówno ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych, jak również zaburzeń układu nerwowego było znamienne mniejsze w przypadku zastosowania interferonu α -2a: RR = 0,46 (95% CI: 0,25; 0,83), NNT = 4 (95% CI: 3; 14) oraz RR = 0,61 (95% CI: 0,40; 0,88), NNT = 4 (95% CI: 3; 14), odpowiednio dla obu tych działań niepożądanych. Ryzyko wystąpienia zaburzeń układu nerwowego było również znamienne mniejsze w grupie otrzymującej interferon α -2a w przypadku oceny obu rodzajów interferonów wykonanej w połączonej populacji chorych z różną częstością podawania telaprewiru, RR = 0,69 (95% CI: 0,52; 0,90), NNT = 5 (95% CI: 3; 16), ale nie odnotowano znamienych wyników dla ryzyka wystąpienia zaburzeń metabolicznych. Ponadto analiza w połączonych grupach wykazała znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia zaburzeń ogólnoustrojowych oraz reakcji w miejscu podania leku w grupie otrzymującej interferon α -2a, RR = 0,892 (95% CI: 0,784; 0,996), NNT = 10 (95% CI: 5; 299), choć wynik znajdował się na granicy istotności statystycznej.

Autorzy próby C208 zaznaczyli, że w trakcie trwania badania nie odnotowano działań niepożądanych zagrażających życiu, nie odnotowano również żadnego zgonu. Poważne działania niepożądane odnotowano ogólnie u 20 chorych (12,4%), z czego najczęstszymi były niedokrwistość (3,1%, 5/161) oraz wysypka (2,5%, 4/161). Wysypka w ciężkim stopniu (stopień 3.) wystąpiła u 6 chorych (3,7%). Mediana czasu do pojawienia się wysypki wynosiła od 8 do 34 dni.

W badaniu C208 przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych odnotowano u 8,1% chorych (13/161), głównie z powodu wysypki (4,3%, 7/161 chorych) lub niedokrwistości (2,5%, 4/161 chorych). Spośród siedmiu chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu wysypki, wszyscy przedwcześnie zakończyli terapię telaprewirem, z czego u 5 wycofano wszystkie leki, a u 2 kontynuowano peg-interferon/rybawirynę, które następnie również zostały wycofane. Wśród wspomnianych 5 chorych przedwczesne zakończenie leczenia wystąpiło w okresie do 8. tygodnia leczenia, jeden z nich uzyskał następnie SVR. W przypadku pozostałych dwóch chorych, u jedne-

go peg-interferon/rybawiryna zostały wycofane 2 tygodnie po zaprzestaniu leczenia telaprewirem (po 10 tygodniach), chory ten uzyskał SVR, natomiast drugi ukończył 24 tygodnie terapii, lecz nie uzyskał SVR. Częstość przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych wyniosła 5,0% (8/161 chorych).

Zmiany parametrów laboratoryjnych były zgodne z tymi wcześniej zgłaszanymi dla terapii interferon/rybawiryna. Obserwowano średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny we wszystkich grupach do 8. tygodnia leczenia, po którym następowało jego niewielkie zwiększenie po 12. tygodniu. Ciężka niedokrwistość (stopień 3.) wystąpiła u 19 (11,8%) chorych, natomiast erytropoetynę przepisano 40 chorym (25%).

1.11. Telaprewir + PR vs PR (genotyp 1 HCV, populacja po niepowodzeniu leczenia)

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

1.11.1. 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).

Próba *PROVE3* była tylko częściowo uznana jako badanie z kontrolą placebo (w jednej z wydzielonych grup – brak placebo oraz brak rybawiryny, grupa ta nie została opisana w ramach niniejszego opracowania), ale zaślepienie dotyczyło pozostałych grup w odniesieniu do telaprewiru.

Głównym punktem końcowym obu badań była analiza skuteczności terapii oceniana na podstawie odsetka pacjentów, u których wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *Sustained 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 w 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 przypadków pacjentów, którzy ukończyli pełny okres przypisanego schematu leczenia w grupach telaprewiru, obserwacja trwała 48 tygodni). Z kolei próba kliniczna *REALIZE* obejmowała ośrodki z 17 krajów na terenie Europy (w tym z Polski), Ameryki Północnej i Południowej, a także Izraela i Australii – warto zaznaczyć, że wśród badaczy przeprowadzających tę próbę kliniczną, 5 pochodziło z polskich ośrodków. Okres próby klinicznej obejmował 48 tygodni leczenia i później 24 tygodnie obserwacji.

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

*Tabela 217. 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 113 vs 111 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 264 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 T12Pbo12PR24 vs T24PR48 vs T24P24 vs PboPR48;

² T12Pbo4PR48 vs liPbo4T12PR48 vs Pbo16PR48.

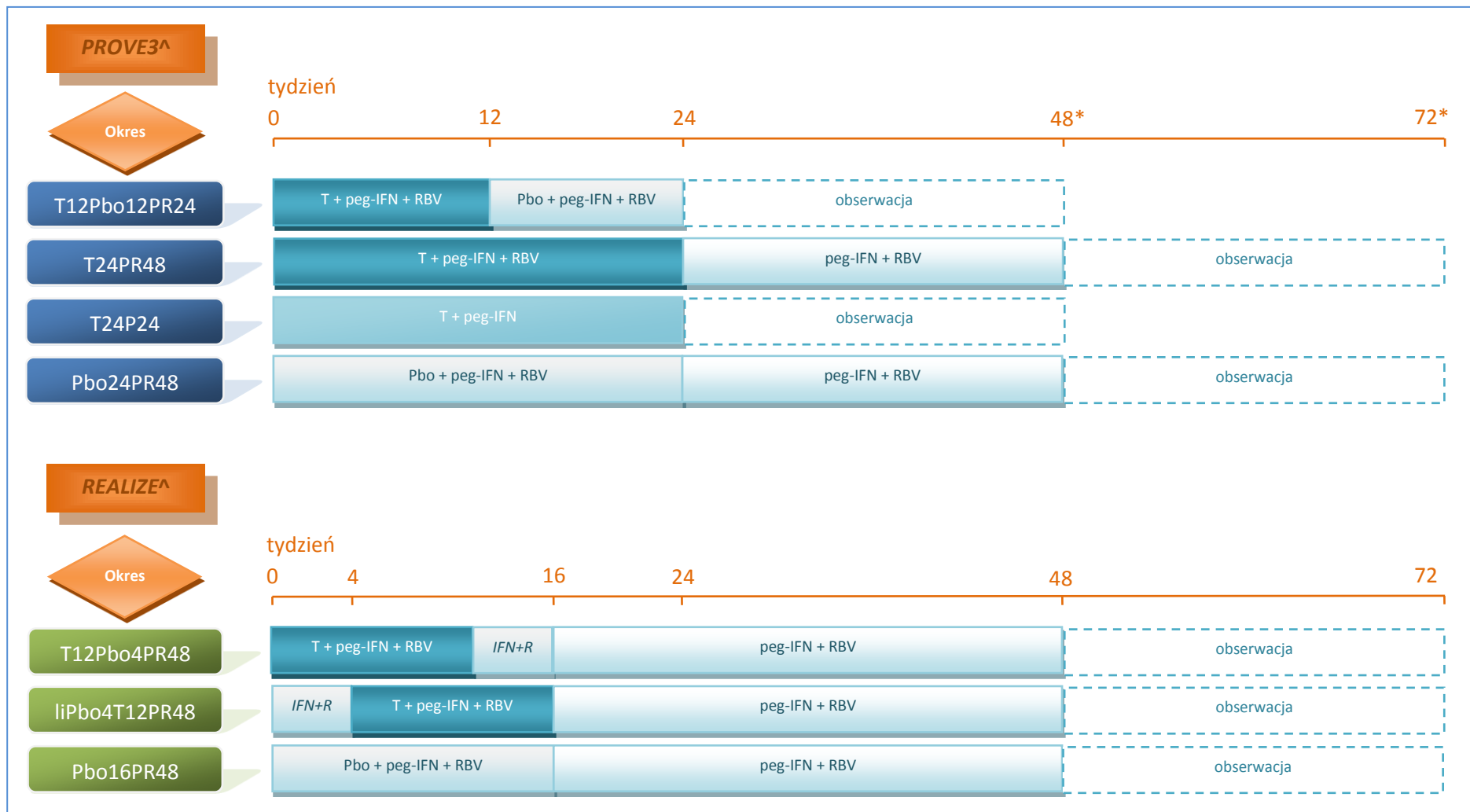
Próba kliniczna *PROVE3* była badaniem z randomizacją, w wyniku której pacjenci przypisywani byli do trzech grup terapeutycznych (T12Pbo12PR24 – chorzy otrzymywali telaprewir, peg-IFN α -2a i rybawirynę [RBV] przez 12 tygodni, a następnie placebo, peg-IFN α -2a i rybawirynę przez 12 tygodni; T24PR48 – 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 (Pbo24PR48 – pacjenci przyjmujący placebo, peg-IFN α -2a i rybawirynę przez 24 tygodnie, a następnie peg-IFN α -2a i rybawirynę

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 rybawiryną (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: T12Pbo4PR48 – telaprewir, peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 12 tygodni, następnie 4 tygodnie placebo z peg-IFN α -2a i rybawiryną oraz kolejne 32 tygodnie peg-IFN α -2a i rybawiryna; liPbo4T12PR48 – 4 pierwsze tygodnie placebo z peg-IFN α -2a i rybawiryną, następnie 12 tygodni terapii telaprewirem, peg-IFN α -2a i rybawiryną oraz kolejne 32 tygodnie peg-IFN α -2a i rybawiryna; oraz grupę kontrolną Pbo16PR48, w której chorzy otrzymywali placebo, peg-IFN α -2a i rybawirynę przez 16 tygodni, a następnie peg-IFN α -2a i rybawirynę przez kolejne 32 tygodnie. Proces randomizacji oparty był o centralną listę randomizacyjną, tworzoną z uwzględnieniem bloków permutacyjnych, i przebiegał w stosunku 2:2:1, odpowiednio dla grup terapeutycznych i grupy kontrolnej. Ponadto stosowano stratyfikację według wyjściowego stężenia RNA HCV ($< 8 \times 10^5$ lub $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml) i rodzaju wcześniejszej odpowiedzi na terapię peg-IFN α i rybawiryną (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.

Ponieważ 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 tej drugiej grupie dodatkowo nie zastosowano rybawiryny, oraz wprowadzenia okresu wstępnego w grupie liPbo4T12PR48 badania *REALIZE*), nie mogły one zostać wykorzystane w przeprowadzonej analizie sieciowej więc nie zostały 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 kontrolne). Na poniższym wykresie przedstawiono schematy podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych badań.

Wykres 36. 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;

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 218. 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 (brak zaślepienia w grupie T24P24, jednak nie została ona uwzględniona w niniejszej analizie)	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 wirerii)	Podwójne	Placebo dopasowane do leku	Tak

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

Tabela 219. Opis utraty chorych w badaniu PROVE3.

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 220. Opis utraty chorych w badaniu REALIZE.

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

Tabela 221. Kryteria wcześniejszego przerwania leczenia (z ang. *stopping rules*) w badaniach *PROVE3* i *REALIZE*.

Kryterium	<i>PROVE3</i>	<i>REALIZE</i>
1	stwierdzenie przełomu pomiędzy 4. a 24. tygodniem leczenia (potwierdzony wzrost stężenia RNA HCV powyżej 1 log ₁₀ [10-krotnie] jednostki w porównaniu z wartością nadir, lub poziom stężenia RNA HCV > 100 IU/ml, w przypadku pacjentów, którzy charakteryzowali się niewykrywalnym poziomem RNA HCV w poprzednim pomiarze)	stwierdzenie stężenia RNA HCV > 100 IU/ml w 4. tygodniu po rozpoczęciu terapii – zaprzestanie leczenia telaprewirem, chorzy mogli kontynuować terapię skojarzoną peg-IFN α-2a i rybawiryną
2	brak odpowiedzi w 4. tygodniu terapii (nie stwierdzenie spadku stężenia RNA HCV przynajmniej 10-krotnie w porównaniu do wartości początkowej, w przypadku pacjentów z grupy kontrolnej Pbo24PR48, lub poziomu stężenia RNA HCV < 30 IU/ml w pozostałych trzech grupach terapeutycznych)	stwierdzenie stężenia RNA HCV > 100 IU/ml w 6. tygodniu po rozpoczęciu terapii – zaprzestanie leczenia telaprewirem, chorzy mogli kontynuować terapię skojarzoną peg-IFN α-2a i rybawiryną
3	brak odpowiedzi w 12. tygodniu terapii – brak przynajmniej 100-krotnego spadku RNA HCV	stwierdzenie stężenia RNA HCV > 100 IU/ml w 8. tygodniu po rozpoczęciu terapii – zaprzestanie leczenia telaprewirem, chorzy mogli kontynuować terapię skojarzoną peg-IFN α-2a i rybawiryną
4	brak odpowiedzi w 24. tygodniu terapii w grupie terapeutycznej Pbo24PR48 oraz w grupie kontrolnej PR48 – nie osiągnięcie niewykrywalnego stężenia RNA HCV	stwierdzenie redukcji RNA HCV mniejszej niż 2 log ₁₀ (100-krotna) w 12. tygodniu w grupie T12Pbo4PR48 i Pbo16PR48 lub w 16. tygodniu w grupie liPbo4T12PR48, bądź też stwierdzenia wykrywalnego RNA HCV w 24. lub 36. tygodniu leczenia - zaprzestanie podawania wszystkich stosowanych leków

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

1.11.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.11.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do obu badań (*PROVE3* i *REALIZE*) kwalifikowano pacjentów obojga płci, z przewlekłym zakażeniem HCV genotyp 1 w wieku 18-70 lat, u których nie stwierdzono trwałej odpowiedzi na wcześniejsze

leczenie peg-IFN α i rybawiryną. W obu próbach podano definicje poszczególnych odpowiedzi na wcześniejszą terapię, którą mogli wykazywać pacjenci. W badaniu *PROVE3* do badania włączano chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, z nawrotem wiremii lub przełomem wirusologicznym. Z kolei w próbie *REALIZE* chorzy mogli wykazywać brak odpowiedzi, odpowiedź częściową lub nawrót wiremii. Ponadto w próbie *REALIZE* określono, że chorzy musieli otrzymać co najmniej 80% planowanych dawek oraz posiadać udokumentowany przebieg wcześniejszej terapii. W badaniu *PROVE3* kryteria włączenia obejmowały również seroujemne wyniki badań na obecność antygenów powierzchniowych wirusa HBV oraz przeciwciał przeciwko wirusowi HIV typu 1 i 2. Dodatkowo w obu badaniach włączano chorych z prawidłowym stężeniem bilirubiny oraz całkowitą liczbą neutrofilów i płytek krwi: w badaniu *PROVE3* zdefiniowaną odpowiednio jako $> 1500/\text{mm}^3$ i $> 10 \times 10^4/\text{mm}^3$, a w próbie *REALIZE* $> 1200/\text{mm}^3$ i $> 9 \times 10^4/\text{mm}^3$; w badaniu *REALIZE* określono także dolną granicę stężenia hemoglobiny, która wynosiła 12 g/dl dla kobiet i 13 g/dl dla mężczyzn. W badaniach wymagano również przeprowadzenia biopsji wątroby: na 3 lata przed rozpoczęciem badania *PROVE3*, natomiast w badaniu *REALIZE* podczas 18 miesięcy przed skryningiem. 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 222. 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*.*

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 $\geq 1500/\text{mm}^3$ oraz 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 doty- 	<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 ≥ 12 g/dl (kobiety) lub ≥ 13 g/dl (mężczyźni) biopsja wątroby w ciągu 18 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> niewyrównana choroba wątroby lub inna, klinicznie istotna choroba wątroby choroba nowotworowa w aktywnym sta-

Badanie	Jednostka chorobowa	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		częściami leczenia	przez rozpoczęciem skryningu	dium

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 223. 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 $< 2 \log_{10}$ 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.

1.11.2.2. 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 w różnych schematach stosowania. Ponieważ jednak w niniejszej analizie nie uwzględniono wszystkich grup, 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 224. 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	T12Pbo12PR24	115	51 (22-65)	27 (19-47)	78 (68%)	6,7 (0,5)	106 (92%)	1a: 69 (60%) 1b: 33 (29%) Nz: 13 (11%)	BO: 66 (57%) P: 7 (6%) NW: 42 (37%)	ZBM: 26 (23%) ZW: 44 (38%) ZP: 26 (23%) M: 19 (17%)
	Pbo24PR48	114	50 (18-65)	28 (17-44)	76 (67%)	6,6 (0,5)	104 (91%)	1a: 71 (62%) 1b: 34 (30%) Nz: 9 (8%)	BO: 68 (60%) P: 5 (4%) NW: 41 (36%)	ZBM: 33 (29%) ZW: 37 (32%) ZP: 31 (27%) M: 13 (11%)
REALIZE	T12Pbo4PR48	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%)	ZBM: 51 (19%) ZW: 83 (31%) ZP: 60 (23%) M: 72 (27%)
	Pbo16PR48	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%)	ZBM: 35 (27%) ZW: 38 (29%) ZP: 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.

Nz nieznan; BO brak odpowiedzi; OC odpowiedź częściowa; P przełom wirusologiczny; NW nawrót wiremii; ZBM brak lub minimalne włóknienie; ZW włóknienie wrotne;

ZP włóknienie przesłowe; 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*).

1.11.3. 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 podawano w skojarzeniu z peg-IFN α -2a, w jednorazowej dawce tygodniowej 180 μ g, w postaci iniekcji podskórnej i rybawiryną podawaną dwa razy na dobę w całkowitej dawce dziennej wynoszącej 1000 mg lub 1200 mg (na podstawie badania *PROVE3* odpowiednio dla chorych z masą ciała < 75 kg i dla pacjentów z masą ciała ≥ 75 kg).

Uczestnicy badania *PROVE3* zostali przypisani między innymi do grupy terapeutycznej T12Pbo12PR24 oraz do grupy kontrolnej Pbo24PR48, w której podawano placebo w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i ry-

bawiryną przez okres 24 tygodni, a następnie przez kolejne 24 tygodnie sam peg-IFN α -2a i rybawirynę. Grupy były zróżnicowane zarówno pod względem czasu, jak również schematu podawania interwencji. W grupie T12Pbo12PR24 całkowity okres leczenia wynosił 24 tygodnie, przy czym przez pierwsze 12 tygodni pacjenci otrzymywali telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną, natomiast w kolejnych 12 tygodniach telaprewir zastąpiono placebo. Czas leczenia pacjentów z grupy Pbo24PR48 wynosił 48 tygodni, przy czym przez pierwsze 24 tygodnie leczenia otrzymywali oni placebo w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną, natomiast później jedynie peg-IFN α -2a i rybawirynę.

Z kolei w próbie *REALIZE* w grupie T12Pbo4PR48 chorzy otrzymywali telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną przez okres 12 tygodni, a następnie telaprewir zastępowany był przez placebo i po 4 tygodniach wycofywany, tak iż pacjenci otrzymywali jedynie peg-IFN α -2a i rybawirynę przez kolejne 32 tygodnie. Kontrolę (Pbo16PR48) stanowili natomiast pacjenci przyjmujący placebo, peg-IFN α -2a i rybawirynę przez 16 tygodni, a następnie wyłącznie peg-IFN α -2a i rybawirynę przez kolejne 32 tygodnie.

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

Tabela 225. 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)	T12Pbo12PR24: 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]	Pbo24PR48: 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)	T12Pbo4PR48: 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]	Pbo16PR48: 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.

1.11.3.1. Porównanie schematów leczenia w analizowanych badaniach klinicznych z postępowaniem zarejestrowanym

W tabeli poniżej (Tabela 226) przedstawiono porównanie schematów leczenia w analizowanych badaniach ze schematem postępowania zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Incivo.

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

W przypadku pacjentów z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii, nie da się wyróżnić jednej, najbardziej zgodnej z ChPL grupy – w obu badaniach część chorych otrzymuje zalecane leczenie, a część nie: w przypadku grupy T12Pbo12PR24 z badania *PROVE3*, niektórzy chorzy otrzymywali leczenie przez zbyt krótki okres, natomiast część pacjentów z grupy T12Pbo4PR48 z badania *REALIZE*

była leczona za długo. W związku z tym, powyższe grupy należy traktować równorzędnie w tej subpopulacji.

Tabela 226. Porównanie schematów leczenia stosowanych w analizowanych badaniach, z postępowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego Incivo.

Źródło zaleceń	Chorzy	Zalecany schemat leczenia	
ChPL Incivo 2012	z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu	12 tygodni terapii telaprewirem, peg-IFN α i rybawiryną, a następnie – T12PR24 : u chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 4. i 12. tygodniu podawanie peg-IFN α i rybawiryny do 24. tygodnia – T12PR48 : u chorych z wykrywalnym z RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu podawanie peg-IFN α i rybawiryny do 48. tygodnia	
	z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub z marskością wątroby	T12PR48 : 12 tygodni terapii telaprewirem, peg-IFN α i rybawiryną, a następnie kontynuacja peg-IFN α i rybawiryny do 48. tygodnia	
Badanie	Grupa	Schemat leczenia zastosowany w grupie	Zgodność z zalecanym schematem leczenia
PROVE3	T12Pbo12PR24	12 tygodni telaprewiru oraz 24 tygodnie peg-IFN i rybawiryny	schemat byłby zgodny z ChPL, ale tylko w podgrupie chorych z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii, u których w trakcie aktualnego leczenia RNA HCV jest niewykrywalne w 4. i 12. tygodniu; autorzy badania nie przedstawili wyników w takiej podgrupie
REALIZE	T12Pbo4PR48	12 tygodni telaprewiru oraz 48 tygodnie peg-IFN i rybawiryny	schemat byłby zgodny z ChPL, ale tylko w podgrupie chorych z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii, u których w trakcie aktualnego leczenia RNA HCV jest wykrywalne w 4. lub 12. tygodniu; autorzy badania nie przedstawili wyników w takiej podgrupie taki schemat byłby zgodny z ChPL również u chorych z marskością wątroby; autorzy badania przedstawili wyniki w takiej podgrupie taki schemat byłby również zgodny z ChPL u chorych z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie; autorzy badania przedstawili wyniki w takich podgrupach

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

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

Rozważając jednak wyniki w całej populacji chorych, należy przyjąć za najbardziej odpowiednią grupę T12Pbo4PR48, 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.

1.11.4. Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego do porównawczej oceny skuteczności klinicznej telaprewiru wśród pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie włączono dwa badania kliniczne, *PROVE3* (badanie II fazy) oraz *REALIZE* (badanie III fazy), które opisano odpowiednio w publikacjach *McHutchison 2010* oraz *Zeuzem 2011*. Ponadto włączono doniesienie konferencyjne *McHutchison 2009a* prezentujące dodatkowe wyniki do badania *PROVE3*. W obu próbach klinicznych zastosowano randomizację i grupę kontrolną placebo wraz ze standardową terapią rybawiryną oraz pegylowanym interferonem α -2a (peg-IFN α -2a), również w obu zastosowano podwójne zaślepienie (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 wirerii, przełomu wirusologicznego oraz braku odpowiedzi na leczenie. Dla niektórych punktów końcowych wykonano również analizę w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych. Biorąc pod uwagę fakt, że w niniejszej analizie badania opisujące telaprewir zostały uwzględnione jedynie w celu umożliwienia wykonania porównania pośredniego symeprewiru z tym lekiem, przedstawiono tylko wyniki dla najważniejszego punktu końcowego – oceny SVR24, która była jedynym punktem końcowym uwzględnianym w porównaniu pośrednim.

Ponieważ prezentowane wyniki odnośnie telaprewiru zostały przedstawione w celu wykonania porównania pośredniego i dane z poszczególnych badań podlegały agregacji w ramach metaanalizy sieciowej, nie wykonano dodatkowo metaanaliz w obrębie oceny skuteczności klinicznej.

1.11.4.1. 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 227. Odsetek chorych z SVR24; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
PROVE3	T12Pbo12PR24	59/115 (51%)	Pbo24PR48	16/114 (14%)	3,66 (2,28; 5,99); NNT = 3 (3; 4)*; p < 0,001
REALIZE	T12Pbo4PR48	171/266 (64%)	Pbo16PR48	22/132 (17%)	3,86 (2,65; 5,76); NNT = 3 (2; 3)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach w grupach z telaprewirem obserwowano znamienne wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu do kontroli ze schematem dwulekowym. W przypadku grupy T12Pbo4PR48 (badanie REALIZE), najbardziej zbliżonej do ostatecznie zarejestrowanego dawkowania schematu trójleckowego, odsetek chorych z SVR wyniósł 64% i był 3,86 razy wyższy niż w grupie kontrolnej – 17%; RB = 3,86 (95% CI: 2,65; 5,76), wynik jest statystycznie znamienne (p < 0,001). Należy leczyć 3 chorych schematem z telaprewirem zamiast terapii skojarzonej, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek SVR24, NNT = 3 (95% CI: 2; 3).

Skrócenie do 24 tygodni okresu stosowania terapii dwulekowej w grupie T12Pbo12PR24 w badaniu PROVE3 pozwoliło również uzyskać znamienne wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 w grupie z telaprewirem w porównaniu do kontroli (51% vs 14%), RB = 3,66 (95% CI: 2,28; 5,99), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,001, ale wielkość efektu zdrowotnego była niższa niż w przypadku leczenia 48 tygodniowego.

1.11.4.1.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie

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

Tabela 228. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od odpowiedzi na wcześniejsze leczenie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Brak odpowiedzi wirusologicznej					
PROVE3	T12Pbo12PR24	26/66 (39%)	Pbo24PR48	6/68 (9%)	4,46 (2,05; 10,07); NNT = 4 (3; 6)*
REALIZE	T12Pbo4PR48	21/72 (29%)	Pbo16PR48	2/37 (5%)	5,40 (1,56; 20,25); NNT = 5 (3; 12)*; p < 0,001
Przełom wirusologiczny					
PROVE3	T12Pbo12PR24	4/7 (57%)	Pbo24PR48	2/5 (40%)	1,43 (0,46; 5,37); NS*
Nawrót wiremii					
PROVE3	T12Pbo12PR24	29/42 (69%)	Pbo24PR48	8/41 (20%)	3,54 (1,93; 6,92); NNT = 3 (2; 4)*
REALIZE	T12Pbo4PR48	121/145 (83%)	Pbo16PR48	16/68 (24%)	3,55 (2,38; 5,58); NNT = 2 (2; 3)*; p < 0,001
Częściowa odpowiedź na leczenie					
REALIZE	T12Pbo4PR48	29/49 (59%)	Pbo16PR48	4/27 (15%)	3,99 (1,74; 10,24); NNT = 3 (2; 5)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

Wyniki analizy w podgrupach dla ramienia T12Pbo4PR48 badania REALIZE, w którym zastosowano schemat leczenia najbardziej zbliżony do zalecanego, potwierdziły wynik głównej analizy – obserwowano znamienne wyższy odsetek chorych uzyskujących SVR24 w grupie z telaprewirem w porównaniu do grupy kontrolnej wśród chorych z brakiem odpowiedzi wirusologicznej, nawrotem wiremii oraz z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie, a prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 wobec grupy kontrolnej, podobnie jak w całej analizowanej populacji, było ponad trzykrotnie wyższe w przypadku telaprewiru. Podobne wyniki obserwowano w badaniu PROVE3 dla podgrup z brakiem odpowiedzi wirusologicznej oraz nawrotem wiremii.

W przypadku podgrupy chorych z przełomem wirusologicznym, w badaniu PROVE3 nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupą T12Pbo12PR24 a grupą kontrolną, co może wskazywać na obniżoną skuteczność leku w tej podgrupie chorych (choć zaznaczyć należy, że z uwagi na niewielką liczebność tej podgrupy chorych, ocena statystyczna ma bardzo małą moc wykrycia różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia).

1.11.4.1.2. Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od stopnia włóknienia wątroby

W obu badaniach, *PROVE3* oraz *REALIZE*, przeprowadzono ocenę częstości występowania SVR24 w podgrupach chorych wydzielonych na podstawie charakterystyk wyjściowych, w tym również ze względu na odpowiedź na wcześniejszą terapię oraz stopień włóknienia wątroby. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki dotyczące odsetka chorych uzyskujących SVR24 w tych podgrupach obu badań, oceniając istotność różnic pomiędzy grupami telaprewiru a kontrolą.

W tabeli poniżej zestawiono liczbę oraz odsetek chorych uzyskujących SVR24 w poszczególnych grupach badania *PROVE3*, w podziale na podgrupy w zależności od stopnia włóknienia wątroby (brak lub minimalne włóknienie, włóknienie wrotne, włóknienie przęsłowe oraz marskość wątroby). Istotne wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 229. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od stopnia włóknienia wątroby; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badanie PROVE3.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Brak lub minimalne włóknienie					
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	16/26 (62%)	Pbo24PR48	5/33 (15%)	4,06 (1,83; 9,66); NNT = 3 (2; 5)
Włóknienie wrotne					
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	23/44 (52%)	Pbo24PR48	6/37 (16%)	3,22 (1,56; 7,13); NNT = 3 (2; 7)
Włóknienie przęsłowe					
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	10/26 (38%)	Pbo24PR48	4/31 (13%)	2,98 (1,13; 8,24); NNT = 4 (3; 34)
Marskość wątroby					
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	10/19 (53%)	Pbo24PR48	1/13 (8%)	6,84 (1,44; 39,62); NNT = 3 (2; 9)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku leczenia chorych schematem z telaprewirem zbliżonym do zalecanego (grupa T12Pbo12PR24) nie stwierdzono, by częstość uzyskiwania SVR4 była zależna od wyjściowego stopnia zwłóknienia wątroby – we wszystkich wyróżnionych podgrupach prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 było wyższe u chorych otrzymujących schemat leczenia oparty na telaprewirze, niż u pacjentów otrzymujących terapię standardową.

W badaniu *REALIZE* przedstawiono również ocenę SVR24 zarówno w podgrupach wydzielonych na podstawie stopnia włóknienia wątroby (dane z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowie-

działny – *Clinical Research Report VX-950-TiDP24-C216* z 2010 roku). W tabeli poniżej zestawiono odsetki chorych uzyskujących SVR24 w grupach z telaprewirem oraz kontrolnej, w podziale na wspomniane podgrupy. Pogrubioną czcionką oznaczono istotne statystycznie wyniki.

Tabela 230. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od charakterystyk wyjściowych oraz wcześniejszej odpowiedzi na leczenie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Podgrupa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Nawrót po wcześniejszej terapii					
<i>Brak lub minimalne zwłóknienie</i>	T12Pbo4PR48	29/34 (85,3%)	Pbo16PR48	7/20 (35,0%)	2,44 (1,45; 4,76); NNT = 2 (2; 5)*
<i>Włóknienie wrotne</i>	T12Pbo4PR48	38/47 (80,9%)	Pbo16PR48	5/18 (27,8%)	2,91 (1,55; 6,53); NNT = 2 (2; 4)*
<i>Włóknienie przesłowe</i>	T12Pbo4PR48	31/36 (86,1%)	Pbo16PR48	2/15 (13,3%)	6,46 (2,24; 23,16); NNT = 2 (2; 3)*
<i>Marskość wątroby</i>	T12Pbo4PR48	23/28 (82,1%)	Pbo16PR48	2/15 (13,3%)	6,16 (2,12; 22,17); NNT = 2 (2; 3)*
<i>Chorzy z włóknieniem przesłowym bądź marskością wątroby</i>	T12Pbo4PR48	54/64 (84%)	Pbo16PR48	4/30 (13%)	6,33 (2,82; 15,97); NNT = 2 (2; 2)*
Częściowa odpowiedź po wcześniejszej terapii					
<i>Brak lub minimalne zwłóknienie</i>	T12Pbo4PR48	5/7 (71,4%)	Pbo16PR48	0/10 (0%)	15,4 (1,97; 149,65); NNT = 2 (2; 3)*
<i>Włóknienie wrotne</i>	T12Pbo4PR48	13/17 (76,5%)	Pbo16PR48	3/7 (42,9%)	1,78 (0,89; 4,96); NS*
<i>Włóknienie przesłowe</i>	T12Pbo4PR48	5/7 (71,4%)	Pbo16PR48	0/5 (0%)	8,07 (1,23; 78,10); NNT = 2 (2; 5)*
<i>Marskość wątroby</i>	T12Pbo4PR48	6/18 (33,3%)	Pbo16PR48	1/5 (20,0%)	1,67 (0,40; 9,90); NS*
<i>Chorzy z włóknieniem przesłowym bądź marskością wątroby</i>	T12Pbo4PR48	11/25 (44%)	Pbo16PR48	1/10 (10%)	4,40 (0,97; 25,47); NS*
Brak odpowiedzi wirusologicznej po wcześniejszej terapii					
<i>Brak lub minimalne zwłóknienie</i>	T12Pbo4PR48	1/10 (10,0%)	Pbo16PR48	0/5 (0%)	1,57 (0,15; 18,27); NS*
<i>Włóknienie wrotne</i>	T12Pbo4PR48	8/19 (42,1%)	Pbo16PR48	1/13 (7,7%)	5,47 (1,11; 32,21); NNT = 3 (2; 40)*
<i>Włóknienie przesłowe</i>	T12Pbo4PR48	7/17 (41,2%)	Pbo16PR48	0/9 (0%)	8,14 (1,06; 79,99); NNT = 3 (2; 9)*
<i>Marskość wątroby</i>	T12Pbo4PR48	5/26 (19,2%)	Pbo16PR48	1/10 (10,0%)	1,92 (0,37; 11,95); NS*
<i>Chorzy z włóknieniem przesłowym bądź marskością wątroby</i>	T12Pbo4PR48	12/43 (28%)	Pbo16PR48	1/19 (5%)	5,30 (1,04; 31,08); NNT = 5 (3; 162)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

Analizując łącznie grupę chorych z włóknieniem przęsłowym lub marskością wątroby odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 u pacjentów leczonych telaprewirem (58%) w porównaniu do kontroli (10%): RB = 5,74 (95% CI: 2,80; 12,44), NNT = 3 (95% CI: 2; 3). W przypadku pacjentów z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii, wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 u chorych otrzymujących telaprewir, w porównaniu do kontroli, bez względu na stopień włóknienia wątroby (lub marskość). Chorzy z częściową odpowiedzią po wcześniejszej terapii leczeni telaprewirem również mieli większe prawdopodobieństwo uzyskania tego punktu końcowego, w porównaniu do kontroli, jednak wyniki istotne statystycznie zaobserwowano tylko w podgrupach chorych z brakiem lub minimalnym zwłóknieniem wątroby (bez względu na schemat podawania telaprewiru) oraz w podgrupach chorych z włóknieniem przęsłowym (jedynie w przypadku schematu T12Pbo4PR48). Z kolei u chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic względem kontroli dla grupy T12Pbo4PR48 u chorych z brakiem lub minimalnym zwłóknieniem oraz marskością wątroby. Istotne wyniki dla tego porównania odnotowano u chorych z włóknieniem wrotnym oraz przęsłowym. W przypadku chorych z marskością wątroby terapia w grupie T12Pbo4PR48 była zgodna z zalecanym przez ChPL schematem. Oszacowana korzyść względna wyniosła 6,16 (95% CI: 2,12; 22,17), NNT = 2 (95% CI: 2; 3) w podgrupie z nawrotem wirerii, 1,67 (95% CI: 0,40; 9,90) w podgrupie z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię i 1,92 (95% CI: 0,37; 11,95) u chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie.

Ocena chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby (włóknienie przęsłowe i marskość) wskazywała, że w grupie z nawrotem wirerii po wcześniejszym leczeniu telaprewir zachowuje skuteczność kliniczną: RB = 6,33 (95% CI: 2,82; 15,97); NNT = 2 (95% CI: 2; 2), natomiast u chorych z odpowiedzią częściową prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 było ponad 4-krotnie wyższe w porównaniu do kontroli, ale wynik nie osiągnął progu istotności statystycznej. W przypadku chorych z wcześniejszym brakiem odpowiedzi wirusologicznej odnotowano znamienne wyniki: RB = 5,30 (95% CI: 1,04; 31,08); NNT = 5 (95% CI: 3; 162).

Wnioski te potwierdzają autorzy badania *REALIZE*, stwierdzając, że obecność zaawansowanego włóknienia wątroby miała negatywny wpływ na częstość uzyskiwania SVR24 w podgrupie z brakiem odpowiedzi wirusologicznej, lub odpowiedzią częściową na wcześniejsze leczenie; efekt ten nie był widoczny u chorych z nawrotem wirerii.

1.11.5. 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* i *REALIZE*, opisanych odpowiednio w publikacjach *McHutchison 2010* i *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 odnotowanych przynajmniej u dwóch chorych w którejkolwiek z grup, natomiast w suplemencie zamieszczono dane dla AEs odnotowanych u $\geq 10\%$ chorych w jednej z grup. W przypadku badania *PROVE3* większość działań niepożądanych raportowano w przypadku, gdy wystąpiły u przynajmniej 15% chorych w jednej z rozpatrywanych grup, za wyjątkiem takich działań niepożądanych jak zmęczenie, gorączka, nudności, biegunka, żylaki odbytu, świąd, zdarzenia związane z wysypką, łysienie, bezsenność oraz niedokrwistości, które przedstawiono, gdy częstość ich występowania była wyższa o 10 punktów procentowych w przynajmniej jednej z grup telaprewiru, wobec grupy kontrolnej (Pbo24PR48).

Ponieważ prezentowane wyniki odnośnie telaprewiru zostały przedstawione w celu wykonania porównania pośredniego i dane z poszczególnych badań podlegały agregacji w ramach metaanalizy sieciowej, nie wykonano dodatkowo metaanaliz w obrębie oceny bezpieczeństwa.

1.11.5.1. Zgony

W żadnym z badań nie stwierdzono zgonów.

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

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	29	25%	Pbo24PR48	114	78	68%	0,37 (0,26; 0,51); NNT = 3 (2; 4)
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	51	19,2%*	Pbo16PR48	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.

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

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	5	4%	Pbo24PR48	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 znamienne mniejsza w każdej w grupie w której stosowano telaprewir w porównaniu do grupy kontrolnej – ryzyko względne wystąpienia tego zdarzenia wyniosło odpowiednio 0,08 (95% CI: 0,03; 0,18), i wynik ten były znamienne statystycznie. Wskaźnik NNT wyniósł 2 (95% CI: 2; 3), co oznacza że lecząc 2 chorych schematem z telaprewirem unikniemy dodatkowego przypadku przedwczesnego zakończenia terapii z powodu wystąpienia reguł przerywania leczenia (za wyjątkiem wystąpienia przełomu wirusologicznego).

1.11.5.2.2. 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 233. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu wystąpienia przełomu wirusologicznego; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	12	10%	Pbo24PR48	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 przypadku grup otrzymujących telaprewir – ryzyko względne wystąpienia tego zdarzenia wobec grupy kontrolnej wyniosło 11,90 (95% CI: 2,04; 70,80) dla grupy T12Pbo12PR24, wynik ten okazał się znamiennej statystycznie. Wskaźniki NNH obliczony dla tego porównania wyniósł 11 (95% CI: 7; 24), co oznacza że lecząc 11 chorych schematem trójlekowym zamiast terapii standardowej należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zakończenia leczenia z powodu wystąpienia przełomu wirusologicznego.

1.11.5.2.3. 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), pogrubionym drukiem zaznaczając znamienne wyniki.

Tabela 234. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych ogółem									
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	11	10%	Pbo24PR48	114	5	4%	2,18 (0,82; 5,87); NS

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu niedokrwistości									
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	0	0%	Pbo24PR48	114	1	1%	0,33 (0,03; 3,98); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu dermatologicznych działań niepożądanych									
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	6	5%	Pbo24PR48	114	3	3%	1,98 (0,56; 7,11); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotnie statystycznie.

W badaniu *PROVE3* ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było większe w grupie przyjmującej telaprewir, w porównaniu do grupy kontrolnej nie stosującej tego leku, ale nie odnotowano znamienych statystycznie różnic wobec grupy kontrolnej.

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 z kontrolą (bez telaprewiru) wyniosło 0,33 (95% CI: 0,03; 3,98) i nie było znamienne statystycznie.

Różnica w ryzyku zakończenia leczenia z powodu dermatologicznych działań niepożądanych pomiędzy grupą telaprewiru a kontrolną nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej: RR = 1,98 (95% CI: 0,56; 7,11).

1.11.5.2.3.1. *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. Istotnie statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 235. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; 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									
Telaprewir lub placebo	T12Pbo4PR48	266	39	15%	Pbo16PR48	132	4	3%	4,84 (1,86; 12,85); NNH = 9 (6; 17)
peg-IFN	T12Pbo4PR48	266	22	8%	Pbo16PR48	132	8	6%	1,36 (0,64; 2,95); NS
Rybawiryna	T12Pbo4PR48	266	25	9%	Pbo16PR48	132	8	6%	1,55(0,74; 3,31); NS

Lek przerywany w terapii	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Wszystkie trzy leki jednocześnie	T12Pbo4PR48	266	17	6%	Pbo16PR48	132	4	3%	2,11 (0,77; 5,91); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu wysypki									
Telaprewir lub placebo	T12Pbo4PR48	266	12	5%	Pbo16PR48	132	0	0%	12,43 (1,29; 122,69); NNT = 23 (13; 62)
peg-IFN	T12Pbo4PR48	266	2	1%	Pbo16PR48	132	0	0%	2,49 (0,23; 27,62); NS
Rybawiryna	T12Pbo4PR48	266	3	1%	Pbo16PR48	132	0	0%	3,48 (0,33; 37,13); NS
Wszystkie trzy leki jednocześnie	T12Pbo4PR48	266	2	1%	Pbo16PR48	132	0	0%	2,49 (0,23; 27,62); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu niedokrwistości									
Telaprewir lub placebo	T12Pbo4PR48	266	6	2%	Pbo16PR48	132	0	0%	6,46 (0,65; 65,65); NS
peg-IFN	T12Pbo4PR48	266	2	1%	Pbo16PR48	132	0	0%	2,49 (0,23; 27,62); NS
Rybawiryna	T12Pbo4PR48	266	4	2%	Pbo16PR48	132	0	0%	4,47 (0,44; 46,63); NS
Wszystkie trzy leki jednocześnie	T12Pbo4PR48	266	2	1%	Pbo16PR48	132	0	0%	2,49 (0,23; 27,62); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu świądu									
Telaprewir lub placebo	T12Pbo4PR48	266	1	< 1%	Pbo16PR48	132	0	0%	1,49 (0,12; 18,11); NS
peg-IFN	T12Pbo4PR48	266	0	0%	Pbo16PR48	132	0	0%	NS
Rybawiryna	T12Pbo4PR48	266	0	0%	Pbo16PR48	132	0	0%	NS
Wszystkie trzy leki jednocześnie	T12Pbo4PR48	266	0	0%	Pbo16PR48	132	0	0%	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *REALIZE* przeprowadzone porównanie wskazywało na znamienne większe prawdopodobieństwo zakończenia leczenia telaprewirem lub placebo, z powodu działań niepożądanych w grupie T12Pbo4PR48 w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 4,84 (95% CI: 1,86; 12,85), NNH = 9 (95% CI: 6; 17). Podobnie odnotowano znamienne wyższe 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* przedwczesnie zakończyli leczenie telaprewirem, 22 (56%) z grupy T12Pbo4PR48 kontynuowało przyjmowanie peg-IFN i rybawiryny.

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

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

Tabela 236. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie z innych powodów lub w wyniku utraty chorych z obserwacji; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE3*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	1	1%	Pbo24PR48	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 ze schematem leczenia opartym na telaprewirze 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).

1.11.5.3. 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 237. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

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

1.11.5.3.1. Poważne działania niepożądane

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

Tabela 238. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	33	12%	Pbo16PR48	132	7	5%	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 T12Pbo4PR48 w porównaniu do grupy Pbo16PR48; wartość ryzyka względnego wyniosła 2,34 (95% CI: 1,10; 5,09), a wynik był statystycznie znamienne. Wskaźnik NNH obliczony dla tego porównania wynosił 15 (95% CI: 8; 106), co oznacza, że lecząc 15 chorych telaprewirem w schemacie trójlekowym zamiast leczenia standardowego, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

1.11.5.3.2. 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 239. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE3*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	19	17%	Pbo24PR48	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).

1.11.5.4. Ogólnoustrojowe działania niepożądane

1.11.5.4.1. 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 240. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	77	67%	Pbo24PR48	114	64	56%	1,19 (0,97; 1,48); NS
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	145	55%	Pbo16PR48	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 statystycznie istotne ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego uzyskano jedynie dla porównania T12Pbo4PR48 vs Pbo16PR48 (REALIZE), RR = 1,36 (95% CI: 1,08; 1,73). Współczynnik NNH wyniósł 7 (95% CI: 5; 26), co oznacza, że podczas 48-tygodniowej terapii telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią 7 chorych, należy oczekiwać wystąpienia zmęczenia u jednego chorego więcej, niż w przypadku leczenia samą standardową terapią.

1.11.5.4.2. Choroby grypopodobne

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

Tabela 241. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła choroba grypopodobna; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	29	25%	Pbo24PR48	114	36	32%	0,80(0,53; 1,20); NS
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	85	32%	Pbo16PR48	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) *REALIZE*.

1.11.5.4.3. Gorączka

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

Tabela 242. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	16	14%	Pbo24PR48	114	14	12%	1,13 (0,59; 2,19); NS
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	60	23%	Pbo16PR48	132	36	27%	0,83 (0,58; 1,19); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *PROVE3* oszacowane ryzyko wystąpienia gorączki było większe w grupie z telaprewirem niż w grupie kontrolnej, jednak nie wykazano znamiennej różnicy pomiędzy nimi: RR = 1,13 (95% CI: 0,59; 2,19). W przypadku próby *REALIZE*, oszacowane ryzyko było trochę mniejsze w grupach z telaprewirem, wynik również nie był znamieny statystycznie: RR = 0,83 (95% CI: 0,58; 1,19).

1.11.5.4.4. Astenia

Dane dotyczące chorych z astenią odnaleziono w badaniu *REALIZE*. Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego. Znamienych wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 243. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła astenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	51	19%	Pbo16PR48	132	38	29%	0,67 (0,47; 0,96); NNT = 11 (6; 115)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia astenii było mniejsze u pacjentów leczonych telaprewirem i standardową terapią, niż u chorych nie otrzymujących inhibitora proteaz wirusowych. Porównanie grupy T12Pbo4PR48 wobec grupy kontrolnej wskazywało na istotny statystycznie wynik, 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 stan-

dardową terapią wg schematu T12Pbo4PR48, unikniemy wystąpienia powyższego działania niepożądanego u jednego chorego więcej, niż gdyby podawać im standardową terapię.

1.11.5.4.5. 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 244. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła drażliwość; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	20	17%	Pbo24PR48	114	25	22%	0,79 (0,47; 1,33); NS
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	36	14%	Pbo16PR48	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 T12Pbo12PR24 oraz u 22% chorych z grupy Pbo24PR48, 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*.

1.11.5.4.6. Dreszcze

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

Tabela 245. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły dreszcze; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	17	15%	Pbo24PR48	114	15	13%	1,12 (0,60; 2,12); NS
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	42	16%	Pbo16PR48	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 okazało się istotne statystycznie i wyniosło 1,12 (95% CI: 0,60; 2,12) w badaniu *PROVE3* oraz 1,10 (95% CI: 0,67; 1,81) w badaniu *REALIZE*.

1.11.5.5. Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej

1.11.5.5.1. Świąd

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów z obydwu badań, którzy odczuwali świąd w trakcie leczenia.

Tabela 246. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił świąd – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Świąd ogółem									
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	39	34%	Pbo24PR48	114	17	15%	2,27 (1,39; 3,79); NNH = 6 (4; 13)
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	138	52%	Pbo16PR48	132	36	27%	1,90 (1,42; 2,60); NNH = 5 (3; 7)
Świąd 3. stopnia									
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	5	1%	Pbo16PR48	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 – w pierwszym badaniu ryzyko było ponad dwukrotnie większe, a w drugim o ponad 80%: 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 takiego przypadku (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.

1.11.5.5.2. 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 247. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił rumień; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	27	10%	Pbo16PR48	132	7	5%	1,91 (0,88; 4,22); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Rumień wystąpił u kilku procent chorych w obu grupach badania REALIZE (10% oraz 5% odpowiednio w grupie telaprewiru i kontrolnej). Oszacowane ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było większe dla grupy z telaprewirem w porównaniu do grupy kontrolnej, ale nie uzyskało poziomu znaczącości statystycznej: 1,91 (95% CI: 0,88; 4,22).

1.11.5.5.3. 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 248. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Wysypka ogółem									
PROVE3 [^]	T12Pbo12PR24	115	58	50%	Pbo24PR48	114	23	20%	2,50 (1,68; 3,78); NNH = 4 (3; 6)
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	99	37%	Pbo16PR48	132	25	19%	1,97 (1,35; 2,91); NNH = 6 (4; 12)
Wysypka 3. stopnia									
PROVE3	T12Pbo12PR24	115	6*	5%	Pbo24PR48	114	0	0%	12,89 (1,30; 130,63); NNH = 20 (10; 56)
REALIZE	T12Pbo4PR48	266	16*	3%	Pbo16PR48	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 znacząco 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 T12Pbo12PR24 badania *PROVE3*, podczas gdy w grupie kontrolnej nie odnotowano jej u żadnego pacjenta. Ciężkie przypadki wysypki ustąpiły u 12 na 14 chorych w okresie 9 do 104 dni (u dwóch pacjentów dane z okresu obserwacji po zakończeniu leczenia nie były dostępne); u sześciu pacjentów wymagane było zastosowanie kortykosteroidów, a jeden był hospitalizowany. W przypadku grupy T12Pbo12PR24 różnice wobec grupy kontrolnej okazały się znamienne statystycznie: RR = 12,89 (95% CI: 1,30; 130,63), NNH = 20 (95% CI: 10; 56). Z kolei w badaniu *REALIZE* podano, że wysypka o 3. stopniu ciężkości wystąpiła u 3% chorych z grupy z telaprewirem, w grupie kontrolnej nie odnotowano jej u żadnego chorego – różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie: RR = 8,24 (95% CI: 0,86; 80,80).

1.11.5.5.4. 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 249. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła suchość skóry; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	44	17%	Pbo16PR48	132	21	16%	1,04 (0,65; 1,68); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Suchość skóry odnotowano u 17% chorych z grupy T12Pbo4PR48 badania *REALIZE* w porównaniu do 16% w grupie kontrolnej. Prawdopodobieństwo jej wystąpienia było zbliżone w obu grupach.

1.11.5.5.5. Łysienie

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

Tabela 250. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło łysienie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	24	21%	Pbo24PR48	114	13	11%	1,83 (1,00; 3,40); NS
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	38	14%	Pbo16PR48	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*.

1.11.5.6. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

1.11.5.6.1. Nudności

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

Tabela 251. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły nudności; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	41	36%	Pbo24PR48	114	39	34%	1,04 (0,73; 1,48); NS
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	94	35%	Pbo16PR48	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 T12Pbo12PR24 i kontrolnej nie wykazało znamiennych statystycznie różnic w częstości występowania opisywanego działania niepożądanego: RR = 1,04 (95% CI: 0,73; 1,48). Z kolei w badaniu *REALIZE* ryzyko wystąpienia nudności 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 T12Pbo4PR48, ryzykujemy wystąpienie jednego więcej przypadku nudności, niż gdyby podawać tym pacjentom standardową terapię, NNH = 9 (95% CI: 5; 45).

1.11.5.6.2. 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 252. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	37	32%	Pbo24PR48	114	22	19%	1,67 (1,06; 2,65); NNH = 8 (5; 65)
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	66	25%	Pbo16PR48	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-1 telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią (w zależności od schematu), ryzykujemy wystąpienie jednego więcej przypadku biegunki, niż gdyby podawać samą standardową terapię.

1.11.5.6.3. 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 253. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wymioty; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	37	14%	Pbo16PR48	132	11	8%	1,67 (0,90; 3,16); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

Wymioty odnotowano u 14% i 8% chorych, odpowiednio w grupach T12Pbo4PR48 i Pbo16PR48. Obserwowane różnice nie były znamienne statystycznie: RR = 1,67 (95% CI: 0,90; 3,16) .

1.11.5.6.4. Żylaki odbytu

Dane dotyczące chorych, u których pojawiły się żylaki odbytu zamieszczono w obydwu badaniach (*PROVE3* i *REALIZE*). Poniższa tabela zawiera liczby i odsetki chorych, u których odnotowano powyższe działanie niepożądane. W przypadku istotnych wyników, przedstawiono je pogrubionym drukiem.

Tabela 254. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły żylaki odbytu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	15	13%	Pbo24PR48	114	3	3%	4,96 (1,59; 15,72); NNH = 10 (6; 27)
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	40	15%	Pbo16PR48	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 wynio-

sło 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 standardowej terapii dwulekowej, ryzykujemy pojawienie się jednego dodatkowego przypadku wystąpienia żylaków odbytu.

1.11.5.6.5. Ból brzucha

Informacje na temat częstości bólów brzucha u chorych przedstawiono w badaniu *REALIZE*. W tabeli poniżej zaprezentowano dane liczbowe odnośnie zanotowanych przypadków bólów w obrębie jamy brzusznej.

Tabela 255. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból brzucha; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	43	16%	Pbo16PR48	132	22	17%	0,97 (0,61; 1,55); NS

* 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.

1.11.5.7. Zaburzenia układu nerwowego

1.11.5.7.1. 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 256. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	51	44%	Pbo24PR48	114	41	36%	1,23 (0,90; 1,70); NS
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	112	42%	Pbo16PR48	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 rybawiryne 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 1,13 (95% CI: 0,88; 1,49) w badaniu *REALIZE*.

1.11.5.7.1.1. Zawroty głowy

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

Tabela 257. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	10	9%	Pbo24PR48	114	18	16%	0,55 (0,27; 1,12); NS
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	19	7%	Pbo16PR48	132	7	5%	1,35 (0,60; 3,07); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

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

1.11.5.7.2. 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 258. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia smaku; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	33	12%	Pbo16PR48	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.

1.11.5.8. Zaburzenia układów krwiotwórczego i limfotwórczego

1.11.5.8.1. 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 259. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
Niedokrwistość ogółem									
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	30	26%	Pbo24PR48	114	9	8%	3,30 (1,68; 6,61); NNH = 6 (4; 12)
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	79	30%	Pbo16PR48	132	20	15%	1,96 (1,28; 3,07); NNH = 7 (5; 18)
Niedokrwistość 3. stopnia									
<i>PROVE3</i> [^]	T12Pbo12PR24	115	0	0%	Pbo24PR48	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 co najmniej dwa razy 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*.

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

1.11.5.8.2. Neutropenia

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

Tabela 260. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła neutropenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	38	14%	Pbo16PR48	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 z telaprewirem w porównaniu do kontroli nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej: RR = 1,35 (95% CI: 0,77; 2,40).

1.11.5.8.3. 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 261. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła leukopenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	27	10%	Pbo16PR48	132	11	8%	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.

1.11.5.9. Zaburzenia psychiatryczne

1.11.5.9.1. Bezsennaść

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

Tabela 262. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła bezsennaść; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	33	29%	Pbo24PR48	114	19	17%	1,72 (1,05; 2,84); NNH = 9 (5; 86)
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	68	26%	Pbo16PR48	132	34	26%	0,99 (0,70; 1,42); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Istotnie statystycznie ryzyko względne wystąpienia bezsennaści wykazano dla porównania schematów T12Pbo12PR24 z kontrolnym w badaniu *PROVE3*, które wyniosło 1,72 (95% CI: 1,05; 2,84). Lecząc dziewięciu chorych telaprewirem wg schematu przyjętego w tej grupie, zamiast podawać im standar-

dowa 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).

1.11.5.9.2. 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 263. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła depresja; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	13	11%	Pbo24PR48	114	19	17%	0,68 (0,35; 1,29); NS
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	24	9%	Pbo16PR48	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*.

1.11.5.10. Zaburzenia układu oddechowego

1.11.5.10.1. 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 264. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił kaszel; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	15	13%	Pbo24PR48	114	20	18%	0,74 (0,40; 1,36); NS
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	62	23%	Pbo16PR48	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 T12Pbo12PR24 i Pbo24PR48, a w badaniu *REALIZE* to działanie niepożądane wystąpiło u 23% chorych leczonych telaprewirem oraz u 20% pacjentów w grupie kontrolnej. Obserwowane różnice 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*.

1.11.5.10.2. 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 265. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła duszność; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	32	12%	Pbo16PR48	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).

1.11.5.11. Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej

1.11.5.11.1. Ból mięśni

Powyższy punkt końcowy uwzględniono w ocenie bezpieczeństwa prób *PROVE3* i *REALIZE*. Dane uzyskane z badań zestawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 266. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból mięśni; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE3* i *REALIZE*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	25	22%	Pbo24PR48	114	21	18%	1,18 (0,71; 1,98); NS
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	45	17%	Pbo16PR48	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 pomię-

dzy 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).

1.11.5.11.2. 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 267. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE3</i>	T12Pbo12PR24	115	14	12%	Pbo24PR48	114	21	18%	0,66 (0,36; 1,22); NS
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	36	14%	Pbo16PR48	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*.

1.11.5.12. Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe

1.11.5.12.1. Jadłowstręt

Dane z badania *REALIZE* dotyczące liczby i odsetka chorych z jadłowstrętem zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 268. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił jadłowstręt; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	34	13%	Pbo16PR48	132	19	14%	0,89 (0,53; 1,50); NS

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

Jadłowstręt stwierdzono u 13% chorych z grupy telaprewiru oraz u 14% chorych w grupie kontrolnej badania *REALIZE*. Obliczone ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego było mniejsze dla grup otrzymujących telaprewir w porównaniu z grupą kontrolną: RR = 0,89 (95% CI: 0,53; 1,50), jednak wynik ten nie był statystycznie znamieny.

1.11.5.13. 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 269. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	99	37%	Pbo16PR48	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).

1.11.5.14. 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 270. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły choroby oczu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *REALIZE*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	49	18%	Pbo16PR48	132	21	16%	1,16 (0,73; 1,85); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W grupach badania *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 wyniki nie były statystycznie znaczące: RR = 1,16 (95% CI: 0,73; 1,85).

1.12. Boceprewir + PR vs PR (genotyp 1 HCV, populacja wcześniej nieleczona)

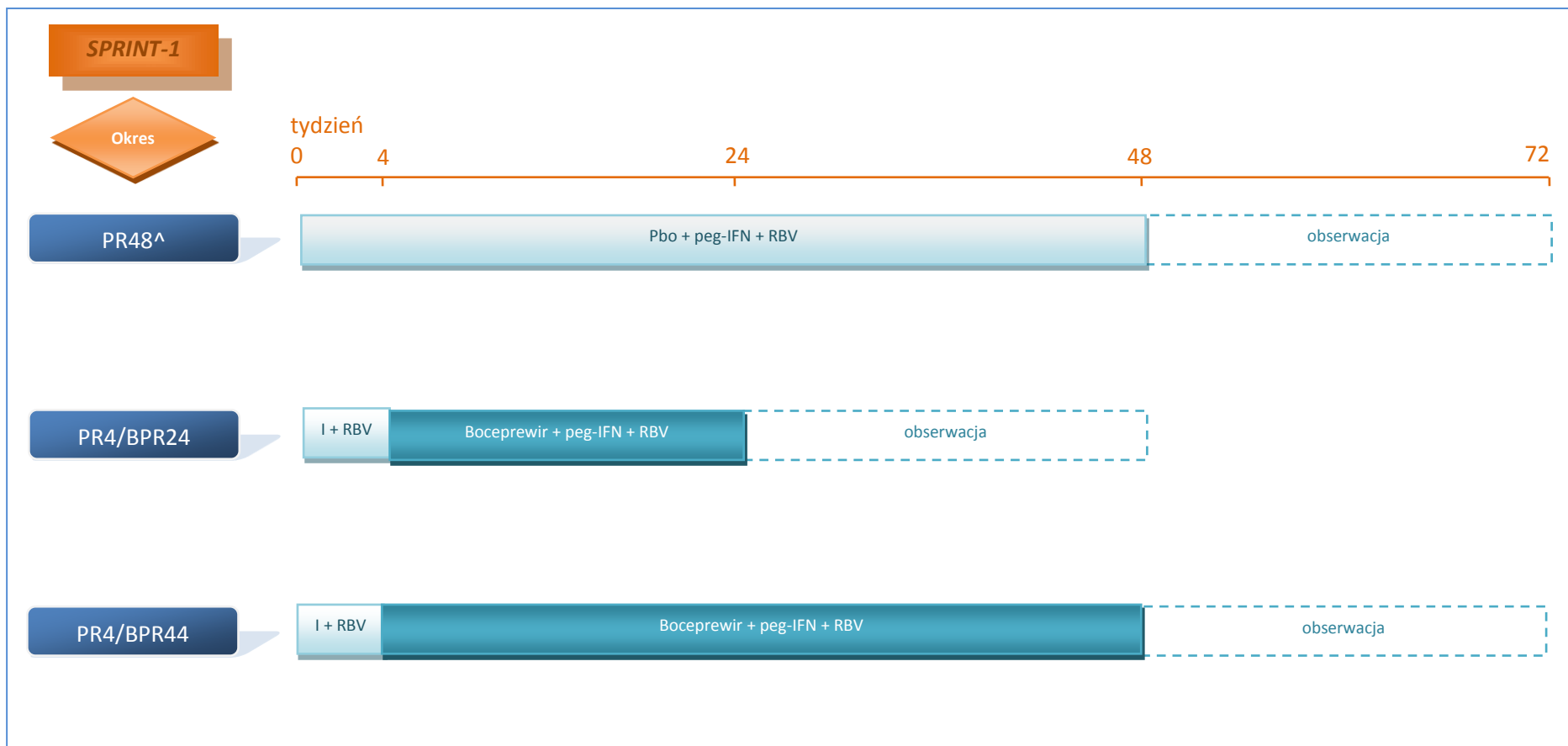
1.12.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy efektywności stosowania boceprewiru w populacji chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby wywołanym genotypem 1 wirusa HCV, którzy nie byli wcześniej leczeni, włączono dwa badania: *SPRINT-1* i *SPRINT-2* (opisane odpowiednio w publikacjach *Kwo 2010* i *Poordad 2011*).

Obie próby kliniczne były prospektywnymi badaniami z randomizacją (opis metodyki zawiera Tabela 271), których głównym celem była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania boceprewiru w skojarzeniu ze standardową terapią (pegylowanym interferonem α -2b i rybawiryną) u pacjentów zakażonych wirusem HCV, którzy nie byli wcześniej leczeni. W obydwu badaniach porównywano różne schematy leczenia boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną z leczeniem standardowym (bez boceprewiru).

Zgodnie ze wskazaniem *ChPL Victrelis 2014* u pacjentów zakażonych HCV-1 nie poddanych wcześniej leczeniu powinno się zastosować terapię zależną od odpowiedzi (RGT, z ang. *Response-Guided Therapy*): 4 tygodnie terapii dwulekowej w schemacie pegylowany interferon alfa + rybawiryna (peg-IFN α + RBV), wprowadzenie do schematu terapii boceprewiru (BOC + peg-IFN α + RBV) i w przypadku stwierdzenia niewykrywalnego HCV RNA w 8. i 24. tygodniu kontynuacja terapii trójlekowej do 28. tygodnia, a następnie jej zakończenie; a w przypadku stwierdzenia wykrywalnego HCV RNA w 8. tygodniu, a niewykrywalnego w 24. tygodniu terapię trójlekową kontynuuje się 32 tygodnie, a następnie 12 tygodni peg-IFN α + RBV (łącznie 48 tygodni terapii). W badaniach *SPRINT-1* i *SPRINT-2* stosowano różne schematy terapii, w niniejszym raporcie przedstawiono tylko wyniki z grup z najbardziej zgodnymi ze wskazaniem schematami terapii. Szczegółowe schematy podawania leków w poszczególnych grupach zamieszczono na wykresach poniżej (Wykres 37 i Wykres 38), a dyskusję o zgodności grup przedstawiono w rozdziale 1.12.3.1. .

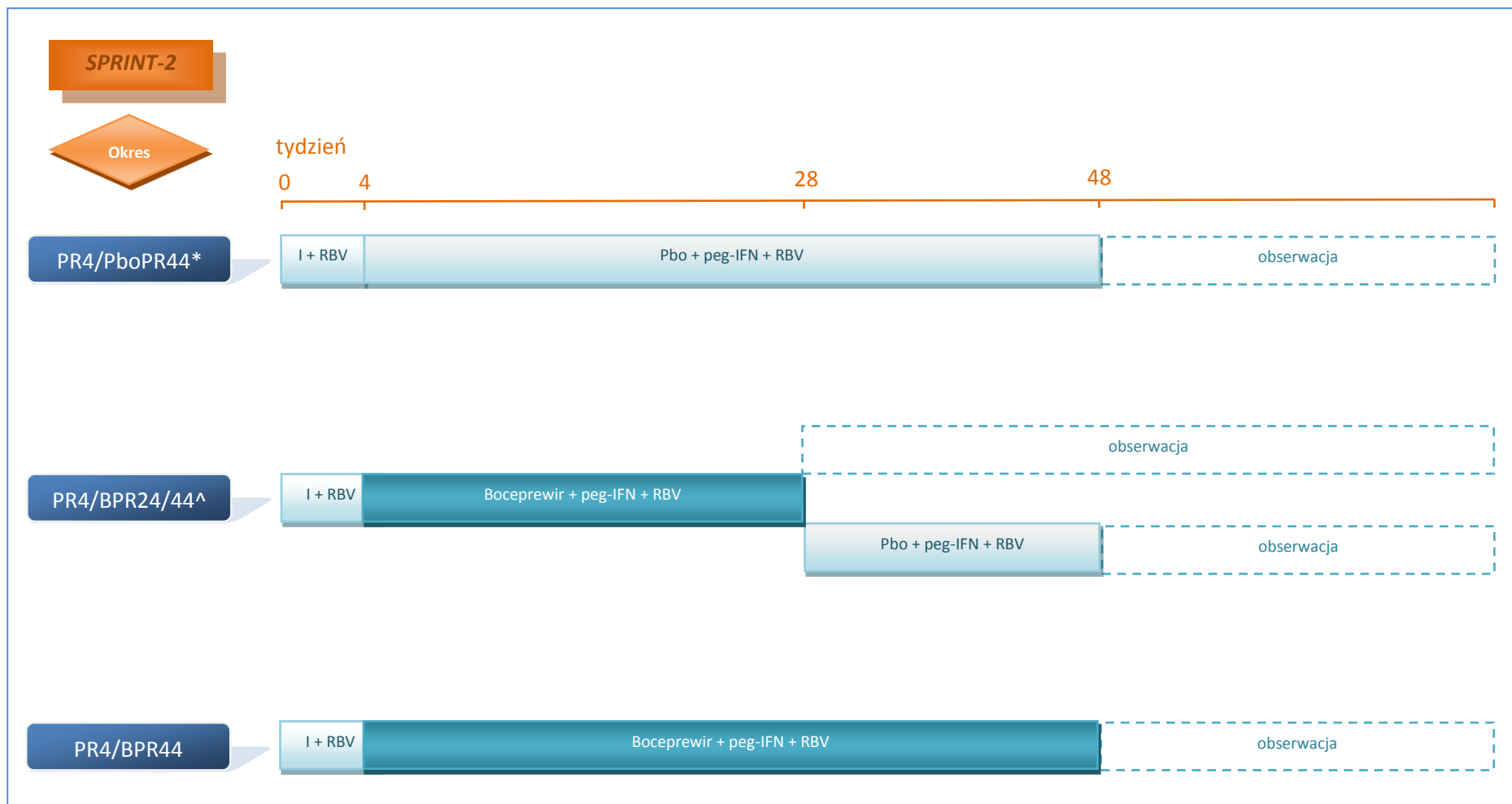
Wykres 37. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w badaniu SPRINT-1.



[^] grupa kontrolna;

I + RBV peg-interferon + rybawiryna.

Wykres 38. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w badaniu SPRINT-2.



^ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia – terapia zależna od odpowiedzi (RGT, z ang. *Response Guided Therapy*);

* grupa kontrolna;

I + RBV peg-interferon + rybawiryna.

Badanie *SPRINT-1* składało się z dwóch niezależnych etapów (oddzielna randomizacja). W pierwszym etapie wyróżniono 5 grup: cztery z terapią boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną podawanymi w różnych schematach (PR4/BPR24, PR4/BPR44, BPR28, BPR48) oraz grupę ze standardowym leczeniem (PR48 – grupa kontrolna). W grupach PR4/BPR24 i PR4/BPR44 przed włączeniem boceprewiru zastosowano 4-tygodniową fazę wstępną (podawano peg-IFN i rybawirynę), podczas gdy w grupach BPR28 i BPR48 boceprewir podawano od samego początku odpowiednio przez 28 i 48 tygodni. W drugim etapie badania *SPRINT-1* wyróżniono 2 grupy – w obydwu podawano trójlekową terapię przez 48 tygodni, przy czym w jednej stosowano standardową dawkę rybawiryny (BPR48'), a w drugiej dawkę zmniejszoną (ldBPR48). Dane dotyczące grup BPR28, BPR48 (1 etap badania), oraz obu grup z 2 etapu (BPR48' i ldBPR48) nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie ze względu na niezgodność ze wskazaniem *ChPL Victrelis 2014*, w którym podano, że terapię boceprewirem należy rozpocząć od zastosowania 4-tygodniowego okresu wprowadzającego peg-IFN α i RBV.

We wszystkich grupach próby *SPRINT-2* wprowadzenie boceprewiru lub placebo do schematu leczenia było poprzedzone 4-tygodniową fazą wstępną (ang. *lead-in*), w trakcie której chorzy otrzymywali peg-IFN i rybawirynę. Grupa kontrolna (PR4/PboPR44) kontynuowała standardową terapię do 48. tygodnia, a w celu utrzymania zaślepienia otrzymywała w tym czasie placebo dopasowane do boceprewiru. W pozostałych dwóch grupach od 4. tygodnia podawano boceprewir. W grupie PR4/BPR44 po fazie wstępnej pacjentów leczono do 48. tygodnia, natomiast w PR4/BPR24/44 stosowano terapię zależną od odpowiedzi (RGT, z ang. *Response Guided Therapy*) – w przypadku niewykrywalnego stężenia RNA HCV w czasie od 8. do 24. tygodnia, leczenie trwało do 28. tygodnia, jeżeli w którymkolwiek pomiarze przeprowadzonym między 8. a 24. tygodniem badania odnotowano obecność wirusa, trójlekową terapię podawano do 28. tygodnia, a następnie zamiast boceprewiru wprowadzano placebo i wraz z peg-IFN i rybawiryną kontynuowano leczenie do 48. tygodnia. Po zakończeniu leczenia wszystkich pacjentów obserwowano do 72. tygodnia.

W badaniu *SPRINT-2* wprowadzono regułę przerywania leczenia (ang. *stopping rule*), którą stosowano we wszystkich grupach terapeutycznych. W przypadku wykrywalnego stężenia RNA HCV w 24. tygodniu badania wycofywano wszystkie leki, a chorych określano jako niewykazujących odpowiedzi na stosowane leczenie (ang. *treatment failure*).

Głównym punktem końcowym obu badań była ocena skuteczności terapii boceprewirem, wykonywana na podstawie analizy odsetka chorych, u których w wyniku zastosowanego schematu leczenia wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *sustained virologic response*). Wystąpienie SVR zdefiniowano jako RNA HCV niewykrywalne w osoczu po upływie 24 tygodni od momentu zakończenia terapii. W przypadku brakujących danych z pomiaru w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia

lub późniejszych, w badaniu *SPRINT-2* uwzględniano wynik pomiaru z 12. tygodnia. W obu opisywanych próbach klinicznych oceniano również odsetek chorych z nawrotem wirerii, z przełomem wirusologicznym oraz innymi rodzajami odpowiedzi na leczenie, jak również czynniki predykcyjne wystąpienia SVR. Jednak w niniejszym raporcie boceprewir opisywany był tylko celem porównania z symeprewirem, przedstawiono tylko wyniki najważniejszego punktu końcowego (SVR24), które wykorzystano w porównaniu pośrednim.

Badanie *SPRINT-1* prowadzono w 67 ośrodkach, spośród których 43 znajdowały się w USA, 4 w Kanadzie, a 20 w Europie. Natomiast w suplementcie publikacji *Poordad 2011* podano jedynie informację, że badanie *SPRINT-2* przeprowadzono w około 200 ośrodkach. Całkowity czas leczenia w obu opisywanych próbach klinicznych w zależności od grupy wynosił od 28 do 48 tygodni, a okres obserwacji w próbie *SPRINT-1* trwał 24 tygodnie począwszy od zakończenia trójlekowej terapii, podczas gdy w badaniu *SPRINT-2* podano informację, że chorzy po zakończeniu leczenia obserwowani byli do 72. tygodnia. W obu badaniach chorzy, którzy przegrali leczenie z jakiegokolwiek powodu rozpoczęli okres obserwacji.

Badania miały na celu wykazanie wyższości (hipoteza *superiority*) leczenia schematami zawierającymi boceprewir nad standardową terapią rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstości występowania SVR.

Charakterystykę metodyki badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2* przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 271).

*Tabela 271. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności klinicznej boceprewiru w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną); populacja chorych wcześniej nieleczonych; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.*

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczoność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>SPRINT-1</i> *	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/3 (R2; B0; W1)	28/48 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji	tak	104 vs 103 vs 103**	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT	67 (43 USA, 4 Kanada, 20 Europa)	Schering-Plough/Merck
<i>SPRINT-2</i>	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/5 (R2; B2; W1)	28 [^] /48 tygodni leczenia + \geq 24 tyg. obserwacji (do 72. tyg.)	tak	363 vs 368 vs 366 ^{^^}	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: ITT, mITT [†]	wieloośrodkowe, międzynarodowe	Schering-Plough/Merck

* przedstawiono wyniki badań tylko dla grup najbardziej zgodnych ze wskazaniem *ChPL Victrelis 2014* (PR48, PR4/BPR24 i PR4/BPR44);

** PR48 vs PR4/BPR24 vs PR4/BPR44;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie \geq 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

^{^^} PR4/PboPR44 vs PR4/BPR24/44 (RGT) vs PR4/BPR44;

[†] analiza dodatkowa (populacja mITT) przeprowadzona w przypadku wykazania istotności statystycznej w głównej analizie (populacji ITT).

W badaniu *SPRINT-1* zastosowano randomizację w równym stosunku we wszystkich analizowanych grupach (w 1. etapie) za pomocą kodu generowanego przez program komputerowy dostarczony przez sponsora. Uwzględnionymi czynnikami stratyfikacyjnymi była rasa (czarna vs inna niż czarna) oraz obecność marskości wątroby (tak vs nie). Z kolei randomizację w badaniu *SPRINT-2* przeprowadzono z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego, ze stratyfikacją ze względu na podtyp HCV-1 (1a vs 1b) oraz wyjściowe stężenie RNA HCV ($\leq 4 \times 10^5$ vs $> 4 \times 10^5$ IU/ml). Pacjentów włączano do jednej z trzech grup, w stosunku 1:1:1.

Jedynie w próbie *SPRINT-2* zastosowano podwójne zaślepienie (chorzy, personel medyczny oraz sponsorzy nie wiedzieli, do której grupy przypisany jest dany pacjent). Szczegóły zaślepienia przedstawiono określając placebo jako dopasowane do boceprewiru. W badaniu *SPRINT-1* w żadnej z analizowanych grup nie wprowadzono zaślepienia. Badanie *SPRINT-1* ze względu na brak zaślepienia uzyskało 3 punkty w skali Jadad, podczas gdy próba *SPRINT-2* charakteryzowała się bardzo dobrą jakością – 5 punktów w skali Jadad. Szczegóły oceny jakości analizowanych badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 272. Wynik oceny jakości badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2* według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>SPRINT-1</i>	tak	randomizacja za pomocą kodu generowanego przez program komputerowy w równym stosunku, stratyfikacja ze względu na rasę (rasa czarna vs inne rasy) oraz obecność marskości wątroby (tak vs nie)*	brak	–	tak
<i>SPRINT-2</i>	tak	randomizacja za pomocą interaktywnego systemu głosowego, w stosunku 1:1:1, stratyfikacja ze względu na stężenie HCV RNA ($\leq 4 \times 10^5$ vs $> 4 \times 10^5$ IU/ml), podtyp HCV (1a vs 1b)	podwójne	placebo dopasowane do boceprewiru	tak

* opis randomizacji dla 1. etapu badania *SPRINT-1*; w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki z 3 grup opisanych w tym etapie (PR48, PR4/BPR24 i PR4/BPR44).

W obu analizowanych publikacjach zamieszczono dokładne informacje na temat przepływu chorych. Spośród populacji 765 pacjentów wyłonionych w wyniku skryningu do próby *SPRINT-1* (Tabela 273), randomizacji poddano 598 chorych. W pierwszym etapie badania wzięło udział 520 pacjentów, z czego 310 włączono do grup spełniających kryteria selekcji niniejszego raportu. Wszystkie analizy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru przeprowadzono w obrębie populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leków (3 chorych poddanych randomizacji nie otrzymało żadnej dawki leków). Spośród analizowanych grup (PR48, PR4/BPR24 i PR4/BPR44) cały przypisany schemat leczenia ukończyło 204 (66%) z 310 chorych. Leczenie kończono przedwcześnie najczęściej z powodu wystąpienia zdarzeń klinicznych zdefiniowanych w protokole

badania (45 [15%] chorych z analizowanych grup) oraz z powodu działań niepożądanych (32 [10%] chorych). Ponadto 11 (4%) pacjentów utracono z obserwacji, 12 (4%) chorych nie wyraziło zgody na kontynuację leczenia, natomiast u 6 (2%) stwierdzono brak zgodności z protokołem badania (ang. *non-compliance*). Dokładne informacje odnośnie przepływu chorych w badaniu *SPRINT-2* zamieszczono w suplemencie publikacji *Poordad 2011* (Tabela 274). Podano w nim, że spośród 1099 chorych poddanych randomizacji, 2 pacjentów nie otrzymało żadnej dawki leków – populację ITT stanowiło 1097 pacjentów, z czego 603 (55%) ukończyło w całości leczenie. 49 (4%) pacjentów nie ukończyło 4-tygodniowego okresu wprowadzającego, a z dalszego etapu leczenia wykluczono 445 (41%) chorych. Szczegółowy opis przepływu chorych w poszczególnych badaniach zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 273. Opis utraty chorych w badaniu *SPRINT-1* (pierwszy etap badania).

Przebieg chorych w badaniu <i>SPRINT-1</i> (pierwszy etap badania)	PR48	PR4/BPR24	PR4/BPR44	BPR28 [^]	BPR48 [^]
Skryning: 765 → Randomizacja: 598 → 520 leczonych w pierwszym etapie badania					
Chorzy włączeni do pierwszego etapu i rozpoczynający leczenie	104	103	103	107	103
Przedwczesne zakończenie leczenia	52 (50%*)	27 (26,2%*)	27 (26,2%*)	30 (28,0%*)	40 (38,8%*)
• z powodu działań niepożądanych	8 (7,7%*)	15 (14,6%*)	9 (8,7%*)	12 (11,2%*)	20 (19,7%*)
• zdarzenie zdefiniowane w protokole badania	36 (34,6%*)	4 (3,9%*)	5 (4,9%*)	7 (6,5%*)	12 (11,7%*)
• utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	2 (1,9%*)	3 (2,9%*)	6 (5,8%*)	1 (0,9%*)	1 (1,0%*)
• wycofanie zgody	3 (2,9%*)	4 (3,9%*)	5 (4,9%*)	9 (8,4%*)	4 (3,9%*)
• nieprzestrzeganie zaleceń protokołu	3 (2,9%*)	1 (1,0%*)	2 (1,9%*)	1 (0,9%*)	3 (2,9%*)
Ukończenie leczenia	52 (50%*)	76 (73,8%*)	76 (73,8%*)	77 (72,0%*)	63 (61,2%*)
Włączenie do okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	97 (93,3%*)	96 (93,2%*)	91 (88,3%*)	100 (93,5%*)	96 (93,2%*)
Przedwczesne zakończenie okresu obserwacji	3 (2,9%*)	11 (10,7%*)	2 (1,9%*)	16 (15,0%*)	5 (4,9%*)
• utrata z obserwacji	0 (0%)	8 (7,8%*)	1 (1,0%*)	12 (11,2%*)	3 (2,9%*)
• wycofanie zgody	1 (1,0%*)	2 (1,9%*)	1 (1,0%*)	4 (3,7%*)	1 (1,0%*)
• nieprzestrzeganie zaleceń protokołu	2 (1,9%*)	1 (1,0%*)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,0%*)
Ukończenie pełnego okresu obserwacji	94 (90,4%*)	85 (82,5%*)	89 (86,4%*)	84 (78,5%*)	91 (88,3%*)
Chorzy nie oceniani podczas okresu obserwacji (<i>never entered follow-up</i>)	7 (6,7%*)	7 (6,8%*)	12 (11,7%*)	7 (6,5%*)	7 (6,8%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] grupy nie opisywane w niniejszym raporcie.

Tabela 274. Opis utraty chorych w badaniu SPRINT-2.

Przebieg chorych w badaniu SPRINT-2	PR4/PboPR44	PR4/BPR24/44 (RGT)	PR4/BPR44
Skryning: 1472 → Randomizacja: 1099 → Chorzy poddani leczeniu: 1097			
Chorzy poddani randomizacji	364	368	367
Chorzy poddani leczeniu (faza <i>lead-in</i>)	363 (99,7%*)	368 (100%*)	366 (99,7%*)
Chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę boceprewiru/placebo (mITT)	344 (95%*)	350 (95%*)	354 (96%*)
Ukończenie leczenia	159 (44%*)	229 (62%*)	215 (59%*)
Chorzy włączeni do okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	320 (88%*)	339 (92%*)	344 (94%*)
Ukończenie 24 tyg. okresu obserwacji	278 (87%*)	331 (98%*)	337 (98%*)
Ukończenie całego okresu obserwacji (72 tyg.)	235 (74%*)	290 (86%*)	311 (90%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1.12.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.12.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do obu badań (*SPRINT-1* i *SPRINT-2*) kwalifikowano pacjentów obojga płci, z przewlekłym zakażeniem HCV-1, w wieku powyżej 18 lat, przy czym w pierwszym z nich wprowadzono górną granicę wieku wynoszącą 60 lat. Chorzy nie mogli być wcześniej leczeni z powodu zakażenia HCV. W badaniu *SPRINT-1* wymagano potwierdzenia obecności wirusa za pomocą biopsji wątroby przeprowadzonej przynajmniej 5 lat przed rozpoczęciem badania. Ponadto wymagano określonego stężenia hemoglobiny, które w przypadku mężczyzn musiało wynosić ≥ 13 g/dl, a kobiet ≥ 12 g/dl, jak również liczby neutrofilów i płytek krwi odpowiednio $\geq 5 \times 10^9/l$ oraz $\geq 100 \times 10^9/l$. Dodatkowo pacjenci musieli charakteryzować się prawidłowym stężeniem bilirubiny, albuminy i kreatyniny. Z kolei w próbie *SPRINT-2* uczestniczyli chorzy z masą ciała w zakresie od 40 do 125 kg oraz z wyjściowym stężeniem RNA HCV ≥ 10000 IU/ml.

Kryterium wykluczającym z udziału w obu opisywanych badaniach było stwierdzenie zakażenia wirusem HIV, a w próbie *SPRINT-2* również zakażenia wirusem HBV. Ponadto nie kwalifikowano również chorych z niewyrównaną marskością wątroby lub chorobą tego narządu o innej przyczynie niż zakażenie HCV. Do badania *SPRINT-1* nie włączano również chorych po transplantacji organu, z chorobą psychiczną w wywiadzie, z napadami padaczki, chorobami układu sercowo-naczyniowego, hemoglobinopatią, hemofilią, źle kontrolowaną cukrzycą lub chorobą o podłożu autoimmunologicznym. Z kolei w próbie *SPRINT-2* nie brali udziału chorzy z rakiem w aktywnym stadium oraz niewydolnością nerek. Wykluczano również kobiety w ciąży i karmiące piersi.

Tabela 275. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania boceprewir vs placebo; populacja chorych wcześniej nieleczonych; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Kryterium selekcji	SPRINT-1	SPRINT-2
Jednostka chorobowa	<p>Włączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zakażenie wirusem HCV-1 • przewlekłe zakażenie HCV potwierdzone wynikami biopsji przeprowadzonej w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania <p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • marskość niewyrównana wątroby • zakażenie wirusem HIV • inne przyczyny choroby wątroby • choroba psychiczna • padaczka • choroby układu krążenia • hemoglobinopatia • hemofilia • źle kontrolowana cukrzyca • choroby autoimmunologiczne 	<p>Włączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe zakażenie wirusem HCV-1 • stężenie HCV RNA ≥ 10000 IU/ml <p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inna choroba wątroby niż WZW C • marskość niewyrównana wątroby • niewydolność nerek • zakażenie wirusem HIV lub HBV • rak
Wcześniejsze leczenie	<p>Włączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego leczenia WZW C <p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano 	<p>Włączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego leczenia WZW C <p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano
Pozostałe kryteria	<p>Włączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-60 lat • stężenie hemoglobiny ≥ 130 g/l (mężczyźni) i ≥ 120 g/l (kobiety); liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ • prawidłowe stężenie bilirubiny, albuminy i kreatyniny <p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza transplantacja organów 	<p>Włączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • masa ciała 40-125 kg <p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub karmienie piersią

1.12.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Populacja ITT z badania SPRINT-1, analizowana w niniejszym raporcie liczyła łącznie 310 chorych, natomiast w badaniu SPRINT-2 liczba ta wynosiła 1097 pacjentów. Oba badania oceniały łącznie 1407 pacjentów spełniających kryteria niniejszego raportu, z czego 940 chorych otrzymywało boceprewir w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną w różnych schematach podawania, a 467 było leczonych standardową terapią w ramach grup kontrolnych.

Włączone badania różniły się pod względem liczby ocenianych chorych. W próbie SPRINT-2 w każdej z grup włączonych było 3 razy więcej chorych (ponad 300 chorych w każdej z grup) niż w grupach SPRINT-1 (po około 100 osób w grupie).

W badaniu *SPRINT-1* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami pod względem wyjściowych charakterystyk. Natomiast w publikacji *Poordad 2011* (badanie *SPRINT-2*) nie przedstawiono żadnych informacji na ten temat.

W tabeli poniżej (Tabela 276) przedstawiono charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

W obydwu badaniach włączono więcej mężczyzn niż kobiet (odsetek chorych płci męskiej wynosił 58% w próbie *SPRINT-1* oraz 60% w badaniu *SPRINT-2*). Opisywane badania były porównywalne również pod względem średniego wieku pacjentów (około 50 lat), jak również masy ciała, która wynosiła, w zależności od grupy około 78,4-83,4 kg.

Wśród chorych włączonych do obydwu badań najczęściej stwierdzano obecność wirusa HCV o genotypie 1a – u 64% chorych w próbie *SPRINT-2* i 54% pacjentów badania *SPRINT-1*. Genotyp HCV-1b był obecny u 34-40% chorych w próbie *SPRINT-1* oraz 32-34% w *SPRINT-2*. W badaniu *SPRINT-1* u 30 (10%) chorych nie określono podtypu wirusa, a w przypadku 3% uczestników badania *SPRINT-2* dane na ten temat były nieokreślone. Autorzy tego badania podali, że w takich przypadkach chorzy byli losowo przypisywani do jednej z analizowanych grup na podstawie wyjściowego stężenia RNA HCV.

Zdecydowana większość pacjentów w badaniu *SPRINT-1* (89%) charakteryzowała się wyjściowym stężeniem RNA HCV $> 6 \times 10^5$ IU/ml. Natomiast w próbie *SPRINT-2* stężenie RNA HCV $> 4 \times 10^5$ IU/ml miało 92% chorych, a $> 8 \times 10^5$ IU/ml odnotowano u 85% pacjentów.

W próbie klinicznej *SPRINT-1* przedstawiono dane dotyczące marskości wątroby, którą stwierdzono u 7% pacjentów łącznie ze wszystkich analizowanych grup, a w badaniu *SPRINT-2* znaleźli się chorzy z różnym stadium włóknienia wątroby (ocena za pomocą 5-stopniowej skali METAVIR). U większości pacjentów (88%) zmiany były łagodne – diagnozowano brak włóknienia, włóknienie wrotne bez przęsłowego lub z nielicznym przęsłowym (odpowiednio 0, 1, 2 punkty w skali METAVIR). Natomiast włóknienie wrotne z rozległym przęsłowym lub marskość wątroby (odpowiednio 3 lub 4 punkty) wystąpiło u 9% chorych.

Tabela 276. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania boceprewir vs placebo; populacja chorych wcześniej nieleczonych; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Grupa	Liczba chorych (ITT)	Średnia wieku (SD) w latach	Liczba mężczyzn (%)	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Log średniej geometrycznej stężenia RNA HCV	Liczba chorych z określonym stężeniem RNA HCV [IU/ml] (%)	Stadium włóknienia lub marskość wątroby, n (%) ^{^^}	Podtyp HCV-1, n (%) [^]
SPRINT-1	PR48	104	48,3 (6,9)	70 (67%)	83,4 (16,2)	6,53	> 6 × 10 ⁵ 94 (90%)	8 (8%)	1a: 53 (51%) 1b: 42 (40%) Bp: 9 (9%)
	PR4/BPR24	103	47,7 (7,4)	51 (50%)	79,9 (14,2)	6,53	> 6 × 10 ⁵ 90 (87%)	7 (7%)	1a: 53 (51%) 1b: 37 (36%) Bp: 13 (13%)
	PR4/BPR44	103	47,6 (8,3)	58 (56%)	78,4 (16,5)	6,53	> 6 × 10 ⁵ 93 (90%)	6 (6%)	1a: 60 (58%) 1b: 35 (34%) Bp: 8 (8%)
	łącznie	310*	bd.	179 (58%)*	bd.	bd.	> 6 × 10 ⁵ 277 (89%)*	21 (7%)*	1a: 166 (54%)* 1b: 114 (37%)* Bp: 30 (10%)*
SPRINT-2	PR4/PboPR44	363	49 (10)	206 (57%)	80 (16)	bd.	> 4 × 10 ⁵ 337 (93%) > 8 × 10 ⁵ 308 (85%)	0,1,2: 328 (90%) 3,4: 24 (7%)	1a: 227 (63%) 1b: 121 (33%) bd: 15 (4%)
	PR4/BPR24/44 (RGT) [†]	368	50 (9)	229 (62%)	82 (17)	bd.	> 4 × 10 ⁵ 336 (91%) > 8 × 10 ⁵ 314 (85%)	0,1,2: 319 (87%) 3,4: 34 (9%)	1a: 234 (64%) 1b: 124 (34%) bd: 10 (3%)
	PR4/BPR44	366	49 (9)	221 (60%)	82 (17)	bd.	> 4 × 10 ⁵ 341 (93%) > 8 × 10 ⁵ 313 (86%)	0,1,2: 313 (86%) 3,4: 42 (11%)	1a: 237 (65%) 1b: 117 (32%) bd: 12 (3%)
	łącznie	1097	49* (bd.)	656 (60%)*	bd.	bd.	> 4 × 10 ⁵ 1014 (92%) > 8 × 10 ⁵ 935 (85%)	0,1,2: 960 (88%)* [#] 3,4: 100 (9%)* [#]	1a: 698 (64%)* 1b: 362 (33%)* bd: 37 (3%)*

[†] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] łącznie dla 37 chorych włączonych do badania były brakujące dane, w tym 11, 15 i 11 chorych odpowiednio w grupie PR4/PboPR44, PR4/BPR24 lub PR4/BPR44;

[^] oznaczono za pomocą testu TruGene (Bayer);

^{^^} w badaniu SPRINT-1 podano odsetek pacjentów z marskością wątroby; w próbie SPRINT-2 podano odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby, którego stadium zaawansowania oceniano wg skali METAVIR, gdzie 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;

Bp. brak podtypu HCV-1.

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

W obu badaniach (*SPRINT-1*, *SPRINT-2*) ocenianą interwencją stanowił boceprewir w dawce 800 mg w postaci tabletek doustnych (4 tabletki po 200 mg), przyjmowany 3 razy na dobę (co 7-9 godzin w próbie *SPRINT-2*) razem z posiłkiem. Lek podawano w skojarzeniu z peg-IFN α -2b, w jednorazowej dawce 1,5 μ g/kg masy ciała w postaci iniekcji podskórnej raz w tygodniu, oraz rybawiryną podawaną w dawce zależnej od masy ciała pacjenta, wynoszącej dziennie od 600 mg do 1400 mg w badaniu *SPRINT-2* lub od 800 mg do 1400 mg w próbie *SPRINT-1*. W publikacji *Kwo 2010* podano informacje na temat wielkości dawek dla poszczególnych przedziałów masy ciała pacjenta. Pacjenci o masie ciała \leq 65 kg otrzymywali rybawirynę w dziennej dawce 800 mg (400 mg dwa razy dziennie), a chorzy wagi $>$ 105 kg przyjmowali dzienną dawkę leku wynoszącą 1400 mg (600 mg rano i 800 mg wieczorem). Dodatkowo w próbie *SPRINT-2* w grupie kontrolnej podawano placebo dopasowane do boceprewiru (w celu utrzymania zaślepienia), natomiast w badaniu *SPRINT-1* nie było to konieczne, gdyż próba ta była prowadzona w sposób otwarty.

W niniejszym raporcie opisano wyniki badania *SPRINT-1* odnoszące się do pacjentów z 3 grup: dwóch eksperymentalnych (PR4/BPR24 i PR4/BPR44) i jednej kontrolnej (PR48), w której stosowano standardowe leczenie peg-IFN α -2b i rybawiryną przez 48 tygodni. Boceprewir w skojarzeniu ze standardową terapią podawano według różnych schematów, przez okres 24 (PR4/BPR24) lub 44 (PR4/BPR44) tygodni z poprzedzającą 4-tygodniową fazą wstępną, w której stosowano jedynie peg-IFN α -2b i rybawirynę.

Z kolei w próbie *SPRINT-2* we wszystkich grupach obecna była 4-tygodniowa faza wstępna, w czasie której chorzy otrzymywali peg-IFN i rybawirynę. Po tym czasie włączano do terapii boceprewir, a w grupie kontrolnej placebo. W grupach PR4/BPR44 i PR4/PboPR44 (kontrola) czas leczenia był ustalony – po ukończeniu okresu wprowadzającego przez kolejne 44 tygodnie podawano przypisaną terapię. Natomiast w grupie PR4/BPR24/44 wprowadzono terapię zależną od odpowiedzi (RGT, z ang. *Response Guided Therapy*) – trójlekową terapię stosowano przez 24 tygodnie, a następnie ją kończono (u chorych z niewykrywalnych RNA HCV w czasie 8-24 tygodni) lub kontynuowano stosowanie peg-IFN i rybawiryny (+ placebo) do 48. tygodnia (w przypadku wykrycia w tym czasie RNA wirusa).

Szczegółowe dane dotyczące schematów leczenia w poszczególnych grupach analizowanych badań zawarto w poniższej tabeli (Tabela 277).

Tabela 277. Opis interwencji w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania boceprewir vs placebo; populacja chorych wcześniej nieleczonych; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja	Komparator
SPRINT-1	PR4/BPR24: peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg mc. 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1400 mg 1 \times dziennie* [4-tyg. faza wstępna] ↓	PR48: peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 800-1400 mg 1 \times dziennie* [48 tyg.]
	boceprewir 800 mg 3 \times dziennie + peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 800-1400 mg 1 \times dziennie* [24 tyg.]	
	PR4/BPR44: peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 800-1400 mg 1 \times dziennie* [4-tyg. faza wstępna] ↓	
	boceprewir 800 mg 3 \times dziennie + peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 800-1400 mg 1 \times dziennie* [44 tyg.]	
SPRINT-2	PR4/BPR24/44 (RGT)**: peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [4-tyg. faza wstępna] ↓	PR4/PboPR44: peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [4-tyg. faza wstępna] ↓ placebo (dopasowane do boceprewiru) + peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [44 tyg.]
	boceprewir 800 mg 3 \times dziennie + peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [24 tyg.] ↓	
	placebo (dopasowane do boceprewiru) + peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [12 tyg.]	
	PR4/BPR44: peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [4-tyg. faza wstępna] ↓	
	boceprewir 800 mg 3 \times dziennie + peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 800-1400 mg 1 \times dziennie* [44 tyg.]	

* dawka zależna od masy ciała chorego;

** grupa ze schematem leczenia zależnym od odpowiedzi (RGT): jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 \rightarrow zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie \geq 1 wizyty w tygodniach 8-24 \rightarrow kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

↓ kolejny okres leczenia.

W obydwu badaniach w celu kontroli niedokrwistości podawano erytropoetynę lub redukowano dawkę rybawiryny. W badaniu SPRINT-2 leczenie erytropoetyną rozpoczynano w przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny < 10 g/dl i kontynuowano do momentu, gdy stężenie wynosiło ≥ 12 g/dl, natomiast w próbie SPRINT-1 podano jedynie informację, że stosowanie erytropoetyny następowało wraz z redukcją dawki rybawiryny. U pacjentów otrzymujących 1400 mg/dzień rybawiryny, dawkę zmniejszano o 400 mg/dzień. W pozostałych przypadkach redukowano ją o 200 mg/dzień. Dodatkowo w zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych uznanych za związane ze stosowaniem peg-IFN α -2b, podawanie leku wstrzymywano na 2 tygodnie, przerywano całkowicie lub zmniejszano dawkę z 1,5 do 1,0, a następnie do 0,5 μ g/kg masy ciała. Taką samą redukcją dawki peg-IFN α -2b stosowano w badaniu SPRINT-2. Natomiast informację na temat modyfikacji dawki boceprewiru po-

dano w jedynie w publikacji *Kwo 2010* – zaplanowaną dawkę 800 mg obniżano do 600 mg, a następnie do 400 mg (dwustopniowa redukcja). Wszelkie zmiany dawki rybawiryny, jak również wprowadzenie do terapii erytropoetyny w badaniach realizowano według uznania badaczy.

1.12.3.1. Porównanie schematów leczenia boceprewiru w analizowanych badaniach klinicznych z dawkowaniem zarejestrowanym

W tabeli poniżej (Tabela 278) przedstawiono porównanie schematów leczenia w analizowanych badaniach ze schematem postępowania zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Victrelis (ChPL Victrelis 2014).

Tabela 278. Porównanie schematów leczenia stosowanych w analizowanych badaniach, z postępowaniem zalecanym w ChPL Victrelis 2014.

Źródło zaleceń	Chorzy	Zalecany schemat leczenia	
ChPL Victrelis	wcześniej nieleczeni	4 tygodnie peg-IFN α i rybawiryny (okres wprowadzający, <i>lead-in</i>), a następnie terapia boceprewirem, peg-IFN α i rybawiryną - PR4/BPR24 : 24 tygodnie u chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 8. i 24. tygodniu (łącznie 28 tygodni terapii) - PR4/BPR32/PR12 : 32 tygodnie u chorych z wykrywalnym z RNA HCV w 8. tygodniu, a niewykrywalnym w 24. tygodniu, potem 12 tygodni podawanie peg-IFN α i rybawiryny (łącznie 48 tygodni terapii)	
	z marskością wątroby	PR4/BPR44 : 4 tygodnie peg-IFN α i rybawiryny (okres wprowadzający, <i>lead-in</i>), a następnie terapia boceprewirem, peg-IFN α i rybawiryną przez 44 tygodnie (łącznie 48 tygodni terapii)	
Badanie	Grupa	Schemat leczenia zastosowany w grupie	Zgodność z zalecanym schematem leczenia
<i>SPRINT-1</i>	PR4/BPR24	4 tygodnie peg-IFN α i rybawiryny, następnie boceprewir, peg-IFN α i rybawiryna przez 24 tygodnie, u chorych z niewykrywalnym RNA HCV w tygodniach 8-24 następuje koniec terapii	taki schemat leczenia jest zgodny z zaleceniami ChPL u chorych wcześniej nieleczonych z niewykrywalnym HCV RNA w 8. i 24. tygodniu
<i>SPRINT-2</i>	PR4/BPR24/44 (RGT)	4 tygodnie peg-IFN α i rybawiryny, następnie boceprewir, peg-IFN α i rybawiryna przez 24 tygodnie, potem u chorych z niewykrywalnym RNA HCV w tygodniach 8-24 następuje koniec terapii, a u chorych z wykrywalnym RNA HCV w tym czasie kontynuacja peg-IFN i rybawiryny 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 z niewykrywalnym RNA HCV w tygodniach 8-24 i bez marskości wątroby; w badaniu dostępne są dane dla oceny SVR w podgrupie chorych z niewykrywalnym RNA HCV w danym czasie, ale bez podziału na obecność/brak marskości wątroby
<i>SPRINT-1</i> i <i>SPRINT-2</i>	PR4/BPR44	4 tygodnie peg-IFN α i rybawiryny (okres wprowadzający, <i>lead-in</i>), a następnie terapia boceprewirem, peg-IFN α i rybawiryną przez 44 tygodnie; 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, ale tylko u chorych z marskością wątroby; w obu badaniach dostępne są dane dla oceny SVR w takiej podgrupie

W charakterystyce produktu leczniczego Victrelis zaleca się, aby u chorych wcześniej nieleczonych stosować terapię zależną od odpowiedzi – terapię rozpoczyna się od 4-tygodniowego okresu wpro-

wadzącego peg-IFN oraz rybawiryną, po którym dodaje się boceprewir i u chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 8. oraz 24. tygodniu leczenia terapia trójlekowa prowadzona jest przez 24. tygodnie i po tym czasie następuje jej zakończenie, a u chorych z wykrywalnym RNA HCV w 8. tygodniu, ale niewykrywalnym w 24. terapię trójlekową stosuje się przez 32 tygodnie, a następnie kontynuuje się sam peg-IFN oraz rybawirynę przez 12 tygodni. W analizowanych badaniach schemat RGT obecny był w badaniu *SPRINT-2*, jednak u chorych z wykrywalnym stężeniem wirusa pomiędzy 8. a 24. tygodniem (różnica wobec ChPL), terapię trójlekową podawano krócej niż zalecane 32 tygodnie (24 tygodnie), a po tym czasie do 48. tygodnia kontynuowano terapię dwulekową (bez boceprewiru). Ponadto, schemat RGT nie jest zalecany dla chorych z marskością wątroby, a w grupie otrzymującej taką terapię nie uwzględniono tych różnic i wszyscy chorzy otrzymywali schemat RGT, bez względu na zwłóknienie wątroby (brak lub obecność marskości). Dla podgrupy chorych z marskością właściwym schematem leczenia jest PR4/BPR44, który obecny był zarówno w badaniu *SPRINT-1* jak i w badaniu *SPRINT-2*. W badaniach tych autorzy przedstawili wyniki SVR w podgrupie pacjentów z marskością wątroby.

Dla populacji ogólnej, za najbardziej zgodny z zalecanym schematem leczenia przyjęto schemat RGT, z grupy PR4/BPR24 badania *SPRINT-2*, natomiast dla podgrupy chorych z marskością schemat stosowany w grupie PR4/BPR44.

1.12.4. Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności klinicznej boceprewiru podawanego ze standardową terapią, czyli pegylovanym interferonem α (peg-IFN α) w skojarzeniu z rybawiryną, u chorych z przewlekłym WZW typu C (genotyp 1), którzy nie byli wcześniej leczeni, przeprowadzono w oparciu o dwa odnalezione badania kliniczne z randomizacją *SPRINT-1* (badanie II fazy) i *SPRINT-2* (badanie fazy III), opisane odpowiednio w publikacjach *Kwo 2010* i *Poordad 2011*. Wykorzystano również materiały dostarczone przez autorów publikacji *Poordad 2011* (suplement dostępny na stronie wydawnictwa).

W obydwu próbach miarą skuteczności stosowanej terapii było wystąpienie odpowiedzi na leczenie objawiające się obniżeniem stężenia RNA wirusa (RNA HCV). Ponieważ leczenie ma na celu całkowitą eliminację wirusa, głównym punktem końcowym ocenianym w badaniach był odsetek pacjentów z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR, z ang. *sustained virological response*), którą mierzy się po 24 tygodniach od zakończenia przyjmowania leków (SVR24). Ponadto oceniano obecność wirusa w poszczególnych punktach czasowych, a także niepowodzenie leczenia – odsetek chorych z przełomem wirusologicznym, nawrotem wiremii. Pomiar stężenia HCV wykonywano za pomocą testu Roche Cobas TaqMan, przy czym w badaniu *SPRINT-1* używano testu o progu wykrywalności 15 IU/ml,

a w *SPRINT-2* 9,3 IU/ml (w próbie tej podano również informację, że dolna granica zakresu pomiaru ilościowego tego testu wynosiła 25 IU/ml).

Celem analizy grup z badania *SPRINT-1* spełniających kryteria selekcji było porównanie skuteczności krótkiego i długiego czasu leczenia boceprewirem (28 i 48 tygodni) z grupą kontrolną. Natomiast w próbie klinicznej *SPRINT-2* porównywano standardową terapię z dwoma schematami podawania boceprewiru: 48-tygodniowy czas leczenia oraz długość terapii uzależniona od odpowiedzi chorego na leczenie – RGT (z ang. *Response Guided Therapy*) – druga z tych strategii była najbardziej zgodna z zalecanym schematem leczenia dla boceprewiru. W obydwu grupach boceprewir podawano po 4-tygodniowej fazie wstępnej leczenia. Wykonano również szczegółową analizę w podgrupach wyróżnionych ze względu na rasę (czarna vs inna niż czarna). Ponadto w obydwu badaniach poszukiwano czynników predykcyjnych wystąpienia SVR.

W obydwu próbach klinicznych w analizach statystycznych uwzględniano dane pochodzące od chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę któregośkolwiek z badanych leków (populacja ITT, z ang. *intention-to-treat*). Dodatkowo w badaniu *SPRINT-2* wykonywano analizę obejmującą populację chorych, którzy ukończyli 4-tygodniowy okres wprowadzający i otrzymali przynajmniej jedną dawkę boceprewiru lub placebo (populacja mITT, z ang. *modified intention-to-treat*). Analiza dodatkowa miała być przeprowadzona tylko w przypadku stwierdzenia znamienych statystycznie różnic w głównym porównaniu. W obu badaniach porównania między grupami wykonywane były metodą krokową (ang. *step-down*), polegającą na porównywaniu poszczególnych grup z różnymi schematami podawania boceprewiru z grupą kontrolną (bez boceprewiru) w ustalonej wcześniej kolejności, przy czym w przypadku braku istotnych różnic na którymkolwiek wcześniejszym etapie następował koniec obliczeń.

Biorąc pod uwagę fakt, że w niniejszej analizie badania opisujące boceprewir zostały uwzględnione jedynie w celu umożliwienia wykonania porównania pośredniego symeprewiru z tym lekiem, przedstawiono tylko wyniki dla najważniejszego punktu końcowego – oceny SVR24, która była jedynym punktem końcowym uwzględnianym w porównaniu pośrednim. W analizie zwrócono szczególną uwagę na chorych z genotypem IL28B TT i dodatkowo CT oraz włóknieniem wątroby w skali Scheuera wynoszącym 2 lub więcej, a także na chorych bez polimorfizmu NS3 Q80K, które to populacje mają stanowić wskazanie do stosowania symeprewiru w proponowanym programie lekowym (w celu porównania efektywności symeprewiru z boceprewirem w obrębie tych podgrup). Dane dotyczące zwłóknienia wątroby przedstawiono tylko w badaniu *SPRINT-2* i przedstawiono je w skali METAVIR (która jest zgodna ze skalą Scheuera, *Okafor 2014*) w podziale na podgrupy 0-2 oraz 3-4, tak więc prezentowane dane dotyczą zwłóknienia Scheuera ≥ 3 , a nie zakładanego Scheuera ≥ 2 (wpływ takie-

go zawężenia populacji na analizowane wyniki przedyskutowano w rozdziale 1.21. „Ograniczenia przeprowadzonej analizy”).

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

W obydwu próbach klinicznych główną miarą skuteczności stosowanej terapii był odsetek chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną, którą definiowano jako niewykrywalne stężenie RNA HCV 24 tygodnie po zakończeniu terapii (SVR24). W badaniu *SPRINT-2* zaznaczono, że w przypadku brakujących danych dla tego punktu czasowego, wykorzystywano dane z pomiaru w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia. Wszelkie dostępne dane zamieszczono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 279. Odsetek chorych z SVR24; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Typ analizy	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>SPRINT-1</i> [^]	ITT	PR4/BPR24	58/103 (56%)	PR48	39/104 (38%)	1,50 (1,12; 2,04); NNT = 6 (4; 20)*; p = 0,005
		PR4/BPR44	77/103 (75%)			1,99 (1,54; 2,65); NNT = 3 (3; 5)*; p < 0,0001
<i>SPRINT-2</i>	ITT	PR4/BPR24/44 (RGT) ¹	233/368 (63%)	PR4/PboPR44	137/363 (38%)	1,68 (1,44; 1,96); NNT = 4 (4; 6)*; p < 0,001
		PR4/BPR44	242/366 (66%)			1,75 (1,51; 2,04); NNT = 4 (3; 5)*; p < 0,001
	mITT ^{^^}	PR4/BPR24/44 (RGT) ¹	233/350 (67%)	PR4/PboPR44	137/344 (40%)	1,67 (1,44; 1,95); NNT = 4 (3; 6)*; p < 0,001
		PR4/BPR44	242/354 (68%)			1,72 (1,48; 2,00); NNT = 4 (3; 5)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] pacjenci, którzy zakończyli terapię przed końcem ustalonego schematu rozpoczęli 24-tygodniowy okres obserwacji (z ang. *follow-up*) i ci z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV na końcu obserwacji byli wliczani do liczby chorych z SVR;

¹ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

^{^^} mITT – zmodyfikowana populacja ITT (chorzy, którzy ukończyli 4-tygodniowy okres wstępny i otrzymali ≥ 1 dawkę boceprewiru lub placebo).

W obydwu badaniach częstość występowania SVR24 była znamienne większa w grupach stosujących boceprewir w porównaniu do grup kontrolnych ($p \leq 0,005$). Obliczona korzyść względna wystąpienia SVR24 pomiędzy ocenianymi grupami wskazywała na większe, o 1,50 do prawie 2- krotnie, prawdopodobieństwo uzyskania tej odpowiedzi u chorych, którym podawano boceprewir.

W badaniu *SPRINT-1* częstość występowania SVR24 w grupie z 28-tygodniowym okresem leczenia wynosiła 56%, a w grupie 48-tygodniowej 75%, podczas gdy w grupie kontrolnej 38%. Różnice w stosunku do grupy kontrolnej wyniosły 19 (95% CI: 5; 32) punktów procentowych w grupie PR4/BPR24, 37 (95% CI: 25; 50) p.p. w PR4/BPR44 i były statystycznie istotne. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 było większe w grupie z dłuższym okresem leczenia (48 vs 28 tygodni).

W badaniu *SPRINT-2* w grupie PR4/BPR24/44 (RGT, schemat najbardziej zgodny z zalecanym) prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 było istotnie wyższe niż w przypadku chorych nie otrzymujących boceprewiru, korzyść względna dla tego porównania wyniosła 1,68 (95% CI: 1,44; 1,96), $p < 0,001$. Obliczony współczynnik NNT wskazuje, że włączenie do terapii boceprewiru u czterech chorych, $NNT = 4$ (95% CI: 4; 6), wiązało się z osiągnięciem SVR24 u jednego dodatkowego pacjenta, w porównaniu do braku takiego postępowania.

Dodatkowa analiza przeprowadzona w badaniu *SPRINT-2* w populacji mITT potwierdziła wyniki głównej analizy – dodanie boceprewiru do standardowej terapii wpływało istotnie ($p < 0,001$) na zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia SVR24. Z kolei nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy obydwoma schematami z boceprewirem, PR4/BPR44 vs PR4/BPR24/44 (RGT): $RR = 1,04$ (95% CI: 0,94; 1,16). Biorąc pod uwagę, że czas leczenia w grupie schematu RGT uzależniony był od uzyskiwanej odpowiedzi, należy zauważyć korzyść wynikającą z tego sposobu dawkowania leków, który potencjalnie jest w stanie zmniejszyć ilość podawanej łącznie substancji czynnej.

1.12.4.1.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyróżnionej podgrupy

W badaniach *SPRINT-1* i *SPRINT-2* wykonano ocenę częstości występowania SVR24 w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki. Wyniki uzyskane przez autorów obydwóch zaprezentowano w kolejnych tabelach poniżej.

Wyniki badania *SPRINT-1*

Tabela 280. Odsetek chorych uzyskujących SVR24 w poszczególnych podgrupach z badania *SPRINT-1*.

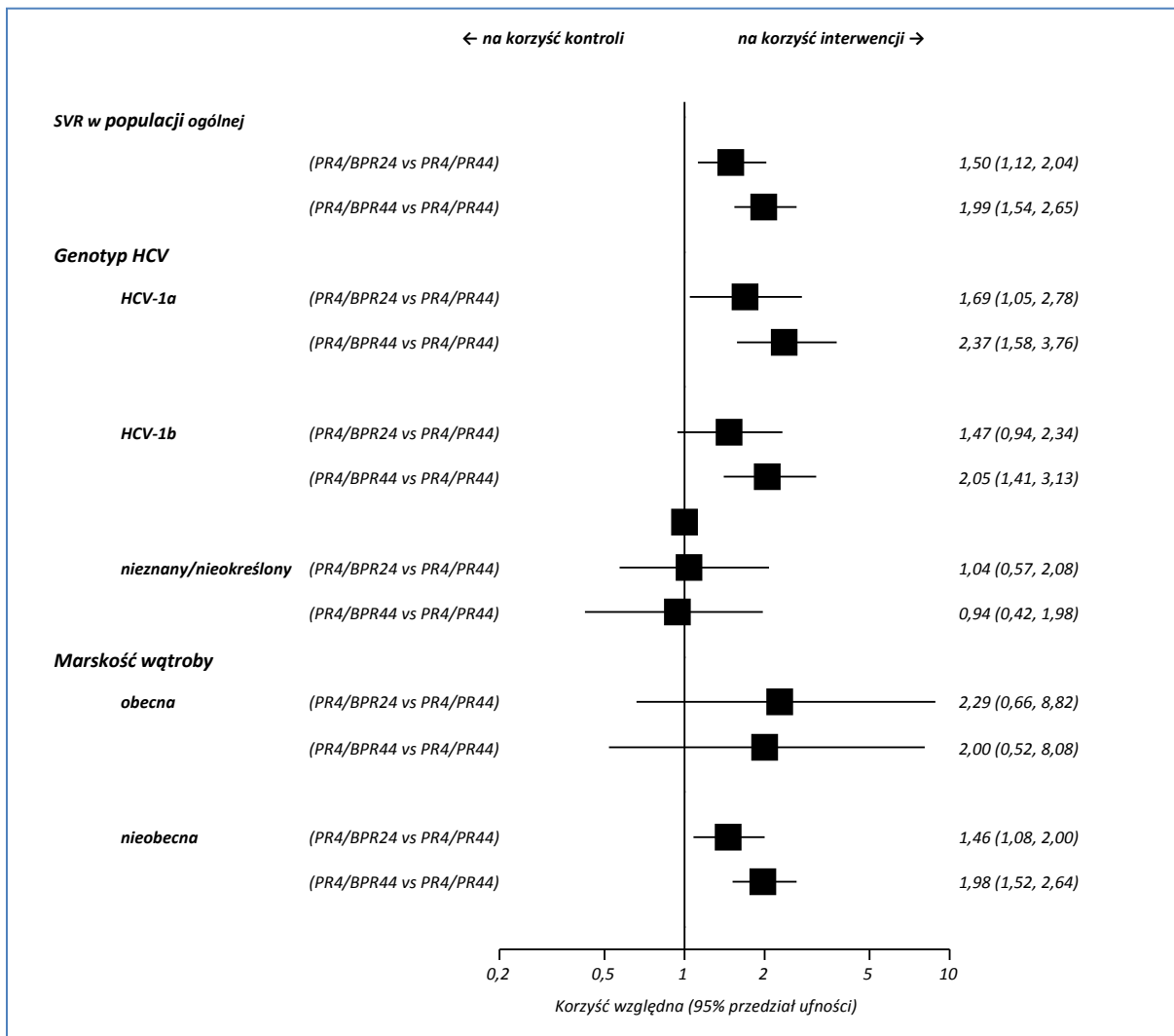
Podgrupa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
SVR w populacji ogólnej	PR4/BPR24	58/103 (56%)	PR48	39/104 (38%)	1,50 (1,12; 2,04); $NNT = 6$ (4; 20)*; $p = 0,005$
	PR4/BPR44	77/103 (75%)			1,99 (1,54; 2,65); $NNT = 3$ (3; 5)*; $p < 0,0001$
Genotyp HCV					
HCV-1a	PR4/BPR24	27/53 (51%)	PR48	16/53 (30%)	1,69 (1,05; 2,78); $NNT = 5$ (3; 51)*

Podgrupa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
HCV-1b	PR4/BPR44	43/60 (72%)			2,37 (1,58; 3,76); NNT = 3 (2; 5)*
	PR4/BPR24	22/37 (60%)			1,47 (0,94; 2,34); NS*
	PR4/BPR44	29/35 (83%)	PR48	17/42 (41%)	2,05 (1,41; 3,13); NNT = 3 (2; 5)*
nieznany/nieokreślony	PR4/BPR24	9/13 (69%)			1,04 (0,57; 2,08); NS*
	PR4/BPR44	5/8 (63%)	PR48	6/9 (67%)	0,94 (0,42; 1,98); NS*
Marskość wątroby					
obecna	PR4/BPR24	4/7 (57%)			2,29 (0,66; 8,82); NS*
	PR4/BPR44	3/6 (50%)	PR48	2/8 (25%)	2,00 (0,52; 8,08); NS*
nieobecna	PR4/BPR24	54/96 (56%)			1,46 (1,08; 2,00); NNT = 6 (4; 29)*
	PR4/BPR44	74/97 (76%)	PR48	37/96 (39%)	1,98 (1,52; 2,64); NNT = 3 (3; 5)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Dla większości analizowanych podgrup wykazano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 u chorych otrzymujących boceprewir w skojarzeniu ze standardową terapią (zarówno w schemacie PR4/BPR24 jak i PR4/BPR44) w porównaniu do kontroli bez boceprewiru (PR48). Wynik analizy w podgrupach chorych zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 39. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 w podgrupach chorych z badania SPRINT-1; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia.



Wyniki badania SPRINT-2

Poniżej w tabeli i na wykresie zaprezentowano wyniki prawdopodobieństwa uzyskania SVR24 na podstawie wyjściowych charakterystyk chorych w grupach z boceprewirem, PR4/BPR24/44 (RGT) i PR4/BPR44, w porównaniu do grupy kontrolnej bez tego leku (PR4/PboPR44). Informacje o analizie SVR24 w podgrupie chorych wyróżnionych na podstawie genotypu IL28B zaczerpnięto z doniesienia konferencyjnego Poordad 2011a.

Tabela 281. Odsetek chorych z SVR24 w poszczególnych podgrupach badania SPRINT-2.

Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
SVR w populacji ogólnej	PR4/BPR44	242/366 (66,1%)	PR4/PboPR44	137/363 (37,7%)	1,75 (1,51; 2,04); NNT = 4 (3; 5)
	PR4/BPR24/44	233/368 (63,3%)			

Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa (RGT) ¹	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
					NNT = 4 (4; 6)
Wynik skali METAVIR					
0,1,2	PR4/BPR44	211/313 (67,4%)	PR4/PboPR44	123/328 (37,5%)	1,80 (1,54; 2,12); NNT = 4 (3; 5)
	PR4/BPR24/44 (RGT) ¹	213/319 (66,8%)			1,78 (1,52; 2,10); NNT = 4 (3; 5)
<u>3 lub 4</u>	<u>PR4/BPR44</u>	<u>22/42 (52,4%)</u>	<u>PR4/PboPR44</u>	<u>9/24 (37,5%)</u>	<u>1,40 (0,81; 2,62); NS</u>
	<u>PR4/BPR24/44 (RGT)¹</u>	<u>14/34 (41,2%)</u>			<u>1,10 (0,59; 2,16); NS</u>
Marskość wątroby					
Obecna	PR4/BPR44	10/24 (41,7%)	PR4/PboPR44	6/13 (46,2%)	0,90 (0,44; 2,01); NS
	PR4/BPR24/44 (RGT) ¹	5/16 (31,3%)			0,68 (0,27; 1,70); NS
Nieobecna	PR4/BPR44	223/331 (67,4%)	PR4/PboPR44	126/339 (37,2%)	1,81 (1,55; 2,13); NNT = 4 (3; 5)
	PR4/BPR24/44 (RGT) ¹	222/337 (65,9%)			1,77 (1,52; 2,08); NNT = 4 (3; 5)
Genotyp HCV					
nieznany	PR4/BPR44	31/46 (67,4%)	PR4/PboPR44	24/60 (40,0%)	1,68 (1,17; 2,47); NNT = 4 (3; 13)
	PR4/BPR24/44 (RGT) ¹	38/55 (69,1%)			1,73 (1,22; 2,51); NNT = 4 (3; 10)
HCV-1a	PR4/BPR44	118/187 (63,1%)	PR4/PboPR44	62/177 (35,0%)	1,80 (1,44; 2,28); NNT = 4 (3; 6)
	PR4/BPR24/44 (RGT) ¹	106/179 (59,2%)			1,69 (1,34; 2,15); NNT = 5 (3; 8)
HCV-1b	PR4/BPR44	93/133 (69,9%)	PR4/PboPR44	51/126 (40,5%)	1,73 (1,37; 2,21); NNT = 4 (3; 6)
	PR4/BPR24/44 (RGT) ¹	89/134 (66,4%)			1,64 (1,30; 2,11); NNT = 4 (3; 8)
Genotyp IL28B					
CC	PR4/BPR44	44/55 (80%)	PR4/PboPR44	50/64 (78%)	1,02 (0,84; 1,24)*; NS
	PR4/BPR24/44 (RGT) ¹	63/77 (82%)			1,05 (0,89; 1,26)*; NS
CT	PR4/BPR44	82/115 (71%)	PR4/PboPR44	33/116 (28%)	2,51 (1,86; 3,45); NNT = 3 (2; 4)*
	PR4/BPR24/44 (RGT) ¹	67/103 (65%)			2,29 (1,67; 3,18); NNT = 3 (3; 5)*
TT	PR4/BPR44	26/44 (59%)	PR4/PboPR44	10/37 (27%)	2,19 (1,27; 4,01); NNT = 4 (2; 10)*
	PR4/BPR24/44 (RGT) ¹	23/42 (55%)			2,03 (1,15; 3,75); NNT = 4 (3; 17)*

Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
TT lub CT	PR4/BPR44	108/159 (67,9%)*	PR4/PboPR44	43/153 (28,1%)*	2,42 (1,85; 3,21)*; NNT = 3 (3; 4)*
	PR4/BPR24/44 (RGT) ¹	90/145 (62,1%)*			

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

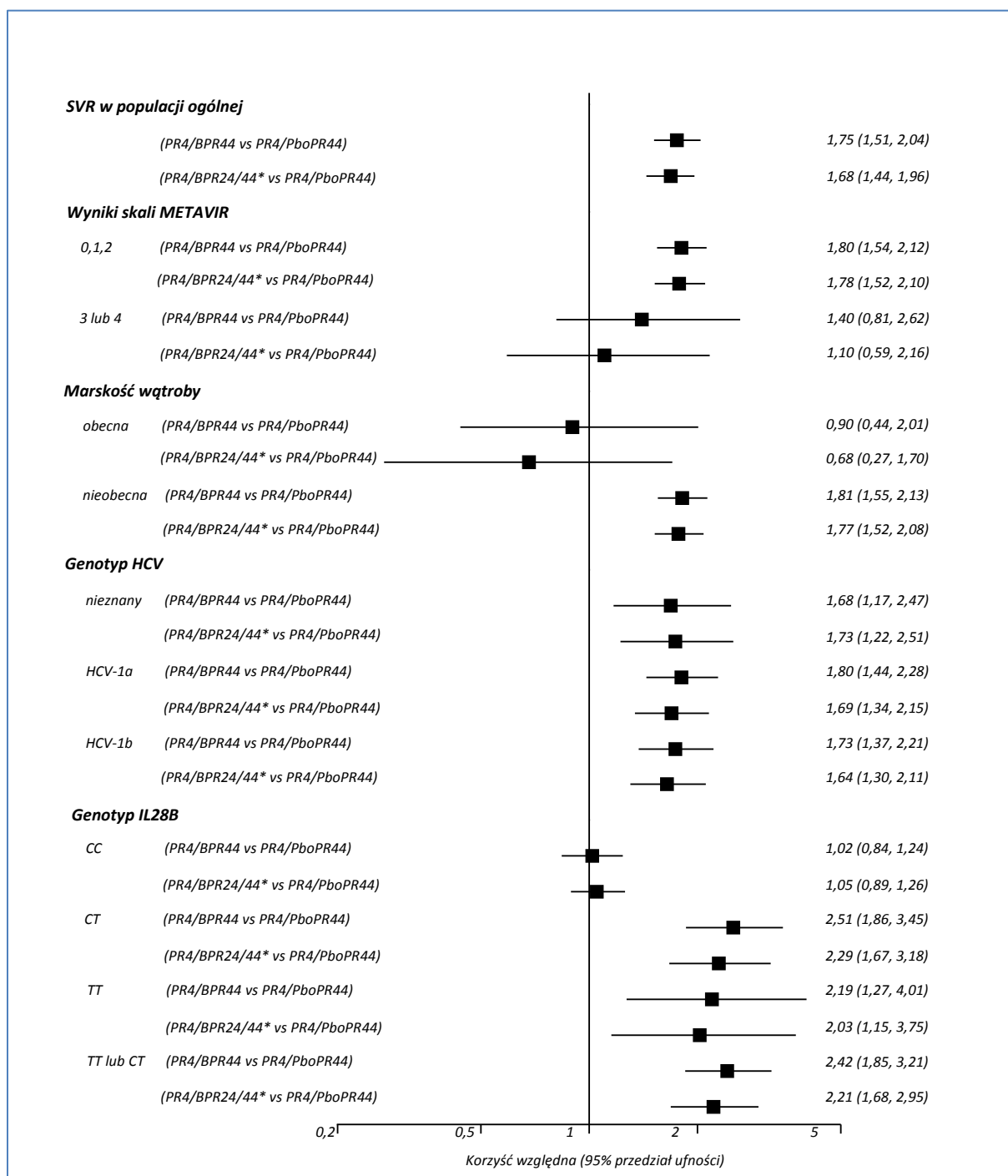
¹ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Dla większości podgrup wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk wykazano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 u pacjentów leczonych terapią skojarzoną z boceprewirem (bez względu na schemat leczenia) w porównaniu do chorych otrzymujących wyłącznie standardową terapię (peg-interferon i rybawiryna). Na wykresie poniżej (Wykres 40) zaprezentowano wynik analizy w podgrupach dla danych z badania *SPRINT-2*.

W podgrupie chorych z genotypem IL28B TT lub CT, prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 było znamienne wyższe u chorych otrzymujących terapię skojarzoną z boceprewirem – korzyść względna obliczona w stosunku do standardowej terapii dwulekowej wyniosła 2,42 (95% CI: 1,85; 3,21), NNT = 3 (95% CI: 3; 4) dla porównania grupy PR4/BPR44 z kontrolą, oraz 2,21 (95% CI: 1,68; 2,95), NNT = 3 (95% CI: 3; 5) dla porównania grupy PR4/BPR24/44 (RGT) z kontrolą. Z kolei w podgrupie chorych ze stopniem zwłóknienia wątroby ≥ 3 w skali METAVIR (Scheuera) nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami: RB = 1,40 (95% CI: 0,81; 2,62) oraz RB = 1,10 (95% CI: 0,59; 2,16), dla porównania grup PR4/BPR44 oraz PR4/BPR24/44 (RGT) z kontrolą.

Wykres 40. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 w podgrupach chorych z badania SPRINT-2; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia.



* jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia; 22% chorych było leczonych dłużej niż 28 tygodni.

1.12.5. Bezpieczeństwo

Do analizy bezpieczeństwa stosowania boceprewiru u chorych zakażonych wirusem HCV-1 wcześniej nieleczonych włączono dwa badania z randomizacją *SPRINT-1* i *SPRINT-2*, opisane odpowiednio w publikacjach *Kwo 2010* i *Poordad 2011*. W obu próbach porównywano różne schematy podawania

tego leku w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną z grupą kontrolną, w której podawano standardową terapię (peg-IFN α -2b i rybawiryna).

We włączonych badaniach analizowano liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane oraz zmiany w wybranych parametrach hematologicznych (stężenie hemoglobiny, całkowita liczba neutrofilów, liczba płytek krwi). Oceny tych działań dokonywano w trakcie leczenia w badaniu *SPRINT-1*, a w badaniu *SPRINT-2* dodatkowo jeszcze przez 30 dni po zakończeniu terapii. W publikacjach obu badań przedstawiano poszczególne działania niepożądane (w tym również zmiany parametrów hematologicznych w publikacji *Poordad 2011*), które wystąpiły u co najmniej 30% chorych w przynajmniej jednej grupie, lub dla których wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania pomiędzy poszczególnymi grupami z interwencją a grupą kontrolną. Dodatkowo, w suplemencie publikacji *Poordad 2011* zebrano dane dotyczące pozostałych działań niepożądanych, obserwowanych, u co najmniej 15% chorych w przynajmniej jednej grupie. W badaniu *SPRINT-1* działania niepożądane oceniano w zależności od stopnia nasilenia jako łagodne, umiarkowane, ciężkie lub potencjalnie zagrażające życiu. Natomiast, w badaniu *SPRINT-2* do ich oceny stosowano zmodyfikowaną skalę WHO, a w odniesieniu do oceny testów laboratoryjnych stosowano podobną skalę jak w badaniu *SPRINT-1*, stopniującą działania niepożądane jako łagodne, umiarkowane, ciężkie i zagrażające życiu. Analizę bezpieczeństwa w obu próbach klinicznych przeprowadzono w obrębie populacji składającej się z chorych poddanych procesowi randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leków stosowanych w badaniu.

W suplemencie badania *SPRINT-2* podano informację, że wszystkie przedstawione dane dotyczą działań niepożądanych występujących podczas leczenia (z ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*).

1.12.5.1.1. Zgony

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące zgonów. Jedynie w badaniu *SPRINT-2* przedstawiono takie dane, w *SPRINT-1* nie podano żadnych informacji dotyczących śmierci pacjentów.

Tabela 282. Liczba i odsetek zgonów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
SPRINT-2 [§]	PR4/BPR24 [^]	368	1	< 1%	PR4/PboPR44	363	4	1%	0,25 (0,04; 1,63); NS*
	PR4/BPR44	366	1	< 1%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Autorzy próby klinicznej SPRINT-2 podali, że podczas leczenia ogółem odnotowano 6 przypadków zgonów. W grupie PR4/BPR24 i grupie kontrolnej odnotowano dwa samobójstwa, które oceniono jako prawdopodobne następstwa przyjmowania peg-IFN α -2b. Natomiast pozostałe zgony nie zostały uznane za związane ze stosowanym leczeniem. Nie wykazano istotnych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia zgonu między grupami z boceprewirem a grupą kontrolną.

1.12.5.2. Działania niepożądane ogółem

Dane dotyczące chorych, u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane przedstawiono jedynie w badaniu SPRINT-2. Wszelkie informacje na ten temat zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 283. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło ≥ 1 AE; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
SPRINT-2 [§]	PR4/BPR24 [^]	368	365	99%	PR4/PboPR44	363	356	98%	1,01 (0,99; 1,03); NS*
	PR4/BPR44	366	364	99%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

U prawie każdego chorego otrzymującego boceprewir w badaniu SPRINT-2 zaobserwowano ≥ 1 AE. Równie często obserwowano je u chorych z grupy kontrolnej. Oszacowane na podstawie dostępnych danych ryzyko względne wystąpienia przynajmniej jednego działania niepożądanego pomiędzy grupami z boceprewirem a kontrolą nie było istotne statystycznie.

1.12.5.3. Działania niepożądane zagrażające życiu

Działania niepożądane sklasyfikowane jako zagrażające życiu odnotowano w próbie klinicznej SPRINT-2. Autorzy badania scharakteryzowali je jako działania powodujące bezpośrednio ryzyko zgonu (ang.

immediate risk of death). Informacje o liczbie i odsetku chorych, u których stwierdzono działania niepożądane najwyższego stopnia nasilenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 284. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane zagrażające życiu; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-2 [§]	PR4/BPR24 [^]	368	5	1%	PR4/PboPR44	363	4	1%	1,23 (0,36; 4,21); NS*
	PR4/BPR44	366	4	1%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u ≥ 15% chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Działania niepożądane zagrażające życiu w analizowanym badaniu stwierdzano u 1% pacjentów w każdej z grup. Chorzy z grup PR4/BPR24 i PR4/BPR44 mieli podobne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zagrażających życiu, jak chorzy otrzymujący z grupy kontrolnej (różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie).

1.12.5.4. Poważne działania niepożądane

Dane dotyczące częstości występowania poważnych (*serious*) działań niepożądanych odnaleziono jedynie w publikacji *Poordad 2011*, w której scharakteryzowano je jako wymagające leczenia działania powodujące znaczną niezdolność i niemożność wykonywania zwykłych czynności lub działania wpływające na stan kliniczny chorego. Do poważnych działań niepożądanych zaliczono również przypadki zgonów. Wszelkie dostępne na ten temat dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 285. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-2 [§]	PR4/BPR24 [^]	368	42	11%	PR4/PboPR44	363	31	9%	1,34 (0,86; 2,07); NS*
	PR4/BPR44	366	45	12%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u ≥ 15% chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *SPRINT-2* odsetek chorych z SAEs był porównywalny we wszystkich grupach i wynosił 9-12%. Oszacowane ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych dla porównania obu grup z boceprewirem z grupą kontrolną bez tego leku nie było istotne statystycznie.

1.12.5.5. Zmniejszenie dawek leków z powodu działań niepożądanych

W obydwu próbach klinicznych dozwolone było zmniejszenie dawek otrzymywanych leków. W badaniu *SPRINT-1* podano, że w przypadku obecności działań niepożądanych dawka peg-IFN mogła być zmniejszana z 1,5 do 1,0 µg/kg masy ciała, a następnie do 0,5 µg/kg masy ciała (dwustopniowa redukcja). W przypadku wystąpienia niedokrwistości ilość podawanej rybawiryny redukowano o 200 mg dziennie, z wyjątkiem grupy otrzymującej 1400 mg tego leku, w której obniżano dawkę o 400 mg dziennie. Z kolei dawka boceprewiru była zmniejszana z 800 mg do 600 mg, a następnie do 400 mg. Natomiast w próbie *SPRINT-2* podano jedynie informację o tym, że dawka rybawiryny była zmniejszana w przypadku obniżenia stężenia hemoglobiny < 10 g/dl. Tabela poniżej zawiera dane dotyczące chorych, u których wystąpiły działania niepożądane wymagające zmniejszenia dawki.

Tabela 286. Liczba i odsetek chorych, u których konieczne było zmniejszenie dawek leków z powodu działań niepożądanych; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Ogółem									
<i>SPRINT-1</i>	PR4/BPR24	103	57	55%	PR48	104	30	29%	1,92 (1,37; 2,74); NNH = 4 (3; 8)*
	PR4/BPR44	103	66	64%					
<i>SPRINT-2</i> ⁵	PR4/BPR24 [^]	368	146	40%	PR4/PboPR44	363	94	26%	1,53 (1,24; 1,90); NNH = 8 (5; 15)*
	PR4/BPR44	366	129	35%					
Zmniejszenie dawki peg-IFN lub rybawiryny¹									
<i>SPRINT-1</i>	PR4/BPR24	103	49	48%	PR48	104	30	29%	1,65 (1,15; 2,39); NNH = 6 (4; 19)*
	PR4/BPR44	103	50	49%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

⁵ dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u ≥ 15% chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

¹ włączając chorych z redukcją tylko dawki peg-IFN, tylko dawki rybawiryny i obydwu leków.

W badaniu *SPRINT-1* u 55% i 64% chorych w grupach z boceprewirem podawanym odpowiednio w schemacie PR4/BPR24 i PR4/BPR44 i u 29% pacjentów z grupy kontrolnej konieczne było zmniejszenie dawek stosowanych leków, a w badaniu *SPRINT-2* odsetki te wynosiły odpowiednio 40% i 35% dla grup boceprewiru i 26% dla grupy kontrolnej. W każdym z porównań różnice między grupami były istotne statystycznie i wskazywały większe prawdopodobieństwo wystąpienia AEs prowadzących do redukcji dawek ocenianych leków u chorych otrzymujących boceprewir.

Również gdy brano pod uwagę jedynie stosowanie peg-IFN lub rybawiryny (bez boceprewiru), prawdopodobieństwo konieczności zmniejszenia dawki tych leków było większe w grupach z boceprewirem niż w grupie kontrolnej, a wyniki były istotne statystycznie. W badaniu *SPRINT-1* podano także informację, że 8% do 17% chorych w grupach z boceprewirem miało zmniejszaną dawkę tego leku (tylko boceprewiru albo razem z peg-IFN lub rybawiryną).

1.12.5.6. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Informacje dotyczące częstości zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych zamieszczono zarówno w badaniu *SPRINT-1*, jak również w *SPRINT-2*. Wszelkie dostępne dane dotyczące powyższego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli, pogrubioną czcionką zaznaczając statystycznie znamienne wyniki.

Tabela 287. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu AEs; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/BPR24	103	15	15%	PR48	104	8	8%	1,89 (0,86; 4,20); NS*
	PR4/BPR44	103	9	9%					
<i>SPRINT-2</i> [§]	PR4/BPR24 [^]	368	45	12%	PR4/PboPR44	363	57	16%	0,78 (0,54; 1,12); NS*
	PR4/BPR44	366	60	16%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W próbie klinicznej *SPRINT-1* odsetek chorych, którzy zakończyli badanie z powodu działań niepożądanych wynosił 9% w grupie PR4/BPR44 i 15% w grupie PR4/BPR24, a w grupie kontrolnej 8%. Natomiast, w badaniu *SPRINT-2* odsetki te wynosiły 12% i 16% odpowiednio w grupach PR4/BPR24 i PR4/BPR44 oraz 16% w grupie kontrolnej. Ryzyko względne wystąpienia działania niepożądanego powodującego zakończenie badania nie było istotne dla żadnej z analizowanych grup.

1.12.5.6.1. Zakończenie leczenia z powodu niedokrwistości

Autorzy obu opisywanych badań przedstawili również informacje na temat chorych, w przypadku których przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia była niedokrwistość. Dane uzyskane z badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2* dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 288. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu niedokrwistości; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-1	PR4/BPR24	103	1	1%*	PR48	104	0	0%	3,03 (0,25; 36,68); NS*
	PR4/BPR44	103	0	0%					
SPRINT-2	PR4/BPR24 [^]	368	6	2%*	PR4/PboPR44	363	4	1%*	1,48 (0,45; 4,85); NS*
	PR4/BPR44	366	7	2%*					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W próbie SPRINT-1 odnotowano tylko 1 przypadek (w grupie PR4/BPR24) istotnej klinicznie niedokrwistości prowadzącej do przedwczesnego zakończenia leczenia, natomiast w badaniu SPRINT-2 opisywany punkt końcowy wystąpił u 6-7 chorych otrzymujących boceprewir (odpowiednio w grupie PR4/BPR24 lub PR4/BPR44) wobec 4 w grupie kontrolnej bez tego leku (PR4/PboPR44). Ryzyko względne obliczone dla każdego z porównań nie uzyskało progu znamienności statystycznej.

1.12.5.7. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu SAEs

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu poważnych działań niepożądanych w trakcie trwania terapii boceprewirem. Informacje uzyskano z badania SPRINT-1.

Tabela 289. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu SAEs; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-1.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-1	PR4/BPR24	103	6	6%	PR48	104	3	3%	2,02 (0,57; 7,23); NS*
	PR4/BPR44	103	3	3%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z powodu SAEs było zbliżone w grupach boceprewiru i kontrolnej (nieistotne statystycznie wyniki obu przeprowadzonych porównań).

1.12.5.8. Poszczególne działania niepożądane

Autorzy obu włączonych badań podali, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie, ból głowy oraz nudności, a w badaniu SPRINT-1 także niedokrwistość. Ponadto profil dzia-

łań niepożądanych występujących w tym badaniu w grupach z boceprewirem był podobny do tego zaobserwowanego w grupie kontrolnej.

1.12.5.8.1. Zaburzenia ogólne i w miejscu podania

1.12.5.8.1.1. Zmęczenie

Powyższe działanie niepożądane odnotowano w badaniach *SPRINT-1* i *SPRINT-2*. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie umieszczono w tabeli poniżej. Znamienne statystycznie wyniki pogrubiono.

Tabela 290. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>SPRINT-1</i>	PR4/BPR24	103	70	68%	PR48	104	57	55%	1,24 (1,00; 1,55); NS*
	PR4/BPR44	103	73	71%					
<i>SPRINT-2</i>	PR4/BPR24 [^]	368	196	53%	PR4/PboPR44	363	217	60%	0,89 (0,78; 1,01)*; p = 0,09
	PR4/BPR44	366	209	57%					0,96 (0,84; 1,08)*; p = 0,50

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Leczenie boceprewirem według schematu przyjętego w grupie PR4/BPR44 badania *SPRINT-1* wiązało się z wyższym o około 30% prawdopodobieństwem wystąpienia zmęczenia w porównaniu z leczeniem stosowanym w grupie kontrolnej, RR = 1,29 (95% CI: 1,05; 1,61). Był to jedyny istotny wynik spośród wszystkich przeprowadzonych porównań. Stosując analizowany wariant leczenia u 7 chorych należy się spodziewać, że u jednego więcej pacjenta wystąpi zmęczenie, niż gdyby podawać im w tym czasie standardową terapię, NNH = 7 (95% CI: 4; 35).

1.12.5.8.1.2. Objawy grypopodobne

W analizowanych próbach klinicznych (*SPRINT-1* i *SPRINT-2*) odnotowano choroby przypominające grypę. Dane dotyczące takich działań niepożądanych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 291. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły choroby grypopodobne; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-1	PR4/BPR24	103	21	20%	PR48	104	25	24%	0,85 (0,51; 1,41); NS*
	PR4/BPR44	103	15	15%					
SPRINT-2 ^S	PR4/BPR24 [^]	368	91	25%	PR4/PboPR44	363	93	26%	0,97 (0,75; 1,24); p = 0,80
	PR4/BPR44	366	83	23%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^S dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia chorób grypopodobnych w grupach otrzymujących boceprewir, peg-IFN i rybawirynę w porównaniu do kontroli bez boceprewiru w obu próbach klinicznych nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej.

1.12.5.8.1.3. Gorączka

Stany gorączki występowały u chorych leczonych w badaniu SPRINT-1, jak również SPRINT-2. Informacje na temat częstości występowania tego działania niepożądanego zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 292. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-1	PR4/BPR24	103	27	26%	PR48	104	35	34%	0,78 (0,51; 1,18); NS*
	PR4/BPR44	103	35	34%					
SPRINT-2	PR4/BPR24 [^]	368	123	33%	PR4/PboPR44	363	121	33%	1,00 (0,82; 1,23)*; p = 0,99
	PR4/BPR44	366	118	32%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania gorączki w obydwu badaniach w grupach z boceprewirem występowała wynosiła od 26% do 34% i była zbliżona do częstości występowania tego zdarzenia w grupach kontrolnych (33-44%). Ryzyko względne obliczone dla każdego z porównań nie było istotne statystycznie.

1.12.5.8.1.4. Astenia

Dane na temat częstości występowania astenii zaprezentowano w badaniu *SPRINT-2*. Przedstawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 293. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła astenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-2</i> [§]	PR4/BPR24 [^]	368	55	15%	PR4/PboPR44	363	70	19%	0,78 (0,56; 1,07)*; p = 0,14
	PR4/BPR44	366	70	19%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia.

W badaniu *SPRINT-2* astenię odnotowano u 15-19% chorych. W żadnym z analizowanych porównań (PR4/BPR24 i PR4/BPR44 vs kontrola) obliczone ryzyko względne nie było istotne statystycznie (odpowiednio p = 0,14 i p = 0,99).

1.12.5.8.1.5. Drażliwość

Informacje na temat stanów podwyższonej drażliwości odnaleziono jedynie w badaniu *SPRINT-2*. Dane dotyczące częstości występowania tego zdarzenia niepożądanego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 294. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła drażliwość; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-2</i> [§]	PR4/BPR24 [^]	368	81	22%	PR4/PboPR44	363	86	24%	0,93 (0,71; 1,21)*; p = 0,60
	PR4/BPR44	366	83	23%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia.

Stan drażliwości odnotowano u 22% i 23% chorych odpowiednio w grupach PR4/BPR24 i PR4/BPR44, podczas gdy w grupie kontrolnej owe działanie stwierdzono u 24% pacjentów. Obliczone ryzyko względne dla porównań PR4/BPR24 i PR4/BPR44 vs kontrola nie było istotne statystycznie, odpowiednio p = 0,60 i p = 0,79.

1.12.5.8.1.6. Dreszcze

Informacje o liczbie i odsetku chorych, u których wystąpiły dreszcze (z ang. *chills*), przedstawione w badaniach *SPRINT-1* i *SPRINT-2*, zamieszczono w poniższej tabeli. Pogrubioną czcionką wyróżniono istotne statystycznie wyniki.

Tabela 295. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły dreszcze; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/BPR24	103	31	30%	PR48	104	35	34%	0,89 (0,60; 1,33); NS*
	PR4/BPR44	103	35	34%					
<i>SPRINT-2</i>	PR4/BPR24 [^]	368	134	36%	PR4/PboPR44	363	102	28%	1,30 (1,05; 1,60)*; p = 0,02; NNH = 13 (7; 66)*
	PR4/BPR44	366	121	33%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w badaniu *SPRINT-1* jak i w badaniu *SPRINT-2*, dreszcze występowały u około co trzeciego chorego we wszystkich grupach. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego było nieistotne statystycznie w większości porównań. Jedynie w badaniu *SPRINT-2* wykazano istotne różnice ($p = 0,02$) w prawdopodobieństwie wystąpienia dreszczy dla porównania grupy z terapią zależną od odpowiedzi z grupą kontrolną (PR4/BPR24 vs PR4/PboPR44). Ryzyko wystąpienia dreszczy u chorych z grupy PR4/BPR24 było o 30% większe niż u chorych z grupy kontrolnej, RR = 1,30 (95% CI: 1,05; 1,60). Stosując wspomniany schemat leczenia u 13 chorych, można spodziewać się wystąpienia dreszczy u jednego dodatkowego chorego, niż w przypadku stosowania leczenia standardowego, NNH = 13 (95% CI: 7; 66).

1.12.5.8.1.7. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Jedynym lekiem podawanym w obu badaniach w postaci iniekcji podskórnej był peg-IFN α -2b. Autorzy badania *SPRINT-1* odnotowali działania niepożądane związane z miejscem podawania tego leku, nie wyszczególnili jakie reakcje obserwowano. Natomiast w próbie *SPRINT-2* przedstawiono dane dotyczące chorych, u których w miejscu wstrzyknięcia wystąpiło zakażenie. Informacje dotyczące opisywanych działań niepożądanych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 296. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem									
SPRINT-1	PR4/BPR24	103	5	5%	PR48	104	10	10%	0,50 (0,19; 1,36); NS*
	PR4/BPR44	103	11	11%					
Zakażenie w miejscu wstrzyknięcia									
SPRINT-2 [§]	PR4/BPR24 [^]	368	0	0%	PR4/PboPR44	363	0	0%	0,99 (0,06; 17,05); NS*
	PR4/BPR44	366	1	< 1%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV wykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania powikłań związanych z iniekcją peg-IFN α -2b w badaniu SPRINT-1 była różna w zależności od grupy – odsetek chorych, u których zaobserwowano opisywane działanie niepożądane w grupach analizowanych w pierwszej części tego badania wynosił od 5% (grupa PR4/BPR24) i 11% oraz 10% w grupie kontrolnej. W całym badaniu SPRINT-2 odnotowano tylko jeden przypadek zakażenia w okolicy iniekcji. Obliczone ryzyko względne wystąpienia reakcji związanej z iniekcją leku dla wszystkich analizowanych grup z obu badań nie osiągnęło poziomu znamienności statystycznej.

1.12.5.8.2. Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej

1.12.5.8.2.1. Świąd

Dane dotyczące powyższego AEs przedstawiono jedynie w badaniu SPRINT-2. W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące liczby i odsetka chorych, u których odnotowano świąd.

Tabela 297. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił świąd; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
SPRINT-2 [§]	PR4/BPR24 [^]	368	87	24%	PR4/PboPR44	363	98	27%	0,88 (0,68; 1,12)*; p = 0,31
	PR4/BPR44	366	94	26%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV wykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia.

W badaniu *SPRINT-2* świąd występował u około co czwartego chorego w każdej z grup. Oszacowane ryzyko wystąpienia świądu w obu grupach z boceprewirem było mniejsze, w porównaniu do kontroli, ale wynik był nieistotny statystycznie.

1.12.5.8.2.2. Wysypka

Dane dotyczące liczby i odsetka chorych z wysypką odnaleziono jedynie w badaniu *SPRINT-2*. Informacje o tych chorych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 298. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-2</i> [§]	PR4/BPR24 [^]	368	93	25%	PR4/PboPR44	363	83	23%	1,11 (0,85; 1,43)*; p = 0,49
	PR4/BPR44	366	88	24%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia.

Wysypkę obserwowano u 23-25% uczestników badania *SPRINT-2*. Autorzy nie wykazali statystycznie znamienych różnic pomiędzy grupami z boceprewirem a kontrolą w częstości występowania tego działania niepożądanego ($p = 0,49$ i $p = 0,73$).

1.12.5.8.2.3. Suchość skóry

Jedynie w badaniu *SPRINT-2* opisywano wystąpienie suchości skóry. Dane dotyczące tego działania niepożądanego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 299. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła suchość skóry; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-2</i> [§]	PR4/BPR24 [^]	368	67	18%	PR4/PboPR44	363	66	18%	1,00 (0,74; 1,36)*; p = 0,99
	PR4/BPR44	366	86	23%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia.

Autorzy analizowanego badania podali, że pomiędzy poszczególnymi grupami boceprewiru a grupą kontrolną nie odnotowano żadnych znamienych różnic pod względem częstości występowania su-

chości skóry. Oszacowane ryzyko względne dla porównań PR4/BPR24 i PR4/BPR44 vs kontrola nie uzyskało znamienność statystycznej, chorzy z tych grup byli w podobnym stopniu narażeni na wystąpienie suchości skóry, jak chorzy z grupy kontrolnej, odpowiednio $p = 0,99$ i $p = 0,08$.

1.12.5.8.2.4. Utrata włosów

Dane dotyczące utraty włosów przedstawiono w obydwu próbach klinicznych, *SPRINT-1* i *SPRINT-2*. Poniższa tabela zawiera informacje dotyczące tego działania niepożądanego. Pogrubioną czcionką zaznaczono statystycznie znamienne wyniki

Tabela 300. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano utratę włosów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>SPRINT-1</i>	PR4/BPR24	103	30	29%	PR48	104	27	26%	1,12 (0,72; 1,75); NS*
	PR4/BPR44	103	35	34%					
<i>SPRINT-2</i> [§]	PR4/BPR24 [^]	368	75	20%	PR4/PboPR44	363	99	27%	0,75 (0,57; 0,97)*; p = 0,03; NNT = 15 (8; 140)*
	PR4/BPR44	366	104	28%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W przypadku żadnego z przeprowadzonych porównań na podstawie danych z badania *SPRINT-1* nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w częstości występowania utraty włosów. Natomiast w przypadku porównania grup PR4/BPR23 i PR4/PboPR44 z badania *SPRINT-2*, ryzyko wystąpienia łysienia było istotnie ($p = 0,03$) mniejsze u chorych leczonych terapią trójlewkową, RR = 0,75 (95% CI: 0,57; 0,97). Uzyskana wartość NNT pozwala stwierdzić, że stosując taki wariant leczenia u 15 chorych unikniemy jednego przypadku utraty włosów więcej, niż stosując standardową terapię, NNH = 15 (95% CI: 8; 140).

1.12.5.8.3. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

1.12.5.8.3.1. Nudności

Występowanie powyższego działania niepożądanego stwierdzono w obu badaniach (*SPRINT-1*, *SPRINT-2*) włączonych do oceny bezpieczeństwa stosowania różnych schematów leczenia boceprewirem. Wyniki dotyczące nudności, w postaci liczby i odsetka pacjentów, u których ona wystąpiła zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 301. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły nudności; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-1	PR4/BPR24	103	42	41%	PR48	104	45	43%	0,94 (0,68; 1,30); NS*
	PR4/BPR44	103	48	47%					
SPRINT-2	PR4/BPR24 [^]	368	175	48%	PR4/PboPR44	363	153	42%	1,13 (0,96; 1,33); p = 0,16
	PR4/BPR44	366	159	43%					1,03 (0,87; 1,22)*; p = 0,76

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

We wszystkich przeprowadzonych porównaniach uzyskane ryzyko względne nie było istotne statystycznie, co sugeruje, że leczenie boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią (niezależnie od przyjętego schematu) nie wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia nudności, w porównaniu do standardowej terapii.

1.12.5.8.3.2. Biegunka

Zarówno autorzy badania SPRINT-1, jak i próby SPRINT-2 odnotowali przypadki biegunki. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, którzy doświadczyli tego działania niepożądanego zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 302. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-1	PR4/BPR24	103	27	26%	PR48	104	23	22%	1,19 (0,73; 1,92); NS*
	PR4/BPR44	103	29	28%					
SPRINT-2 [§]	PR4/BPR24 [^]	368	80	22%	PR4/PboPR44	363	79	22%	1,00(0,76; 1,31)*; p = 0,99
	PR4/BPR44	366	100	27%					1,26 (0,97; 1,62)*; p = 0,09

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u ≥ 15% chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń, które nie wykazały znamiennej różnicy w częstości występowania biegunki u chorych przyjmujących inhibitor proteaz w porównaniu do kon-

troli bez boceprewiru, można wnioskować, że wprowadzenie boceprewiru do standardowej terapii nie zwiększa narażenia wystąpienia biegunki, w porównaniu do stosowania standardowej terapii.

1.12.5.8.3.3. Wymioty

Działania niepożądane w postaci wymiotów odnotowali zarówno autorzy badania *SPRINT-1*, jak i *SPRINT-2*. Uzyskane przez nich dane zamieszczono w poniższej tabeli, pogrubionym drukiem wyróżniając istotne wyniki.

Tabela 303. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wymioty; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/BPB24	103	15	15%	PR48	104	5	5%	3,03 (1,19; 7,80); NNH = 11 (6; 55)*
	PR4/BPR44	103	17	17%					
<i>SPRINT-2</i> [§]	PR4/BPR24 [^]	368	75	20%	PR4/PboPR44	363	57	16%	1,30 (0,95; 1,77)*; p = 0,10
	PR4/BPR44	366	72	20%					1,25 (0,92; 1,72)*; p = 0,17

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

^ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia.

Ryzyko wystąpienia wymiotów u chorych w grupach z boceprewirem w badaniu *SPRINT-1* było istotnie większe, w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast w badaniu *SPRINT-2* nie stwierdzono żadnych statystycznie znamiennych różnic w częstości występowania tego działania niepożądanego pomiędzy grupami.

1.12.5.8.4. Zaburzenia układu nerwowego

1.12.5.8.4.1. Ból głowy

Ból głowy był działaniem niepożądanym obserwowanym w próbach klinicznych *SPRINT-1* i *SPRINT-2*. Dane uzyskane z tych badań, dotyczące liczby i odsetka chorych, którzy doświadczyli bólu głowy przedstawiono w poniższej tabeli. Istotnie statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 304. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/BPR24	103	41	40%	PR48	104	45	43%	0,92 (0,66; 1,27); NS*

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	PR4/BPR44	103	54	52%					1,21 (0,91; 1,62); NS*
SPRINT-2	PR4/BPR24 [^]	368	168	46%	PR4/PboPR44	363	153	42%	1,08 (0,92; 1,28)*; p = 0,37
	PR4/BPR44	366	167	46%					1,08 (0,92; 1,28)*; p = 0,37

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W obu badaniach ból głowy obserwowano u 40-52% pacjentów. Oszacowane ryzyko względne dla każdej z grup otrzymujących boceprewir i standardową terapię w porównaniu z kontrolą, okazało się nieistotne statystycznie.

1.12.5.8.4.2. Zawroty głowy

Powyższe działanie niepożądane zostało odnotowane w obu próbach klinicznych. Dane odnalezione w tych badaniach dotyczące liczby i odsetka chorych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 305. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-1	PR4/BPR24	103	16	16%	PR48	104	16	15%	1,01 (0,54; 1,89); NS*
	PR4/BPR44	103	14	14%					0,88 (0,46; 1,69); NS*
SPRINT-2 [§]	PR4/BPR24 [^]	368	80	22%	PR4/PboPR44	363	60	17%	1,32 (0,97; 1,78)*; p = 0,08
	PR4/BPR44	366	67	18%					1,11 (0,81; 1,52)*; p = 0,56

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u ≥ 15% chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniach SPRINT-1 oraz SPRINT-2 ryzyko wystąpienia zawrotów głowy w grupach z boceprewirem było podobne w porównaniu do grup kontrolnych (nie uzyskało istotności statystycznej).

1.12.5.8.5. Zaburzenia układu krwiotwórczego lub limfatycznego

1.12.5.8.5.1. Niedokrwistość

Dane dotyczące niedokrwistości przedstawiono w próbach klinicznych SPRINT-1 i SPRINT-2. W badaniu SPRINT-1 powyższe działanie niepożądane scharakteryzowano jako stężenie hemoglobiny poniżej

poziomu 10 g/dl, które kontrolowano poprzez redukcję dawki rybawiryny o 400 mg/dzień we wszystkich analizowanych grupach. Dodatkowo, zmniejszono również dawkę boceprewiru o 200 mg – najpierw z 800 mg do 600 mg, a następnie do 400 mg, bez zmiany częstości jej przyjmowania. Należy zaznaczyć, że wg *ChPL Victrelis 2014* zmniejszenie dawki boceprewiru nie jest zalecane, co może ograniczać wiarygodność wyników w kontekście aktualnej praktyki klinicznej. Dane dotyczące niedokrwistości, odnalezione w obydwu badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 306. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
SPRINT-1	PR4/BPR24	103	55	53%	PR48	104	35	34%	1,59 (1,15; 2,21); NNH = 6 (4; 17)*
	PR4/BPR44	103	58	56%					
SPRINT-2	PR4/BPR24 [^]	368	182	49%	PR4/PboPR44	363	107	29%	1,68 (1,39; 2,03)*; p < 0,001; NNH = 6 (4; 8)*
	PR4/BPR44	366	179	49%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV wykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia.

Uzyskane ryzyko względne wystąpienia niedokrwistości było istotnie większe ($p < 0,001$ w *SPRINT-2*) w grupach z boceprewirem niż w grupach z samą standardową terapią dla wszystkich przeprowadzonych porównań w obydwu badaniach. W próbie klinicznej *SPRINT-1* ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego wynosiło 1,59 i 1,67 (odpowiednio dla grup PR4/BPR24 i PR4/BPR44), a w badaniu *SPRINT-2* 1,66 (PR4/BPR44) do 1,68 (PR4/BPR24). Lecząc 5-6 chorych zakażonych HCV-1 boceprewirem ze standardową terapią (w zależności od schematu), zamiast samą standardową terapią, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku niedokrwistości.

Autorzy badania *SPRINT-2* poza liczbą i odsetkiem chorych z powyższym działaniem niepożądanym, podali również informację, że w grupie kontrolnej najczęściej stwierdzano niedokrwistość 1. stopnia nasilenia (36% chorych), a w dalszej kolejności niedokrwistość stopnia 2. i 3., odpowiednio u 17% i 2% chorych. Nie odnotowano natomiast żadnego przypadku niedokrwistości 4. stopnia nasilenia. W grupach z boceprewirem te same częstości wynosiły odpowiednio 43%, 31%, 3% oraz 1%.

W publikacji *Poordad 2011* przedstawiono szczegółowe wyniki oceny niedokrwistości (określone jako stężenie hemoglobiny) w podziale na stopnie nasilenia jedynie dla stopnia 3. (stężenie od 6,5 do 8,0 g/dl) i 4. (stężenie < 6,5 g/dl), które to dane przedstawiono poniżej w tabeli poniżej. W badaniu

SPRINT-1 zmiany stężenia hemoglobiny klasyfikowano w dwóch przedziałach: od $\geq 8,5$ do < 10 g/dl, oraz $< 8,5$ g/dl, wyniki dla tego podania w podziale na określony spadek stężenia hemoglobiny również umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 307. Liczba i odsetek chorych z określonym zmniejszeniem stężeniem hemoglobiny; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
od $\geq 8,5$ g/dl do < 10 g/dl									
SPRINT-1	PR4/BPR24	103	50	49%	PR48	104	25	24%	2,02 (1,37; 3,02); NNH = 5 (3; 9)*
	PR4/BPR44	103	43	42%					
< 8,5 g/dl									
SPRINT-1	PR4/BPR24	103	1	1%	PR48	104	0	0%	3,03 (0,25; 36,68); NS*
	PR4/BPR44	103	5	5%					
Stopień 3. (od $\geq 6,5$ do $< 8,0$ g/dl)									
SPRINT-2	PR4/BPR24 [^]	368	7	2%	PR4/PboPR44	363	6	2%	1,15 (0,41; 3,24)*; p = 0,99
	PR4/BPR44	366	12	3%					
Stopień 4. (< 6,5 g/dl)									
SPRINT-2	PR4/BPR24 [^]	368	2	1%	PR4/PboPR44	363	0	0%	4,93 (0,45; 54,83)*; p = 0,50
	PR4/BPR44	366	1	< 1%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu SPRINT-1 stężenie hemoglobiny w zakresie 8,5-10 g/dl odnotowano u 42-49% chorych w grupach z boceprewirem, a w grupie kontrolnej PR48 co czwarty pacjent miał takie stężenie hemoglobiny. Wyniki wszystkich porównań były istotne statystycznie, wskazując na około 2-krotnie większe prawdopodobieństwo redukcji stężenia hemoglobiny do wspomnianego poziomu u chorych leczonych oprócz standardowej terapii boceprewirem, w porównaniu do kontroli nie stosującej tego leku. Większą redukcję stężenia tego parametru ($< 8,5$ g/dl) obserwowano tylko u kilku procent pacjentów w grupach tego badania. Ryzyko takiego obniżenia stężenia hemoglobiny było większe u chorych z grup zawierających w schemacie leczenia boceprewir, jednak istotne statystycznie wyniki uzyskano tylko dla porównania PR4/BPR44 vs kontrola (PR48), gdzie RR = 11,11 (95% CI: 1,11; 113,73), NNH = 21 (95% CI: 9; 48).

Z kolei w badaniu *SPRINT-2* obniżenie stężenia hemoglobiny 3. i 4. stopnia notowano u kilku procent chorych. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego było większe w grupach z boceprewirem, niż w grupie kontrolnej bez tego leku, jednak uzyskane wyniki, w przeciwieństwie do tych uzyskanych w badaniu *SPRINT-1*, nie były istotne statystycznie ($p \geq 0,23$).

1.12.5.8.5.1.1. Leczenie erytropoetyną

W obu opisywanych badaniach przypadki niedokrwistości kontrolowano za pomocą leczenia erytropoetyną, które rozpoczynano gdy stężenie hemoglobiny wynosiło < 10 g/dl. Ponadto wiadomo, że w próbie *SPRINT-1* lek podawano przy równoczesnej redukcji dawki rybawiryny, podczas gdy w badaniu *SPRINT-2* wycofywano go w przypadku uzyskania normalizacji stężenia hemoglobiny ≥ 12 g/dl. Liczbę i odsetek chorych, którzy wymagali zastosowania erytropoetyny z powodu niedokrwistości przedstawiono w poniższej tabeli. Różnice istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 308. Liczba i odsetek chorych, u których zastosowano leczenie erytropoetyną w celu kontroli niedokrwistości; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/BPR24	103	50	49%	PR48	104	53	51%	0,95 (0,72; 1,25); NS*
	PR4/BPR44	103	40	39%					
<i>SPRINT-2</i>	PR4/BPR24 [^]	368	159	43%	PR4/PboPR44	363	87	24%	1,80 (1,45; 2,24) NNH = 6 (4; 9)*; p < 0,001
	PR4/BPR44	366	159	43%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W żadnej z grup boceprewiru z próby *SPRINT-1* nie wykazano istotnej różnicy w odsetku chorych otrzymujących erytropoetynę w celu kontroli niedokrwistości, w porównaniu do grupy kontrolnej. Z kolei autorzy badania *SPRINT-2* wykazali znamienne większe (o 80%) ryzyko wystąpienia powyższego punktu końcowego w obu analizowanych porównaniach terapii z boceprewirem vs standardowa terapia, RR = 1,80 (95% CI: 1,45; 2,24), $p < 0,001$ dla PR4/BPR24 vs kontrola i RR = 1,81 (95% CI: 1,46; 2,26), $p < 0,001$. Leczenie 6 chorych schematami PR4/BPR24 lub PR4/BPR44 skutkuje jednym przypadkiem zastosowania erytropoetyny w celu kontroli niedokrwistości więcej, niż gdyby podawać im standardową terapię, odpowiednio dla powyższych porównań NNH = 6 (95% CI: 4; 9) i NNH = 6 (95% CI: 4; 8).

1.12.5.8.5.1.2. Przetoczenie krwi

Drugą metodą kontroli niedokrwistości, zastosowaną w obu badaniach włączonych do oceny bezpieczeństwa stosowania boceprewiru, było przetoczenie krwi. Poniższa tabela zawiera dane dotyczące chorych z niedokrwistością, którzy otrzymali powyższy zabieg. Pogrubioną czcionką wyróżniono znamienne statystycznie różnice.

Tabela 309. Liczba i odsetek chorych, u których wykonano zabieg przetoczenia krwi; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%	
SPRINT-1	PR4/BPR24	103	1	1%	PR48	104	0	0%	3,03 (0,25; 36,68); NS*	
	PR4/BPR44	103	0	0%						
SPRINT-2	PR4/BPR24 [^]	368	11	3%	PR4/PboPR44	363	2	1%	5,43 (1,36; 21,73); NNH = 42 (21; 162)*; p = 0,02	
	PR4/BPR44	366	9	2%						4,46 (1,10; 18,24); NNH = 53 (25; 604)*; p = 0,06

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

[#] w publikacji SPRINT-1 podano błędny odsetek chorych < 1%, podczas gdy przetoczenie w grupie ldbPR48 wykonano u 1/59 (2%) chorego;

NS nieistotne statystycznie.

W analizowanych grupach z badania SPRINT-1 tylko 1 chory z niedokrwistością (z grupy PR4/BPR24) wymagał zastosowania zabiegu przetoczenia krwi. Natomiast obliczenia wykonane na podstawie danych z badania SPRINT-2 wskazują na około 4,5- do 5,5-krtonie większe prawdopodobieństwo wystąpienia konieczności przetoczenia krwi u chorych otrzymujących boceprewir w skojarzeniu ze standardową terapią w porównaniu z grupą kontrolną, RR = 5,43 (95% CI: 1,36; 21,73) i RR = 4,46 (95% CI: 1,10; 18,24) odpowiednio dla porównań PR4/BPR24, PR4/BPR44 vs PR4/PboPR44. Leczenie 42 (95% CI: 21; 162) lub 53 (95% CI: 25; 604) chorych z przewlekłym zakażeniem HCV przez 4 tygodnie standardową terapią a przez następane odpowiednio 24 lub 44 tygodnie również boceprewirem zamiast standardowej terapii, spowoduje konieczność przeprowadzenia jednego zabiegu przetoczenia krwi w celu kontroli niedokrwistości więcej.

1.12.5.8.5.2. Neutropenia

W obu badaniach podano dane na temat liczby i odsetka chorych, u których wystąpiła neutropenia. Odnajdzone dane zestawiono w tabeli poniżej, pogrubionym drukiem wyróżniając istotne wyniki.

Tabela 310. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła neutropenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-1	PR4/BPR24	103	17	17%	PR48	104	12	12%	1,43 (0,73; 2,82); NS*
	PR4/BPR44	103	31	30%					
SPRINT-2 [§]	PR4/BPR24 [^]	368	92	25%	PR4/PboPR44	363	77	21%	1,18 (0,90; 1,54)*; p = 0,25
	PR4/BPR44	366	93	25%					1,20 (0,92; 1,56)*; p = 0,19

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W pierwszej części badania *SPRINT-1* neutropenia występowała częściej w grupach z boceprewirem, niż w grupie kontrolnej. Ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego okazało się istotne statystycznie jedynie w przypadku porównania grupy PR4/BPR44 z kontrolą.

Z kolei autorzy badania *SPRINT-2* nie wykazali istotnych różnic pod względem częstości występowania neutropenii w grupach z boceprewirem w porównaniu do grupy kontrolnej ($p = 0,25$ i $p = 0,19$). W badaniu podano również informację, że obserwowane przypadki neutropenii miały różne nasilenie, 85% i 86% przypadków odnotowanych odpowiednio w grupie PR4/BPR24 i PR4/BPR44 miało stopień od 1. do 4., podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 77%. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 311. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła neutropenia stopnia 1-4; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-2	PR4/BPR24 [^]	92	78*	85%	PR4/PboPR44	77	60*	77%	1,09 (0,94; 1,28); NS*
	PR4/BPR44	93	80*	86%					1,10 (0,96; 1,29); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Poniższa tabela zawiera liczbę i odsetek chorych, u których odnotowano neutropenię w zależności od stopnia zaawansowania zmniejszenia całkowitej liczby neutrofilów.

Tabela 312. Liczba i odsetek chorych z określonym zmniejszeniem całkowitej liczby neutrofilów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
Stopień 3. (od $\geq 500/\mu\text{l}$ do $< 750/\mu\text{l}$)									
SPRINT-1	PR4/BPR24	103	13	13%	PR48	104	15	15%	0,88 (0,44; 1,72); NS*
	PR4/BPR44	103	22	21%					
SPRINT-2	PR4/BPR24 [^]	368	87	24%	PR4/PboPR44	363	50	14%	1,72 (1,25; 2,36)*; p < 0,001; NNH = 11 (7; 24)*
	PR4/BPR44	366	90	25%					
Stopień 4. ($< 500/\mu\text{l}$)									
SPRINT-1	PR4/BPR24	103	8	8%	PR48	104	3	3%	2,69 (0,80; 9,18); NS*
	PR4/BPR44	103	15	15%					
SPRINT-2	PR4/BPR24 [^]	368	21	6%	PR4/PboPR44	363	16	4%	1,29 (0,69; 2,42)*; p = 0,50
	PR4/BPR44	366	29	8%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Redukcja liczby neutrofilów do zakresu od $500/\mu\text{l}$ do $< 750/\mu\text{l}$ w obydwu badaniach występowała częściej u pacjentów leczonych terapią skojarzoną (boceprewir ze standardową terapią), niż u chorych otrzymujących wyłącznie peg-IFN i rybawirynę (z wyjątkiem grupy PR4/BPR24 w badaniu SPRINT-1). Żadne z porównań grup (włączonych do niniejszego raportu) przeprowadzonych w próbie SPRINT-1 nie uzyskało istotności statystycznej. Natomiast w badaniu SPRINT-2 znamienne wyniki ($p < 0,001$) uzyskano dla obu przeprowadzonych porównań. Oszacowane ryzyko względne wyniosło 1,72 (95% CI: 1,25; 2,36) i 1,79 (95% CI: 1,31; 2,44), odpowiednio dla porównania PR4/BPR32 i PR4/BPR44 z grupą kontrolną PR4/PboPR44. Lecząc 10 lub 11 chorych boceprewirem, peg-IFN i rybawiryną, odpowiednio wg powyższych schematów, należy spodziewać się wystąpienia jednego więcej przypadku zmniejszenia liczby neutrofilów 3. stopnia nasilenia, niż gdyby podawać im standardową terapię, NNH = 11 (95% CI: 7; 24) i NNH = 10 (95% CI: 7; 20).

W przypadku obniżenia liczby neutrofilów poniżej $500/\mu\text{l}$, ryzyko również było większe w grupach z terapią skojarzoną, przy czym dla oceny tego działania niepożądanego w badaniu SPRINT-1 tylko w grupie PR4/BPR44 wykazano istotną statystycznie różnicę, natomiast w próbie SPRINT-2 żaden

z wyników nie był statystycznie znamieny (choć wynik porównania grupy PR4/BPR44 z kontrolą był na granicy).

1.12.5.8.5.3. Trombocytopenia

U chorych włączonych do badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2* odnotowano trombocytopenię 3. lub 4. stopnia, w zależności od liczby płytek krwi zawierającej się w zakresie (odpowiednio) od $\geq 25 \times 10^3$ do $< 50 \times 10^3 / \mu\text{l}$ lub $< 25 \times 10^3 / \mu\text{l}$. Ponadto w próbie *SPRINT-1* opisano sposób kontroli zmian wartości powyższego parametru hematologicznego. Jeżeli liczba płytek krwi zmniejszała się $< 50 \times 10^3 / \mu\text{l}$ podejmowano decyzję o redukcji dawki peg-IFN α -2b, natomiast w sytuacji większej redukcji ($< 25 \times 10^3 / \mu\text{l}$) lek całkowicie wycofywano z terapii. Poniższa tabela zawiera dane na temat chorych, u których odnotowano trombocytopenię 3. lub 4. stopnia nasilenia.

Tabela 313. Liczba i odsetek chorych z określonym zmniejszeniem liczby płytek krwi; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
Stopień 3. (od $\geq 25 \times 10^3$ do $< 50 \times 10^3 / \mu\text{l}$)									
<i>SPRINT-1</i>	PR4/BPR24	103	2	2%	PR48	104	0	0%	5,05 (0,46; 55,94); NS*
	PR4/BPR44	103	3	3%					
<i>SPRINT-2</i>	PR4/BPR24 [^]	368	11	3%	PR4/PboPR44	363	5	1%	2,17 (0,80; 5,93)*; p = 0,21
	PR4/BPR44	366	13	4%					
Stopień 4. ($< 25 \times 10^3 / \mu\text{l}$)									
<i>SPRINT-1</i>	PR4/BPR24	103	0	0%	PR48	104	0	0%	1,01 (0,06; 17,40); NS*
	PR4/BPR44	103	1	1%					
<i>SPRINT-2</i>	PR4/BPR24 [^]	368	1	< 1%	PR4/PboPR44	363	0	0%	2,96 (0,24; 35,95)*; p = 0,99
	PR4/BPR44	366	1	< 1%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotnie statystycznie.

Redukcję liczby płytek krwi 3. i 4. stopnia w obydwu badaniach stwierdzano bardzo rzadko. Odsetek chorych z tym działaniem niepożądanym we wszystkich analizowanych grupach wynosił od 0% do 4%. Żadne z przeprowadzonych porównań nie wykazało istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia tego działania niepożądanego. Dodatkowo w publikacji badania *SPRINT-2* podano informację, że

u 28%, 33% i 13% chorych odpowiednio z grup PR4/BPR24, PR4/BPR44 i kontroli wystąpiła trombocytopenia 1. do 4. stopnia.

1.12.5.8.6. Zaburzenia psychiatryczne

1.12.5.8.6.1. Bezsennaść

Przypadki bezsenności u chorych odnotowano zarówno w próbie klinicznej *SPRINT-1*, jak również *SPRINT-2*. Dostępne dane dotyczące tego działania niepożądanego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 314. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła bezsenność; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/BPR24	103	29	28%	PR48	104	40	38%	0,73 (0,49; 1,08); NS*
	PR4/BPR44	103	41	40%					
<i>SPRINT-2</i>	PR4/BPR24 [^]	368	117	32%	PR4/PboPR44	363	118	33%	0,98 (0,79; 1,21)*; p = 0,87
	PR4/BPR44	366	122	33%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *SPRINT-1* częstość występowania bezsenności była różna w zależności od długości trwania terapii boceprewirem – odsetek chorych z tym działaniem niepożądanym w grupie PR4/BPR24 wyniósł 28%, podczas gdy w grupie PR4/BPR44 wyniósł 40%. W grupie kontrolnej bezsenność stwierdzano u 38% chorych. Natomiast w badaniu *SPRINT-2* występowała ona u co trzeciego chorego zarówno w obu grupach z boceprewirem, jak również w grupie kontrolnej. Otrzymane ryzyko względne wystąpienia bezsenności w poszczególnych grupach a kontrolą w badaniach *SPRINT-1* i *SPRINT-2*, okazało się nieistotne statystycznie.

1.12.5.8.6.2. Depresja

Dane liczbowe dotyczące częstości epizodów depresji, które obserwowano jedynie w badaniu *SPRINT-2* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 315. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła depresja; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
SPRINT-2 [§]	PR4/BPR24 [^]	368	83	23%	PR4/PboPR44	363	79	22%	1,04 (0,79; 1,36)*; p = 0,86
	PR4/BPR44	366	69	19%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia.

Obie grupy z boceprewirem nie różniły się pod względem odsetka chorych, u których wystąpiły stany depresyjne, w porównaniu z grupą kontrolną. Oszacowane ryzyko względne dla obu analizowanych grup vs grupa kontrolna nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej, p = 0,86 i p = 0,36, odpowiednio dla porównania grup PR4/BPR24 i PR4/BPR44 z kontrolą.

1.12.5.8.7. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

1.12.5.8.7.1. Kaszel

Informacje na temat powyższego działania niepożądanego przedstawiono w publikacji opisującej badanie SPRINT-2. Dostępne dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 316. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił kaszel; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
SPRINT-2 [§]	PR4/BPR24 [^]	368	56	15%	PR4/PboPR44	363	76	21%	0,73 (0,53; 0,99)*; p = 0,05; NNT = 18 (9; 719)*
	PR4/BPR44	366	74	20%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia.

Kaszel występował u 15% i 20% chorych z grup PR4/BPR24 i PR4/BPR44, a w grupie kontrolnej odnotowano go u 21% pacjentów. Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było mniejsze u chorych z grup z boceprewirem, wyniosło odpowiednio 0,73 (95% CI: 0,53; 0,99) i 0,97 (95% CI: 0,73; 1,28). Wynik porównania grupy PR4/BPR44 był nieistotny statystycznie (p = 0,85), natomiast w przypadku porównania PR4/BPR24 z kontrolą wynik był na granicy istotności statystycznej (p = 0,05). Lecząc 18 chorych wg schematu w grupie PR4/BPR24, zamiast leczenia prowadzonego w grupie kontrolnej, unikniemy wystąpienia jednego dodatkowego przypadku kaszlu, NNT = 18 (95% CI: 9; 718).

1.12.5.8.7.2. Duszności

Informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, u których w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od jego zakończenia wystąpiły duszności odnaleziono jedynie w badaniu *SPRINT-2*. Dane dotyczące powyższego działania niepożądanego przedstawiono w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką zaznaczono znamienne wyniki.

Tabela 317. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły duszności; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-2</i> [§]	PR4/BPR24 [^]	368	68	18%	PR4/PboPR44	363	59	16%	1,14 (0,83; 1,56)*; p = 0,44
	PR4/BPR44	366	84	23%					1,41 (1,05; 1,91)*; p = 0,03; NNH = 15 (9; 107)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u ≥ 15% chorych w przynajmniej jednej grupie;

^ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia.

Prawdopodobieństwo wystąpienia duszności okazało się znamienne statystycznie ($p = 0,03$) jedynie dla porównania PR4/BPR44 vs PR4/PboPR44 i było o około 40% większe u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną w porównaniu z chorymi, którzy otrzymywali wyłącznie peg-IFN α -2b i rybawirynę, RR = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,91). Stosując u 15 chorych trójlewkową terapię, zamiast leczenia standardowego, należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku duszności, NNH = 15 (95% CI: 9; 107). Porównanie grupy PR4/BPR24 nie wykazało znamienych różnic pomiędzy grupami, $p = 0,44$.

1.12.5.8.8. Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej

1.12.5.8.8.1. Ból stawów

W tabeli poniżej przedstawiono dane z badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2* w postaci liczby i odsetka pacjentów, którzy raportowali ból stawów.

Tabela 318. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/BPR24	103	22	21%	PR48	104	21	20%	1,06 (0,62; 1,79); NS*
	PR4/BPR44	103	19	18%					0,91 (0,53; 1,58); NS*
<i>SPRINT-2</i> [§]	PR4/BPR24 [^]	368	69	19%	PR4/PboPR44	363	66	18%	1,03 (0,76; 1,40)*;

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
									p = 0,85
	PR4/BPR44	366	72	20%					1,08 (0,80; 1,46)*; p = 0,64

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

^ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko względne wystąpienia bólu stawów w grupach z różnymi schematami terapii boceprewirem, peg-IFN i rybawiryną w porównaniu do grup kontrolnych w obydwu badaniach nie było istotne statystycznie.

1.12.5.8.8.2. Ból mięśni

Jedynie autorzy badania *SPRINT-2* opisali przypadki chorych, u których wystąpił ból mięśni. Uzyskane dane, dotyczące liczby i odsetka chorych z tym działaniem niepożądanym, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 319. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból mięśni; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-2</i> [§]	PR4/BPR24 [^]	368	78	21%					0,82 (0,63; 1,06)*; p = 0,14
	PR4/BPR44	366	92	25%	PR4/PboPR44	363	94	26%	0,97 (0,76; 1,24)*; p = 0,87

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

^ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia.

W trakcie stosowanego leczenia ból mięśni odnotowano u co piątego chorego w grupie PR4/BPR24 oraz u co czwartego chorego w grupach PR4/BPR44 i PR4/PboPR44. Ryzyko względne wystąpienia bólu mięśni u chorych w grupach z boceprewirem vs kontrola wynosiło odpowiednio RR = 0,82 (95% CI: 0,63; 1,06) i RR = 0,97 (95% CI: 0,76; 1,24), ale żaden z uzyskanych wyników nie był istotny statystycznie (odpowiednio p = 0,14 i p = 0,87).

1.12.5.8.9. Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe

1.12.5.8.9.1. Zaburzenia smaku

Według autorów badania *SPRINT-1* oraz próby *SPRINT-2* zaburzenia smaku należały do jednych z częściej występujących działań niepożądanych. Dane przedstawione na ten temat zestawiono w poniższej tabeli, pogrubionym drukiem zaznaczając istotne wyniki.

Tabela 320. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia smaku; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/BPR24	103	27	26%	PR48	104	9	9%	3,03 (1,54; 6,09); NNH = 6 (4; 14)*
	PR4/BPR44	103	28	27%					3,14 (1,60; 6,29); NNH = 6 (4; 12)*
<i>SPRINT-2</i>	PR4/BPR24 [^]	368	137	37%	PR4/PboPR44	363	64	18%	2,11 (1,64; 2,74)*; p < 0,001; NNH = 6 (4; 8)*
	PR4/BPR44	366	156	43%					2,42 (1,89; 3,12)*; p < 0,001; NNH = 5 (4; 6)*

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia.

Uzyskane na podstawie danych zawartych w badaniu *SPRINT-1* wyniki obliczeń sugerują, że podawanie boceprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną, niezależnie od przyjętego schematu leczenia, wiąże się z około 3-krotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia zaburzeń smaku w porównaniu do standardowej terapii i wyniki te są istotne statystycznie. Wyniki te potwierdzają rezultaty badania *SPRINT-2*, w którym również u chorych leczonych boceprewirem i standardową terapią ryzyko wystąpienia zaburzeń smaku było istotnie ($p < 0,001$) większe niż u chorych otrzymujących wyłącznie standardową terapię. Leczenie 5 do 6 chorych według schematów stosowanych w grupach z boceprewirem, zamiast standardową terapią, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku zaburzeń smaku.

1.12.5.8.9.2. Zmniejszenie łaknienia

Informacje na temat powyższego działania niepożądanego przedstawiono w obydwu analizowanych badaniach (*SPRINT-1* i *SPRINT-2*). W tabeli poniżej zaprezentowano dane liczbowe dotyczące chorych ze zmniejszonym łaknieniem.

Tabela 321. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmniejszenie łaknienia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-1	PR4/BPR24	103	14	14%	PR48	104	12	12%	1,18 (0,58; 2,39); NS*
	PR4/BPR44	103	12	12%					
SPRINT-2 [§]	PR4/BPR24 [^]	368	97	26%	PR4/PboPR44	363	90	25%	1,06(0,83; 1,36)*; p = 0,67
	PR4/BPR44	366	89	24%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W żadnym z wykonanych porównań między grupami z boceprewirem i standardową terapią a kontrolą, w obu próbach klinicznych, nie uzyskano istotnego statystycznie wyniku ryzyka wystąpienia zmniejszenia łaknienia.

1.13. Boceprewir + PR vs PR (genotyp 1 HCV, populacja po niepowodzeniu leczenia)

1.13.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego do porównawczej analizy efektywności klinicznej boceprewiru w populacji chorych przewlekle zakażonych HCV-1, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, włączono 2 wieloośrodkowe próby kliniczne *RESPOND-2* (opisaną w publikacji *Bacon 2011*) oraz *Flamm 2013*, finansowane przez Schering-Plough/Merck. Charakterystykę metodyki włączonych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 322. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności klinicznej boceprewiru w porównaniu do placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a lub α -2b i rybawiryną); populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania *RESPOND-2* i *Flamm 2013*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>RESPOND-2</i>	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/5 (R2; B2; W1)	38/48 tyg. leczenia + \geq 24 tyg. obserwacji (do 72. tyg.)	tak	80 vs 162 vs 161 ¹	Analiza skuteczności/ bezpieczeństwa: ITT, mITT [^]	80 (Ameryka Północna i Europa)	Schering-Plough/Merck
<i>Flamm 2013</i>	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/5 (R2; B2; W1)	48 tyg. leczenia + \geq 24 tyg. obserwacji (do 72. tyg.)	tak	67 vs 134 ²	Analiza skuteczności/ bezpieczeństwa: ITT, mITT [^]	53 (Ameryka Północna i Europa)	Schering-Plough/Merck

¹ PR4/PboPR44 vs PR4/BPR32/44 vs PR4/BPR44;

² PR4/PboPR44 vs PR4/BPR44;

[^] analiza dodatkowa na podstawie wyników populacji chorych, którzy ukończyli fazę wprowadzającą (*lead in*) i otrzymali \geq 1 dawkę leku.

Badanie *RESPOND-2* było próbą kliniczną z randomizacją, w wyniku której chorzy przypisywani byli do jednej z dwóch grup z boceprewirem: PR4/BPR32/44, PR4/BPR44 lub do grupy kontrolnej PR4/PboPR44, w stosunku 2:2:1. W badaniu *Flamm 2013* chorych włączano losowo do grupy PR4/BPR44 lub do grupy kontrolnej PR4/PboPR44 w stosunku 2:1. Randomizację w obu próbach przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS, z ang. *Interactive Voice-Response System*), ze stratyfikacją ze względu na rodzaj odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie (odpowiedź częściowa lub nawrót wirerii) oraz podtyp wirusa HCV-1 (1a lub 1b). W przypadku braku możliwości określenia podtypu wirusa, chorych losowo przypisywano do jednej z wyżej wymienionych grup.

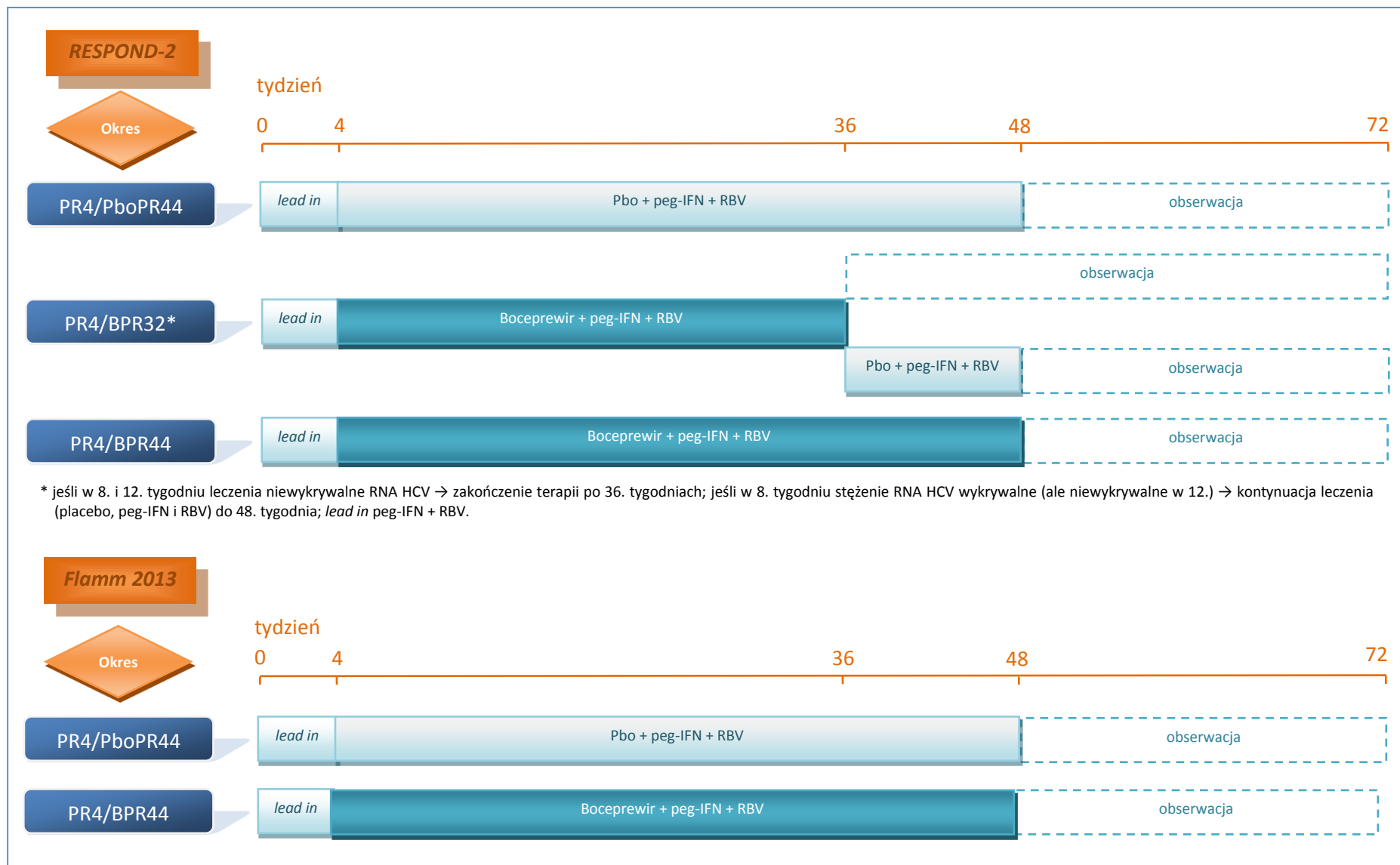
W czasie obu badań utrzymywano podwójne zaślepienie – chorym z grupy kontrolnej podawano dopasowane do boceprewiru placebo, natomiast pozostałe leki (peg-IFN α i rybawirynę) stosowano bez zaślepienia. Obydwa badania oceniono na 5 punktów w skali Jadad (maksymalna punktacja). Szczegóły oceny jakości analizowanych badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 323. Wynik oceny jakości badań RESPOND-2 i Flamm 2013 według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
RESPOND-2	tak	randomizacja: w stosunku 1:2:2 (grupa PR4/PboPR44, PR4/BPR32/44, PR4/BPR44) za pomocą interaktywnego systemu głosowego, stratyfikacja ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (brak odpowiedzi vs nawrót), podtyp HCV (1a vs 1b)	podwójne	placebo dopasowane do boceprewiru	tak
Flamm 2013	tak	randomizacja: w stosunku 1:2 (grupa PR4/PboPR44, PR4/BPR44) za pomocą interaktywnego systemu głosowego, stratyfikacja ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (brak odpowiedzi vs nawrót), podtyp HCV (1a vs 1b)	podwójne	placebo dopasowane do boceprewiru	tak

Leczenie we wszystkich grupach obu badań rozpoczynała 4-tygodniowa faza wstępna (ang. *lead-in period*), podczas której chorym podawano wyłącznie peg-IFN w skojarzeniu z rybawiryną (PR4). Po tym czasie włączano boceprewir (bądź placebo – w grupie kontrolnej). Terapię trójlekową stosowano przez kolejne 44 tygodnie w grupach PR4/BPR44 oraz PR4/PboPR44 obu badań. W próbie RESPOND-2 w grupie PR4/BPR32/44 długość terapii zależna była od odpowiedzi wirusologicznej w 8. i 12. tygodniu leczenia (4 i 8 tygodni po włączeniu boceprewiru) – jeśli w tych punktach czasowych stężenie RNA HCV było niewykrywalne, terapię kończono w 36. tygodniu (po 32 tygodniach otrzymywania boceprewiru), natomiast gdy w 8. tygodniu stężenie RNA HCV było wykrywalne (ale w 12. niewykrywalne), wówczas od 36. tygodnia aż do 48. chorym podawano placebo, peg-IFN i rybawirynę (boceprewir wycofywano po 32 tygodniach podawania). Szczegółowe schematy podawania leków w poszczególnych grupach w badaniach RESPOND-2 oraz Flamm 2013 przedstawia Wykres 41.

Wykres 41. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w badaniach RESPOND-2 i Flamm 2013.



Dodatkowo w obu próbach określono kryterium przerywania leczenia (ang. *stopping rule*), które stosowano w przypadku odnotowania w 12. tygodniu badania obecności RNA wirusa HCV. Ponadto w badaniu *RESPONSE-2* całkowicie przerywano leczenie również w momencie wystąpienia przełomu wirusologicznego lub niecałkowitej odpowiedzi i efektu odbicia (ang. *rebound*). Wszyscy chorzy, którzy zakończyli leczenie z powyższych powodów byli włączani do 24-tygodniowego okresu obserwacji. W próbie *Flamm 2013* u chorych z przełomem wirusologicznym lub niecałkowitą odpowiedzią i efektem odbicia przerywano jedynie podawanie boceprewiru, natomiast stosowanie interferonu oraz rybawiryny kontynuowano do 48. tygodnia.

Analizę głównego punktu końcowego (uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej, SVR) przeprowadzono na podstawie porównania poszczególnych schematów stosowania boceprewiru w skojarzeniu z leczeniem standardowym (PR4/BPR32/44 i PR4/BPR44 w obu próbach), ze standardową terapią podawaną razem z placebo (grupy kontrolne: PR4/PboPR44) w populacji chorych, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę któregośkolwiek leku. Analiza dodatkowa obejmowała takie same porównania, ale była przeprowadzona na podstawie danych pochodzących od pacjentów, którzy ukończyli 4-tygodniową fazę wstępną i otrzymali przynajmniej jedną dawkę boceprewiru lub placebo (*RESPOND-2, Flamm 2013*).

W obu analizowanych publikacjach zamieszczono dokładne informacje na temat przepływu chorych. W badaniu *RESPOND-2* podczas skryningu wyłoniono populację 640 chorych (Tabela 324), spośród których 152 nie spełniało kryteriów włączenia, 83 chorych zrezygnowało z powodów niemedycznych a jeden chory wycofał się z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych występujących przed rozpoczęciem randomizacji. W rezultacie w procesie randomizacji do poszczególnych grup uczestniczyło 404 pacjentów, spośród których jeden nie rozpoczął przypisanego leczenia a pozostali otrzymali przynajmniej jedną dawkę któregośkolwiek ze stosowanych leków i zostali włączeni do populacji ITT (N = 403). Wstępnej fazy terapii (*lead-in period*) nie ukończyło 9 (2%) chorych (5 z powodu działań niepożądanych a pozostałych 4 z innych przyczyn). Natomiast pozostali (394 [98%]), którzy go ukończyli i rozpoczęli etap terapii trójlekowej, tzn. otrzymali przynajmniej jedną dawkę boceprewiru lub placebo stanowili zmodyfikowaną populację ITT (mITT). Na tym etapie leczenie dodatkowo przedwcześnie zakończyło 162 (40%) pacjentów, głównie z powodu kryterium zatrzymania leczenia (z ang. *stopping rule*), które stwierdzono łącznie u 114 (28%) chorych. Drugą co do częstości przyczyną przedwczesnego zakończenia trójlekowej terapii były działania niepożądane, obecne u 30 (7%) chorych, natomiast kolejnych 18 (4%) zrezygnowało z terapii z innych powodów. Ostatecznie zaplanowany okres leczenia we wszystkich grupach ukończyło 232 (58%) chorych włączonych do populacji ITT. W próbie *RESPOND-2* do okresu obserwacji zakwalifikowano łącznie 386 (96%) pacjentów, niezależ-

nie od tego czy ukończyli oni przypisane leczenie lub przerwali je z jakiegokolwiek przyczyny na którymkolwiek etapie badania. Spośród chorych rozpoczynających okres obserwacji, 14 (4%) przedwcześnie go zakończyło, a pozostałych 372 (94%) obserwowano przez zaplanowane 24 tygodnie.

Spośród populacji 292 pacjentów wyłonionych w wyniku skryningu do próby *Flamm 2013* (Tabela 325), randomizacji poddano 202 chorych. Spośród 90 chorych wykluczonych podczas skryningu było 78, którzy nie spełnili kryteriów selekcji, 7 wycofało zgodę na udział w badaniu, 2 z przyczyn administracyjnych, 2 zrezygnowało z powodów niezwiązanych z przypisanym leczeniem i u jednego stwierdzono niezgodność z protokołem badania (ang. *non-compliance*). W publikacji *Flamm 2013* podano również, że spośród 202 chorych poddanych randomizacji, 1 pacjent nie otrzymał żadnej dawki leków – populację ITT stanowiło 201 pacjentów, z czego 99 (49%) ukończyło w całości leczenie. Szczegółowy opis przeptywu chorych w poszczególnych badaniach zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 324. Opis utraty chorych w badaniu RESPOND-2.

Przeptyw chorych w badaniu RESPOND-2	PR4/PboPR44	PR4/BPR32/ 44	PR4/BPR44
Skryning: 640 → Randomizacja: 404 → 403 chorych poddanych leczeniu (≥ 1 dawka leku)			
Chorzy włączeni do poszczególnych grup	80	162	162
Chorzy poddani randomizacji, ale nieleczeni	0 (0%)	0 (0%)	1 (< 1%*)
Wykluczenie podczas fazy wstępnej (faza <i>lead-in</i>)	2 (3%*)	6 (4%*)	1 (< 1%*)
• z powodu działań niepożądanych	1 (1%*)	3 (2%*)	1 (< 1%*)
• inne przyczyny	1 (1%*)	3 (2%*)	0 (0%)
Przedwczesne zakończenie leczenia	55 (69%*)	52 (32%*)	55 (34%*)
• z powodu działań niepożądanych	1 (1%*)	10 (6%*)	19 (12%*)
• niepowodzenie leczenia	49 (61%*)	36 (22%*)	29 (18%*)
• inne przyczyny	5 (6%*)	6 (4%*)	7 (4%*)
Ukończenie leczenia	23 (29%*)	104 (64%*)	105 (65%*)
Włączenie do okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	77 (96%*)	151 (93%*)	158 (98%*)
Przedwczesne zakończenie okresu obserwacji	2 (3%*)	5 (3%*)	7 (4%*)
Ukończenie pełnego okresu obserwacji	75 (97%*)	146 (97%*)	151 (96%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 325. Opis utraty chorych w badaniu Flamm 2013.

Przeptyw chorych w badaniu Flamm 2013	PR4/PboPR44	PR4/BPR44
---------------------------------------	-------------	-----------

Skryning: 292 → Randomizacja: 202 → 201 chorych poddanych leczeniu (≥ 1 dawka leku)

Przebieg chorych w badaniu <i>Flamm 2013</i>	PR4/PboPR44	PR4/BPR44
Chorzy włączeni do poszczególnych grup	67	134
Przedwczesne zakończenie leczenia	47 (70,1%*)	55 (41,0%*)
<ul style="list-style-type: none"> • z powodu działań niepożądanych • niepowodzenie leczenia • utrata z obserwacji • z powodu niezwiązanego z leczeniem • wycofanie zgody 	3 (4,5%*) 43 (64,2%*) 0 (0%) 0 (0%) 1 (1,5%*)	23 (17,2%*) 21 (15,7%*) 2 (1,5%*) 7 (5,2%*) 2 (1,5%*)
Ukończenie leczenia	20 (29,9%*)	79 (59,0%*)
Włączenie do okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	64 (95,5%*)	125 (93,3%*)
Przedwczesne zakończenie okresu obserwacji	38 (56,7%*)	11 (8,2%*)
Ukończenie pełnego okresu obserwacji	26 (38,8%*)	114 (85,1%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1.13.2. Charakterystyka ocenianej populacji

1.13.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniach *RESPOND-2* i *Flamm 2013* włączano pacjentów obojga płci, przewlekle zakażonych HCV-1 po niepowodzeniu leczenia, którzy wykazywali udokumentowaną odpowiedź (określoną jako nawrót wirerii lub odpowiedź częściowa) na wcześniejsze leczenie interferonem podawanym przez ≥ 12 tygodni. Dodatkowo wymagano również, aby całkowita liczba neutrofilów wynosiła $\geq 1200/\text{mm}^3$ w przypadku chorych rasy czarnej lub $\geq 1500/\text{mm}^3$ dla rasy innej niż czarna, liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$, a stężenie hemoglobiny nie mogło być niższe niż 12 g/dl u kobiet lub 13 g/dl u mężczyzn.

Stwierdzenie zakażenia wirusem HBV lub wirusem HIV, niewyrównanej choroby wątroby lub jakiegokolwiek innej, klinicznie istotnej choroby wątroby było czynnikiem wykluczającym z udziału w badaniu. Ponadto nie włączano także pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą, z ciężkimi zaburzeniami psychiatrycznymi oraz nadużywających leków.

Tabela 326. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania boceprewir vs placebo; populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania *RESPOND-2* i *Flamm 2013*.

Kryterium selekcji	<i>RESPOND-2</i>	<i>Flamm 2013</i>
Jednostka chorobowa	Włączenie: • zakażenie wirusem HCV-1	Włączenie: • zakażenie wirusem HCV-1

Kryterium selekcji	RESPOND-2	Flamm 2013
	<p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zakażenie HBV lub HIV • źle kontrolowana cukrzyca • ciężkie zaburzenia psychiatryczne 	<p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zakażenie HBV lub HIV • niewyrównana choroba wątroby lub jakakolwiek inna, klinicznie istotna choroba wątroby • źle kontrolowana cukrzyca • ciężkie zaburzenia psychiatryczne
Wcześniejsze leczenie	<p>Włączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niepowodzenie wcześniejszej terapii interferonem – odpowiedź częściowa[^] lub nawrót choroby (czas leczenia \geq 12 tyg.) <p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano 	<p>Włączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niepowodzenie wcześniejszej terapii interferonem – brak odpowiedzi lub nawrót choroby (czas leczenia \geq 12 tyg.) <ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiedź częściowa[^] – zmniejszenie HCV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml do 12. tyg., HCV RNA wykrywalne na końcu terapii ▪ nawrót wirerii – niewykrywalne HCV RNA na końcu terapii, bez uzyskania SVR <p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano
Pozostałe kryteria	<p>Włączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$ (rasa inna niż czarna) lub $\geq 1200/\text{mm}^3$ (rasa czarna) oraz liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$ • stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dl (kobiety) lub ≥ 13 g/dl (mężczyźni) <p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecne uzależnienie od leków 	<p>Włączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba neutrofilii $\geq 1500/\text{mm}^3$ (rasa inna niż czarna) lub $\geq 1200/\text{mm}^3$ (rasa czarna) oraz liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$ • stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dl (kobiety) lub ≥ 13 g/dl (mężczyźni) <p>Wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecne uzależnienie od substancji psychoaktywnych

[^] autorzy badania nazywają ten rodzaj odpowiedzi jako „brak odpowiedzi” z ang. „nonresponse”, jednak definicja (zmniejszenie HCV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml do 12. tyg., HCV RNA wykrywalne na końcu terapii) odpowiada definicji „częściowej odpowiedzi” podanej w badaniach dotyczących symeprewiru.

1.13.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Wyjściowe charakterystyki chorych włączonych do badań *RESPOND-2* i *Flamm 2013* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 327. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania boceprewiru vs placebo; populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.

Badanie	Grupa	Liczba chorych (ITT)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku [lata]	Średnia BMI (SD) [kg/m ²]	Liczba chorych ze stężeniem RNA HCV > 8 × 10 ⁵ IU/ml, n (%) ^{^^}	Liczba chorych z marskością wątroby, n (%)	Podtyp HCV genotyp 1, n (%) [^]	Wcześniejsza odpowiedź wirusologiczna, n (%)	Stadium włóknienia wątroby, n (%) [§]
RESPOND-2	PR4/BPR32/44	162	98 (60%)	52,9	28,8 (4,6)	147 (91%)	17 (10%)	1a: 94 (58%) 1b: 66 (41%) bd.: 2 (1%)	OC: 57 (35%) N: 105 (65%)	0-2: 117 (72%) 3, 4: 32 (20%)
	PR4/BPR44	161	112 (70%)	52,3	28,2 (4,6)	141 (88%)	22 (14%)	1a: 96 (60%) 1b: 61 (38%) bd.: 4 (2%)	OC: 58 (36%) N: 103 (64%)	0-2: 119 (74%) 3, 4: 31 (19%)
	PR4/PboPR44 (kontrola)	80	58 (72%)	52,9	28,2 (4,3)	65 (81%)	10 (12%)	1a: 46 (58%) 1b: 34 (42%) bd.: 0 (0%)	OC: 29 (36%) N: 51 (64%)	0-2: 61 (76%) 3, 4: 15 (19%)
	Łącznie	403	268 (67%)*	bd.	bd.	353 (88%)*	49 (12%)*	1a: 236 (59%)* 1b: 161 (40%)* bd.: 6 (1%)*	OC: 144 (36%)* N: 259 (64%)*	0-2: 297 (74%)* 3, 4: 78 (19%)*
Flamm 2013	PR4/BPR44	134	97 (72%)	52,0	28,2 (4,5)	101 (75%)	bd.	1a: 75 (56%) 1b: 55 (41%) bd.: 4 (3%)	OC: 36 (27%) N: 98 (73%)	0-2: 93 (69%) 3, 4: 32 (24%*)
	PR4/PboPR44 (kontrola)	67	43 (64%)	53,5	28,6 (4,6)	54 (81%)	bd.	1a: 38 (57%) 1b: 27 (40%) bd.: 2 (3%)	OC: 20 (30%) N: 47 (70%)	0-2: 47 (70%) 3, 4: 15 (22%*)
	Łącznie	201	140 (69,7%)*	bd.	bd.	140 (71%)*	bd.	1a: 113 (56%)* 1b: 82 (41%)* bd.: 6 (3%)*	OC: 56 (28%)* N: 145 (72%)*	0-2: 140 (70%)* 3, 4: 47 (23%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ stadium włóknienia oceniano za pomocą skali METAVIR, ocena od 0 do 4 punktów, gdzie 0 punktów oznacza brak włóknienia; 1 – włóknienie wrotne bez przeszłowego; 2 – włóknienie wrotne oraz nieliczne przeszłowe; 3 – liczne włóknienie przeszłowe bez marskości; 4 punkty – marskość wątroby, dla 28 chorych były brakujące dane;

^ podtyp wirusa HCV genotyp 1 oznaczano za pomocą sekwencjonowania regionu NS5B (z ang. *nonstructural 5B region*);

^^ stężenie RNA HCV określano za pomocą testu TaqMan 2.0 (Roche Diagnostics) o dolnej granicy zakresu pomiaru ilościowego wynoszącej 25 IU/ml i progu wykrywalności wynoszącym 9,3 IU/ml;

N nawrót wiremii – niewykrywalne stężenie RNA HCV w momencie zakończenia leczenia, ale brak uzyskania trwałej odpowiedzi wirusowej (tj. wykrywalne stężenie RNA HCV w trakcie okresu obserwacji);

OC częściowa odpowiedź – zmniejszenie stężenia RNA HCV w 12. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowej o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml (100-krotnie), ale wykrywalne stężenie w trakcie całego okresu obserwacji.

W próbie *Flamm 2013* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach populacji, natomiast w badaniu *RESPOND-2* poszczególne grupy nie różniły się znamienne pod względem większości wyjściowych charakterystyk, z wyjątkiem odsetka chorych ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml, który był znamienne większy w grupie PR4/BPR32/44 w porównaniu z grupą kontrolną (PR4/PboPR44), $p = 0,04$.

W obydwu badaniach włączono więcej mężczyzn niż kobiet (odsetek chorych płci męskiej wynosił 67% w próbie *RESPOND-2* oraz 70% w badaniu *Flamm 2013*). Opisywane badania były porównywalne również pod względem średniego wieku pacjentów (zakres w obu próbach 52-53,5 lat), jak również wskaźnika BMI, który wynosił od 28,2-28,8 (*RESPOND-2*, *Flamm 2013*).

W obu próbach najczęściej występującym podtypem wirusa HCV był podtyp 1a występujący u blisko 60% chorych, natomiast podtyp 1b stwierdzono u około 40% pacjentów. U 6 chorych z próby *RESPOND-2* i 8 z *Flamm 2013* nie udało się określić podtypu wirusa HCV-1, jednak stanowili oni niewielki odsetek włączonych populacji (odpowiednio 1% i 4%).

U chorych z próby *RESPOND-2* najczęstszym rodzajem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie był nawrót wiremii, który wystąpił u około 64% pacjentów, natomiast u pozostałych chorych (36%) odnotowano częściową odpowiedź. W badaniu *Flamm 2013* częstość nawrotu wiremii był nieznacznie wyższy i wynosił około 72%, natomiast częściowa odpowiedź wystąpiła u blisko 28%.

W badaniu *RESPOND-2* przed rozpoczęciem badania zdecydowana większość chorych (około 88%) odznaczała się wysokim stężeniem RNA HCV ($> 8 \times 10^5$ IU/ml). Jednak w przypadku tej cechy klinicznej grupy różniły się znamienne – w grupie kontrolnej wysoką wiremię stwierdzono u 81% chorych, podczas gdy w grupach z boceprewirem (PR4/BPR32/44 i PR4/BPR44) odsetki te wynosiły odpowiednio 91% i 88%. W publikacji *Flamm 2013* podano, że w grupie kontrolnej 81% chorych charakteryzowało się wysokim stężeniem RNA HCV ($> 8 \times 10^5$ IU/ml), natomiast w grupie eksperymentalnej (PR4/BPR44) odsetek ten wyniósł 75%.

Informacje odnośnie występowania marskości wątroby podano jedynie w próbie *RESPOND-2*. We wszystkich analizowanych grupach schorzenie to zostało zdiagnozowane u 49 (12%) chorych. W obu próbach przedstawiono natomiast dane dotyczące stadium włóknienia wątroby. W badaniu *RESPOND-2* stadium 0-2 stwierdzono ogółem u 297 (74%), natomiast 3. lub 4. u 78 (19%). W próbie *Flamm 2013* 140 (70%) pacjentów charakteryzowało się zwłóknieniem wątroby w stadium 0-2 oraz 47 (23%) w stadium 3. lub 4.

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

W badaniach *RESPOND-2* i *Flamm 2013* ocenianą interwencją stanowił boceprewir (w postaci tabletek doustnych), przyjmowany razem z posiłkiem co 7-9 godzin w dawce 800 mg (4 tabletki po 200 mg każda), 3 razy na dobę. Lek podawano w skojarzeniu z peg-IFN α -2b, w dawce 1,5 μ g/kg masy ciała (*RESPOND-2*) lub peg-IFN α -2a w dawce 180 μ g (*Flamm 2013*) w postaci iniekcji podskórnej raz w tygodniu, oraz rybawiryną podawaną w dawce dziennej wynoszącej od 600 mg do 1400 mg (*RESPOND-2*) lub od 1000 do 1200 mg (*Flamm 2013*) w zależności od masy ciała.

Leczenie we wszystkich grupach rozpoczynano od 4-tygodniowej fazy wstępnej (*lead-in*), podczas której stosowano wyłącznie peg-IFN α -2b i rybawirynę. Po zakończeniu tego okresu u chorych zrandomizowanych do grup eksperymentalnych (PR4/BPR32/44 i PR4/BPR44 w badaniu *RESPOND-2* oraz PR4/BPR44 w próbie *Flamm 2013*) kontynuowano podawanie powyższych leków i dodatkowo włączano boceprewir (terapia trójlekowa). W grupie PR4/BPR32/44 z badania *RESPOND-2* stosowano schemat leczenia zależny od odpowiedzi wirusologicznej (RGT, z ang. *Response-Guided Therapy*). W przypadku uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV w 8. i 12. tygodniu badania (lub odpowiednio w 4. i 8. tygodniu przyjmowania boceprewiru), chorzy otrzymywali trójlekową terapię przez 32 tygodnie a leczenie zakańczano po 36. tygodniach od momentu rozpoczęcia fazy wstępnej. Natomiast jeśli w pomiarze przeprowadzonym w 8. tygodniu stężenie RNA HCV było wykrywalne, ale niewykrywalne w 12. tygodniu, powyższy schemat leczenia wydłużano o dodatkowe 12. tygodni (do 48. tygodnia), podczas którego chorym podawano peg-IFN i rybawirynę, a boceprewir zastępowano placebo. Z kolei w grupach PR4/BPR44 obu analizowanych badań czas leczenia był z góry ustalony – po fazie wstępnej chorzy otrzymywali trójlekową terapię przez 44 tygodnie (do 48. tygodnia). Taki sam schemat leczenia zastosowano w grupach kontrolnych (PR4/PboPR44), z tą jednak różnicą, że zamiast boceprewiru podawano dopasowane placebo. Po zakończeniu leczenia rozpoczynano okres obserwacji, który trwał do 72. tygodnia badania.

Szczegółowe dane na temat schematów leczenia realizowanych w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 328. Opis interwencji w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania boceprewir vs placebo; populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badanie RESPOND-2 i Flamm 2013.

Badanie	Interwencja	Komparator	
RESPOND-2	<p>PR4/BPR32/44:</p> <p>peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [4-tyg. faza wstępna]</p> <p>↓</p> <p>boceprewir 800 mg 3 \times dziennie** + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [32 tyg.]</p> <p>↓</p> <p>dopasowane placebo + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie [12 tyg.]</p>	<p>PR4/PboPR44:</p> <p>peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [4-tyg. faza wstępna]</p> <p>↓</p> <p>placebo (dopasowane do boceprewiru) + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [44 tyg.]</p>	
	<p>PR4/BPR44:</p> <p>peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [4-tyg. faza wstępna]</p> <p>↓</p> <p>boceprewir 800 mg 3 \times dziennie** + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg mc. 1 \times w tyg. + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [44 tyg.]</p>		
	<p>PR4/BPR44:</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tyg. + rybawiryna 1000-1200 mg 1 \times dziennie* [4-tyg. faza wstępna]</p> <p>↓</p> <p>boceprewir 800 mg 3 \times dziennie + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tyg. + rybawiryna 1000-1200 mg 1 \times dziennie* [44 tyg.]</p>		<p>PR4/PboPR44:</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tyg. + rybawiryna 600-1400 mg 1 \times dziennie* [4-tyg. faza wstępna]</p> <p>↓</p> <p>placebo (dopasowane do boceprewiru) + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tyg. + rybawiryna 1000-1200 mg 1 \times dziennie* [44 tyg.]</p>
	Flamm 2013		

* dawka zależna od masy ciała chorego;

** grupa ze schematem leczenia zależnym od odpowiedzi (RGT): jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie \geq 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

↓ kolejny okres leczenia.

W badaniu *RESPOND-2* przedstawiono szczegółowy opis modyfikacji leczenia w przypadku wystąpienia niedokrwistości – gdy stężenie hemoglobiny spadało poniżej $<$ 10 g/dl lub gdy gwałtownie obniżało się do wartości 10 g/dl, chorym podawano erytropoetynę i zmniejszano dawkę rybawiryny. Gdy stężenie hemoglobiny było $<$ 8,5 g/dl, zalecano wycofanie wszystkich leków. Jeśli wycofywano podawanie peg-IFN, konieczne było również przerwanie stosowania pozostałych leków. W przypadku zakończenia stosowania rybawiryny, możliwe było kontynuowanie peg-IFN, ale następowało zakończenie terapii boceprewirem. Natomiast zaprzestanie podawania boceprewiru nie wymagało zakończenia stosowania pozostałych dwóch leków (peg-IFN i rybawiryny). Erytropoetynę odstawiano, gdy poziom stężenia hemoglobiny wynosił \geq 12 g/dl.

W próbie *Flamm 2013* podano jedynie, że leczenie niedokrwistości mogło przebiegać poprzez redukcję dawki rybawiryny, podawanie erytropoetyny lub poprzez redukowanie dawki rybawiryny skojarzone z erytropoetyną.

Dodatkowo w analizowanych badaniach podano informację, że działania niepożądane niezagrażające życiu kontrolowano za pomocą redukcji dawki poszczególnych leków – w próbie *RESPOND-2* stosowano dwustopniową redukcję dawki peg-IFN α -2b i boceprewiru oraz trzystopniową redukcję dawki rybawiryny (zgodnie z rekomendacjami dotyczącymi stosowania tych leków).

1.13.4. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej boceprewiru podawanego w skojarzeniu z pegylovanym interferonem α -2a lub α -2b (peg-IFN α) i rybawiryną u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (nawrót albo odpowiedź częściowa), wykonana została na podstawie dwóch odnalezionych badań z randomizacją – *RESPOND-2* (opisanego w publikacji *Bacon 2011*, korzystano także z suplementu dostępnego na stronie wydawnictwa) oraz *Flamm 2013*.

Badanie *RESPOND-2* miało na celu porównanie dwóch schematów leczenia zawierających boceprewir i standardową terapię (peg-IFN i rybawiryna podawane bez zaślepienia) z leczeniem standardową terapią i placebo, natomiast w próbie *Flamm 2013* wyróżniono tylko jedną grupę eksperymentalną (PR4/BPR44) leczoną boceprewirem w skojarzeniu z terapią standardową (peg-IFN α -2a i rybawiryna) porównywaną z grupą kontrolną (PR4/PboPR44).

W obu analizach uwzględniono dane od pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę jakiegokolwiek leku (populacja ITT, z ang. *intention-to-treat*). Dodatkowo w badaniach wykonywano analizę obejmującą populację chorych, którzy ukończyli 4-tygodniowy okres wprowadzający i otrzymali przynajmniej jedną dawkę boceprewiru lub placebo (populacja mITT, z ang. *modified intention-to-treat*). Porównania między grupami w badaniu *RESPOND-2* wykonywane były metodą krokową (ang. *step-down*), najpierw porównywano grupę PR4/BPR44 (ustalona długość leczenia) z PR4/PboPR44 (kontrola) i jeśli $p < 0,05$, wykonywano porównanie grupy PR4/BPR32/44 (długość leczenia zależna od odpowiedzi) z PR4/PboPR44.

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

Głównym punktem końcowym ocenianym w próbach klinicznych *RESPOND-2* oraz *Flamm 2013* była trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR24), zdefiniowana jako niewykrywalne stężenie RNA HCV w 24.

tygodniu obserwacji po zakończeniu leczenia. Jej wystąpienie świadczy o skuteczności leczenia. Tabela poniżej zawiera dane dotyczące opisywanego punktu końcowego.

Tabela 329. Odsetek chorych z SVR24; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*		
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)			
RESPOND-2	ITT	PR4/BPR32/44 ¹	95/162 (59%)	PR4/PboPR44	17/80 (21%)	2,76 (1,82; 4,35); NNT = 3 (3; 5)*; p < 0,001	
		PR4/BPR44	107/161 (66%)				3,13 (2,08; 4,91); NNT = 3 (2; 4)*; p < 0,001
	mITT	PR4/BPR32/44 ¹	95/156 (61%)	PR4/PboPR44	17/78 (22%)	2,79 (1,85; 4,40); NNT = 3 (2; 4)*; p < 0,001	
		PR4/BPR44	107/160 (67%)				3,07 (2,04; 4,81); NNT = 3 (2; 4)*; p < 0,001
	Flamm 2013	ITT	PR4/BPR44	86/134 (64%)	PR4/PboPR44	14/67 (21%)	3,07 (1,96; 5,06) NNT = 3 (2; 4)*; p < 0,001
		mITT	PR4/BPR44	86/130 (66%)	PR4/PboPR44	14/67 (21%)	3,17 (2,02; 5,21) NNT = 3 (2; 4)*; p < 0,001

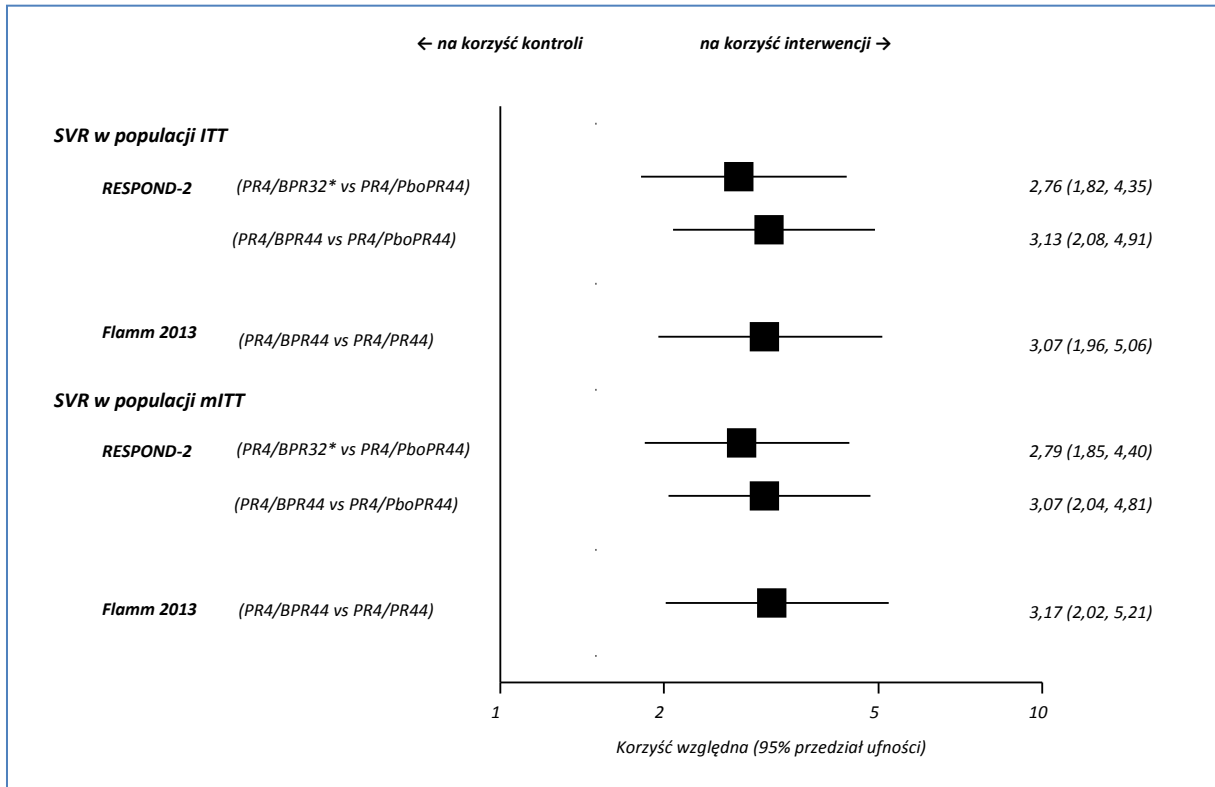
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

We wszystkich analizowanych grupach obu badań odsetek chorych z SVR był istotnie większy wśród pacjentów otrzymujących boceprewir niż u tych leczonych wyłącznie standardową terapią (Wykres 39). Obliczona korzyść względna w głównej analizie (populacja ITT) wystąpienia SVR24 pomiędzy grupami otrzymującymi boceprewir a kontrolą wskazywała na około trzykrotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 u chorych, którym podawano boceprewir (RB w zakresie 2,76-3,13; p < 0,001). Dodatkowa analiza przeprowadzona w badaniach *RESPOND-2* i *Flamm 2013* w populacji mITT potwierdziła wyniki głównej analizy – dodanie boceprewiru do standardowej terapii wpływa na istotne (p < 0,001) zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania SVR u pacjentów.

Lecząc trzech chorych zakażonych HCV-1 boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią, zamiast stosować leczenie bez boceprewiru, możemy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku trwałej odpowiedzi wirusologicznej, NNT = 3 (95% CI: 3; 5) i NNT = 3 (95% CI: 2; 4) odpowiednio dla porównania grup PR4/BPR32/44 i PR4/BPR44 z PR4/PboPR44 w badaniu *RESPOND-2* oraz NNT = 3 (95% CI: 2; 4) dla porównania grupy PR4/BPR44 z grupą kontrolną (PR4/PboPR44) w badaniu *Flamm 2013*.

Wykres 42. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.



* jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

1.13.4.1.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie

W próbach klinicznych *RESPOND-2* i *Flamm 2013* analizowano prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 w zależności od odpowiedzi na wcześniejszą terapię (nawrót wiremii, brak odpowiedzi). Nawrót choroby definiowano jako niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia bez uzyskania SVR w późniejszym czasie (np. wykrywalne stężenie RNA HCV w trakcie okresu obserwacji), a redukcja stężenia RNA HCV o ≥ 2 log IU/ml w czasie do 12. tygodnia leczenia, ale z wykrywalnym stężeniem RNA HCV w czasie terapii oznaczała brak odpowiedzi na stosowane leczenie. Dane dotyczące tej analizy zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 330. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od odpowiedzi na wcześniejsze leczenie; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
RESPOND-2	Podgrupa chorych z nawrotem po wcześniejszym leczeniu	PR4/BPR32/44 ¹ 72/105 (69%)	PR4/PboPR44	15/51 (29%)	2,33 (1,55; 3,72); NNT = 3 (2; 5)*
		PR4/BPR44 77/103 (75%)			2,54 (1,70; 4,04); NNT = 3 (2; 4)*
	Podgrupa chorych	PR4/BPR32/44 ¹ 23/57 (40%)	PR4/PboPR44	2/29 (7%)	5,85 (1,75; 21,71);

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
z odpowiedzią częściową [^] na wcześniejsze leczenie					NNT = 3 (3; 7)
	PR4/BPR44	30/58 (52%)			7,50 (2,28; 27,54); NNT = 3 (2; 4)*
<i>Flamm 2013</i>	Podgrupa chorych z nawrotem po wcześniejszym leczeniu	PR4/BPR44 69/98 (70%)	PR4/PboPR44	13/47 (28%)	2,55 (1,64; 4,22) NNT = 3 (2; 4)*
	Podgrupa chorych z odpowiedzią częściową [^] na wcześniejsze leczenie	PR4/BPR44 17/36 (47%)	PR4/PboPR44	1/20 (5%)	9,44 (1,90; 54,30) NNT = 3 (2; 6)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

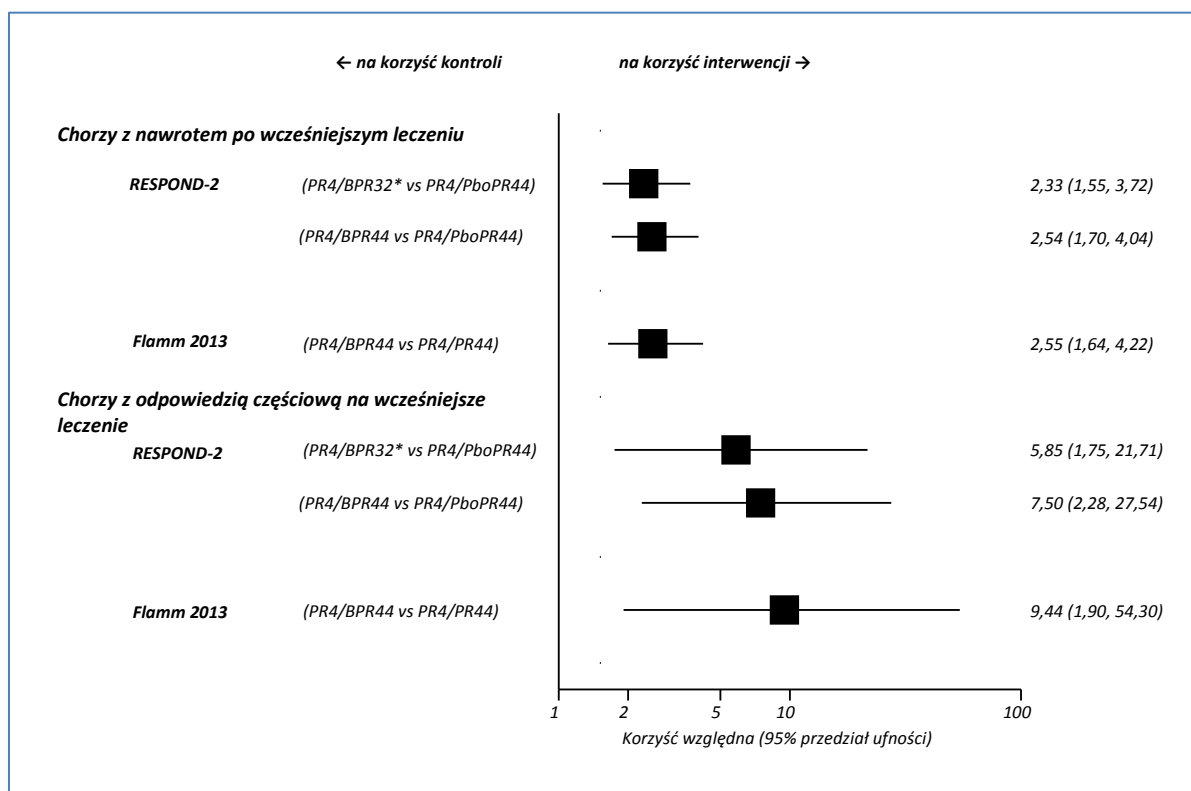
¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia;

[^] autorzy badania nazywają ten rodzaj odpowiedzi jako „brak odpowiedzi” z ang. „nonresponse”, jednak definicja (zmniejszenie HCV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml do 12. tyg., HCV RNA wykrywalne na końcu terapii) odpowiada definicji „częściowej odpowiedzi” podanej w badaniach dotyczących symeprewiru.

Zarówno w podgrupie chorych z nawrotem wirerii, jak również z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 w grupach stosujących boceprewir ze standardową terapią, niż leczonych wyłącznie pegylowanym interferonem i rybawiryną (Wykres 43). W obu badaniach częstość trwałej odpowiedzi wirusologicznej była większa u chorych z nawrotem wirerii po wcześniejszym leczeniu (próbie *RESPOND-2* odsetek ten wynosił 69% i 75% odpowiednio w grupach PR4/BPR32/44 i PR4/BPR44, 29% w grupie kontrolnej; w próbie *Flamm 2013* natomiast 70% w grupie PR4/BPR44 i 28% w grupie kontrolnej) niż w podgrupie z brakiem odpowiedzi (w *RESPOND-2* odpowiednio 40% i 52% w grupie PR4/BPR32/44 i PR4/BPR44, 7% w grupie kontrolnej, w badaniu *Flamm 2013* 47% w grupie PR4/BPR44 i 5% w grupie kontrolnej). Oszacowana korzyść względna wystąpienia SVR24 w podgrupie z nawrotem wirerii po wcześniejszym leczeniu wynosiła (względem grupy kontrolnej) odpowiednio 2,33 (95% CI: 1,55; 3,72) i 2,54 (95% CI: 1,70; 4,04) dla grup PR4/BPR32/44 i PR4/BPR44 w badaniu *RESPOND-2* oraz 2,55 (95% CI: 1,64; 4,22) dla PR4/BPR44 w próbie *Flamm 2013*. Natomiast wśród pacjentów niewykazujących odpowiedzi na poprzednie leczenie, prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 wyniosło 5,85 (95% CI: 1,75; 21,71) i 7,50 (95% CI: 2,28; 27,54), odpowiednio dla porównania grup PR4/BPR32/44 i PR4/BPR44 z kontrolą w *RESPOND-2* oraz 9,44 (95% CI: 1,90; 54,30) w próbie *Flamm 2013*.

Na podstawie analiz wyników obu badań stwierdzono, że aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia SVR24 u chorych z nawrotem lub brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię, należy leczyć trzech chorych zakażonych HCV-1 terapią standardową skojarzoną z boceprewirem.

Wykres 43. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 w podgrupach chorych badań RESPOND-2 i Flamm 2013; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia.



* jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

1.13.4.1.2. Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyjściowego wyniku w skali METAVIR

Wyniki analizy częstości występowania SVR24 w podgrupach wyróżnionych na podstawie początkowego wyniku w skali METAVIR zostały zebrane w poniższej tabeli.

Tabela 331. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od wyjściowego wyniku w skali METAVIR; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

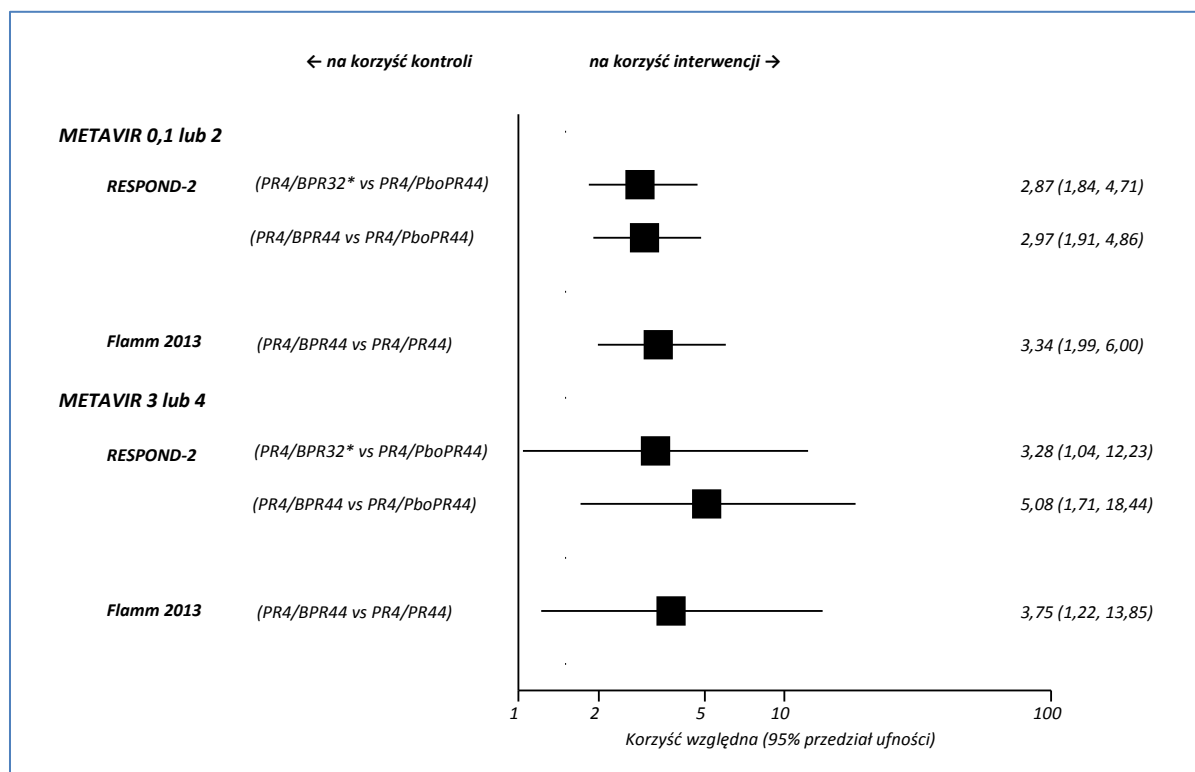
Badanie	Wynik w skali METAVIR	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
RESPOND-2	0, 1 lub 2	PR4/BPR32/44 ¹	77/117 (66%)	PR4/PboPR44	14/61 (23%)	2,87 (1,84; 4,71); NNT = 3 (2; 4)*
		PR4/BPR44	81/119 (68%)		2,97 (1,91; 4,86); NNT = 3 (2; 4)*	
	3 lub 4	PR4/BPR32/44 ¹	14/32 (44%)	PR4/PboPR44	2/15 (13%)	3,28 (1,04; 12,23); NNT = 4 (2; 87)*
		PR4/BPR44	21/31 (68%)		5,08 (1,71; 18,44); NNT = 2 (2; 5)*	
Flamm 2013	0, 1 lub 2	PR4/BPR44	66/93 (71%)	PR4/PboPR44	10/47 (21%)	3,34 (1,99; 6,00); NNT = 3 (2; 4)*
	3 lub 4	PR4/BPR44	16/32 (50%)	PR4/PboPR44	2/15 (13%)	3,75 (1,22; 13,85); NNT = 3 (2; 15)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

Bez względu na wyjściowy wynik w skali METAVIR, prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej było istotnie większe u pacjentów z grup zawierających boceprewir, niż w grupie kontrolnej (Wykres 44).

Wykres 44. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 w zależności od wyniku skali METAVIR; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.



* jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

1.13.4.1.3. Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od podtypu HCV

W badaniu RESPOND-2 przeprowadzono analizę częstości SVR24 w podgrupach chorych z różnymi podtypami HCV (1a, 1b oraz nieznanym). Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 332. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od podtypu HCV; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	podtyp HCV	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
RESPOND-2	Nieznany podtyp	PR4/BPR32/44 ¹	9/13 (69%)	PR4/PboPR44	0/6 (0%)	9,15 (1,41; 88,12); NNT = 2 (2; 5)*
		PR4/BPR44	11/17 (65%)			
	HCV 1a	PR4/BPR32/44 ¹	37/74 (50%)	PR4/PboPR44	9/38 (24%)	2,11 (1,20; 3,99); NNT = 4 (3; 14)*

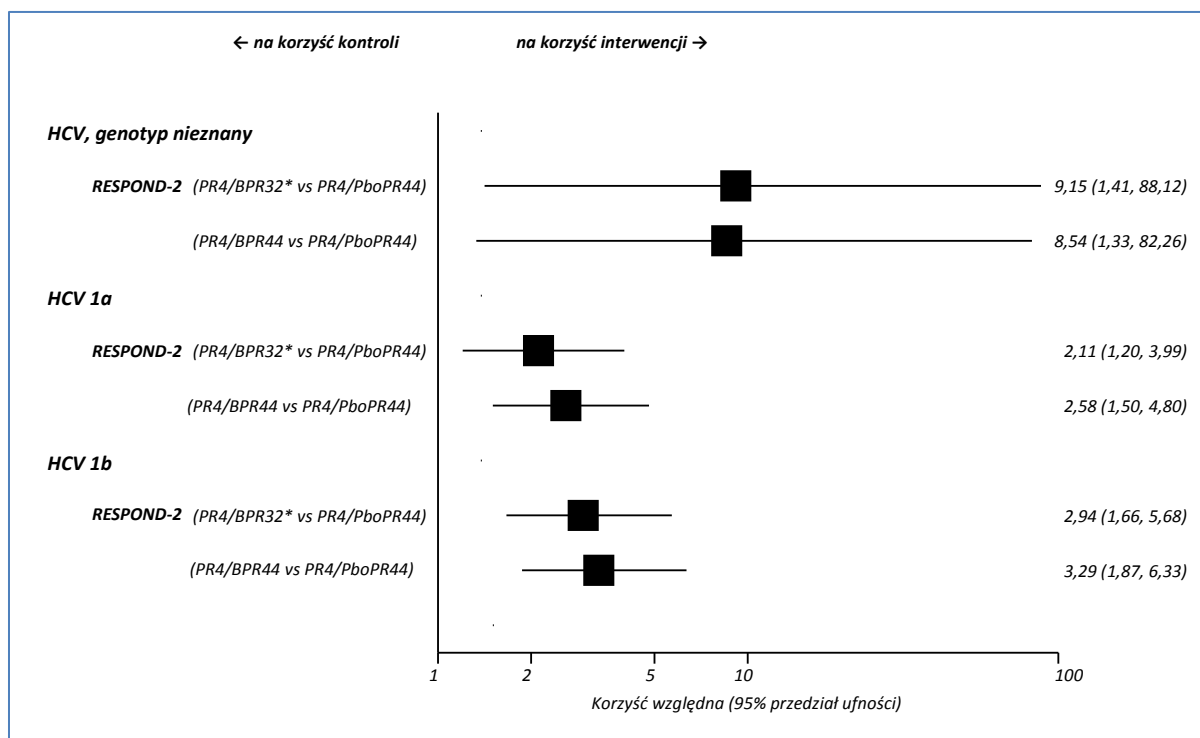
Badanie	podtyp HCV	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
		grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
		PR4/BPR44	47/77 (61%)			2,58 (1,50; 4,80); NNT = 3 (2; 6)*
	HCV 1b	PR4/BPR32/44 ¹	49/75 (65%)	PR4/PboPR44	8/36 (22%)	2,94 (1,66; 5,68); NNT = 3 (2; 5)*
		PR4/BPR44	49/67 (73%)			3,29 (1,87; 6,33); NNT = 2 (2; 4)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

Bez względu na podtyp HCV, chorzy z grup zawierających boceprewir statystycznie znamienne częściej uzyskiwali SVR24, niż chorzy z grupy kontrolnej (Wykres 45). W przypadku podtypu 1b uzyskany efekt terapeutyczny był wyższy.

Wykres 45. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w zależności od podtypu wirusa HCV; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.



* jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne (ale niewykrywalne w 12.) → kontynuacja leczenia (placebo, peg-IFN i RBV) do 48. tygodnia.

1.13.5. Bezpieczeństwo

Do porównawczej oceny bezpieczeństwa stosowania boceprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną w leczeniu chorych na przewlekłe zakażenie HCV-1, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, zakwalifikowano dwie próby z randomizacją i podwójnym zaślepieniem RESPOND-2 (Bacon 2011) oraz Flamm 2013. W badaniach porównywano liczbę i odsetek chorych, u których zaobserwowano działania niepożądane w poszczególnych grupach z boceprewirem w odniesieniu do grupy kon-

trolnej. W publikacji *Bacon 2011* wyszczególniono jedynie te AEs, które wystąpiły u $\geq 15\%$ pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup, natomiast w publikacji *Flamm 2013* przedstawiono najczęstsze AEs, które zostały odnotowane u $\geq 10\%$ chorych. W obu badaniach ocenę bezpieczeństwa wykonano w obrębie populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę któregośkolwiek z leków stosowanych w badaniu. Dodatkowo oceniano nasilenie działań niepożądanych, z wykorzystaniem zmodyfikowanej skali WHO.

1.13.5.1. Zgony

W badaniu *RESPOND-2* odnotowano jeden przypadek samobójstwa 18 tygodni po zakończeniu leczenia (w grupie PR4/BPR32/44), jednakże nie został on uznany za związany ze stosowaną terapią. W publikacji *Flamm 2013* podano, że w grupie leczonej boceprewirem odnotowano 2 zgony (jeden z powodu niewydolności serca 2 dni po rozpoczęciu leczenia, drugi w wyniku odoskrzelowego zapalenia płuc 15 dni po rozpoczęciu terapii), jednak nie określono czy były one związane ze stosowaną terapią.

1.13.5.2. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

W próbach klinicznych *RESPOND-2* i *Flamm 2013* odnotowano przypadki przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Dane dotyczące częstości występowania powyższego punktu końcowego zamieszczono w tabeli poniżej. Różnice istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 333. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu AEs; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *RESPOND-2* i *Flamm 2013*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>RESPOND-2</i>	PR4/BPR32/44 ¹	13/162 (8%)	PR4/PboPR44	2/80 (2%)	3,21 (0,84; 12,59); p = 0,15
	PR4/BPR44	20/161 (12%)			4,97 (1,35; 18,94)*; p = 0,02 NNH = 11 (7; 36)*
<i>Flamm 2013</i>	PR4/BPR44	23/134 (17%)	PR4/PboPR44	3/67 (4%)	3,83 (1,30; 11,77); NNH = 8 (5; 30)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia.

Według autorów badania *RESPOND-2* zakończenie leczenia z powodu AEs raportowano częściej w grupie PR4/BPR44 niż w grupie kontrolnej (p = 0,02). Ryzyko zakończenia leczenia z tego powodu było istotnie większe w przypadku porównania chorych z grupy PR4/BPR44 z pacjentami z grupy kontrolnej, RR = 4,97 (95% CI: 1,35; 18,94), a uzyskana wartość NNH wskazuje na to, że lecząc 11 pacjen-

tów boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i RBV zgodnie ze schematem PR4/BPR44 zamiast terapii standardowej, należy spodziewać się jednego dodatkowego przypadku zakończenia leczenia z powodu AEs (95% CI: 7; 36). Istotnie statystycznie różnice wykazano również w badaniu *Flamm 2013*, gdzie ryzyko względne zakończenia leczenia z powodu AEs w grupie leczonej boceprewirem w porównaniu do kontroli wynosiło 3,83 (95% CI: 1,30; 11,77). Na podstawie oszacowanej wartości NNH stwierdzono, że lecząc 8 chorych zakażonych HCV-1 terapią standardową skojarzoną z boceprewirem zamiast terapii standardowej należy oczekiwać 1 dodatkowego przypadku zakończenia leczenia z powodu AEs, NNH = 8 (95% CI: 5; 30).

1.13.5.2.1. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu niedokrwistości

W poniższej tabeli przedstawiono dane z obu analizowanych prób klinicznych dotyczące liczby i odsetka chorych, którzy przedwcześnie przerwali terapię z powodu niedokrwistości.

Tabela 334. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu niedokrwistości; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
RESPOND-2	PR4/BPR32/44 ¹	0/162 (0%)	PR4/PboPR44	0/80 (0%)	0,50 (0,03; 8,55); NS
	PR4/BPR44	5/161 (3%)			
Flamm 2013	PR4/BPR44	1/134 (< 1%)	PR4/PboPR44	0/67 (0%)	1,51 (0,13; 18,25); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W próbie *RESPOND-2* leczenie z powodu niedokrwistości zakończono u 5 (3%) chorych w grupie PR4/BPR44, podczas gdy w grupie PR4/BPR32/44 nie odnotowano żadnego takiego przypadku. W badaniu *Flamm 2013* tylko 1 (< 1%) chory włączony do grypy leczonej boceprewirem został wykluczony z powodu niedokrwistości. W żadnym z porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami.

1.13.5.3. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu wystąpienia reguły przerywania leczenia

W badaniu *RESPOND-2* stosowano kryterium przerywania leczenia (z ang. *stopping rule*) w przypadku odnotowania obecności RNA HCV w pomiarze wykonanym w 12. tygodniu badania (lub w 8. tygodniu terapii trójlekowej z udziałem boceprewiru). Dane na ten temat zamieszczono w poniższej tabeli. Istotnie statystycznie różnice zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 335. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu reguły przerywania leczenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
RESPOND-2	PR4/BPR32/44 ¹	36/162 (22%)	PR4/PboPR44	49/80 (61%)	0,36 (0,26; 0,51); NNT = 3 (2; 4)
	PR4/BPR44	29/161 (18%)			0,29 (0,20; 0,42); NNT = 3 (2; 4)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia.

Niezależnie od długości okresu stosowania 3-lekowej terapii (przez 32 lub 44 tygodnie), podawanie boceprewiru w skojarzeniu ze standardową terapią w porównaniu ze standardową terapią powodowało znamienne (o około 65-70%) redukcję ryzyka zakończenia leczenia z powodu wystąpienia kryterium *stopping rule*, RR = 0,36 (95% CI: 0,26; 0,51) i RR = 0,29 (95% CI: 0,20; 0,42) odpowiednio dla porównania boceprewiru stosowanego wg schematu PR4/BPR32/44 lub PR4/BPR44. Dla obu porównań wskaźnik NNT wyniósł 3 (95% CI: 2; 4).

1.13.5.4. Działania niepożądane zagrażające życiu

W badaniu RESPOND-2 odnotowano działania niepożądane zagrażające życiu (ang. *life-threatening adverse events*). Dane dotyczące chorych, u których wystąpiło ≥ 1 takie AE zawiera w tabeli poniżej.

Tabela 336. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło ≥ 1 AE zagrażające życiu; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
RESPOND-2	PR4/BPR32/44 ¹	4/162 (2%)	PR4/PboPR44	0/80 (0%)	4,46 (0,44; 46,41); p = 0,31
	PR4/BPR44	5/161 (3%)			5,48 (0,55; 56,22); p = 0,17

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia.

W trakcie badania RESPOND-2 działania niepożądane zagrażające życiu odnotowano u kilku pacjentów w grupach PR4/BPR32/44 i PR4/BPR44 (odpowiednio u 4 i 5 chorych), podczas gdy w grupie kontrolnej nie stwierdzono takiego przypadku. Do zaobserwowanych działań niepożądanych zagrażających życiu należał zawal serca, krwawienie z żyłaków przetyku, zakrzepica żył głębokich, ból w klatce piersiowej, myśli samobójcze, duszności oraz ból opłucnowy. Obie grupy z boceprewirem nie różniły się istotnie od grupy kontrolnej pod względem częstości działań niepożądanych zagrażających życiu.

1.13.5.5. Poważne działania niepożądane

Dane dotyczące częstości występowania poważnych (*serious*) działań niepożądanych u chorych przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku znamiennych statystycznie wyników przedstawiono je pogrubioną czcionką.

Tabela 337. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm2013.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
RESPOND-2	PR4/BPR32/44 ¹	16/162 (10%)	PR4/PboPR44	4/80 (5%)	1,98 (0,73; 5,52); p = 0,23
	PR4/BPR44	23/161 (14%)			2,86 (1,09; 7,75); p = 0,03; NNH = 11 (7; 103)*
Flamm 2013	PR4/BPR44	18/134 (13%)	PR4/PboPR44	7/67 (10%)	1,29 (0,59; 2,90); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Pod względem odsetka chorych z SAEs, jedynie grupa PR4/BPR44 istotnie różniła się od grupy kontrolnej (p = 0,03). Ryzyko względne dla tego porównania wyniosło 2,86 (95% CI: 1,09; 7,75), co oznacza, że chorzy otrzymujący boceprewir byli prawie 3-krotnie bardziej narażeni na wystąpienie poważnego działania niepożądanego w odniesieniu do pacjentów niestosujących tego leku. Wartość NNH wskazuje, że stosowanie schematu leczenia jak w grupie PR4/BPR44 u 11 chorych zamiast leczenia standardowego może prowadzić do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku poważnego działania niepożądanego.

1.13.5.6. Działania niepożądane ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby i odsetka chorych, którzy raportowali wystąpienie ≥ 1 AE. Wyniki statystycznie znamienne wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 338. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło ≥ 1 działanie niepożądane; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
RESPOND-2	PR4/BPR32/44 ¹	160/162 (99%)	PR4/PboPR44	77/80 (96%)	1,03 (0,99; 1,10); p = 0,34
	PR4/BPR44	161/161 (100%)			1,04 (1,00; 1,11); p = 0,04; NNH = 27 (10; 79)*
Flamm 2013	PR4/BPR44	134/134 (100%)	PR4/PboPR44	67/67 (100%)	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W próbie *RESPOND-2* u prawie każdego chorego otrzymującego leczenie w grupach z boceprewirem, jak również w grupie kontrolnej wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane, przy czym istotne różnice wykazano jedynie w przypadku porównania grupy PR4/BPR44 z grupą kontrolną ($p = 0,04$). Ryzyko względne dotyczące tego porównania wyniosło 1,04 (95% CI: 1,00; 1,11). Zastosowanie leczenia według schematu przyjętego w grupie PR4/BPR44 u 27 chorych spowoduje wystąpienie jednego przypadku działania niepożądanego więcej, niż gdyby podawać im standardową terapię, NNH = 27 (95% CI: 10; 79). W próbie klinicznej *Flamm 2013* u wszystkich chorych wystąpiły AEs.

1.13.5.7. Ogólnoustrojowe działania niepożądane

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące częstości występowania poszczególnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach *RESPOND-2* oraz *Flamm 2013*.

Tabela 339. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne ogólnoustrojowe AEs; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *RESPOND-2* i *Flamm 2013*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Zmęczenie					
<i>RESPOND-2</i> [^]	PR4/BPR32/44 ¹	87/162 (54%)	PR4/PboPR44	40/80 (50%)	1,07 (0,84; 1,41); NS
	PR4/BPR44	92/161 (57%)		1,14 (0,90; 1,50); NS	
<i>Flamm 2013</i> [^]	PR4/BPR44	66/134 (49%)	PR4/PboPR44	36/67 (54%)	0,92 (0,70; 1,23); NS
Choroby grypopodobne (ang. influenza like illness)					
<i>RESPOND-2</i> [^]	PR4/BPR32/44 ¹	38/162 (24%)	PR4/PboPR44	20/80 (25%)	0,94 (0,59; 1,51); NS
	PR4/BPR44	37/161 (23%)		0,92 (0,58; 1,49); NS	
<i>Flamm 2013</i> [^]	PR4/BPR44	34/134 (25%)	PR4/PboPR44	18/67 (27%)	0,94 (0,59; 1,56); NS
Gorączka					
<i>RESPOND-2</i> [^]	PR4/BPR32/44 ¹	44/162 (28%)	PR4/PboPR44	17/80 (21%)	1,28 (0,80; 2,11); NS
	PR4/BPR44	47/161 (29%)		1,37 (0,86; 2,25); NS	
<i>Flamm 2013</i> [^]	PR4/BPR44	17/134 (13%)	PR4/PboPR44	7/67 (10%)	1,21 (0,55; 2,76); NS
Dreszcze					
<i>RESPOND-2</i> [^]	PR4/BPR32/44 ¹	56/162 (35%)	PR4/PboPR44	24/80 (30%)	1,15 (0,79; 1,73); NS

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
	PR4/BPR44	49/161 (30%)			1,01 (0,68; 1,54); NS
<i>Flamm 2013</i> [^]	PR4/BPR44	14/134 (10%)	PR4/PboPR44	8/67 (12%)	0,88 (0,40; 1,69); NS
Rozdrażnienie (z ang. <i>irritability</i>)					
<i>RESPOND-2</i> [^]	PR4/BPR32/44 ¹	31/162 (19%)	PR4/PboPR44	10/80 (13%)	1,53 (0,81; 2,79); NS
	PR4/BPR44	36/161 (22%)			1,79 (0,96; 3,43); NS
<i>Flamm 2013</i> [^]	PR4/BPR44	29/134 (22%)	PR4/PboPR44	16/67 (24%)	0,91 (0,54; 1,56); NS
Astenia					
<i>RESPOND-2</i> [^]	PR4/BPR32/44 ¹	30/162 (19%)	PR4/PboPR44	13/80 (16%)	1,14 (0,64; 2,07); NS
	PR4/BPR44	38/161 (24%)			1,45 (0,84; 2,58); NS
<i>Flamm 2013</i> [^]	PR4/BPR44	28/134 (21%)	PR4/PboPR44	12/67 (18%)	1,17 (0,65; 2,16); NS
Łysienie					
<i>RESPOND-2</i> [^]	PR4/BPR32/44 ¹	42/162 (26%)	PR4/PboPR44	13/80 (16%)	1,60 (0,93; 2,82); NS
	PR4/BPR44	29/161 (18%)			1,11 (0,62; 2,02); NS
<i>Flamm 2013</i> [^]	PR4/BPR44	22/134 (16%)	PR4/PboPR44	5/67 (7%)	2,20 (0,92; 5,46); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z suplementu – działania niepożądane występujące u $\geq 15\%$ (*RESPOND-2*) lub $\geq 10\%$ (*Flamm 2013*) pacjentów w przynajmniej jednej grupie, wg autorów badania brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami z boceprewirem a grupą kontrolną;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia rozpatrywanych ogólnoustrojowych AEs nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami boceprewiru w porównaniu z grupami kontrolnymi obu badań. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były objawy grypopodobne, które określono jako AEs typowe dla 2-lekowej terapii peg-IFN i rybawiryną stosowaną u pacjentów we wszystkich grupach.

1.13.5.8. Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej

Zarówno w badaniu *RESPOND-2*, jak i *Flamm 2013* u chorych obserwowano zaburzenia skórne i tkanki podskórnej, takie jak suchość skóry, wysypkę lub świąd. Poniższa tabela zawiera dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zaburzeń skórnych i tkanki podskórnej. Znamienność statystyczną różnic między grupami wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 340. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zaburzenia skórne i tkanki podskórnej; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Suchość skóry					
RESPOND-2	PR4/BPR32/44 ¹	34/162 (21%)	PR4/PboPR44	6/80 (8%)	2,80 (1,28; 6,33)*; p = 0,009; NNH = 8 (5; 26)*
	PR4/BPR44	36/161 (22%)			
Flamm 2013 [#]	PR4/BPR44	20/134 (15%)	PR4/PboPR44	11/67 (16%)	0,91 (0,47; 1,78); NS*
Wysypka					
RESPOND-2	PR4/BPR32/44 ¹	27/162 (17%)	PR4/PboPR44	4/80 (5%)	3,33 (1,29; 8,95)*; p = 0,01; NNH = 9 (6; 32)*
	PR4/BPR44	22/161 (14%)			
Flamm 2013	PR4/BPR44	30/134 (22%)	PR4/PboPR44	5/67 (7%)	3,00 (1,29; 7,29); NNH = 7 (5; 24)*
Świąd					
RESPOND-2 [#]	PR4/BPR32/44 ¹	30/162 (19%)	PR4/PboPR44	14/80 (18%)	1,06 (0,61; 1,89)*; NS
	PR4/BPR44	31/161 (19%)			
Flamm 2013 [#]	PR4/BPR44	18/134 (13%)	PR4/PboPR44	8/67 (12%)	1,13 (0,53; 2,44)*; NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] dane z suplementu – działania niepożądane występujące u $\geq 15\%$ (RESPOND-2) lub $\geq 10\%$ (Flamm 2013) pacjentów w przynajmniej jednej grupie, wg autorów badania brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami z boceprewirem a grupą kontrolną;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia suchości skóry u chorych włączonych do badania RESPOND-2 oraz wysypki u chorych w obu analizowanych badaniach okazało się istotnie większe w grupach przyjmujących boceprewir skojarzony ze standardową terapią w porównaniu do grup kontrolnych. W badaniu RESPOND-2 ryzyko wystąpienia suchości skóry w obu grupach z boceprewirem w porównaniu z grupą kontrolną wynosiło RR = 2,80 (95% CI: 1,28; 6,33) i RR = 2,98 (95% CI: 1,37; 6,72) odpowiednio dla porównania PR4/BPR32/44 lub PR4/BPR44 vs PR4/PboPR44. W przypadku wysypki wartości RR wyniosły 3,33 (95% CI: 1,29; 8,95) i 2,73 (95% CI: 1,04; 7,44) odpowiednio dla porównania grup PR4/BPR32/44 i PR4/BPR44 z grupą kontrolną w badaniu RESPOND-2 oraz RR = 3,00 (95% CI: 1,29; 7,29) w badaniu Flamm 2013. Wyniki pozostałych porównań nie były istotne statystycznie.

1.13.5.9. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Autorzy badań *RESPOND-2* oraz *Flamm 2013* odnotowali przypadki zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak nudności, wymioty lub biegunka. Dane dotyczące chorych, u których wystąpiły takie AEs zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 341. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zaburzenia żołądkowo-jelitowe; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *RESPOND-2* i *Flamm 2013*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Biegunka					
<i>RESPOND-2</i> [#]	PR4/BPR32/44 ¹	37/162 (23%)	PR4/PboPR44	12/80 (15%)	1,52 (0,86; 2,77); NS
	PR4/BPR44	37/161 (23%)			
<i>Flamm 2013</i>	PR4/BPR44	30/134 (22%)	PR4/PboPR44	5/67 (7%)	3,00 (1,29; 7,29); NNH = 7 (5; 24)*
Nudności					
<i>RESPOND-2</i> [#]	PR4/BPR32/44 ¹	71/162 (44%)	PR4/PboPR44	30/80 (38%)	1,17 (0,85; 1,65); NS
	PR4/BPR44	63/161 (39%)			
<i>Flamm 2013</i> [#]	PR4/BPR44	51/134 (38%)	PR4/PboPR44	18/67 (27%)	1,42 (0,70; 2,25); NS
Wymioty					
<i>Flamm 2013</i>	PR4/BPR44	13/134 (10%)	PR4/PboPR44	0/67 (0%)	13,55 (1,44; 133,20); NNH = 11 (6; 21)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] dane z suplementu – działania niepożądane występujące u $\geq 15\%$ (*RESPOND-2*) lub $\geq 10\%$ (*Flamm 2013*) pacjentów w przynajmniej jednej grupie, wg autorów badania brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami z boceprewirem a grupą kontrolną;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *RESPOND-2* częstość występowania nudności lub biegunki w grupach chorych otrzymujących terapię trójlekową przez 36 lub 48 tygodni (odpowiednio w grupie PR4/PRR32 lub PR4/BPR44) nie różniła się znamienne od częstości odnotowanej w grupie kontrolnej, w której chorym podawano leczenie standardowe i wynosiła odpowiednio 39-44% vs 38% i 23% vs 15%. W badaniu *Flamm 2013* ryzyko wystąpienia biegunki u chorych leczonych boceprewirem było 3-krotnie wyższe niż u pacjentów przyjmujących placebo (oba podawane z peg-IFN i rybawiryną), RR = 3,00, 95% CI: 1,29; 7,29, NNH = 7 (95% CI: 5; 24). Natomiast ryzyko wystąpienia wymiotów było o ponad 13 razy większe w grupie boceprewiru w porównaniu do kontroli, RR = 13,55 (95% CI 1,44; 133,20), NNH = 11 (95% CI: 6; 21). Ocena częstości występowania nudności nie wykazała znamienych różnic pomiędzy grupami.

1.13.5.10. Zaburzenia układu nerwowego

W badaniach *RESPOND-2* i *Flamm 2013* odnotowano przypadki bólu głowy i zawrotów głowy oraz zaburzenia smaku. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek chorych, którzy raportowali obecność jednego z wymienionych powyżej działań niepożądanych.

Tabela 342. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia układu nerwowego; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Ból głowy					
<i>RESPOND-2</i> [#]	PR4/BPR32/44 ¹	67/162 (41%)	PR4/PboPR44	38/80 (48%)	0,87 (0,65; 1,18); NS
	PR4/BPR44	62/161 (39%)			0,81 (0,60; 1,11); NS
<i>Flamm 2013</i> [#]	PR4/BPR44	35/134 (26%)	PR4/PboPR44	21/67 (31%)	0,83 (0,54; 1,32); NS
Zawroty głowy					
<i>RESPOND-2</i> [#]	PR4/BPR32/44 ¹	25/162 (15%)	PR4/PboPR44	8/80 (10%)	1,54 (0,75; 3,25); NS
	PR4/BPR44	25/161 (16%)			1,55 (0,76; 3,27); NS
<i>Flamm 2013</i> [#]	PR4/BPR44	17/134 (13%)	PR4/PboPR44	9/67 (13%)	0,94 (0,46; 1,99); NS
Zaburzenia smaku					
<i>RESPOND-2</i> [#]	PR4/BPR32/44 ¹	69/162 (43%)	PR4/PboPR44	9/80 (11%)	3,79 (2,07; 7,22); p < 0,001 NNH = 4 (3; 5)*
	PR4/BPR44	72/161 (45%)			3,98 (2,17; 7,57); p < 0,001 NNH = 3 (3; 5)*
<i>Flamm 2013</i>	PR4/BPR44	52/134 (39%)	PR4/PboPR44	10/67 (15%)	2,60 (1,46; 4,83); NNH = 5 (3; 10)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] dane z suplementu – działania niepożądane występujące u $\geq 15\%$ (*RESPOND-2*) lub $\geq 10\%$ (*Flamm 2013*) pacjentów w przynajmniej jednej grupie, wg autorów badania brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami z boceprewirem a grupą kontrolną;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Na podstawie wyników z obu analizowanych badań nie wykazano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania bólu głowy i zawrotów głowy w porównaniu grup z boceprewirem z grupami kontrolnymi. Tylko zaburzenia smaku występowały istotnie częściej w grupach boceprewiru niż w kontrolnych, w badaniu *RESPOND-2* ryzyko wystąpienia tego AE u chorych otrzymujących boceprewir, niezależnie od długości stosowania trójlekowej terapii (przez 32 lub 44 tygodnie) wobec pacjentów otrzymujących terapię standardową wyniosło odpowiednio RR = 3,79 (95% CI: 2,07; 7,22) i RR = 3,98 (95% CI: 2,17; 7,57). Lecząc 4 (95% CI: 3; 5) lub 3 (95% CI: 3; 5) chorych boceprewirem

w skojarzeniu z peg-IFN α 2-b i rybawiryną odpowiedniego według schematu PR4/BPR32/44 lub PR4/BPR44 zamiast standardowej terapii, należy spodziewać się wystąpienia jednego przypadku zaburzeń smaku więcej. W próbie *Flamm 2013* wyniki te również były istotne statystycznie, RR = 2,60 (95% CI: 1,46; 4,83), NNH = 5 (95% CI: 3; 10).

1.13.5.11. Zaburzenia psychiatryczne

Poniższa tabela zawiera dane na temat chorych, u których zaobserwowano obecność zaburzeń psychiatrycznych w postaci bezsenności, zaburzeń snu, depresji lub lęku.

Tabela 343. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zaburzenia psychiatryczne; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Bezsennaść					
RESPOND-2 [#]	PR4/BPR32/44 ¹	48/162 (30%)	PR4/PboPR44	16/80 (20%)	1,48 (0,92; 2,46); NS
	PR4/BPR44	47/161 (29%)			
Flamm 2013 [#]	PR4/BPR44	29/134 (22%)	PR4/PboPR44	20/67 (30%)	0,73 (0,45; 1,19); NS
Depresja					
RESPOND-2 [#]	PR4/BPR32/44 ¹	20 /162 (12%)	PR4/PboPR44	12/80 (15%)	0,82 (0,43; 1,59); NS
	PR4/BPR44	27/161 (17%)			
Flamm 2013 [#]	PR4/BPR44	19/134 (14%)	PR4/PboPR44	6/67 (9%)	1,58 (0,69; 3,73); NS
Zaburzenia snu					
Flamm 2013 [#]	PR4/BPR44	15/134 (11%)	PR4/PboPR44	3/67 (4%)	2,50 (0,82; 7,92); NS
Lęk					
Flamm 2013 [#]	PR4/BPR44	14/134 (10%)	PR4/PboPR44	9/67 (13%)	0,78 (0,37; 1,69); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] dane z suplementu – działania niepożądane występujące u $\geq 15\%$ (RESPOND-2) lub $\geq 10\%$ (Flamm 2013) pacjentów w przynajmniej jednej grupie, wg autorów badania brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami z boceprewirem a grupą kontrolną;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W obu badaniach terapia trójlekowa z udziałem boceprewiru nie zwiększała istotnie ryzyka wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych, takich jak bezsenność i depresja, w porównaniu ze standardową terapią. Odsetek chorych, u których odnotowano bezsenność wynosił około 30% w grupach z boceprewirem wobec 20% w grupie kontrolnej w badaniu RESPOND-2 oraz 22% vs 30% w próbie Flamm 2013. Z kolei częstość występowania depresji wynosiła około 12% i 17% u pacjentów z terapią trójlekową vs

15% otrzymujących terapię standardową w badaniu *RESPOND-2* i odpowiednio 14% vs 9% w badaniu *Flamm 2013*. Zaburzenia snu i lęk raportowano odpowiednio u 11% i 4% chorych, a lęk odpowiednio u 10% i 13% chorych w badaniu *Flamm 2013* (brak istotnych różnic między grupami).

1.13.5.12. Zaburzenia układu oddechowego

Do zaburzeń układu oddechowego należały duszności i kaszel. Poniższa tabela zawiera dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych tego typu.

Tabela 344. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zaburzenia układu oddechowego; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *RESPOND-2* i *Flamm 2013*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR(95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Duszności					
<i>RESPOND-2</i> [#]	PR4/BPR32/44 ¹	29/162 (18%)	PR4/PboPR44	13/80 (16%)	1,10 (0,62; 2,01); NS
	PR4/BPR44	40/161 (25%)		1,53 (0,89; 2,71); NS	
<i>Flamm 2013</i> [#]	PR4/BPR44	26/134 (19%)	PR4/PboPR44	16/67 (24%)	0,81 (0,48; 1,41); NS
Kaszel					
<i>RESPOND-2</i> [#]	PR4/BPR32/44 ¹	27/162 (17%)	PR4/PboPR44	12/80 (15%)	1,11 (0,61; 2,08); NS
	PR4/BPR44	36/161 (22%)		1,49 (0,84; 2,72); NS	
<i>Flamm 2013</i> [#]	PR4/BPR44	22/134 (16%)	PR4/PboPR44	13/67 (19%)	0,85 (0,46; 1,58); NS
Duszność wysiłkowa (ang. <i>dyspnea exertional</i>)					
<i>Flamm 2013</i> [#]	PR4/BPR44	13/134 (10%)	PR4/PboPR44	4/67 (6%)	1,63 (0,59; 4,63); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] dane z suplementu – działania niepożądane występujące u $\geq 15\%$ (*RESPOND-2*) lub $\geq 10\%$ (*Flamm 2013*) pacjentów w przynajmniej jednej grupie, wg autorów badania brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami z boceprewirem a grupą kontrolną;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *RESPOND-2* zaburzenia układu oddechowego w postaci duszności wystąpiły u 18% i 25% pacjentów (odpowiednio w grupach PR4/BPR32/44 i PR4/BPR44), podczas gdy w grupie kontrolnej (PR4/PboPR44) odnotowano je u 16%, natomiast kaszel raportowano odpowiednio u 17%, 22% i 15% chorych. W przypadku próby *Flamm 2013* częstość występowania duszności i kaszlu wyniosła w grupach boceprewiru i kontroli odpowiednio 19% i 24% dla duszności, 10% i 6% dla duszności wysiłkowej i 16% i 19% dla kaszlu. W obu badaniach różnice między grupami w częstości kaszlu, duszności i duszności wysiłkowej nie były istotne statystycznie.

1.13.5.13. Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej

Tabela zamieszczona poniżej przedstawia liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (ból mięśni lub stawów, skurcze mięśni).

Tabela 345. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Ból mięśni					
RESPOND-2 [#]	PR4/BPR32/44 ¹	45/162 (28%)	PR4/PboPR44	19/80 (24%)	1,17 (0,75; 1,88); NS
	PR4/BPR44	34/161 (21%)			0,89 (0,55; 1,46); NS
Flamm 2013	PR4/BPR44	25/134 (19%)	PR4/PboPR44	5/67 (7%)	2,50 (1,06; 6,15); NNH = 9 (5; 121)*
Ból stawów					
RESPOND-2 [#]	PR4/BPR32/44 ¹	30/162 (19%)	PR4/PboPR44	11/80 (14%)	1,35 (0,73; 2,55); NS
	PR4/BPR44	36/161 (22%)			1,63 (0,90; 3,03); NS
Flamm 2013 [#]	PR4/BPR44	14/134 (10%)	PR4/PboPR44	11/67 (16%)	0,64 (0,31; 1,32); NS
Skurcze mięśni					
Flamm 2013 [#]	PR4/BPR44	13/134 (10%)	PR4/PboPR44	4/67 (6%)	1,63 (0,59; 4,63); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] dane z suplementu – działania niepożądane występujące u $\geq 15\%$ (RESPOND-2) lub $\geq 10\%$ (Flamm 2013) pacjentów w przynajmniej jednej grupie, wg autorów badania brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami z boceprewirem a grupą kontrolną;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko względne wystąpienia bólu mięśni lub stawów, a także skurczy mięśni obliczone dla porównania grup leczonych boceprewirem i grup kontrolnych w obu badaniach nie były istotne statystycznie. Częstość bólu mięśni lub stawów w badaniu RESPOND-2 w grupach z boceprewirem w stosunku do grupy kontrolnej wynosiła odpowiednio około 21-28% vs 14-24%. Częstość bólu stawów u chorych włączonych do badania Flamm 2013 wynosiła 10% w grupie PR4/BPR44 w porównaniu do 16% w grupie kontrolnej, bólu mięśni odpowiednio 19% vs 7%, a skurczy mięśni 10% vs 6%.

1.13.5.14. Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe

Jednym zaburzeniem metabolicznym i żywieniowym opisanym w obu próbach było zmniejszenie łaknienia. W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące chorych, u których odnotowano to działanie niepożądane. Różnice istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 346. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano zmniejszenie łaknienia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
RESPOND-2 [#]	PR4/BPR32/44 ¹	36/162 (22%)	PR4/PboPR44	13/80 (16%)	1,37 (0,79; 2,44); NS
	PR4/BPR44	46/161 (29%)			1,76 (1,03; 3,08); NNH = 9 (5; 122)*
Flamm 2013 [#]	PR4/BPR44	25/134 (19%)	PR4/PboPR44	12/67 (18%)	1,04 (0,57; 1,95); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] dane z suplementu – działania niepożądane występujące u $\geq 15\%$ (RESPOND-2) lub $\geq 10\%$ (Flamm 2013) pacjentów w przynajmniej jednej grupie, wg autorów badania brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami z boceprewirem a grupą kontrolną;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu RESPOND-2 wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania zmniejszonego łaknienia dla porównania terapii trójlekowej o dłuższym okresie trwania (grupa PR4/BPR44) z grupą kontrolną, RR = 1,76 (95% CI: 1,03; 3,08). Lecząc 9 chorych według schematu stosowanego w grupie PR4/BPR44 zamiast terapii standardowej, należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku zmniejszenia łaknienia więcej, NNH = 9 (95% CI: 5; 122). Pozostałe AEs nie różniły się znamienne częstością między grupami w obu badaniach.

1.13.5.15. Zaburzenia układu krwionośnego lub limfatycznego

W badaniach RESPOND-2 i Flamm 2013 oceniano częstość występowania zmian parametrów układu krwionośnego i limfatycznego niedokrwistości, jak również stopień ich zaawansowania z wykorzystaniem 5-stopniowej skali nasilenia (zakres od 0. do 4. stopnia). Niedokrwistość 1. stopnia charakteryzowała się stężeniem hemoglobiny w przedziale od 9,5 do < 11,0 g/dl. Autorzy opisywanych badań przedstawili także informacje na temat niedokrwistości 2., 3. i 4. stopnia, które zdefiniowano jako stężenie hemoglobiny odpowiednio w zakresie od ≥ 8 do < 9,5 g/dl, ≥ 6 do < 8,0 g/dl i < 6,5 g/dl. W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat częstości występowania neutropenii, leukopenii i niedokrwistości. Natomiast Tabela 348 zawiera liczbę i odsetek chorych z neutropenią w zależności od stopnia jej nasilenia. Znamienne wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 347. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia układu krwionośnego i limfaticznego; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Niedokrwistość					
RESPOND-2	PR4/BPR32/44 ¹	70/162 (43%)	PR4/PboPR44	16/80 (20%)	2,16 (1,38; 3,51)*; p < 0,001 NNH = 5 (3; 10)*
	PR4/BPR44	74/161 (46%)			2,30 (1,47; 3,72)*; p < 0,001 NNH = 4 (3; 8)*
Flamm 2013	PR4/BPR44	67/134 (50%)	PR4/PboPR44	22/67 (33%)	1,52 (1,06; 2,27); NNH = 6 (4; 39)*
Neutropenia					
Flamm 2013	PR4/BPR44	42/134 (31%)	PR4/PboPR44	12/67 (18%)	1,75 (1,02; 3,13); NNH = 8 (5; 234)*
Leukopenia					
Flamm 2013	PR4/BPR44	20/134 (15%)	PR4/PboPR44	2/67 (3%)	5,00 (1,37; 19,02); NNH = 9 (6; 29)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia.

Tabela 348. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość w zależności od stopnia redukcji stężenia hemoglobiny; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Stopień 1. (9,5 do < 11,0 g/dl)					
RESPOND-2	PR4/BPR32/44 ¹	70/162 (43%)	PR4/PboPR44	16/80 (20%)	2,16 (1,38; 3,51)*; p < 0,001 NNH = 5 (3; 10)*
	PR4/BPR44	74/161 (46%)			2,30 (1,47; 3,72); p < 0,001 NNH = 4 (3; 8)*
Flamm 2013	PR4/BPR44	55/134 (41%)	PR4/PboPR44	23/67 (34%)	1,20 (0,83; 1,79); NS*
Stopień 2. (≥ 8,0 do < 9,5 g/dl)					
RESPOND-2	PR4/BPR32/44 ¹	42/162 (26%)	PR4/PboPR44	9/80 (11%)	2,30 (1,22; 4,51)*; p = 0,01 NNH = 7 (5; 25)*
	PR4/BPR44	41/161 (25%)			2,26 (1,20; 4,43)*; p = 0,01 NNH = 8 (5; 28)*
Flamm 2013	PR4/BPR44	32/134 (24%)	PR4/PboPR44	9/67 (13%)	1,78 (0,93; 3,52); NS*

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Stopień 3. (≥ 6,5 do < 8,0 g/dl)					
RESPOND-2	PR4/BPR32/44 ¹	5/162 (3%)	PR4/PboPR44	1/80 (1%)	2,47 (0,39; 15,85)*; p = 0,67
	PR4/BPR44	12/161 (7%)			5,96 (1,03; 35,54)*; p = 0,07
Flamm 2013	PR4/BPR44	9/134 (7%)	PR4/PboPR44	2/67 (3%)	2,25 (0,57; 9,12); NS*
Stopień 4. (< 6,5 g/dl)					
RESPOND-2	PR4/BPR32/44 ¹	0/162 (0%)	PR4/PboPR44	0/80 (0%)	0,50 (0,03; 8,55)*; p = 0,99
	PR4/BPR44	1/161 (< 1%)			1,50 (0,12; 18,13)*; p = 0,99
Flamm 2013	PR4/BPR44	1/134 (1%)	PR4/PboPR44	0/67 (0%)	1,51 (0,13; 18,25); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Tabela 349. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła neutropenia w zależności od stopnia redukcji liczby neutrofilów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Stopień 1. (1000 do < 1500/mm³)					
Flamm 2013	PR4/BPR44	32/134 (24%)	PR4/PboPR44	24/67 (36%)	0,67 (0,43; 1,04); NS*
Stopień 2. (≥ 750 do < 1000/mm³)					
Flamm 2013	PR4/BPR44	32/134 (24%)	PR4/PboPR44	17/67 (25%)	0,94 (0,57; 1,58); NS*
Stopień 3. (≥ 500 do < 750/mm³)					
RESPOND-2	PR4/BPR32/44 ¹	30/162 (19%)	PR4/PboPR44	7/80 (9%)	2,12 (1,01; 4,58); NNH = 11 (6; 803)*; p = 0,06
	PR4/BPR44	32/161 (20%)			2,26 (1,08; 4,86); NNH = 10 (6; 79)*; p = 0,03
Flamm 2013	PR4/BPR44	38/134 (28%)	PR4/PboPR44	12/67 (18%)	1,58 (0,91; 2,85); NS*
Stopień 4. (< 500/mm³)					
RESPOND-2	PR4/BPR32/44 ¹	10/162 (6%)	PR4/PboPR44	3/80 (4%)	1,65 (0,51; 5,46); p = 0,55
	PR4/BPR44	11/161 (7%)			1,81 (0,57; 5,94); p = 0,40
Flamm 2013	PR4/BPR44	19/134 (14%)	PR4/PboPR44	2/67 (3%)	4,75 (1,30; 18,12); NNH = 9 (6; 36)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;
 NS nieistotne statystycznie.

Wyniki obu badań wskazują na to, że niedokrwistość częściej obserwowano u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną niż w grupach kontrolnych. W próbie *RESPOND-2* przyjmowanie boceprewiru w skojarzeniu ze standardową terapią wiązało się z ponad 2-krotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia niedokrwistości w porównaniu do leczenia wyłącznie standardową terapią, RR = 2,16 (95% CI: 1,38; 3,51) i RR = 2,30 (95% CI: 1,47; 3,72) odpowiednio dla porównania grup PR4/BPR32/44, PR4/BPR44 vs PR4/PboPR44. Natomiast w badaniu *Flamm 2013* oszacowane ryzyko również było istotnie większe w grupie z boceprewirem niż w kontroli ze standardową terapią, wyniosło RR = 1,52 (95% CI: 1,06; 2,27), NNH = 6 (95% CI: 4; 39). Również neutropenię i leukopenię raportowano z istotnie większą częstością u chorych stosujących boceprewir w ramach 3-lekowej terapii niż w grupie kontrolnej: RR = 1,75 (95% CI: 1,02; 3,13), NNH = 8 (95% CI: 5; 234) dla neutropenii i RR = 5,00 (95% CI: 1,37; 19,02), NNH = 9 (95% CI: 6; 29).

1.13.5.16. *Zmiana dawkowania leków z powodu AEs lub wprowadzenie dodatkowych procedur*

W obu badaniach w przypadku wystąpienia niedokrwistości wprowadzano redukcję dawki rybawiryny, podawano erytropoetyny lub jednocześnie zredukowano dawkę rybawiryny i podawano erytropoetynę. Modyfikację dawkowania wprowadzano również w przypadku wystąpienia neutropenii. Wykonywano również zabieg przetoczenia krwi. Wszelkie dane dotyczące oceny zmian dawkowania wynikających z AEs przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 350. Liczba i odsetek chorych, u których konieczna była zmiana dawkowania leków z powodu AEs lub wprowadzenie dodatkowych procedur; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Użycie erytropoetyny					
<i>RESPOND-2</i>	PR4/BPR32/44 ¹	66/162 (41%)	PR4/PboPR44	17/80 (21%)	1,92 (1,24; 3,08); NNH = 6 (4; 15)*; p = 0,003
	PR4/BPR44	74/161 (46%)			
<i>Flamm 2013</i>	PR4/BPR44	63/134 (47%)	PR4/PboPR44	20/67 (30%)	1,58 (1,07; 2,41); NNH = 6 (4; 37)*
Przetoczenie krwi					
<i>RESPOND-2</i>	PR4/BPR32/44 ¹	3/162 (2%)	PR4/PboPR44	0/80 (0%)	3,47 (0,33; 36,95)*; p = 0,55

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
	PR4/BPR44	14/161 (9%)			14,46 (1,53; 141,90); NNH = 12 (8; 26)*; p = 0,006
<i>Flamm 2013</i>	PR4/BPR44	5/134 (1%)	PR4/PboPR44	0/67 (0%)	5,52 (0,56; 56,57); NS*
Modyfikacja dawki dowolnego leku z powodu neutropenii					
<i>Flamm 2013</i>	PR4/BPR44	23/134 (17%)	PR4/PboPR44	9/67 (13%)	1,28 (0,65; 2,60); NS*
Użycie G-CSF					
<i>Flamm 2013</i>	PR4/BPR44	19/134 (14%)	PR4/PboPR44	8/67 (12%)	1,19 (0,57; 2,56); NS*
Modyfikacja dawkowania z powodu obniżonej Hb < 10 g/dl (badanie <i>Flamm 2013</i>)					
▪ redukcja dawki RVB	PR4/BPR44	5/65 (8%)	PR4/PboPR44	0/18 (0%)	3,11 (0,34; 31,69); NS*
▪ użycie erytropoetyny (tylko)	PR4/BPR44	19/65 (29%)	PR4/PboPR44	5/18 (28%)	1,05 (0,50; 2,51); NS
▪ redukcja dawki RBV i użycie erytropoetyny	PR4/BPR44	37/65 (57%)	PR4/PboPR44	10/18 (56%)	1,02 (0,69; 1,75); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli w 8. i 12. tygodniu stężenie RNA HCV niewykrywalne → zakończenie terapii po 36. tygodniach; jeśli w 8. tygodniu stężenie RNA HCV wykrywalne → kontynuacja leczenia do 48. tygodnia;

NS nieistotnie statystycznie.

W obu badaniach użycie erytropoetyny było istotnie częstsze w grupach z terapią trójlekową zawierającą boceprewir (41-47%) niż w grupach ze standardową terapią dwulekową (21% i 30%). Zabieg przetoczenia krwi wykonywano tylko w grupach z boceprewirem, ale znamiennej statystycznie różnicę odnotowano jedynie dla porównania grupy PR4/BPR44 z kontrolą w badaniu *RESPOND-2*, $p = 0,006$. Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

1.14. Symeprewir + PR vs telaprewir/boceprewir + PR u chorych z genotypem 1 HCV – porównanie pośrednie

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

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

The table is divided into two main sections. The top section has a dark blue header and a light blue body. The bottom section has a light blue body. Both sections contain multiple rows of redacted text, represented by black bars of varying lengths and positions. The redactions cover most of the text in each cell, leaving only small fragments visible.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted Table Content]

Grupa	Wiek	Płeć	Waga	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Grupa	Wiek	Waga	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block consisting of 10 horizontal black bars]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

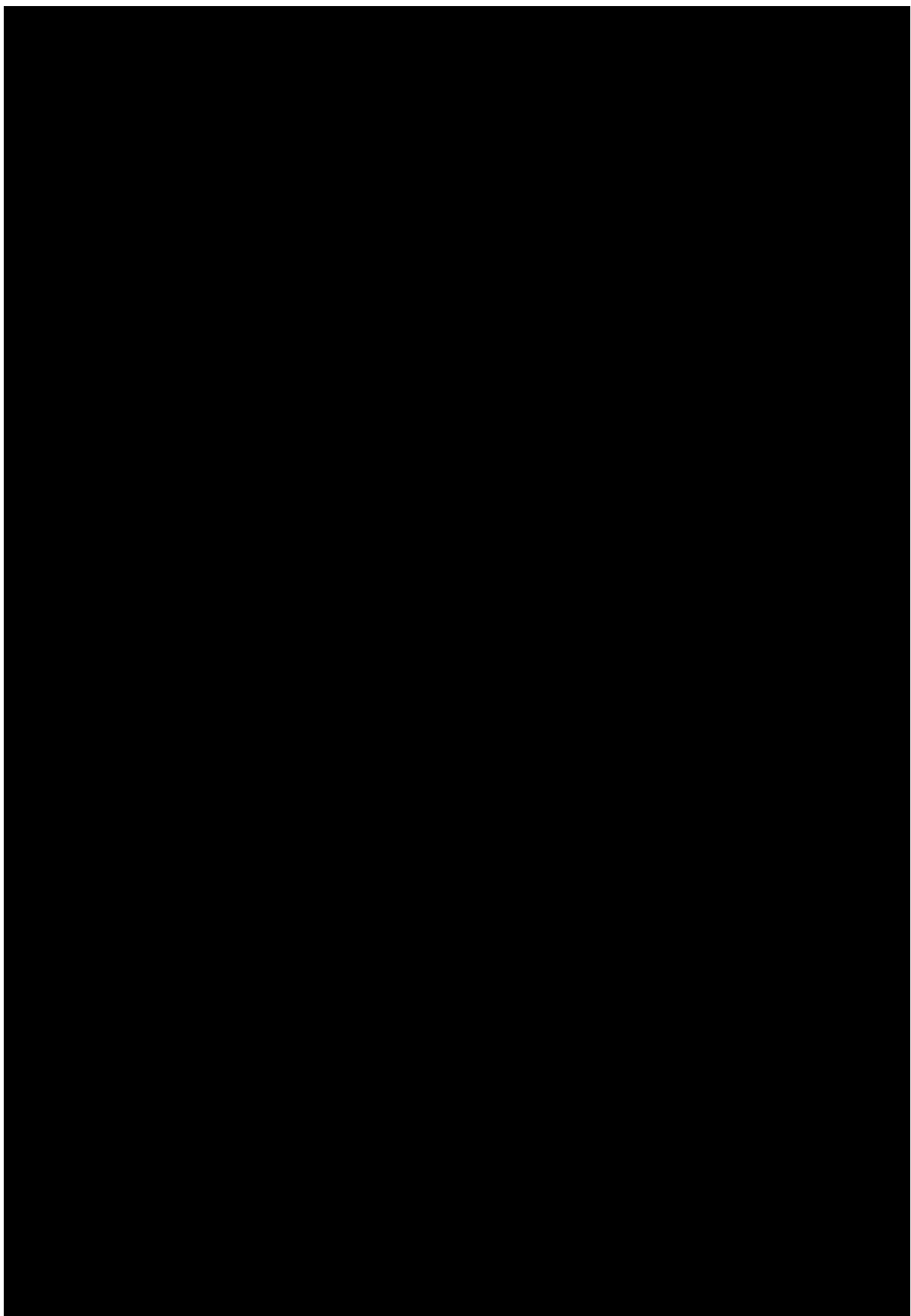
[Redacted text]

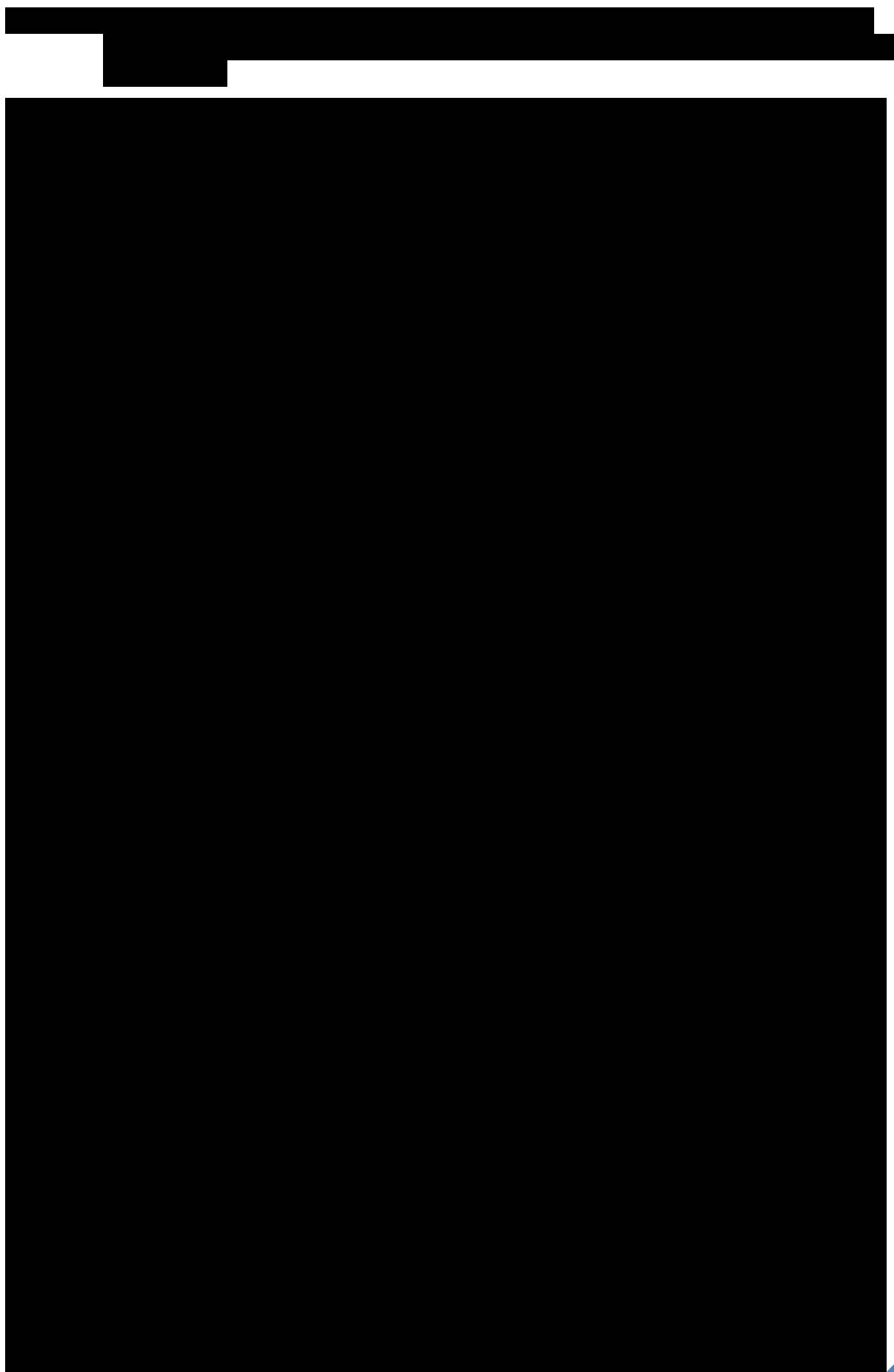
[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

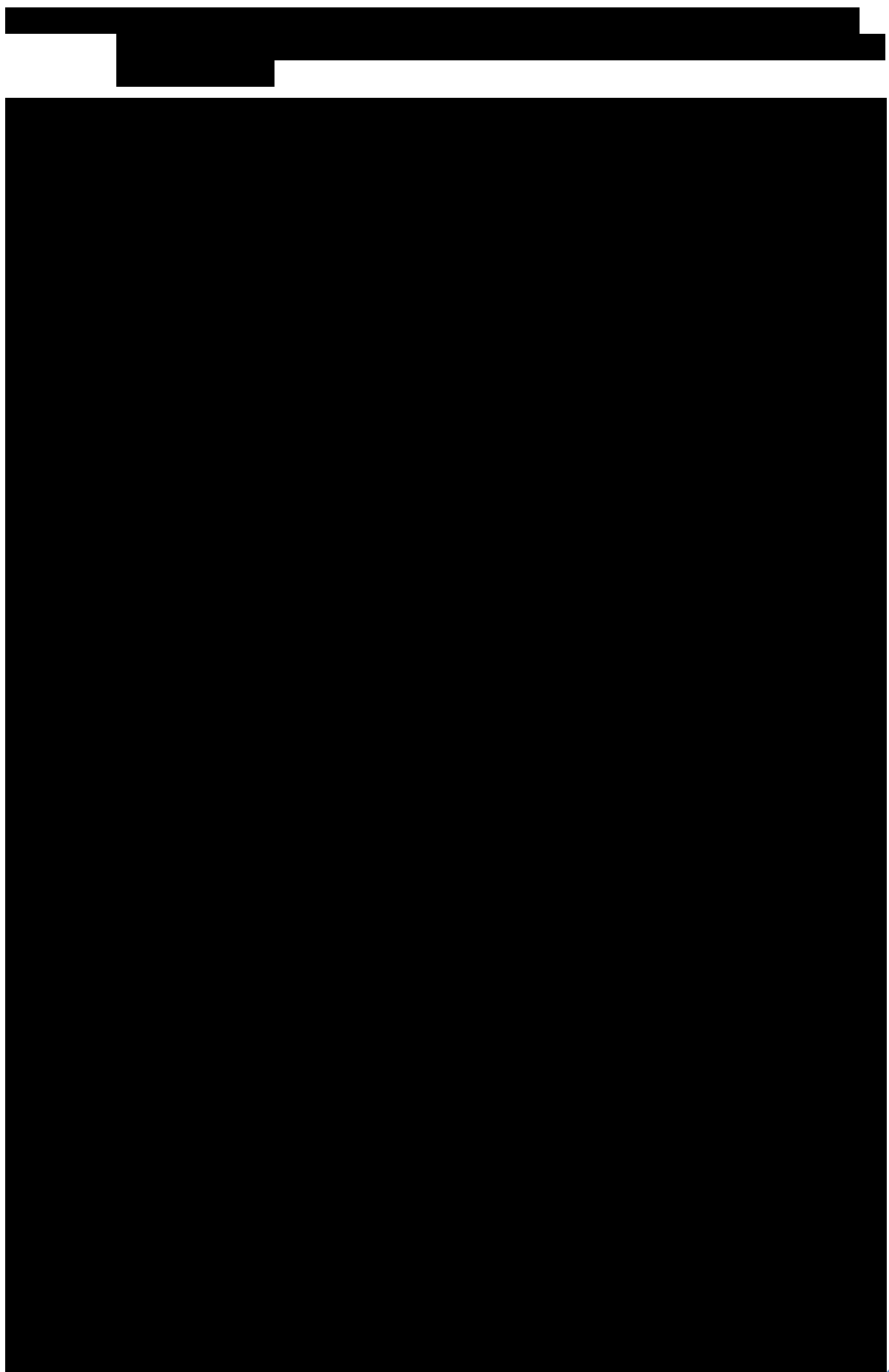
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

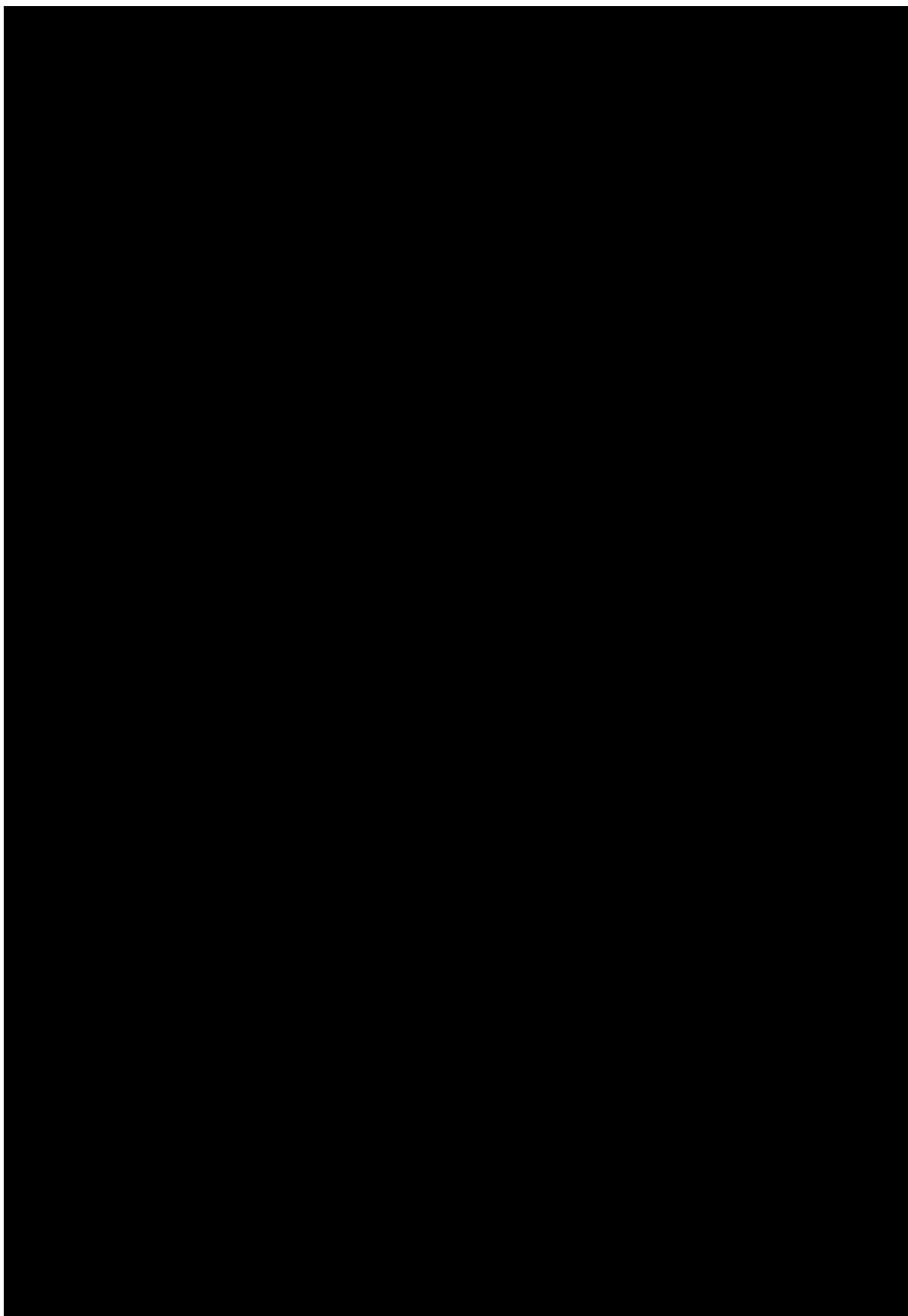
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block consisting of eight horizontal black bars]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

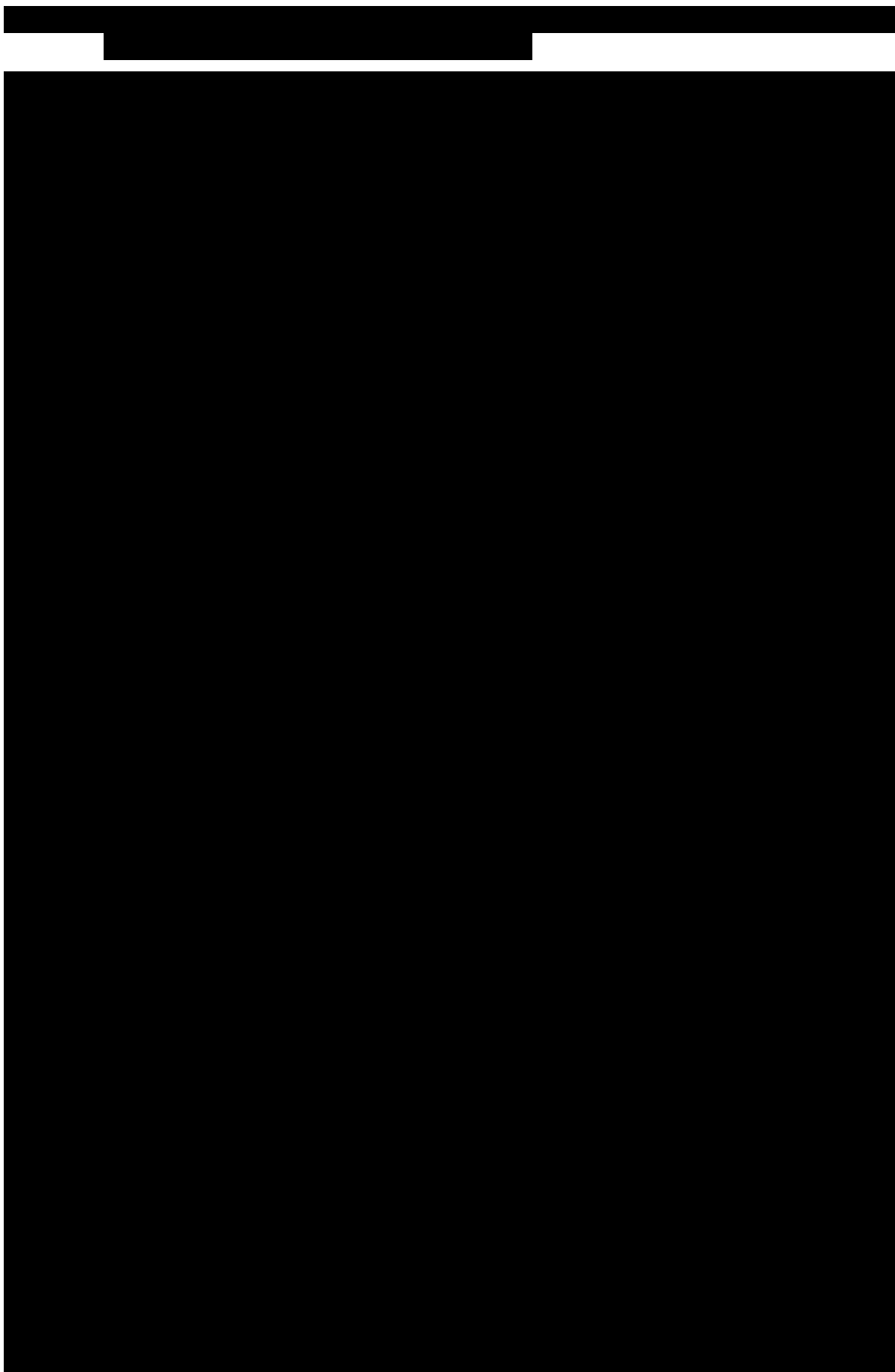
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

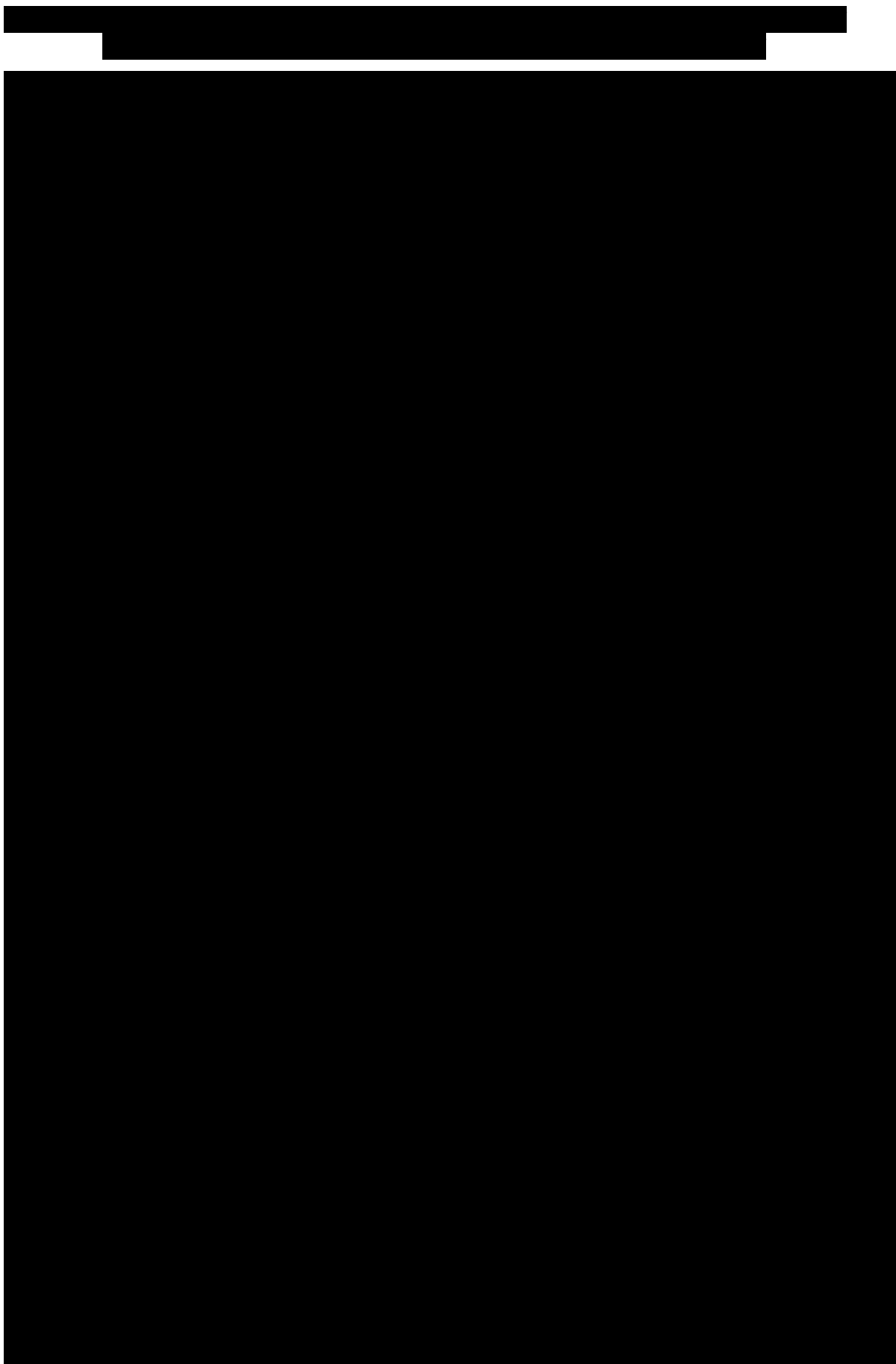
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

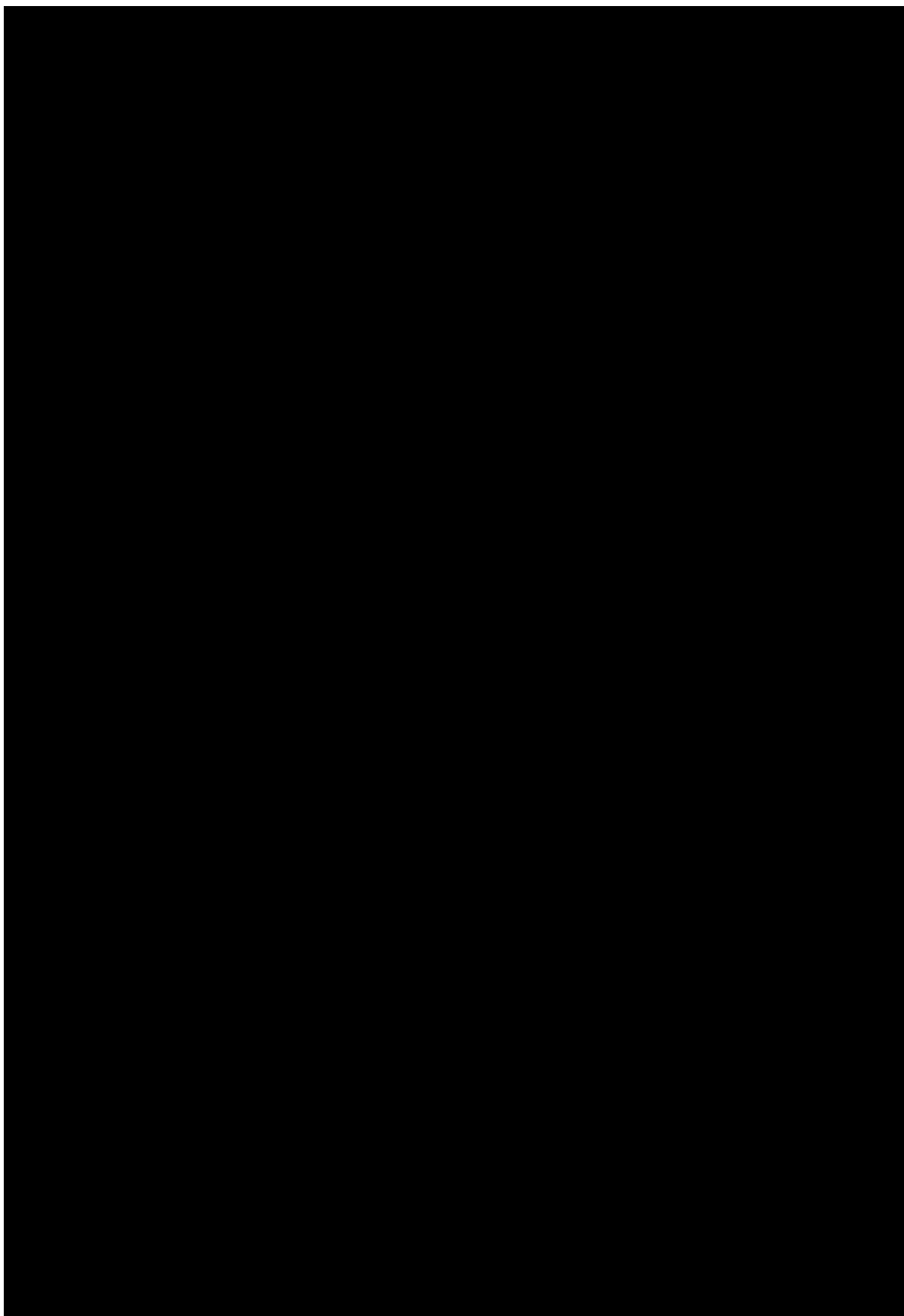
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

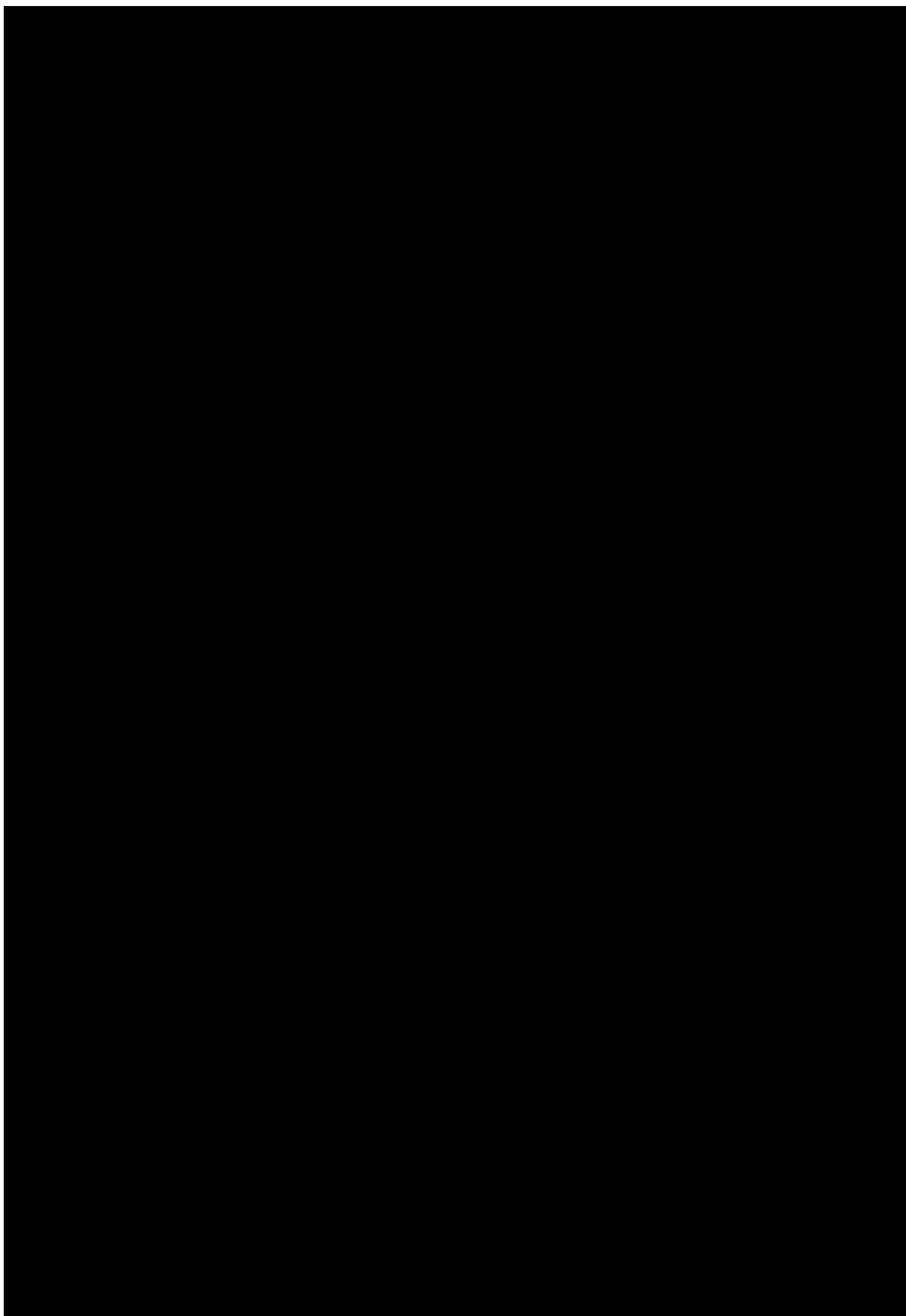
[Redacted text block]

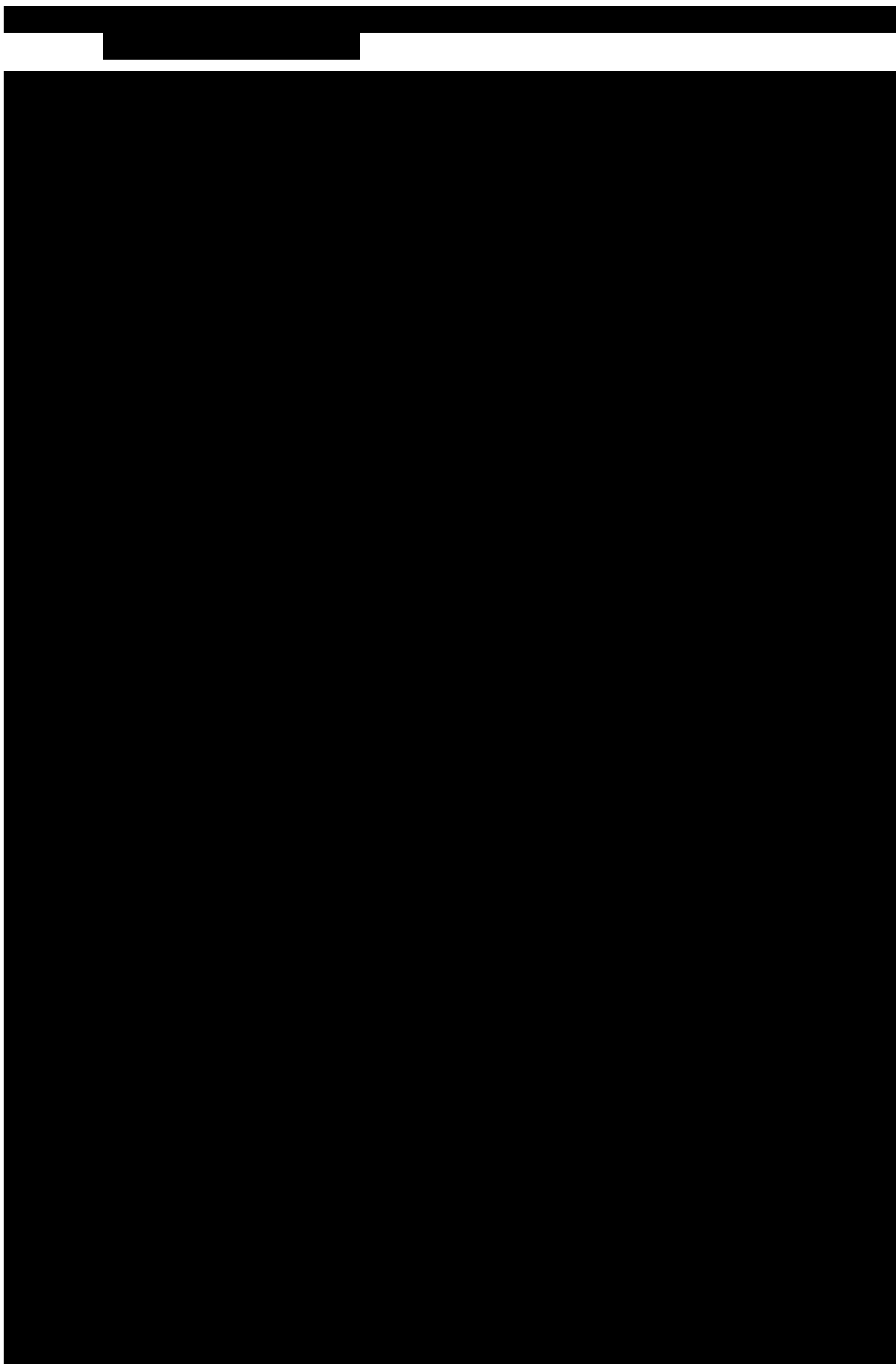


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





1.15. Symeprewir + PR vs PR, genotyp 4 HCV, skorygowane porównanie pośrednie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Olysio®

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, którzy byli nie byli wcześniej leczeni lub którzy mieli niepowodzenie wcześniejszej terapii interferonem z lub bez rybawiryny oparto na zbiorczych danych z 2 badań klinicznych fazy 2b (badania C205 i C206) oraz 3 badaniach klinicznych fazy 3 (badania C208, C216 i HPC3007). Zbiorcze dane z badań fazy 2b i 3 obejmowały 1486 pacjentów, którzy otrzymywali symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (z których 924 otrzymywało symeprewir w dawce 150 mg raz na dobę przez 12 tygodni), i 540 pacjentów, którzy otrzymywali placebo z peginterferonem alfa i rybawiryną (*ChPL Olysio 2014*).

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

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono w tabeli 4. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$).

Tabela 390. Działania niepożądane symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną zgłaszane u dorosłych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV (zbiorcze dane z badań fazy 3 C208, C216 i HPC3007; pierwsze 12 tygodni leczenia; analiza ITT (ang. Intent-To-Treat)).

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

* więcej informacji patrz poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka i świąd

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

Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

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

Reakcje nadwrażliwości na światło

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

Duszność

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

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

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

Tabela 391. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych związane z leczeniem (nasilenie toksyczności stopnia 1 do 4 wg WHO), które stwierdzono częściej podczas stosowania symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (zbiorcze dane z badań fazy 3 C208, C216 i HPC3007; pierwsze 12 tygodni leczenia; zestaw analiz ITT).

Parametr laboratoryjny	Zakres toksyczności WHO	Symeprewir + peginterferon alfa + rybawiryna N = 781, n (%)
Badania biochemiczne		
Fosfataza alkaliczna		
stopień 1.	≥ 1,25 do ≤ 2,50 × GGN	26 (3,3%)
stopień 2.	> 2,50 do ≤ 5,00 × GGN	1 (0,1%)
Hiperbilirubinemia		
stopień 1.	≥ 1,1 do ≤ 1,5 × GGN	208 (26,7%)
stopień 2.	> 1,5 do ≤ 2,5 × GGN	143 (18,3%)
stopień 3.	> 2,5 do ≤ 5,0 × GGN	32 (4,1%)
stopień 4.	> 5,0 × GGN	3 (0,4%)

GGN górna granica normy.

Stosowanie z sofosbuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny

W badaniu HPC2002, oceniając symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny, nie stwierdzono nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa poza obserwowanymi podczas terapii symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną; najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 10%) podczas 12 tygodni leczenia symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem były: zmęczenie (25%), ból głowy (21%), nudności (17%), bezsenność (14%) i świąd (11%). Pacjenci, którzy otrzymywali rybawirynę w skojarzeniu z symeprewirem i sofosbuwirem mieli większą częstość występowania (> 10%) wysypki (15%) i niedokrwistości (11%) w porównaniu z osobami, które nie otrzymywały rybawiryny (odpowiednio 4% i 0%). Inne zgłaszane działania niepożądane to reakcje nadwrażliwości na światło (7% u pacjentów otrzymujących symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem w porównaniu z 6% u pacjentów otrzymujących symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną) oraz zwiększenie stężenia bilirubiny (odpowiednio 0% w porównaniu z 9%).

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV-1

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

Zaburzenia czynności wątroby

Ekspozycja na symeprewir jest znacząco większa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stwierdzono tendencję do częstszego występowania zwiększonego stężenia bilirubiny ze zwiększeniem ekspozycji na symeprewir w osoczu. Te zwiększone stężenia bilirubiny w osoczu nie wiązały się z żadnymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi wątroby. Stwierdzono większą częstość występowania niedokrwistości u pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem.

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

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

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

Według danych zamieszczonych na stronach FDA do najczęstszych działań niepożądanych występujących (u > 20% chorych) podczas 12 tygodni stosowania produktu Olysio wraz z peg-IFN α i rybawiryną, które występowały o co najmniej 3 p.p. częściej w porównaniu do terapii placebo, peg-IFN α i rybawiryny, należą: wysypka (w tym reakcje nadwrażliwości na światło), świąd i nudności. Ponieważ w trakcie stosowania powyższych leków obserwowano przypadki poważnych (ang. *serious*) reakcji nadwrażliwości na światło, chorym zaleca się ograniczenie ekspozycji na światło i stosowanie środków przeciwsłonecznych, a w momencie wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło należy rozważyć przerwanie leczenia. Zakończenie terapii zaleca się również w przypadku ciężkiej (ang. *severe*) wysypki. Natomiast stosowanie powyższych leków jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży i mężczyzn, których partnerki są w ciąży, ze względu, iż podawana w skojarzeniu z produktem Olysio i peg-IFN α rybawiryna może powodować uszkodzenie lub śmierć płodu. Pacjenci obu płci w wieku rozrodczym muszą stosować co najmniej 2 powszechnie akceptowane metod antykoncepcyjne w trakcie leczenia, a kobietom zaleca się wykonywanie comiesięcznych testów ciążowych (FDA 2013a). Nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Olysio zamieszczonych w systemie FAERS (FDA Adverse Event Reporting System), prowadzonym przez FDA w celu rejestracji poważnych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem zaznaczono.

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z produktem Olysio, które mogą wystąpić u co najmniej 5 na 100 chorych, są: nudności, wysypka, świąd, duszności, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi i reakcje nadwrażliwości na światło (w tym reakcje podobne do oparzeń słonecznych) (EMA 2014). W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu

EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 532 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas stosowania symeprewiru. Do najczęstszych należały: konieczność wykonania dodatkowych badań (ang. *investigations*) (46% chorych), operacje chirurgiczne i inne zabiegi medyczne (34%), zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (23%), a także zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (20%) (*EudraVigilance 2014*).

Data ostatniego wyszukiwania: do 25 września 2014 roku.

1.18. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań dotyczących symeprewiru, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę: „(simeprevir OR Olysio OR TMC 435350 OR TMC 435)”. Wyszukiwanie przeprowadzono 25 września 2014 roku i otrzymano 64 trafienia. Wśród zidentyfikowanych badań poszukiwano prób klinicznych z randomizacją, lub bez, które oceniały symeprewir podawany w zalecanym schemacie z peg-IFN α -2a i rybawiryną u chorych zakażonych wirusem HCV o genotypie 1 lub 4 po niepowodzeniu terapii peg-IFN α i rybawiryną lub którzy nie byli wcześniej leczeni lub z powodu przeciwwskazań nie mogli otrzymać terapii z udziałem interferonu. W przypadku chorych z HCV-1 komparatorem musiała być terapia 2-lekowa lub 3-lekowa (z udziałem telaprewiru lub boceprewiru), a u chorych z HCV-4 wyłącznie terapia 2-lekowa. Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przerwane (ang. *terminated*), wycofane (ang. *withdrawn*) lub których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *completed, has results*). W oparciu o powyższe w raporcie uwzględniono 7 badań w toku, których charakterystykę przedstawia poniższa tabela.

Tabela 392. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie *clinicaltrials.gov*, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania symeprewiru.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT02103699	A Prospective Observational Study to Examine Patient Characteristics, Health Care Management, and Effectiveness Among HCV Patients Treated With Simeprevir at Various Practice Settings.	Metodyka: Prospektywne badanie IV fazy bez grupy kontrolnej i zaślepienia. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa symeprewiru stosowanego zgodnie z rzeczywistą praktyką kliniczną u chorych z HCV-1.	Planowane rozpoczęcie: Luty 2014 roku. Planowane zakończenie: Maj 2016 roku (planowana data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 300. Sponsor: Janssen Scientific Affairs, LLC. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT01846832	A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TMC435 Plus Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin Administered for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects With Chronic Genotype 1 or Genotype 4 HCV Infection.	Metodyka: Prospektywne badanie III fazy bez grupy kontrolnej i zaślepienia. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa symeprewiru podawanego z peg-IFN α -2a i rybawiryną u chorych z HCV-1, wcześniej nieleczonych.	Planowane rozpoczęcie: Wrzesień 2013 roku. Planowane zakończenie: Maj 2015 roku (planowana data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego październik 2014 roku). Liczba uczestników: 225. Sponsor: Janssen-Cilag International NV. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT01725529	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of TMC435 vs.	Metodyka: Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, w układzie	Planowane rozpoczęcie: Listopad 2012 roku. Planowane zakończenie:

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Placebo as Part of a Treatment Regimen Including Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naïve, Genotype 1 Hepatitis C-Infected Subjects.	równoległym. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa symeprewiru podawanego z peg-IFN α -2a i rybawiryną w porównaniu z placebo i terapią standardową u chorych z HCV-1, wcześniej nieleczonych.	Listopad 2014 roku (planowana data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 458. Sponsor: Janssen R&D Ireland. Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.
NCT01323244	A Phase III, Open-Label, Single Arm, Rollover Trial of TMC435 in Combination With Peginterferon Alpha-2A and Ribavirin for HCV Genotype-1 Infected Subjects Who Participated in the Placebo Group of a Phase II/III TMC435 Study, or Who Received DAA Treatment in a Tibotec-Sponsored Phase I Study.	Metodyka: Prospektywne badanie III fazy bez grupy kontrolnej i zaślepienia. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa symeprewiru podawanego z peg-IFN α -2a i rybawiryną u chorych z HCV-1 z grupy z placebo badania TMC435 lub którzy otrzymywali do 14 dni terapii lekami przeciwwirusowymi o bezpośrednim działaniu w badaniu finansowanym przez firmę Tibotec.	Planowane rozpoczęcie: Grudzień 2011 roku. Planowane zakończenie: Marzec 2015 roku (planowana data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 142. Sponsor: Janssen R&D Ireland. Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.
NCT01479868	A Phase III Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of TMC435 Plus PegIFN α -2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) Triple Therapy in Chronic Hepatitis C Genotype-1 Infected Subjects Who Are Co-infected With Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1).	Metodyka: Prospektywne badanie III fazy bez grupy kontrolnej i zaślepienia. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa symeprewiru podawanego z peg-IFN α -2a i rybawiryną u chorych z HCV-1 i infekcją HIV-1.	Planowane rozpoczęcie: Październik 2011 roku. Planowane zakończenie: Sierpień 2013 roku (planowana data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 109. Sponsor: Janssen R&D Ireland. Badanie zakończono, nie opublikowano wyników.
NCT01567735 [^]	An Open-Label, Single-Arm Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of TMC435 in Combination With PegIFN Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naïve or Treatment-Experienced, Chronic Hepatitis C Virus Genotype-4 Infected Subjects.	Metodyka: Prospektywne badanie III fazy bez grupy kontrolnej i zaślepienia. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa symeprewiru podawanego z peg-IFN α -2a i rybawiryną u chorych z HCV-4, z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia lub którzy nie otrzymywali wcześniej żadnej terapii HCV.	Planowane rozpoczęcie: Marzec 2012 roku. Planowane zakończenie: Marzec 2014 roku (planowana data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 107. Sponsor: Janssen R&D Ireland. Badanie zakończono, nie opublikowano wyników.
NCT01485991 [^]	Phase III in Partial and Null Responders.	Metodyka: Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z aktywną kontrolną i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa symeprewiru w porównaniu z telaprewirem (oba podawane z peg-IFN α -2a i rybawiryną) u chorych z HCV-1, po niepowodzeniu terapii peg-IFN α -2a i rybawiryną.	Planowane rozpoczęcie: Luty 2012 roku. Planowane zakończenie: Kwiecień 2014 roku (planowana data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 766. Sponsor: Janssen R&D Ireland. Badanie zakończono, nie opublikowano wyników.

[^] nieopublikowane wyniki badania zostały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny.

1.19. Wyniki

Nie odnaleziono opracowań wtórnych, które w pełni odpowiadałyby kryteriom włączenia (przeglądów systematycznych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo symeprewiru podawanego z peg-IFN α i rybawiryną w populacji chorych przewlekłym WZW typu C), zidentyfikowano jedynie przegląd skupiający się na ocenie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków zatwierdzonych przez FDA w leczeniu zakażenia HCV: *de Kanter 2014* oraz opracowanie *Shah 2013*, opisujące stosowanie różnych leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu w terapii zakażenia HCV. W przeglądach tych nie opisywano żadnych dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia, a nie zostałyby uwzględnione w niniejszym raporcie.

Symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); genotyp 1 HCV, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Odnaleziono jedno badanie z randomizacją bezpośrednio porównujące dwa inhibitory proteaz wirusowych – próbę *ATTAIN (Reddy 2015)*, które zostało opublikowane po dacie złożenia wniosku (w momencie powstawania raportu korzystano z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny). W niniejszym raporcie uwzględniono zarówno publikację jak i materiały nieopublikowane, traktując jednak wyniki jak dane pochodzące z jednego źródła. Badanie *ATTAIN* było wielośrodkową próbą kliniczną III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem prowadzoną w populacji dorosłych z przewlekłym zakażeniem HCV genotyp 1, którzy nie uzyskali odpowiedzi (brak odpowiedzi lub odpowiedź częściowa, ang. *null or partial response*) na standardową terapię dwulekową. W badaniu porównywano efektywność symeprewiru z telaprewirem (oba podawane w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną). Badanie charakteryzowało się bardzo dobrą jakością, ocenione zostało na maksymalne 5 punktów w skali Jadad. Do badania włączono 771 chorych, 379 do grupy symeprewiru (S12PR48) i 384 do grupy telaprewiru (T12PR48).

Skuteczność kliniczna

Wyniki analizy skuteczności przedstawiono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków (mITT). Podano również wynik porównania dwóch terapii w populacji zgodnej ze wskazaniem ChPL, czyli dla symeprewiru w podgrupie chorych z HCV o genotypie 1a/inny i brakiem mutacji Q80K + chorzy z HCV o genotypie 1b, a dla telaprewiru – chorych z populacji ogólnej (mITT). Przedstawiono także porównanie w subpopulacji, w której symeprewir może zastępować telaprewir w ramach programu lekowego, tj. u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem (F3-F4).

SVR12 stwierdzono u podobnego odsetka chorych w obu grupach (53,6% vs 54,7%), RB = 0,98 (95% CI: 0,86; 1,12) i potwierdzono nie mniejszą skuteczność symeprewiru w porównaniu do telaprewiru.

Uwzględniając pacjentów bez mutacji Q80K nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami symeprewiru i telaprewiru w częstości uzyskiwania SVR12, 56,3% vs 54,7%, RB = 1,03 (95% CI: 0,90; 1,17).

Analiza w dalszych podgrupach nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą symeprewiru, a telaprewiru w prawdopodobieństwie uzyskania SVR12.

SVR24. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami symeprewiru i telaprewiru w prawdopodobieństwie uzyskania SVR24: 53,7% i 58,1%, RB = 0,92 (95% CI: 0,75; 1,13). Również w podgrupie zgodnej ze wskazaniem ChPL nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości uzyskiwania SVR24, odpowiednio 57,9% vs 58,1%, RB = 1,00 (95% CI: 0,82; 1,21).

W pozostałych podgrupach, w których wykonano analizy odsetki chorych uzyskujących SVR24 nie różniły się pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Przełom wirusologiczny odnotowano u 22,4% chorych z grupy symeprewiru i 19,5% pacjentów z grupy telaprewiru, RR = 1,15 (95% CI: 0,87; 1,51). Nie wykazano istotnych różnic między grupami. U żadnego pacjenta z przełomem wirusologicznym nie uzyskano SVR12. W populacji zgodnej ze wskazaniem ChPL nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia przełomu wirusologicznego, 22,4% vs 19,5%, RR = 1,15 (95% CI: 0,86; 1,52).

Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk dla większości podgrup nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia tego punktu końcowego.

Nawrót wirerii wystąpił u 17,5% chorych w grupie symeprewiru i 16,8% z grupy telaprewiru, RR = 1,04 (95% CI: 0,71; 1,53); brak znamienych różnic między grupami. W populacji zgodnej ze

wskazaniem ChPL częstość występowania nawrotu wiremii również nie różniła się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami, 16,6% vs 16,8%, RR = 0,99 (95% CI: 0,66; 1,47).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza w podgrupach również nie wykazała żadnych istotnych różnic między grupami symeprewiru i telaprewiru.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Jakość życia. W badaniu *ATTAIN* jakość życia oceniano za pomocą 5 kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów na początku badania, w jego trakcie oraz na końcu okresu obserwacji, celem oceny zmian w nasileniu zmęczenia (kwestionariusz FSS), objawów depresyjnych (kwestionariusz CES-D), zmniejszenia produktywności, upośledzenia codziennej czynności i zwiększenia absencji w pracy (kwestionariusz WPAI: Hepatitis C), jakości życia (kwestionariusz EQ-5D), nasilenia wysypki i świądu oraz ich wpływu na jakość życia (kwestionariusz Skindex 16).

We wszystkich kwestionariuszach w obu grupach interwencji zaobserwowano pogorszenie wyników oceny jakości życia w czasie pierwszych 12 tygodni terapii 3-lekowej (SMV/TPV + peg-IFN α -2a i RBV), następnie w czasie podawania terapii dwulekowej (peg-IFN α -2a i RBV) wyniki pozostały bez zmian i około 12 tygodni po zakończeniu terapii (60. tydzień) powróciły do wartości zbliżonych do tych z początku badania.

Różnice istotne klinicznie pomiędzy grupami interwencji w punktach końcowych ocenianych przez pacjentów odnotowano w czasie pierwszych 12 tygodni terapii (terapia trójlekowa). Ogółem w grupie symeprewiru w porównaniu do telaprewiru odnotowano mniejsze pogorszenie jakości życia w pierwszych 12 tygodniach terapii w ocenie wg kwestionariuszy FSS, CES-D, Skindex 16 i EQ-5D.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w czasie trwania klinicznie istotnego pogorszenia. Spośród chorych uzyskujących SVR12 istotnie lepszy wynik skali EQ-5D VAS odnotowano u chorych z grupy symeprewiru niż telaprewiru.

Bezpieczeństwo

Ogółem w trakcie całego okresu terapii działania niepożądane odnotowano u 94,7% pacjentów z grupy symeprewiru i 98,4% chorych z grupy telaprewiru. Ryzyko wystąpienia AEs było istotnie mniejsze w grupie symeprewiru niż telaprewiru, RR = 0,96 (95% CI: 0,93; 0,99), NNT = 27 (95% CI: 16; 82). W grupie symeprewiru najczęściej raportowanymi AEs były: świąd (37,5%) i zmęczenie (34,8%); a w grupie telaprewiru: świąd (46,6%), niedokrwistość (41,1%), zmęczenie (40,4%), zakażenia i zarażenia (32,3%) oraz ból głowy (31,5%).

Profil bezpieczeństwa symeprewiru był bardziej korzystny niż telaprewiru; u chorych leczonych terapią trójlekową w schemacie z symeprewirem raportowano istotnie mniej działań niepożądanych, w tym również poważnych (*serious*) AEs (5,8% vs 14,1%, RR = 0,41 [95% CI: 0,26; 0,66], NNT = 13 [95% CI: 8; 25]) oraz działań niepożądanych prawdopodobnie związanych ze stosowaniem symeprewiru/telaprewiru (69,7% vs 85,9%, RR = 0,81 [95% CI: 0,75; 0,87], NNT = 7 [95% CI: 5; 10]). Prawie wszystkie działania niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem (ang. *at Least Possibly Related to Simeprevir/Telaprevir*) występowały z mniejszą częstością w grupie symeprewiru w porównaniu do grupy telaprewiru.

Autorzy badania *ATTAIN* wyróżnili AEs o istotnym znaczeniu klinicznym, takie jak wysypka, świąd, reakcje nadwrażliwości na światło, neutropenia, niedokrwistość, duszności. Działania te występowały istotnie statystycznie rzadziej u chorych z grupy symeprewiru w porównaniu do grupy telaprewiru (z wyjątkiem neutropenii i duszności, których częstość nie różniła się znamienne między grupami); wysypka: 25,1% vs 34,6%, RR = 0,72 (95% CI: 0,58; 0,90), NNT = 11 (95% CI: 7; 33), świąd: 38,8% vs 47,9%, RR = 0,81 (95% CI: 0,69; 0,95), NNT = 11 (95% CI: 7; 48), niedokrwistość: 26,1% vs 42,2%, RR = 0,62 (95% CI: 0,50; 0,76), NNT = 7 (95% CI: 5; 11). Natomiast reakcje nadwrażliwości na światło występowały rzadko (2,6% vs 0,8%), ale były znamienne częstsze w grupie symeprewiru niż telaprewiru, RR = 3,38 (95% CI: 1,01; 11,32), NNH = 54 (95% CI: 25; 4425).

W trakcie badania *ATTAIN* odnotowano 3 zgony spowodowane AEs, wszystkie w grupie telaprewiru (tylko jeden przypadek uznano za prawdopodobnie związany z leczeniem).

Większość odnotowanych działań niepożądanych miała nasilenie 1. lub 2. stopnia, a AEs 3. lub 4. stopnia stwierdzono u 34% chorych. Najczęstszymi były zaburzenia krwi i układu limfatycznego,

które wystąpiły u podobnego odsetka chorych w grupach symeprewiru i telaprewiru (17,4% i 20,1%). Spośród AEs 3-4. stopnia istotne statystycznie różnice między grupami odnotowano w częstości występowania niedokrwistości i zmęczenia, które raportowano u istotnie mniejszego odsetka chorych z grupy symeprewiru, niedokrwistość: 1,6% vs 7,0%, RR = 0,23 (95% CI: 0,10; 0,52), NNT = 19 (95% CI: 12; 37), zmęczenie: 0,3% vs 3,1%, RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,50), NNT = 35 (95% CI: 20; 81).

Symeprewir PR vs PR, genotyp 1 HCV, pacjenci wcześniej nieleczeni

Włączono 3 prospektywne badania kliniczne z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, oceniające efektywność kliniczną symeprewiru dodanego do dwulekowej terapii w porównaniu z samą terapią dwulekową u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1, którzy nie byli wcześniej leczeni: *PILLAR* (Fried 2013), *QUEST-1* (Jacobson 2014) i *QUEST-2* (Manns 2014).

W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa uwzględniano chorych, którzy rozpoczęli leczenie (otrzymali ≥ 1 dawkę przypisaną interwencji). Autorzy prób przeprowadzili analizę w populacji ogółem, jak i w subpopulacjach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk (w niniejszym raporcie wyróżniono dodatkowo podgrupę pacjentów z HCV-1 [1a lub 1b], bez polimorfizmu NS3 Q80K, którą uwzględniono w porównaniu pośrednim symeprewiru z telaprewirem), a także analizę uwzględniającą rodzaj stosowanego peg-IFN α (2a vs 2b) dodatkowo w próbie *QUEST-2* (celem potwierdzenia braku różnic między obydwoma rodzajami peg-IFN α).

[Redacted text block]

Gdy było to możliwe wykonywano metaanalizę danych z włączonych prób.

Skuteczność kliniczna

SVR12. W wyniku metaanalizy włączonych badań wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR12 w przypadku stosowania terapii z symeprewirem niż takiej samej terapii bez tego leku, RB = 1,47 (95% CI: 1,22; 1,76), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p = 0,0159.

Wnioskowanie powtórzono w obrębie chorych z HCV-1, bez polimorfizmu NS3 Q80K, w badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2*, RB = 1,70 (95% CI: 1,50; 1,93), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001. Na podstawie metaanaliz wykazano również istotne różnice, na korzyść symeprewiru, we wszystkich pozostałych analizowanych podgrupach chorych (*QUEST-1*, *QUEST-2*). Nie odnotowano istotnego wpływu rodzaju

stosowanego peg-IFN α (2a vs 2b) na skuteczność symeprewiru vs placebo w częstości występowania SVR12 (*QUEST-2*).

SVR24. Częstość występowania SVR po 24 tygodniach od zakończenia leczenia była znamienne większa u chorych otrzymujących symeprewir niż u pacjentów przyjmujących placebo (oba z peg-IFN α i rybawiryną), RB = 1,43 (95% CI: 1,14; 1,79), NNT = 4 (95% CI: 3; 9), p = 0,0019 (*PILLAR*, *QUEST-1*, *QUEST-2*).

RVR. Metaanaliza danych z badań *PILLAR*, *QUEST-1* i *QUEST-2* potwierdziła istotne różnice między grupami w częstości występowania RVR, na korzyść symeprewiru, RB = 7,15 (95% CI: 5,25; 9,72), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), p < 0,0001. Jedynie w obrębie pacjentów z marskością wątroby możliwa była analiza statystyczna, która wskazywała na znamienne większe prawdopodobieństwo wystąpienia RVR w przypadku stosowania symeprewiru vs placebo, RB = 2,65 (95% CI: 1,20; 6,73), NNT = 3 (95% CI: 2; 12).

Przełom wirusologiczny. Nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy terapią symeprewirem w schemacie S12Pbo12PR24/48 a terapią kontrolną Pbo24PR48 w odsetku chorych z przełomem wirusologicznym, RB = 1,50 (95% CI: 0,47; 4,80) (*PILLAR*).

Wystąpienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia. Ryzyko wystąpienia wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia było znamienne mniejsze w przypadku dodania symeprewiru do terapii standardowej niż podczas stosowania samej terapii standardowej, RB = 0,17 (95% CI: 0,11; 0,26), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), p < 0,0001 (*QUEST-1*, *QUEST-2*). Z metaanalizy wykluczono badanie *PILLAR*, ze względu na inną definicję rozpatrywanych kryteriów i jedynie w tej próbie różnica między grupami nie była znamienne.

Nawrót wirerii. Chorzy otrzymujący symeprewir mieli istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia nawrotu wirerii, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (oba z terapią standardową), $RB = 0,48$ (95% CI: 0,34; 0,68), $NNT = 10$ (95% CI: 6; 20), $p < 0,0001$ (*PILLAR*, *QUEST-1*, *QUEST-2*).

Jakość życia. W badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2* odnotowano istotnie mniejsze nasilenie objawów zmęczenia według kwestionariusza FSS w grupach symeprewiru w porównaniu z grupami kontrolnymi, odpowiednio $p = 0,0008$ i $p = 0,0085$. Podobne wyniki, na korzyść symeprewiru, uzyskano w ocenie wpływu leczenia na produktywność w pracy, $p = 0,096$ w *QUEST-1* i $p = 0,0082$ w *QUEST-2*, oraz w ocenie upośledzenia codziennej aktywności chorych z HCV wg kwestionariusza WPAI, odpowiednio $p = 0,0097$ i $p = 0,0078$. W próbie *QUEST-2* w 60. tygodniu nie odnotowano istotnej różnicy między grupami w ocenie ciężkości objawów depresji wg CES-D, $p = 0,079$, podobnie jak w przypadku oceny ogólnej jakości życia wg EQ-5D.

Bezpieczeństwo

Terapia symeprewirem podawanym z peg-IFN α i rybawiryną odznaczała się podobnym profilem bezpieczeństwa, jak standardowe leczenie bez udziału tego leku (*QUEST-1*, *QUEST-2*), niezależnie od rodzaju stosowanego peg-IFN α (2a vs 2b) (w *QUEST-2*).

W wyniku metaanaliz danych z włączonych badań nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia w częstotliwości występowania działań niepożądanych, które odnotowano u większości leczonych (96-99%), oraz działań niepożądanych 3-4. stopnia raportowanych u 28% do 38% pacjentów, odpowiednio $p = 0,8176$ i $p = 0,1405$. Również odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AEs nie różnił się pomiędzy grupami (wynosił $\leq 5,2\%$), $p = 0,7034$, podobnie jak odsetek pacjentów, u których przzerwano wyłącznie symeprewir lub placebo ($\leq 3,9\%$), $p = 0,7456$, i odsetek chorych przerywających peg-IFN α -2a lub rybawirynę (wyłącznie w *PILLAR*). Częstość występowania poważnych działań niepożądanych była niewielka, wynosiła 4-7% i nie różniła się znacząco między grupami (w *QUEST-1*, *QUEST-2*; natomiast w *PILLAR* nie odnotowano żadnych działań tego typu). Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy schematami terapii pod względem częstotliwości występowania poszczególnych najczęstszych działań niepożądanych (zmęczenie, ból głowy, gorączka, objawy grypopodobne, występujące u $> 25\%$ pacjentów otrzymujących symeprewir) oraz istotnych klinicznych działań niepożądanych (takich jak wysypka, świąd, niedokrwistość, neutropenia) – zarówno w ocenie ogółem, jaki i przypadków o nasileniu 3-4. stopnia, $p > 0,05$ dla wszystkich metaanaliz (*PILLAR*, *QUEST-1*, *QUEST-2*). Jedynie metaanaliza danych z badań *QUEST-1* i *QUEST-2* wskazywała na istotnie większe ryzyko wystąpienia hiperbilirubinemii ogółem oraz reakcji nadwrażliwości na światło u pacjentów leczonych symeprewirem niż u chorych otrzymujących placebo (oba z peg-IFN α , rybawi-

ryną), dla hiperbilirubinemii: RR = 2,69 (95% CI: 1,34; 5,40), NNH = 17 (95% CI: 12; 50), p = 0,0052; dla reakcji nadwrażliwości na światło: RR = 4,32 (95% CI: 1,01; 18,54), NNH = 40 (95% CI: 23; 143), p = 0,048. Łącznie w 3 badaniach odnotowano 2 zgony w grupie symeprewiru w próbie *QUEST-2* (oba uznano za niezwiązane ze stosowaniem inhibitora proteazy).

Symeprewir + PR vs PR; genotyp 1 HCV, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

Badania *ASPIRE* i *PROMISE* były próbami z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, prowadzonymi w populacji chorych z niepowodzeniem wcześniejszej terapii (peg-IFN α i rybowiryną), tj. z brakiem lub częściową odpowiedzią, albo z nawrotem wirerii w *ASPIRE*, oraz wyłącznie z nawrotem wirerii w *PROMISE*. Wyniki obu prób przedstawiono odpowiednio w publikacjach *Zeuzem 2014* i *Forns 2014* (oraz doniesieniu *Forns 2013*, prezentującym dodatkowe wyniki w podgrupach chorych). Ze względu na różne schematy leczenia w grupie symeprewiru, wynikające z ocenianych populacji chorych, odstąpiono od metaanalizowania danych z obu badań.

Autorzy badań ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wykonali w obrębie chorych poddanych randomizacji, którzy rozpoczęli przypisaną interwencję (symeprewir lub placebo w *PROMISE*). W przypadku oceny bezpieczeństwa w próbie *PROMISE* wyniki przedstawiono dla okresu stosowania terapii 3-lekowej (12 tygodni) i całego okresu terapii (48 tygodni, lub 24 tygodnie u chorych spełniających kryteria RGT). W niniejszym raporcie uwzględniono dane z pełnego okresu leczenia.

Skuteczność kliniczna

SVR12. W obu włączonych badaniach częstość występowania SVR12 była znamienne większa u chorych otrzymujących symeprewir i terapię dwulekową, niż u pacjentów otrzymujących terapię dwulekową, RB = 2,93 (95% CI: 1,87; 4,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 4) (*ASPIRE*), RB = 2,93 (95% CI: 1,87; 4,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 4) (*PROMISE*; bezwzględna różnica odsetków z dopasowaniem czynników stratyfikacji wyniosła 43,8 [95% CI: 34,6; 53,0]), p < 0,001.

W obrębie, zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego symeprewir, chorych z HCV-1a/1b z grupy symeprewiru, bez polimorfizmu NS3 Q80K, odnotowano znamienne różnice między grupami, na korzyść symeprewiru, RB = 2,96 (95% CI: 1,88; 4,84), NNT = 3 (95% CI: 2; 4) i RB = 2,16 (95% CI: 1,69; 2,83), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), odpowiednio w badaniach *ASPIRE* i *PROMISE*.

Efekt dodania symeprewiru do terapii dwulekowej w porównaniu z samą terapią dwulekową występował w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie podtypu HCV (1a/inny, 1b), genotypu IL28B (TT, CT, CC), stopnia włóknienia wątroby w skali METAVIR (1-2. i 3-4. stopień) i u chorych bez

polimorfizmu NS3 Q80K. Jedynie u chorych wyjściowo z polimorfizmem NS3 Q80K różnica między grupami nie była znamienna.

SVR24. Zarówno w badaniu *ASPIRE*, jak i próbie *PROMISE*, symeprewir w porównaniu z placebo (oba dodane do peg-IFN α -2a i rybawiryny), istotnie zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24, odpowiednio RB = 2,93 (95% CI: 1,87; 4,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,001$ w *ASPIRE* i RB = 2,51 (95% CI: 1,79; 3,71), NNT = 3 (95% CI: 2; 3) w *PROMISE* (bezwzględna różnica odsetków wyniosła 47,1 [95% CI: 34,8; 59,5], $p < 0,001$).

Istotnie większa skuteczność terapii z udziałem inhibitora proteazy wobec terapii dwulekowej utrzymywała się w podgrupie chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, RB = 2,82 (95% CI: 1,04; 8,60), NNT = 3 (95% CI: 2; 116), jak i z częściową odpowiedzią i nawrotem wiremii, odpowiednio RB = 7,50 (95% CI: 2,30; 27,65), NNT = 2 (95% CI: 2; 4) i RB = 2,08 (95% CI: 1,27; 3,68), NNT = 3 (95% CI: 2; 8).

RVR. Odnotowano istotną różnicę między schematem leczenia z symeprewirem (S12Pbo36PR48) a schematem bez symeprewiru (PboPR48) pod względem częstości występowania RVR, na korzyść symeprewiru, RB = 41,00 (95% CI: 7,60; 233,31), NNT = 2 (95% CI: 2; 3) (*ASPIRE*), a także w porównaniu schematu RGT z udziałem tego leku vs kontrola, RB = 24,90 (95% CI: 10,00; 63,82), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,001$ (*PROMISE*).

Wnioskowanie potwierdzono we wszystkich podgrupach chorych wyróżnionych w badaniu *PROMISE* (z HCV-1a, genotypem IL28B, polimorfizmem NS3 Q80K i włóknieniem wątroby 4. stopnia w skali METAVIR), oraz w podgrupach pacjentów z brakiem lub częściową odpowiedzią, albo z nawrotem wiremii po wcześniejszym leczeniu w próbie *ASPIRE*.

Przełom wirusologiczny. W badaniach *ASPIRE* i *PROMISE* częstość występowania przełomu wirusologicznego nie różniła się istotnie statystycznie u chorych otrzymujących terapię opartą na symeprewirze w porównaniu do terapii standardowej.

Nie zaobserwowano istotnego wpływu rodzaju wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (brak, częściowa, nawrót wiremii w próbie *ASPIRE*), jaki i podtypu wirusa HCV (1a/inny, 1b w próbie *PROMISE*) na częstość występowania przełomu wirusologicznego w grupach symeprewiru i kontrolnej.

Wystąpienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia. W próbie *ASPIRE* odsetek chorych, którzy całkowicie przegrali leczenie z powodu kryteriów wirusologicznych, był istotnie mniejszy w grupie symeprewiru niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 6,9% vs 51,5%, RR = 0,15 (95% CI: 0,06;

0,33), NNT = 3 (95% CI: 2; 4). Również w badaniu *PROMISE* różnica między grupami była znamienna, na korzyść symeprewiru, odpowiednio 1,9% vs 11,4%, RR = 0,17 (95% CI: 0,07; 0,44), NNT = 11 (95% CI: 7; 23). Ponadto w badaniu tym znamienne rzadziej przerywano podawanie symeprewiru niż placebo w 4. tygodniu leczenia, odpowiednio 1,9% vs 69,9%, RR = 0,03 (95% CI: 0,01; 0,06), NNT = 2 (95% CI: 2; 2).

Nawrót wirerii. Schemat leczenia z symeprewirem w porównaniu do terapii standardowej prowadził do istotnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia nawrotu wirerii, RR = 0,26 (95% CI: 0,11; 0,61), NNT = 4 (95% CI: 2; 9) w próbie *ASPIRE* i RR = 0,38 (95% CI: 0,27; 0,54), NNT = 4 (95% CI: 3; 6) w badaniu *PROMISE*.

Analiza w podgrupach badania *ASPIRE* wykazała, że efekt dodania symeprewiru do terapii dwulekowej występował u chorych z częściową odpowiedzią, RR = 0,12 (0,02; 0,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 26), oraz u pacjentów z nawrotem wirerii po wcześniejszym leczeniu, RR = 0,28 (95% CI: 0,09; 0,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 15), u chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię oszacowane ryzyko również było mniejsze w grupie z symeprewirem, ale wynik nie był statystycznie znamienny.

Bezpieczeństwo

W obu badaniach stosowanie symeprewiru było dobrze tolerowane. Terapia 3-lekowa z udziałem tego leku wiązała się głównie z działaniami niepożądanymi o nasileniu 1-2. stopnia, a profil bezpieczeństwa był zbliżony do standardowej terapii dwulekowej. Nie odnotowano żadnych nowych działań niepożądanych, które wynikałyby z dodania inhibitora proteazy do peg-IFN α -2a i rybawiryny.

W całym okresie leczenia (do 48 tygodni) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia (symeprewir vs placebo, oba dodane do peg-IFN α -2a i rybawiryny) pod względem częstości występowania działań niepożądanych ogółem (odpowiednio 97,3% vs 94,0%) w próbie *PROMISE*, a także działań niepożądanych 3-4. stopnia (27,7-36,4%) i poważnych (serious) działań niepożądanych (5,4-10,6%) w obu badaniach. Również odsetek chorych przerywających stosowanie wszystkich leków z powodu AEs nie różnił się znamienne pomiędzy grupami (4,5% w próbie *ASPIRE* i 0,4% vs 0%, odpowiednio w grupach symeprewiru i kontrolnej w badaniu *PROMISE*). Większość obserwowanych AEs występowała u podobnego odsetka pacjentów w ocenianych grupach (w tym wszystkie AEs o istotnym znaczeniu klinicznym: wysypka, świąd, niedokrwistość, neutropenia, zaburzenia czynności wątroby i nadwrażliwość na światło – większość 1-2. stopnia). Jedynie w badaniu *PROMISE* odnotowano istotne różnice pomiędzy symeprewirem a placebo w odsetku chorych ze zmęczeniem, RR = 0,74 (95% CI: 0,57; 0,97), NNT = 9 (95% CI: 5; 82), oraz z objawami grypopodob-

nymi, RR = 1,48 (95% CI: 1,02; 2,18), NNH = 11 (95% CI: 6; 217). W obu badaniach odsetek zgonów nie przekraczał 1,5% (0% w grupie kontrolnej próby *ASPIRE*).

Symeprewir + PR; genotyp 4 HCV, pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia

Odnaleziono jedno badanie oceniające symeprewir w leczeniu genotypu 4 HCV – próbę *RESTORE* (*Moreno 2015*), które zostało opublikowane po dacie złożenia wniosku (w momencie tworzenia raportu dostępne były materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny). W niniejszym raporcie uwzględniono zarówno publikację jak i materiały nieopublikowane, traktując jednak wyniki jak dane pochodzące z jednego źródła. Próba *RESTORE* była prospektywnym badaniem kohortowym bez grupy kontrolnej i zaślepienia, gdzie oceniono skuteczność i bezpieczeństwo symeprewiru skojarzonego z peg-IFN α -2a i rybawiryną stosowanego w populacji 107 chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-4 – zarówno wcześniej nieleczonych (33%), jak i poddanych wcześniejszej terapii peg-IFN α i rybawiryną (77%), ale nie wykazujących odpowiedzi (z brakiem [55%] lub częściową odpowiedzią [14%]) lub z nawrotem wiremii (31%). Badanie otrzymało 7 punktów w skali NICE. [REDACTED]

Skuteczność kliniczna

W populacji ogólnej badania odnotowano, że:

- częstość uzyskiwania SVR w 12. tygodniu od zakończenia terapii wyniosła 65,4% (95% CI: 56,4%; 74,4%);
- większy niż w populacji ogólnej odsetek chorych z SVR12 stwierdzono w podgrupie chorych z IL28B CC (100%) oraz z mniejszym stopniem włóknienia wątroby, METAVIR F0-F2 (76,3%);
- mediana czasu do uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV < 25 IU/ml wyniosła 22 dni;
- SVR po 24 tygodniach od zakończenia terapii odnotowano u wszystkich chorych z SVR12 (65,4%);
- szybka i poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR i eRVR) wystąpiła u 66,3% chorych, natomiast potwierdzona wczesna odpowiedź na leczenie (cRVR) była częstsza (83,5%);
- częstość występowania przełomu wirusologicznego wyniosła 18,7%, natomiast nawrót wiremii 14,6% (nawrót wiremii obserwowano najczęściej w okresie 4-12 tygodni od zakończenia leczenia, 7,8%);
- ogółem odsetek chorych, u których stwierdzono niepowodzenie terapii wyniósł 34,6% (w tym u 23,4% pacjentów niepowodzenie raportowano w trakcie leczenia);
- 19,6% chorych spełniło wirusologiczne kryteria przerwania leczenia.

Wśród chorych wcześniej nieleczonych:

- częstość uzyskiwania SVR12 była znacznie wyższa niż u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie i w populacji ogólnej (82,9%);

[Redacted text block]

- u wszystkich pacjentów uzyskujących SVR12 stwierdzono SVR24;
- szybka i poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna wystąpiła u takiego samego odsetka pacjentów (80,0%), potwierdzoną wczesną odpowiedź raportowano częściej (91,4% chorych);
- częstość przełomu wirusologicznego i nawrotu wiremii wyniosła odpowiednio 11,4% i 9,4%;
- niepowodzenie terapii stwierdzono u 17,1% pacjentów, natomiast 11,4% chorych spełniło wirusologiczne kryteria przerwania leczenia.

W podgrupie pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii stwierdzono, że:

- SVR12 wystąpiła u 56,9% chorych (uwzględniając rozkład odsetków chorych z poszczególnymi rodzajami niepowodzenia terapii w Polsce odsetek ten wyniósłby 63,1%);
- częstość SVR24 była porównywalna do SVR12 (56,9%);
- szybka i poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna wystąpiła u podobnego odsetka pacjentów (odpowiednio 59,4% i 59,1%), a potwierdzona wczesna odpowiedź wystąpiła częściej (79,4%);
- zarówno przełom wirusologiczny, jak i nawrót wiremii obserwowano u około 1/4 chorych;
- u 43,1% pacjentów stwierdzono niepowodzenia terapii;
- 23,6% chorych spełniło wirusologiczne kryteria przerwania terapii.

Analiza bezpieczeństwa

Podczas okresu terapii trójlekowej z udziałem symeprewiru działania niepożądane raportowano u prawie wszystkich pacjentów (98,1%), a większość AEs miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (91,6%). Najczęstsze AEs to: choroby grypopodobne (45,8%), astenia (42,1%) oraz zmęczenie (34,6%). Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia: 6,5% chorych. W badaniu nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w parametrach życiowych i badaniach fizykalnych, nie odnotowano również przypadków niewyrównanej czynności wątroby, ani zgonów.

Poważne (*serious*) działania niepożądane: 4,7% chorych, żadne nie zostało uznane za związane z symeprewirem. Wśród AEs o specjalnym znaczeniu tylko niedokrwistość u jednego chorego została uznana za poważne zdarzenie, ale nie doprowadziła do przerwania terapii.

W całym okresie leczenia (48 tygodni) obserwowano podobny profil bezpieczeństwa i podobną częstość poszczególnych AEs.

Symeprewir + PR; zakażenie HCV-1 + HIV-1, pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia

Włączono 1 badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia oceniające skuteczność i bezpieczeństwo symeprewiru podawanego w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną w leczeniu chorych z koinfekcją HCV-1 i HIV-1, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu ≥ 1 schematu standardowej terapii: *Dieterich 2014*. W badaniu ocenianą populację stanowiło 106 chorych otrzymujących przynajmniej 1 dawkę symeprewiru (ITT), z czego u 53 (50%) wystąpiło niepowodzenie wcześniejszej terapii – nawrót wirerii (n = 15; 14%) lub niewystarczająca odpowiedź wirusologiczna – brak (n = 28; 26%) lub częściowa odpowiedź (n = 10; 9%). Pozostałych 53 (50%) pacjentów nie otrzymywało wcześniej żadnej terapii HCV. Badanie uzyskało 7 punktów na 8 możliwych w skali NICE, co oznacza wysoką jakość.

Skuteczność kliniczna

W populacji ogólnej badania odnotowano, że:

- częstość uzyskiwania SVR w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia wyniosła 73,6%;
- większy niż w populacji ogólnej próby odsetek pacjentów z SVR12 wystąpił wśród pacjentów z genotypem CC interleukiny 28B (96,4%), chorych z genotypem 1b wirusa HCV (88,9%) oraz w podgrupie pacjentów ze stopniem 0-2. w skali METAVIR) (80,0%);
- SVR24 wystąpiła u prawie wszystkich chorych, u których stwierdzono SVR12 (72,6%);
- wirusologiczne kryteria przerwania leczenia spełniło 11,3% pacjentów;
- szybka odpowiedź wirusologiczna wystąpiła u 65,7% chorych;
- częstość przełomu wirusologicznego wyniosła 11,3%, a nawrotu wirerii 10,3%.

W podgrupie zgodnej ze wskazaniem ChPL, czyli u chorych z genotypem HCV-1a bez polimorfizmu Q80K i chorych z genotypem HCV-1b

- częstość SVR12 wyniosła 76,3%;
- odsetek chorych uzyskujących odpowiedź SVR12 był podobny w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu terapii, odpowiednio 76,9% i 75,7%.

Wśród chorych wcześniej nieleczonych:

- częstość uzyskiwania SVR12 była nieco wyższa niż w populacji ogólnej i w podgrupie chorych z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie i wyniosła 79,2%;
- SVR24 wystąpiła u takiego samego odsetka chorych, co SVR12;
- wirusologiczne kryteria przerwania leczenia zastosowano u 3,8% pacjentów;
- szybka odpowiedź wirusologiczna została odnotowana u 71,2% chorych;
- częstość przełomu wirusologicznego wyniosła 5,8%, a nawrotu wiremii 10,4%.

W podgrupie pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii:

- SVR12 wystąpiła u 67,9% chorych;
- SVR24 odnotowano u 66% pacjentów;
- 18,9% pacjentów spełniło wirusologiczne kryteria przerwania leczenia;
- częstość uzyskiwania szybkiej odpowiedzi wirusologicznej wyniosła 60,4%;
- przełom wirusologiczny wystąpił u 17,0% pacjentów, a nawrót wiremii u 10,3% chorych.

Bezpieczeństwo

Terapia symeprewirem była dobrze tolerowana – profil bezpieczeństwa był podobny do tego, który obserwowano u pacjentów bez koinfekcji HIV. Nie odnotowano także niekorzystnego wpływu stosowanego leczenia na przebieg współzakażenia HIV oraz jego terapię.

Większość obserwowanych działań niepożądanych występowała w 1. lub 2. stopniu ciężkości (63,2%). Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie (40,6%), ból głowy (28,3%) i nudności (25,5%). Poważne działania niepożądane stwierdzono tylko u 5,7% chorych. Wśród działań niepożądanych o specjalnym lub klinicznym znaczeniu najczęściej stwierdzano neutropenię (28,3%), niedokrwistość (20,8%) i świąd (20,8%). Większość obserwowanych zmian parametrów laboratoryjnych miała charakter łagodny i umiarkowany. Podczas okresu obserwacji odnotowano 1 zgon, który nie został uznany za związany ze stosowaną terapią – chory popełnił samobójstwo.

Telaprewir + PR vs PR; genotyp 1 HCV, pacjenci wcześniej nieleczeni

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa 3-lekowej terapii telaprewirem, peg-IFN i rybawiryną w populacji chorych na HCV-1 wcześniej nieleczonych wykonano w oparciu o 2 badania RCT II fazy: *PROVE1* (McHutchison 2009) i *PROVE2* (Hézode 2009), oraz 2 badania RCT III fazy: *ADVANCE* (Jacobson 2011), *Kumada 2012*, które charakteryzowały się bardzo dobrą jakością (5 punktów w skali Jadad), próba *Kumada 2012* ze względu na brak zaślepienia miała obniżoną ocenę o 1 punkt (w pozostałych zastosowano podwójne zaślepienie – placebo dopasowane do telaprewiru). Włączy-

no również badanie C208 (Marcelin 2011), w którym stosowano 4 równoległe schematy terapii telaprewirem, gdzie porównywano stosowanie peg-IFN α -2a lub peg-IFN α -2b oraz różne dawkowanie telaprewiru. Wyniki tego badania potwierdzają założenia przyjęte w porównaniu pośrednim o braku różnic w skuteczności dwóch rodzajów interferonów: peg-IFN α -2a lub α -2b.

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 pozostałych badań (i T12PR48 dodatkowo z *PROVE1*).

Skuteczność

W grupie T12PR24/48 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, która w próbie *PROVE1* wynosiła 1,47 (95% CI: 1,07; 2,05), NNT = 6 (95% CI: 3; 28), $p = 0,02$, a w badaniach *PROVE2* i *Kumada 2012* odpowiednio 1,49 (95% CI: 1,14; 1,99), NNT = 5 (95% CI: 3; 14), $p = 0,004$ i 1,48 (95% CI: 1,16; 1,99), NNT = 5 (95% CI: 3; 11), $p = 0,002$. Znamienną różnicę w porównaniu ze standardowym leczeniem wykazano również w przypadku schematu T12PR48, RB = 1,62 (95% CI: 1,20; 2,24), NNT = 4 (95% CI: 3; 10), $p = 0,002$.

Efekt dodania telaprewiru do terapii standardowej utrzymywał się w większości wyróżnionych podgrup chorych, różnice pomiędzy poszczególnymi grupami były istotne statystycznie, z wyjątkiem porównania schematów RGT T12PR24/48 vs Pbo12PR48 w obrębie pacjentów z marskością wątroby w badaniu *ADVANCED*, oraz porównania T12PR42 vs Pbo12PR48 u chorych z genotypem TT IL28B w próbie *PROVE2*.

W podgrupie chorych z genotypem IL28B TT lub CT prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 było wyższe u chorych otrzymujących telaprewir, w porównaniu do chorych otrzymujących standardową terapię dwulekową: RB = 2,90 (95% CI: 2,05; 4,19), NNT = 3 (95% CI: 2; 4) w badaniu *ADVANCE* oraz RB = 2,06 (95% CI: 1,03; 4,50), NNT = 4 (95% CI: 2; 101) w badaniu *PROVE2*. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 było około dwukrotnie większe w podgrupie chorych ze zwłóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera (dane jedynie w próbie *ADVANCE*) otrzymujących telaprewir w porównaniu do chorych otrzymujących standardową terapię dwulekową: RB = 2,15 (95% CI: 1,58, 3,08), NNT = 3 (95% CI: 3; 5).

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) oraz poważnych działań niepożądanych, a także w odsetku chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych (ale odsetek chorych przerywających wyłącznie telaprewir był znamienne większy od odsetka przerywających placebo). Ocena ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych była różna w zależności od badania, jednak działaniami, które raportowano istotnie częściej w grupach telaprewiru, niezależnie od zastosowanego schematu leczenia, w porównaniu z grupami kontrolnymi (w więcej niż jednej próbie) były: żylaki odbytu, świąd, wysypka (ogółem, ciężka), nudności, niedokrwistość (ogółem, ciężka) oraz ból mięśni.

Telaprewir + PR vs PR; genotyp 1 HCV, 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.

Skuteczność kliniczna

W badaniach *PROVE3* i *REALIZE* częstość występowania SVR24 była istotnie większa w grupach telaprewiru, podawanego odpowiednio według schematu T12Pbo12PR24 i T12Pbo4PR48, w porównaniu do grup kontrolnych, odpowiednio 51% vs 14%, RB = 3,66 (95% CI: 2,28; 5,99), NNT = 3 (95% CI: 3; 4) i 64% vs 17%, RB = 3,86 (95% CI: 2,65; 5,76), NNT = 3 (95% CI: 2; 3); $p < 0,001$ dla obu porównań.

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 bez tego leku (*PROVE3*, *REALIZE*). Większość ocenianych punktów końcowych nie różniła się znacząco 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 znacząco częściej u chorych otrzymujących ten lek niż u pacjentów, którym podawano placebo, 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.

Boceprewir + PR vs PR; genotyp 1 HCV, pacjenci wcześniej nieleczeni

Włączono 2 wieloośrodkowe badania z randomizacją oceniające terapię trójlekową boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną w porównaniu do terapii dwulekowej u chorych na HCV-1 wcześniej nieleczonych – próbę *SPRINT-1* (*Kwo 2010*) charakteryzującą się umiarkowaną jakością (brak zaślepienia stosowanych interwencji) i badanie *SPRINT-2* (*Poordad 2011*), o bardzo dobrej jakości, w którym zastosowano podwójne zaślepienie odnośnie boceprewiru (placebo w grupie kontrolnej).

W obu próbach oceniano wiele schematów leczenia z udziałem boceprewiru – w raporcie uwzględniono te najbardziej zgodne ze wskazaniami *ChPL Victrelis 2014* – schemat PR4/BPR44: 4-tyg. faza wstępna z peg-IFN α -2b i rybawiryną (PR4), następnie wprowadzenie boceprewiru i kontynuacja obu leków przez 44 tygodnie i PR4/BPR24 (okres stosowania boceprewiru 24 tygodnie) z badania *SPRINT-1*, a także schemat zależny od odpowiedzi wirusologicznej (RGT) z badania *SPRINT-2* – PR4/BPR24/44 (okres stosowania boceprewiru 24 lub 44 tygodnie). Natomiast w grupach kontrolnych zastosowano terapię dwulekową (peg-IFN α i rybawiryna przez 48 tygodni).

Skuteczność kliniczna

Częstość występowania SVR24 była istotnie statystycznie większa w przypadku każdego ze schematów leczenia boceprewirem w porównaniu do leczenia dwulekowego. Obliczona korzyść względna dla porównania PR4/BPR44 vs kontrola wyniosła RB = 1,99 (95% CI: 1,54; 2,65), NNT = 3 (95% CI:

3; 5), $p < 0,0001$ w próbie *SPRINT-1* i $RB = 1,75$ (95% CI: 1,51; 2,04), $NNT = 4$ (95% CI: 3; 5), $p < 0,001$ w badaniu *SPRINT-2*. Podobny efekt wobec terapii dwulekowej uzyskano w wyniku zastosowania schematu RGT (PR4/BPR24/44), $RB = 1,68$ (95% CI: 1,44; 1,96), $NNT = 4$ (95% CI: 4; 6), $p < 0,001$ (*SPRINT-2*), a także krótszego schematu PR4/BPR24, $RB = 1,50$ (95% CI: 1,12; 2,04), $NNT = 6$ (95% CI: 4; 20), $p = 0,005$ (*SPRINT-1*).

Powyższe wyniki, na korzyść boceprewiru, potwierdzono w podgrupach chorych z genotypem 1a i 1b wirusa HCV, u pacjentów bez marskości wątroby (*SPRINT-1*, *SPRINT-2*) i włóknieniem wątroby 0-2. stopnia w skali METAVIR, a także u chorych z genotypami CT i TT IL28B (*SPRINT-2*): w tym ostatnim przypadku korzyść względna obliczona w stosunku do standardowej terapii dwulekowej wyniosła 2,42 (95% CI: 1,85; 3,21), $NNT = 3$ (95% CI: 3; 4) dla porównania grupy PR4/BPR44 z kontrolą, oraz 2,21 (95% CI: 1,68; 2,95), $NNT = 3$ (95% CI: 3; 5) dla porównania grupy PR4/BPR24/44 (RGT) z kontrolą. Z kolei w podgrupie chorych ze stopniem zwłóknienia wątroby ≥ 3 w skali Scheuera nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami: $RB = 1,40$ (95% CI: 0,81; 2,62) oraz $RB = 1,10$ (95% CI: 0,59; 2,16), dla porównania grup PR4/BPR44 oraz PR4/BPR24/44 (RGT) z kontrolą.

Bezpieczeństwo

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia z boceprewirem a terapią dwulekową bez tego leku pod względem częstości występowania działań niepożądanych (które raportowano u prawie wszystkich pacjentów w grupach badania *SPRINT-2*), poważnych działań niepożądanych (9-12% w *SPRINT-2*), a także odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych, który w zależności grupy i badania wynosił od 8% do 16% (*SPRINT-1*, *SPRINT-2*). Odnotowano natomiast istotnie większy odsetek chorych w grupach boceprewiru (niezależnie od schematu leczenia) w porównaniu z grupami kontrolnymi, u których zmniejszono dawkę leków w celu kontroli działań niepożądanych (*SPRINT-1*, *SPRINT-2*). W badaniu *SPRINT-2* podczas leczenia raportowano 6 zgonów, różnica pomiędzy grupami boceprewiru a kontrolną nie była znamienna.

Jedynymi działaniami niepożądanymi, które występowały znamienne częściej w przypadku wszystkich schematów terapii 3-lekowej (w obu próbach) w porównaniu do dwulekowego leczenia, były zaburzenia smaku i niedokrwistość; w zależności od badania stosowanie terapii 3-lekowej wiązało się dodatkowo z istotnie większym ryzykiem wystąpienia zmniejszenia całkowitej liczby neutrofilów 3. stopnia (*SPRINT-2*), zmniejszenia stężenia hemoglobiny do $\geq 8,5$ g/dl i < 10 g/dl i wymiotów

(*SPRINT-1*). Chorzy otrzymujący boceprewir wraz z peg-IFN i rybawiryną istotnie częściej wymagali podania erytropoetyny, niż pacjenci przyjmujący wyłącznie peg-IFN i rybawirynę (*SPRINT-2*).

Boceprewir + PR vs PR; genotyp 1 HCV, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

W ramach porównania terapii trójlekowej boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i RBV z terapią dwulekową u chorych z HCV-1 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii włączono 2 wieloośrodkowe próby RCT z podwójnym zaślepieniem: *RESPOND-2* (*Bacon 2011*) i *Flamm 2013*, finansowane przez Schering-Plough/Merck. Obydwa badania oceniono na 5 punktów w skali Jadad. W obu próbach leczenie rozpoczynano od 4-tygodniowej fazy wstępnej (ang. *lead-in*), w której podawano wyłącznie peg-IFN i rybawirynę (PR4), następnie wprowadzano boceprewir/placebo i taką terapię kontynuowano przez kolejne 44 tygodnie, odpowiednio w grupach PR4/BPR44 oraz PR4/PboPR44 obu badań. W trzeciej grupie badania *RESPOND-2* całkowita długość terapii (w tym 4 tygodnie okresu *lead-in*) zależała od odpowiedzi na leczenie – schemat RGT: boceprewir stosowany przez 32 tygodnie, pozostałe leki przez 32 lub 44 tygodnie (PR4/BPR32/44). Głównym punktem końcowym badań była ocena SVR.

Skuteczność kliniczna

W obu badaniach wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania SVR24 w grupach z boceprewirem dodanym do standardowej terapii w porównaniu do standardowej terapii. W badaniu *Flamm 2013* obliczona korzyść względna dla porównania PR4/BPR44 vs PR4/PboPR44 wyniosła 3,07 (95% CI: 1,96; 5,06), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,001$. W próbie *RESPOND-2* uzyskano podobne wyniki, PR4/BPR44 vs PR4/PboPR44: RB = 3,13 (95% CI: 2,08; 4,91), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,001$, PR4/BPR32/44 vs PR4/PboPR44: RB = 2,76 (95% CI: 1,82; 4,35), NNT = 3 (95% CI: 3; 5), $p < 0,001$.

Istotnie większy efekt kliniczny boceprewiru w porównaniu z placebo (oba podawane z peg-IFN α -2b i rybawiryną według schematów ocenianych w badaniach *RESPOND-2* i *Flamm 2013*) potwierdzono we wszystkich podgrupach chorych z częściową odpowiedzią lub nawrotem wirerii po wcześniejszej terapii, a także w podgrupach wyróżnionych na podstawie stopnia włóknienia wątroby w skali METAVIR (0, 1 lub 2; 3 lub 4) i podtypu wirusa HCV (1a, 1b lub nieznan).

Bezpieczeństwo

W próbach *RESPOND-2* i *Flamm 2013* odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych był istotnie większy w grupach PR4/BPR44 w porównaniu z grupami kontrolnymi, odpowiednio RR = 4,97 (95% CI: 1,35; 18,94), NNH = 11 (95% CI: 7; 36), $p = 0,02$ i RR = 3,83 (95% CI:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]

- [Redacted text]

- [Redacted text]

Symeprewir + PR vs telaprewir/boceprewir + PR, genotyp 1 HCV, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (porównanie pośrednie)

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

Symeprewir + PR vs PR, genotyp 4 HCV, skorygowane porównanie pośrednie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na kolejnych stronach zaprezentowano tabelaryczne podsumowanie wyników badań z randomizacją wg *GRADE*.

Tabela 393. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						S12PR48	T12PR48	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
SVR12; populacja mITT											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	203/379 (53,6%)†	210/384 (54,7%)†	RB = 0,98 (0,86; 1,12); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
SVR12; analiza w populacji zgodnej ze wskazaniem ChPL											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	191/339 (56,3%)†	210/384 (54,7%)†	RB = 1,03 (0,90; 1,17); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
SVR12; analiza w podgrupie: chorzy z brakiem mutacji Q80K											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	189/335 (56,4%)†	197/350 (56,3%)†	RB = 1,00 (0,88; 1,14); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
SVR12; analiza w podgrupie: IL28B TT											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	50/104 (48,1%)†	59/119 (49,6%)†	RB = 0,97 (0,74; 1,27); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
SVR12; analiza w podgrupie: METAVIR F3-F4											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	63/138 (45,7%)†	68/148 (45,9%)†	RB = 0,99 (0,77; 1,28); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
SVR24; populacja mITT											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	80/149	90/155	RB = 0,92 (0,75; 1,13);	NS	⊕⊕⊕⊕	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
						S12PR48	T12PR48	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
						(53,7%)†	(58,1%)†	NS		wysoka	
SVR24; analiza w populacji zgodnej ze wskazaniem ChPL											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	77/133 (57,9%)†	90/155 (58,1%)†	RR = 1,00 (0,82; 1,21); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przełom wirusologiczny; populacja mITT											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	85/379 (22,4%)†	75/384 (19,5%)†	RR = 1,15 (0,87; 1,51); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przełom wirusologiczny; analiza w populacji zgodnej ze wskazaniami ChPL											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	76/339 (22,4%)†	75/384 (19,5%)†	RR = 1,15 (0,86; 1,52); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Nawrót wiremii; populacja mITT											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	43/246 (17,5%)†	43/256 (16,8%)†	RR = 1,04 (0,71; 1,53); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Nawrót wiremii; analiza w populacji zgodnej ze wskazaniem ChPL											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	38/229 (16,6%)†	43/256 (16,8%)†	RR = 0,99 (0,66; 1,47); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Niepowodzenie wirusologiczne; populacja mITT											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	176/379 (46,4%)†	176/384 (45,8%)†	RR = 1,01 (0,87; 1,18);	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
						S12PR48	T12PR48	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
NS											
Jakiegokolwiek AEs; populacja mITT											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	359/379 (94,7%)†	378/384 (98,4%)†	RR = 0,96 (0,93; 0,99); IS	NNT = 27 (16; 82)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek AEs 3. lub 4. stopnia; populacja mITT											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	117/379 (30,9%)†	141/384 (36,7%)†	RR = 0,84 (0,69; 1,03); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek AEs prawdopodobnie związane ze stosowaną terapią; populacja mITT											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	350/379 (92,3%)†	374/384 (97,4%)†	RR = 0,95 (0,91; 0,98); IS	NNT = 20 (12; 50)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
AEs prawdopodobnie związane z SMV/TPV; populacja mITT											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	264/379 (69,7%)†	330/384 (85,9%)†	RR = 0,81 (0,75; 0,87); IS	NNT = 7 (5; 10)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek SAEs; populacja mITT											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	22/379 (5,8%)†	54/384 (14,1%)†	RR = 0,41 (0,26; 0,66); IS	NNT = 13 (8; 25)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek SAEs prawdopodobnie związane z SMV/TPV; populacja mITT											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	4/379 (1,1%)†	25/384 (6,5%)†	RR = 0,16 (0,06; 0,44);	NNT = 19 (12; 34)	⊕⊕⊕⊕ 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
						S12PR48	T12PR48	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
IS											
AEs prowadzące do zgonu; populacja mITT											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	0/379 (0%) [†]	3/384 (0,8%) [†]	RR = 0,14 (0,01; 1,54); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zakończenie całej terapii z powodu AEs; populacja mITT											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	16/379 (4,2%) [†]	34/384 (8,9%) [†]	RR = 0,48 (0,27; 0,84); IS	NNT = 22 (13; 87)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
AEs o klinicznym znaczeniu; populacja mITT											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	269/379 (71,0%) [†]	321/384 (83,6%) [†]	RR = 0,85 (0,78; 0,92); IS	NNT = 8 (6; 15)	⊕⊕⊕⊕ 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.

Tabela 394. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryngą); pacjenci wcześniej nieleczeni; badania PILLAR, QUEST-1 i QUEST-2.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						interwencja [§]	kontrola [§]	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
SVR12 – populacja ogółem; badania PILLAR, QUEST-1, QUEST-2											
3	RCT	poważne [^]	brak	Brak	brak	481/598 (80%) [†]	183/341 (54%) [†]	RB = 1,47 (1,22; 1,76), p = 0,0159	NNT = 3 (3; 6)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
SVR12 – chorzy z HCV-1, bez polimorfizmu NS3 Q80K; badania QUEST-1, QUEST-2											
2	RCT	poważne [^]	brak	Brak	brak	368/434 (85%) [†]	132/264 (50%) [†]	RB = 1,70 (1,50; 1,93), p < 0,0001	NNT = 3 (3; 4)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
SVR12 – chorzy z HCV-1a; badania QUEST-1, QUEST-2											
2	RCT	brak	brak	Brak	brak	191/254 (75%) [†]	62/131 (47%) [†]	RB = 1,59 (1,31; 1,93), p < 0,0001	NNT = 4 (3; 6)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
SVR12 – chorzy z HCV-1b ; badania QUEST-1, QUEST-2											
2	RCT	poważne [^]	brak	Brak	brak	228/267 (85%) [†]	70/133 (53%) [†]	RB = 1,62 (1,37; 1,92), p < 0,0001	NNT = 4 (3; 5)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
SVR12 – chorzy bez polimorfizmu NS3 Q80K; badania QUEST-1, QUEST-2											
2	RCT	poważne [^]	brak	Brak	brak	138/165 (84%) [†]	36/83 (43%) [†]	RB = 1,93 (1,49; 2,49), p < 0,0001	NNT = 3 (2; 4)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
SVR12 – chorzy z genotypem IL28B TT; badania QUEST-1, QUEST-2											
2	RCT	poważne [^]	brak	Brak	brak	47/77	8/38	RB = 2,88	NNT = 3	⊕⊕⊕	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)		
SVR12 – chorzy z genotypem IL28B TT lub CT; badania <i>QUEST-1</i> , <i>QUEST-2</i>											
2	RCT	poważne^	brak	Brak	brak	275/369 (74,5%)†	69/185 (37,3%)†	RB = 2,00 (1,64; 2,43) p < 0,0001	NNT = 3 (3; 4)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
SVR24 – chorzy z włóknieniem wątroby 3-4. stopnia w skali METAVIR; badania <i>QUEST-1</i> , <i>QUEST-2</i>											
2	RCT	brak	brak	Brak	brak	89/130 (68%)†	26/72 (36%)†	RB = 1,86 (1,02; 3,38) p = 0,0427	NNT = 4 (2; 12)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
SVR24 – populacja ogółem; badania <i>PILLAR</i> , <i>QUEST-1</i> , <i>QUEST-2</i>											
3	RCT	poważne^	brak	Brak	brak	473/577 (82%)†	96/168 (57%)†	RB = 1,43 (1,14; 1,79) p = 0,0019	NNT = 4 (3; 9)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
SVR72 – populacja ogółem; badanie <i>PILLAR</i>											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	60/77 (77,9%)†	50/77 (64,9%)†	RB = 1,20 (0,98; 1,49), NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	
Przełom wirusologiczny – populacja ogółem; badanie <i>PILLAR</i>											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	6/77 (7,8%)†	4/77 (5,2%)†	RR = 1,50 (0,47; 4,80), NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Wystąpienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia – populacja ogółem; badania <i>PILLAR</i> , <i>QUEST-1</i> , <i>QUEST-2</i>											
3	RCT	brak	brak	Brak	brak	31/598 (5%)†	85/341 (25%)†	RR = 0,17 (0,11; 0,26) p < 0,0001	NNT = 5 (4; 6)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						interwencja [§]	kontrola [§]	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Nawrót wiremii – populacja ogółem; badania <i>PILLAR, QUEST-1, QUEST-2</i>											
3	RCT	poważne^	brak	Brak	brak	57/539 (11%)†	50/234 (21%)†	RR = 0,48 (0,34; 0,68), p < 0,0001	NNT = 10 (6; 20)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Działania niepożądane; badania <i>PILLAR, QUEST-1, QUEST-2</i>											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	580/598 (97%)†	332/341 (97%)†	RR = 1,00 (0,98; 1,02), p = 0,8176	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Działania niepożądane 3-4. stopnia; badania <i>PILLAR, QUEST-1, QUEST-2</i>											
1	RCT	poważne^	brak	Brak	brak	186/598 (31%)†	123/341 (36%)†	RR = 0,87 (0,72; 1,05), p = 0,1405	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Poważne działania niepożądane; badania <i>PILLAR, QUEST-1, QUEST-2</i>											
3	RCT	poważne^	brak	Brak	brak	26/598 (4%)†	18/341 (5%)†	RR = 0,74 (0,41; 1,32), p = 0,3015	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Całkowite przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych; badania <i>PILLAR, QUEST-1, QUEST-2</i>											
3	RCT	poważne^	brak	Brak	brak	13/598 (2%)†	7/341 (2%)†	RR = 1,19 (0,48; 2,93), p = 0,7034	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmęczenie; badania <i>PILLAR, QUEST-1, QUEST-2</i>											
3	RCT	brak	brak	Brak	brak	236/598 (39%)†	146/341 (43%)†	RR = 0,93 (0,79; 1,09), p = 0,3775	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						interwencja [§]	kontrola [§]	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Ból głowy; badania <i>PILLAR, QUEST-1, QUEST-2</i>											
3	RCT	poważne^	brak	Brak	brak	223/598 (37%)†	140/341 (41%)†	RR = 0,94 (0,79; 1,10), p = 0,4308	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Gorączka; badania <i>PILLAR, QUEST-2</i>											
2	RCT	poważne^	brak	Brak	brak	94/334 (28%)†	66/211 (31%)†	RR = 0,84 (0,65; 1,08), p = 0,1747	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Objawy grypopodobne; badania <i>PILLAR, QUEST-2</i>											
2	RCT	poważne^	brak	Brak	brak	84/334 (25%)†	64/211 (30%)†	RR = 0,84 (0,63; 1,12), p = 0,2416	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Wysypka; badania <i>PILLAR, QUEST-1, QUEST-2</i>											
3	RCT	poważne^	brak	Brak	brak	174/598 (29%)†	87/341 (26%)†	RR = 1,11 (0,89; 1,39), p = 0,3504	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Świąd; badania <i>PILLAR, QUEST-1, QUEST-2</i>											
3	RCT	poważne^	brak	Brak	brak	175/598 (29%)†	97/341 (28%)†	RR = 1,06 (0,77; 1,47), p = 0,4609	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Niedokrwistość; badania <i>PILLAR, QUEST-1, QUEST-2</i>											
3	RCT	poważne^	brak	Brak	brak	123/598 (21%)†	80/341 (43%)†	RR = 0,88 (0,68; 1,12), p = 0,2958	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośrednio dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						interwencja [§]	kontrola [§]	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Neutropenia; badania <i>PILLAR</i> , <i>QUEST-1</i> , <i>QUEST-2</i>											
3	RCT	poważne [^]	brak	Brak	brak	137/598 (23%) [†]	75/341 (22%) [†]	RR = 1,04 (0,81; 1,34), p = 0,7381	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Nadwrażliwość na światło; badania <i>QUEST-1</i> , <i>QUEST-2</i>											
2	RCT	poważne [^]	brak	Brak	brak	17/521 (3%) [†]	2/264 (< 1%) [†]	RR = 4,32 (1,01; 18,54), p = 0,0488	NNH = 40 (23; 143)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hiperbilirubinemia; badania <i>QUEST-1</i> , <i>QUEST-2</i>											
2	RCT	poważne [^]	brak	Brak	brak	48/521 (9%) [†]	9/264 (3%) [†]	RR = 2,69 (1,34; 5,40), p = 0,0052	NNH = 17 (12; 50)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

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

[§] S12PR24/48 vs Pbo12PR48 w badaniach *QUEST-1*, *QUEST-2* i S12Pbo36PR24/48 vs PboPR48 w badaniu *PILLAR*;

[†] n/N (%);

[^] brak opisu podwójnego w badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2*;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

Tabela 395. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryngą); pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania ASPIRE i PROMISE.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						interwencja [§]	kontrola [§]	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
SVR12 – populacja ogółem; badanie ASPIRE											
1	RCT	brak	brak	Brak	brak	44/66 (66,7%) [†]	15/66 (22,7%) [†]	RB = 2,93 (1,87; 4,79), IS	NNT = 3 (2; 4)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
SVR12 – populacja ogółem; badanie PROMISE											
1	RCT	poważne [^]	brak	Brak	brak	206/260 (79,2%) [†]	48/133 (36,1%) [†]	RB = 2,20 (1,76; 2,81), IS	NNT = 3 (2; 4)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
SVR12 – chorzy z HCV-1, bez polimorfizmu NS Q80K; badanie ASPIRE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	39/58 (67,2%) [†]	15/66 (22,7%) [†]	RB = 2,96 (1,88; 4,84), IS	NNT = 3 (2; 4)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
SVR12 – chorzy z HCV-1, bez polimorfizmu NS Q80K; badanie PROMISE											
1	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	191/229 (76,4%) [†]	48/133 (36,1%) [†]	RB = 2,16 (1,69; 2,83), IS	NNT = 3 (2; 4)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
SVR12 – genotyp IL28B TT; badanie PROMISE											
1	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	20/31 (64,5%) [†]	3/16 (18,8%) [†]	RB = 3,44 (1,41; 10,03), IS	NNT = 3 (2; 7)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
SVR12 – włóknienie wątroby 3-4. stopnia w skali METAVIR; badanie PROMISE											
1	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	61/83 (73,5%) [†]	8/34 (23,5%) [†]	RB = 3,12 (1,80; 5,98), IS	NNT = 3 (2; 4)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
SVR24 – populacja ogółem; badanie ASPIRE											

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)		
1	RCT	brak	brak	brak	brak	44/66 (66,7%) [†]	15/66 (22,7%) [†]	RB = 2,93 (1,87; 4,79), p < 0,001	NNT = 3 (2; 4)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
SVR24 – populacja ogółem; badanie <i>PROMISE</i>											
1	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	199/254 (78,3%) [†]	20/64 (31,3%) [†]	RB = 2,51 (1,79; 3,71), p < 0,001	NNT = 3 (2; 3)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przełom wirusologiczny – populacja ogółem; badanie <i>ASPIRE</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	6/66 (9,1%) [†]	1/66 (1,5%) [†]	RR = 6,00 (0,99; 37,47), NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przełom wirusologiczny – populacja ogółem; badanie <i>PROMISE</i>											
1	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	6/260 (2,3%) [†]	0/133 (0%) [†]	RR = 6,66 (0,67; 67,67), NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Wystąpienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia – populacja ogółem; badanie <i>ASPIRE</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	5/66 (6,9%) [†]	34/66 (51,5%) [†]	RR = 0,15 (0,06; 0,33), IS	NNT = 3 (2; 4)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Wystąpienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia – populacja ogółem; badanie <i>PROMISE</i>											
1	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	5/260 (1,9%) [†]	15/133 (11,4%) [†]	RR = 0,17 (0,07; 0,44), IS	NNT = 11 (7; 23)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Nawrót wiremii – populacja ogółem; badanie <i>ASPIRE</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	6/51 (11,8%) [†]	12/27 (44,4%) [†]	RR = 0,26 (0,11; 0,61), IS	NNT = 4 (2; 9)	⊕⊕⊕⊕ 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)		
Nawrót wiremii – populacja ogółem; badanie <i>PROMISE</i>											
1	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	46/249 (18,5%) [†]	45/93 (48,4%) [†]	RR = 0,38 (0,27; 0,54), IS	NNT = 4 (3; 6)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Działania niepożądane; badanie <i>ASPIRE</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	253/260 (97,3%) [†]	125/133 (94,0%) [†]	RR = 1,04 (0,99; 1,10), NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Działania niepożądane 3-4. stopnia; badanie <i>ASPIRE</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	24/66 (36,4%) [†]	17/66 (25,8%) [†]	RR = 1,41 (0,85; 2,38), NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Działania niepożądane 3-4. stopnia; badanie <i>PROMISE</i>											
1	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	72/260 (27,7%*) [†]	40/133 (30,1%*) [†]	RR = 0,92 (0,67; 1,28), NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Poważne działania niepożądane; badanie <i>ASPIRE</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	7/66 (10,6%) [†]	4/66 (6,1%) [†]	RR = 0,75 (0,57; 5,40), NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne działania niepożądane; badanie <i>PROMISE</i>											
1	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	14/260 (5,4%) [†]	10/133 (7,5%) [†]	RR = 0,72 (0,33; 1,55), NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Całkowite zakończenie leczenia z powodu AEs; badanie <i>ASPIRE</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	3/66 (4,5%) [†]	3/66 (4,5%) [†]	RR = 1,00 (0,24; 4,21), NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Całkowite zakończenie leczenia z powodu AEs; badanie <i>PROMISE</i>											

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)		
1	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	1/260 (0,4%) [†]	0/133 (0%) [†]	RR = 1,54 (0,13; 18,66), NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zgony; badanie <i>ASPIRE</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	1/66 (1,5%) [†]	0/66 (0%) [†]	RR = 3,00 (0,25; 36,24), NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zgony; badanie <i>PROMISE</i>											
1	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	1/260 (0,4%) [†]	1/133 (0,8%) [†]	RR = 0,51 (0,05; 4,88), NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

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

[§] odpowiednio S12Pbo36PR48 vs PboPR48 w badaniu *ASPIRE* i S12PR24/48 vs Pbo12PR48 w badaniu *PROMISE*;

[†] n/N (%);

[^] brak opisu podwójnego zaślepienia;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

Przeszukiwano ponadto abstrakty doniesień konferencyjnych wybranych towarzystw naukowych, które prezentowałyby dodatkowe wyniki do już włączonych badań RCT. Poprawność zaimplementowanej strategii wyszukiwania oceniano w oparciu o odnalezione przeglądy systematyczne i pomimo że oba włączone opracowania (*de Kanter 2014* i *Shah 2011*) nie spełniały bezpośrednio przyjętych kryteriów włączenia, to badania w nich opisane potwierdziły trafność wyników przeprowadzonego wyszukiwania (nie opisywały żadnych innych badań klinicznych, poza tymi, które włączono w niniejszej analizie).

Ocenianą terapię porównywano ze standardem terapeutycznym WZW typu C w Polsce – terapią pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną stosowaną przez 48 tygodni, a w przypadku wymienionych wyżej subpopulacji pacjentów – dodatkowo z terapią trójlekową z udziałem innych inhibitorów proteazy wirusowej – telaprewirem i boceprewirem. U chorych z zakażeniem HCV o genotypie 4 komparatorem była wyłącznie terapia dwulekowa, gdyż telaprewir i boceprewir nie mają wskazania do stosowania w zakażeniu genotypem innym niż 1.

W analizie uwzględniono jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące symeprewir z telaprewirem (*head-to-head*) w populacji chorych zakażonych genotypem 1 wirusa HCV, z brakiem lub częściową odpowiedzią po wcześniejszej terapii, próbę *ATTAIN*, której wyniki zostały opublikowane (*Reddy 2015*) po dacie złożenia wniosku (korzystano również z dodatkowych materiałów szerzej opisujących metodykę tego badania i niektóre wyniki, dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny). Nie odnaleziono natomiast badania bezpośredniego porównującego te leki w populacji chorych wcześniej nieleczonych, ani z nawrotem wirerii. Nie zidentyfikowano również badań bezpośrednio porównujących symeprewir z boceprewirem. Z tego względu przeprowadzono porównanie pośrednie symeprewiru z telaprewirem i boceprewirem przez wspólny komparator – terapię standardową.

Z uwagi na obecność wielu elementów porównania pośredniego oraz ocenianych schematów leczenia zamiast standardowej metody Buchera, w obliczeniach wykorzystano oparty na bayesowskiej statystyce model MTC (z ang. *mixed treatment comparison*), który pozwala na jednoczesne porównanie wielu ramion interwencji, uwzględniając korelacje pomiędzy nimi.

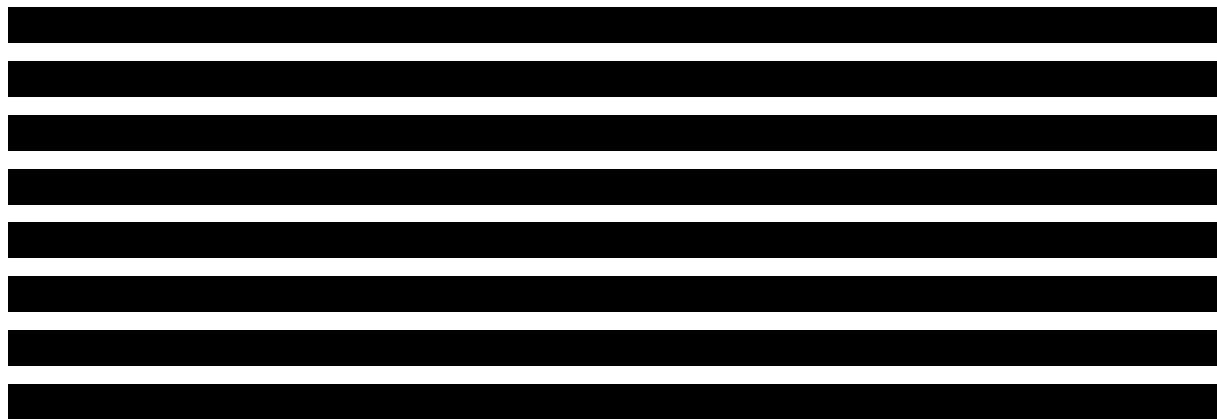
Odnaleziono wysokiej jakości badania z randomizacją dotyczące symeprewiru podawanego z terapią standardową. Oceniana interwencja, symeprewir, jest nowym lekiem należącym do grupy leków

przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu (data dopuszczenia do obrotu produktu Olysio na terenie unii Europejskiej 15.05.2014 r.), dlatego na chwilę obecną brak jest badań odzwierciedlających warunki rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano by terapię standardową podawaną z symeprewirem. Trzy włączone próby RCT porównywały symeprewir z placebo (podawane w skojarzeniu z terapią standardową), w populacji chorych zakażonych genotypem 1 wirusa HCV, którzy nie byli leczeni z powodu tego zakażenia – próby *PILLAR*, *QUEST-1* i *QUEST-2*, oraz u których wystąpiło niepowodzenie terapii opartej na pegylovanym interferonie alfa i rybawirynie, tj. nawrót wiremii, brak lub częściowa odpowiedź wirusologiczna – próby *ASPIRE* i *PROMISE*. Jak zaznaczono wcześniej, opisano również jedno randomizowane badanie oceniające bezpośrednio dwa inhibitory proteazy (dodane do terapii standardowej) – próbę *ATTAIN* przeprowadzoną w populacji pacjentów z HCV-1 z brakiem lub częściową odpowiedzią na poprzednio stosowaną terapię. Natomiast w populacji chorych zakażonych HCV o genotypie 4 włączono tylko jedną próbę kliniczną, w której ocenianą interwencję stanowił symeprewir dodany do peg-IFN i rybawiryny – *RESTORE*. Wyniki tej próby ukazały się w formie elektronicznej po dacie złożenia wniosku (publikacja *ahead of print*, w wersji manuskryptu, dostępna na stronie wydawnictwa: *Moreno 2015*) i również były uzupełniane dodatkowymi materiałami przedstawionymi przez Podmiot Odpowiedzialny. Podobnie subpopulację chorych z koinfekcją HCV-1 i HIV-1 oceniano tylko w jednym badaniu kohortowymi bez grupy kontrolnej: *Dieterich 2014*.

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C jest złożone i wymaga konieczności wprowadzenia odpowiedniego schematu postępowania, dostosowanego do stanu klinicznego pacjenta, ale również do rodzaju odpowiedzi na wcześniejszą terapię, jeśli była stosowana. Zalecanym postępowaniem jest podawanie symeprewiru przez 12 tygodni wraz z pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną, które stosuje się przez 24 tygodnie u chorych nieleczonych lub z nawrotem wiremii (S12PR24) lub przez 48 tygodni u chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią po dotychczasowym leczeniu (S12PR48). W większości włączonych badań zastosowano schematy trójlekowej terapii zależne od określonej odpowiedzi wirusologicznej (RGT, z ang. *response guided therapy*), które w momencie jej wystąpienia zakładały skrócenie całkowitego okresu terapii z wyjściowych 48 do 24 tygodni. Można zatem stwierdzić, że postępowanie w grupach symeprewiru w znacznym stopniu odpowiadało zaleceniom zarówno u chorych wcześniej leczonych (próba *PROMISE*), jak i nieleczonych (próby *PILLAR*, *QUEST-1*, *QUEST-2*). W pozostałych próbach, *ASPIRE* i *ATTAIN*, terapię podawano przez 48 tygodni (S12PR48), w próbie *ASPIRE* był to schemat prawidłowy dla chorych z brakiem lub częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię (ok. 60% włączonej populacji), a u chorych z nawrotem wiremii był to zbyt długi okres terapii, natomiast w próbie *ATTAIN* włączono wyłącznie pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na poprzednią terapię, więc w pełni odpowiadał zaleceniom

ChPL Olysio 2014. W badaniu tym również schemat terapii w grupie kontrolnej (T12PR48) był zgodny z zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego Incivo.

Metaanalizy włączonych badań RCT wskazywały na wyższość terapii trójlekowej z udziałem symeprewiru nad standardową terapią dwulekową u chorych dotychczas nieleczonych z powodu zakażenia HCV oraz u pacjentów po niepowodzeniu terapii pegylowanym interferonem i rybawiryną. Dodanie inhibitora proteazy wirusowej do terapii pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną skutkowało istotnym zwiększeniem częstości występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, z ang. *sustained virologic response*) już w 12 tygodniu po zakończeniu leczenia (SVR12), świadczącej o całkowitym zaniku wirerii, którą uzyskano u około 81% pacjentów wcześniej nieleczonych i 67-80% chorych z niepowodzeniem terapii. Efekt ten występował niezależnie od zastosowanego rodzaju interferonu (w populacji wcześniej nieleczonej w próbie *QUEST-2*) i co więcej – utrzymywał się u większości pacjentów również w 24. tygodniu obserwacji (SVR24). Ponadto stosowanie ocenianego leku wpływało na uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej w trakcie samego leczenia, co u wielu pacjentów pozwoliło na skrócenie okresu leczenia z zaplanowanych 48 do 24 tygodni. Postępowanie takie może zatem stanowić obiecującą możliwość zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych, przy zachowaniu zadowalających efektów terapeutycznych zarówno u pacjentów nieleczonych, jaki tych z niepowodzeniem wcześniejszych prób leczenia. Krótszy całkowity okres leczenia w przypadku większości chorych otrzymujących symeprewir mógł dodatkowo wpływać na poprawę jakości życia chorych zaobserwowaną w próbach *QUEST-1*, *QUEST-2* i *PROMISE*, w kontekście subiektywnie mniejszego nasilenia objawów zmęczenia oraz mniejszego wpływu choroby na upośledzenie produktywności w pracy i codziennej aktywności. Z drugiej strony terapia oparta na symeprewirze zmniejszała prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu wirerii w trakcie obserwacji, a u chorych wcześniej nieleczonych dodatkowo zmniejszyła ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego podczas leczenia (co wraz z istotnie mniejszym odsetkiem wirerii wykrywalnej na końcu terapii, wiązało się z mniejszym odsetkiem niepowodzeń trójlekowej terapii).



[Redacted text block]

Z kolei porównanie terapii trójelkowej z symeprewirem z inną trójlekową terapią z udziałem telaprewiru nie wykazało istotnych statystycznie różnic w skuteczności. Autorzy próby *ATTAIN*, zgodnie z założeniem, wykazali niemniejszą skuteczność terapii symeprewirem od terapii telaprewirem (oba w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną) w eliminacji wirusa HCV, ocenianą za pomocą odetka chorych uzyskujących SVR. W każdym z ocenianych punktów końcowych uzyskano podobne wyniki dla obu schematów terapii wskazujące podobny efekt terapeutyczny.

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Efekt stosowania terapii trójlekowej uzyskiwano przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa, który był zbliżony do profilu leczenia standardowego. We włączonych badaniach nie zaobserwowano nowych działań niepożądanych, poza tymi typowymi dla stosowania pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny, a które wynikałyby bezpośrednio z dodania symeprewiru. Pomimo iż wystąpiły one u prawie wszystkich leczonych chorych to u większości z nich miały nasilenie łagodnego do umiarkowanego; rzadko obserwowano ciężkie i poważne działania niepożądane. Do najczęstszych działań niepożądanych, występujących u ponad 20% chorych otrzymujących terapię trójlekową z udziałem symeprewiru, należały zmęczenie, ból głowy i objawy grypopodobne. Często obserwowano także wysypkę i świąd, który był jednym z dwóch działań niepożądanych raportowanych istotnie częściej w grupach inhibitora proteaz w porównaniu z grupami kontrolnymi, zaznaczyć przy tym należy, że różnica ta była znacznie bardziej wyraźna w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi w obu grupach były zaburzenia hematologiczne takie jak niedokrwistość i neutropenia, będące głównie następstwem stosowania rybawiryny i interferonu. Drugim znanymi częściej występującym działaniem niepożądanym w przypadku terapii trójlekowej była hiperbilirubinemia, przy czym dotyczyło to wyłącznie pacjentów wcześniej nieleczonych, a częstość jej występowania była niewielka (9%). Natomiast porównanie dwóch terapii trójlekowych wykazało, że profil bezpieczeństwa symeprewiru był bardziej korzystny niż telaprewiru. U chorych leczonych terapią trójlekową w schemacie z symeprewirem raportowano istotnie mniej działań niepożądanych, w tym również poważnych oraz AEs prawdopodobnie związanych ze stosowaniem symeprewiru lub telaprewiru. Prawie wszystkie działania niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem występowały z mniejszą częstością w grupie symeprewiru w porównaniu do grupy telaprewiru.

Nie odnaleziono prób z randomizacją prowadzonych w populacji chorych zakażonych genotypem 4 wirusa HCV. Ocena efektywności klinicznej w obrębie tej populacji pacjentów została wykonana w oparciu o jedno badanie kohortowe bez grupy kontrolnej przeprowadzone w obrębie chorych nieleczonych z powodu zakażenia lub z nawrotem wirerii, brakiem lub częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię: *RESTORE*. W badaniu tym symeprewir podawany ze standardową terapią u chorych

wcześniej nieleczonych skutkowało podobną częstością występowania SVR12 jak w badaniach z randomizacją, wynoszącą około 82%, co wzmacnia wnioskowanie dotyczące ocenianej interwencji. Natomiast w przypadku niepowodzenia wcześniejszej terapii SVR12 uzyskano u około 65% pacjentów i był to odsetek nieco mniejszy od raportowanego w pozostałych próbach klinicznych dotyczących tej populacji. Mogło to wynikać jednak z rozkładu poszczególnych rodzajów odpowiedzi, ze stosunkowo dużym udziałem pacjentów z brakiem odpowiedzi na uprzednią terapię (55,5%), którzy wykazują większą oporność na kolejne próby leczenia. Wyniki badania *RESTORE* potwierdziły również wnioskowanie dotyczące profilu bezpieczeństwa terapii z udziałem symeprewiru raportowanego w innych włączonych badaniach. Ponieważ badanie *RESTORE* jest jak dotąd jedyną próbą oceniającą symeprewir u chorych zakażonym wirusem HCV o genotypie 4, brak grupy kontrolnej nie pozwala ocenić efektywności terapii tym lekiem w porównaniu do standardowej terapii interferonem oraz rybawiryną.

[Redacted text block]

[Redacted text block] Mając na uwadze podobny przebieg choroby pacjentów zakażonych genotypem 1 oraz genotypem 4, przedstawione dowody naukowe z badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z genotypem 1, mogą stać się wiarygodną podstawą do wnioskowania, iż symeprewir będzie równie skuteczny w populacji pacjentów zakażonych genotypem 4.

Zgodnie ze wskazaniami Charakterystyki Produktu Leczniczego analiza kliniczna uwzględniała również ocenę terapii trójlekowej z udziałem symeprewiru u chorych zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV. W jedynym dostępnym badaniu dotyczącym tej populacji, w którym oceniano chorych z koinfekcją HCV-1 i HIV-1: *Dieterich 2014*, stosowanie inhibitora proteazy wirusa HCV z terapią standardową odznaczało się podobną skutecznością (w kontekście częstości występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej) i profilem bezpieczeństwa, jak w przypadku innych prób klinicznych, prowadzonych w populacji z zakażeniem HCV, a bez koinfekcji HIV. Ponadto terapia symeprewirem nie wpływała

ograniczająco na efekty terapeutyczne terapii antyretrowirusowej stosowanej z powodu zakażenia HIV-1. Obserwacje te potwierdzają zatem możliwość skutecznego łączenia terapii przeciw zakażeniom HCV i HIV, ale pamiętać należy, że wyniki pochodzą z jednego (choć wysokiej jakości) badania kohortowego bez grupy kontrolnej. Brak jest obecnie prób klinicznych z randomizacją w tej specyficznej populacji pacjentów.

Uwzględniając aktualną dostępność dowodów naukowych dotyczących symeprewiru, ograniczoną w stosunku do efektywności praktycznej tego leku, przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie badań w toku zarejestrowanych w bazie *clinicaltrials.com*. W wyniku tego wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania kohortowe III i IV fazy, bez grupy kontrolnej, których zakończenie zaplanowane jest w okresie najbliższych dwóch lat.

1.21. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Część badań włączonych do raportu była opublikowana po dacie złożenia wniosku, a w momencie powstawania raportu była na etapie przygotowania do publikacji i ich wyniki dostępne były na podstawie materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny – w zaktualizowanym raporcie dla badań *ATTAIN* i *RESTORE* uwzględniono zarówno publikacje pełnotekstowe jak i wyniki nieopublikowanych danych z raportów, jednak wyniki badań potraktowano jakby pochodziły z pojedynczych źródeł;
- We włączonych badaniach nie wykluczano wyjściowo pacjentów z polimorfizmem NS3 Q80K, analiza taka była przeprowadzana *post hoc* u części chorych i nie była możliwa w podgrupach wyróżnionych np. ze względu na włóknienie wątroby czy genotyp IL28B. Należy zaznaczyć, że obecność tej mutacji powoduje niższą skuteczność symeprewiru, zatem wyniki w populacji bez jej wykluczenia należy traktować konserwatywnie i można oczekiwać wyższej częstości SVR przy wykonywaniu oceny tego polimorfizmu u leczonych chorych;

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- Nie odnaleziono badań porównujących *head-to-head* terapię trójlekową z udziałem symeprewiru z terapią trójlekową z udziałem boceprewiru, a w porównaniu do terapii trójlekowej z

udziałem telaprewiru odnaleziono tylko jedno badanie prowadzone w populacji chorych po niepowodzeniu terapii *ATTAIN* (tylko chorzy z brakiem odpowiedzi lub odpowiedzią częściową, bez pacjentów z nawrotem wiremii); dlatego porównanie symeprewiru z telaprewirem i boceprewirem (w skojarzeniu ze standardową terapią) wykonano wykorzystując metodę porównania pośredniego, które z założenia cechuje mniejsza wiarygodność uzyskanych wyników – porównanie to wymaga bardzo zgodnych populacji pomiędzy uwzględnianymi próbami klinicznymi, co w praktyce często jest trudne do osiągnięcia;

- Nie odnaleziono badań z randomizacją oceniających skuteczność symeprewiru wśród pacjentów z genotypem 4 HCV, odnaleziona próba kliniczna *RESTORE* nie posiadała grupy kontrolnej, przez co nie było możliwe wykonanie klasycznego porównania pośredniego z terapią dwulekową. Wykorzystano zatem materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny, gdzie dzięki dostępowi do danych z poziomu pacjentów wykonano skorygowane porównanie pośrednie (MAIC), odnosząc się do badań klinicznych oceniających skuteczność terapii dwulekowej w tym genotypie HCV. Brak jednak dostępu do danych pacjentów uniemożliwił autorom niniejszego raportu przeprowadzenia własnych obliczeń i ich aktualizację. Należy przy tym zaznaczyć, że zakażenie genotypem 4 HCV jest stosunkowo rzadkie, ale wykazuje podobny przebieg do genotypu 1, należy więc oczekiwać tu podobnej skuteczności symeprewiru, która w najczęstszym genotypie 1 została wiarygodnie udowodniona;
- We włączonych badaniach w części przypadków zastosowano dłuższy czas stosowania terapii dwulekowej w grupie symeprewiru jak i wirusologiczne kryteria przerwania leczenia odbiegające od ostatecznych zaleceń ChPL, niemniej nie wpływa to na zwiększenie skuteczności takiego schematu leczenia, gdyż nie zwiększa szansy wystąpienia SVR, a jedynie może powodować zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych, są to zatem wyniki konserwatywne;
- W badaniu *QUEST-2* stosowano dwa rodzaje peg-IFN α : 2a i 2b, oprócz głównej analizy porównującej terapię z symeprewirem wobec placebo (dodanych do terapii dwulekowej), przeprowadzono porównanie rodzajów peg-IFN, w którym potwierdzono brak istotnego wpływu rodzaju tego leku na skuteczność terapii – analiza ta potwierdziła założenia przyjęte w porównaniu pośrednim o braku różnic między obydwojema rodzajami peg-IFN α .

1.22. Wnioski końcowe

Symeprewir, inhibitor proteazy serynowej NS3/4A, będącej enzymem kluczowym dla replikacji wirusa HCV, stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, jest znamienne skuteczniejszy od obecnie stosowanej terapii standardowej w leczeniu genotypu 1 przewlekłego WZW C, u dorosłych pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni oraz u chorych, którzy byli wcześniej nieskutecznie leczeni peginterferonem alfa w skojarzeniu z rybawiryną, włącznie z pacjentami z nawrotami wiremii, częścią odpowiedzi na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie. Symeprewir w schemacie trójlekowym znamienne zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Wnioskowanie na temat skuteczności tego leku w populacji z zakażeniem HCV-1 pochodzi z wysokiej jakości prób klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Podobną skuteczność symeprewiru, potwierdzoną skorygowanym porównaniem pośrednim, obserwuje się w przypadku genotypu 4 HCV, o zbliżonym przebiegu klinicznym do genotypu 1. [REDACTED]

[REDACTED] Jego zastosowanie wiąże się charakterystycznymi działaniami niepożądanymi, głównie o nasileniu 1. do 2. stopnia, obejmującymi objawy skórne (świąd, wysypkę), nudności, duszność, hiperbilirubinemię i reakcje nadwrażliwości na światło. Niemniej profil bezpieczeństwa można uznać za akceptowalny, zbliżony do leczenia standardowego. Porównanie na podstawie badania *head-to-head* oraz metaanalizy sieciowej z innymi inhibitorami proteaz (telaprewir i boceprewir) wskazuje na co najmniej równą skuteczność symeprewiru w populacji ogólnej, jak również w podgrupach refundacyjnych, gdzie telaprewir i boceprewir są obecnie stosowane. Uwagę zwraca korzystny profil bezpieczeństwa tego leku i wpływ na jakość życia, co było obserwowane w przypadku porównania z terapią dwulekową i znalazło potwierdzenie w analizie bezpieczeństwa w odniesieniu do innych inhibitorów proteazy. Bezpośrednie porównanie z telaprewirem wskazuje, że symeprewir charakteryzuje się istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem, a także ciężkich, poważnych i związanych z leczeniem. Wyniki te potwierdza analiza pośrednia, gdzie odnotowano mniejsze ryzyko działań niepożądanych charakterystycznych dla inhibitorów proteaz, w tym niedokrwistości i objawów skórnych. Należy podkreślić, że terapia trójlekowa oparta na symeprewirze wykazuje wysoką skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa również u chorych z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV, co wykazano w badaniu prospektywnym bez grupy kontrolnej.

2. Piśmiennictwo

- Amaris MAIC 2014** Matching-adjusted indirect comparison analysis (MAIC). MAIC G4_short report_Amaris FINAL 14.7.2014.
- AMARIS MTC 2014** Mixed treatment comparison of simeprevir + pegINF and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C infection. Study report May 2014.
- 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.
- Reddy 2015** Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, Villamil FG, Andreone P, George J, Dammers E, Fu M, Kurland D, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Verbinen T, Scott J, Jessner W. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15(1):27-35. doi:10.1016/S1473-3099(14)71002-3.
oraz materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny
- Bacon 2011** Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13):1207-1217.
- 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.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- 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.
- Chastain 2013** Chastain CA, Naggie S. Treatment of genotype 1 HCV infection in the HIV coinfecting patient in 2014. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013;10(4):408-19.
- Chen 2013** Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR, Zeng W, Murray J, Birnkrant D. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology* 2013;144(7):1450-1455.e2. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.039.
- ChPL Incivo 2014** INCIVO, 375 mg, tabletki powlekane. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 22.09.2014 r. 19/06/2014 Incivo -EMA/H/C/002313 -PSUV/24. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf. Data ostatniego dostępu: 25 września 2014.
- ChPL Olysio 2014** OLYSIO 150 mg kapsułki twarde. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 04.06.2014 r. 14/05/2014 Olysio -EMA/H/C/002777. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf. Data ostatniego dostępu: 25 września 2014 r.
- ChPL Victrelis 2014** Victrelis 200 mg, kapsułki twarde. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 27.08.2014 r. 22/08/2014 Victrelis -EMA/H/C/002332 -PSUV/0028. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf. Data ostatniego dostępu: 25 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.
- de Kanter 2014** de Kanter CT, Drenth JP, Arends JE, Reesink HW, van der Valk M, de Knecht RJ, Burger DM. Viral hepatitis C therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(5):409-427.
- Dieterich 2014** Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, Gutiérrez F, Klein MB, Reynes J, Shukla U, Jenkins A, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Peeters M, De La Rosa G, Tambuyzer L, Jessner W. Simeprevir (TMC435) with Peginterferon/Ribavirin in Patients Coinfected with HCV Genotype-1 and HIV-1: A Phase III Study. *Clin. Infect. Dis.* 2014. doi:10.1093/cid/ciu675.
- El Makhzangy 2009** El Makhzangy H, Esmat G, Said M, et al. Response to Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Genotype 4, *Journal of Medical Virology* 2009;81:1576–1583.
- EMA 2014** European Medicines Agency. Olysio (symeprevir). Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002777/WC500167869.pdf
Data ostatniego dostępu: 25 września 2014 r.
- EudraVigilance 2014** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+138108
Data ostatniego dostępu: 25 września 2014 r.
- FDA 2013** FDA. Olysio prescribing information. 2013. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205123s001lbl.pdf. Accessed 19 March 2014.
- FDA 2013a** Food and Drug Administration. Olysio. Highlights of Prescribing information. Dostępne on-line pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205123s001lbl.pdf.
Data ostatniego dostępu: 25 września 2014 r.
- Flamm 2013** Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourlière M, Hezode C, Vierling JM, Bacon BR, Niederau C, Sherman M, Goteti V, Sings HL, Barnard RO, Howe JA, Pedicone LD, Burroughs MH, Brass CA, Albrecht JK, Poordad F. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(1):81-87.e4; quiz e5.
- Forns 2013** Fornis X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Symeprevir (TMC435) with peg-interferon α -2a/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: efficacy and safety in patient sub-populations in the PROMISE phase III trial. *Hepatology.* 2013;58(4_suppl):737A.
- Forns 2014** Fornis X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, Horban A, Brown A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Scott J, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir With Peginterferon and Ribavirin Leads to High Rates of SVR in Patients With HCV Genotype 1 Who Relapsed After Previous Therapy: A Phase 3 Trial. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1669-1679.e3.
- Fried 2013** Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, Marcellin P, Manns M, Nikitin I, Poordad F, Sherman M, Zeuzem S, Scott J, Gilles L, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Beumont-Mauviel M. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study. *Hepatology.* 2013;58(6):1918-1929.
- Ghany 2009** Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374

- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Guido 2011** Guido M, Mangia A, Faa G. Chronic viral hepatitis: The histology report. *Digestive and Liver Disease* 2011 mar;43, (Supplement 4):S331-S343.
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health*. 2009;12(6):996-1003.
- 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.
- 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. *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.
- Jacobson 2014** Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, Moroz L, Craxi A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Scott J, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014.
- 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.
- Kamal 2011** Kamal SM, Ahmed A, Mahmoud S, Nabegh L, Gohary I, Obadan I, et al. Enhanced efficacy of pegylated interferon alpha-2a over pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4A randomized trial and quality of life analysis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2011;31:401-11.
- 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.
- Kwo 2010** Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peg-interferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2010;376(9742):705-716.
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004;23(20):3105-3124.
- Luetkemeyer 2013** Luetkemeyer AF, Havlir DV, Currier JS. CROI 2013: complications of HIV disease, viral hepatitis, and antiretroviral therapy. *Top Antivir Med.* 2013;21(2):62-74.
- Manns 2014** Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, Janczewska E, Villamil F, Scott J, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014.
- Marcellin 2011** Marcellin P, Fornis X, Goeser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peg-interferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011;140(2):459-468.e1; quiz e14.

- McHutchison 2009** McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, 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.
- 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.
- Okafor 2004** Okafor O, Ojo S. A comparative analysis of six current histological classification schemes and scoring systems used in chronic hepatitis reporting. *Rev Esp Patol.* 2004;37(3):269–77.
- NICE 2014** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem:
http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 25 września 2014 r.
- Poordad 2011** Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(13):1195-1206.
- Poordad 2012** Poordad F, Fried MW, Zeuzem S, et al. Efficacy and tolerability of TMC435 150 mg once daily with peginterferon a-2a and ribavirin for treatment of HCV genotype 1 infection in patients with METAVIR score F3 and F4 (PILLAR and ASPIRE trials).
- Moreno 2015** Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, Zoulim F, Grange J-D, Shukla U, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Fevery B, Peeters M, Beumont M, Jessner W. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J. Hepatol.* 2015. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.031.
oraz materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny
- Rossignol 2009** Rossignol J, Elfert A, El-Gohary Y, Keeffe EB. Improved Virologic Response in Chronic Hepatitis C Genotype 4 Treated With Nitazoxanide, Peginterferon, and Ribavirin. *Gastroenterology* 2009;136(3):856–862.
- Rumi 2010** Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peg-interferon-alpha2a plus ribavirin vs peg-interferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010; 138(1):108-115.
- Shah 2013** Shah N, Pierce T, Kowdley KV. Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Invest Drugs.* 2013;22(9):1107-1121.
- Shehab 2014** Shehab HM, Elbaz TM, Deraz DM. Nitazoxanide plus pegylated interferon and ribavirin in the treatment of genotype 4 chronic hepatitis C, a randomized controlled trial. *Liver Int* 2014; 34(2):259-265.
- Signorovitch 2010** Signorovitch JE, Wu EQ, Py AP et al. Comparative Effectiveness Without Head-to-Head Trials A Method for Matching-Adjusted Indirect Comparisons Applied to Psoriasis Treatment with Adalimumab or Etanercept. *Pharmacoeconomics* 2010; 28 (10): 935-945.
- Signorovitch 2012** Signorovitch JE, Sikirica V, M. Haim Erder, MH et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons: A New Tool for Timely Comparative Effectiveness Research. *Value in Health* 2012; 15: 940-947.

- Varghese 2009** Varghese R, Al-Khaldi J, Asker H et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 4 with Peginterferon alpha-2a plus Ribavirin. *Hepato Gastroenterology* 2009;56:218-222.
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- 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: 19.11.2012 r.
- 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.
- Zeuzem 2014** Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, Hezode C, Hirschfield GM, Jacobson I, Nikitin I, Pockros PJ, Poordad F, Scott J, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology* 2014; 146(2):430-41.e6.

Załączniki

Rozdział

III

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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 396. 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*).

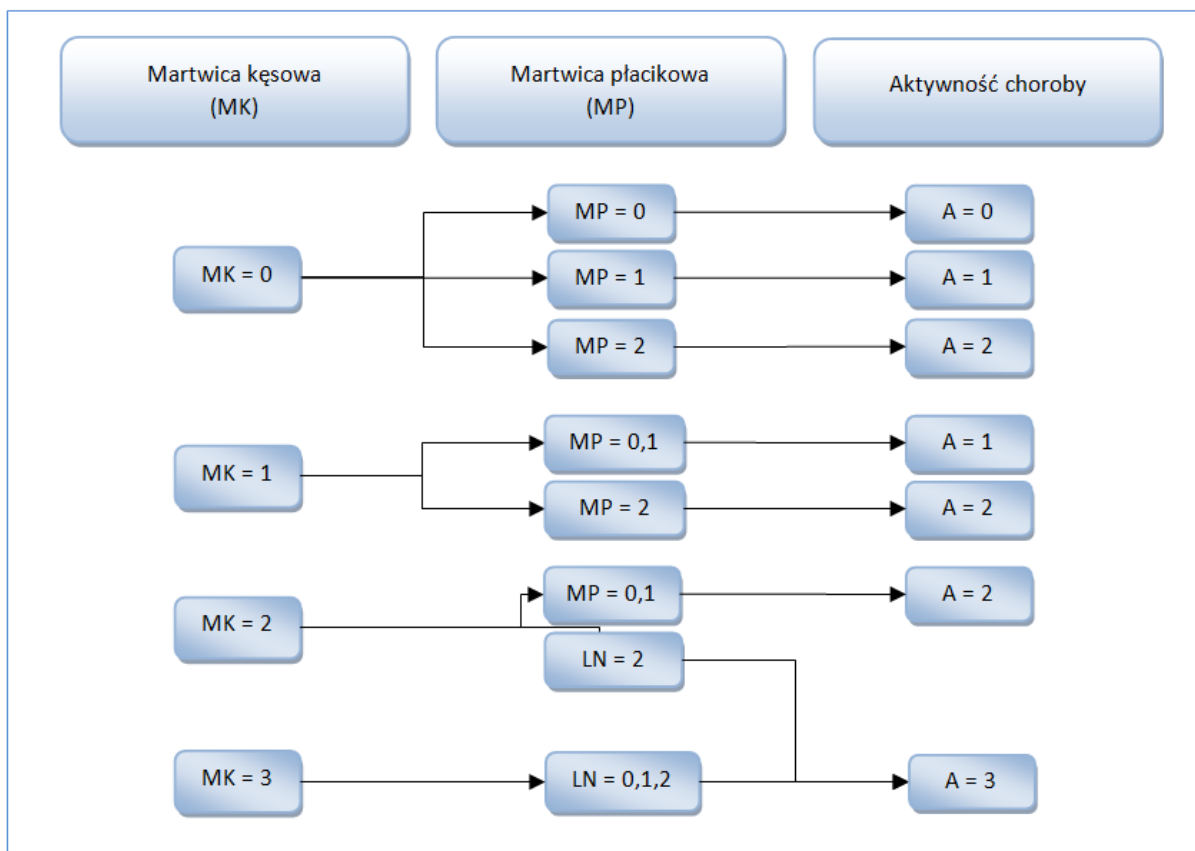
Tabela 397. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

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 75. 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 398. 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 przeszłowa	2

3.1.4. Skala Scheuera

Tabela 399. 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 400. Kryteria histopatologiczne oceny wg Ishaka (Guido 2011).

Cecha	Charakterystyka obrazu	ocena punktowa
	Brak	0
Okołowrotne zapalenie wątroby (martwica kęsowa)	Łagodna (ogniskowa, pojedyncze przestrzenie wrotne)	1
	Łagodna/umiarkowana (ogniskowa, większość przestrzeni wrotnych)	2
	Umiarkowana (ciągła, poniżej 50% dróg żółciowych lub przegród)	3
	Ciężka (ciągła, ponad 50% dróg żółciowych lub przegród)	4
Martwica zlewna (z ang. <i>confluent necrosis</i>)	Brak	0
	Ogniskowa martwica zlewna	1
	Martwica strefy 3 w części obszarów	2
	Martwica strefy 3 w większości obszarów	3
	Martwica strefy 3 oraz miejscowo mostki wrotno-centralne (z ang. <i>portal-central bridging</i>)	4
	Martwica strefy 3 oraz mnogie mostki wrotno-centralne (z ang. <i>portal-central bridging</i>)	5
	Martwica całego zrazika lub mnogich zrazików	6
Ogniskowa martwica rozplywna, apoptoza oraz ogniskowy stan zapalny	Brak	0
	1 lub mniej ognisk na 10 pól widzenia	1
	2-4 ognisk na 10 pól widzenia	2
	5-10 ognisk na 10 pól widzenia	3

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

3.1.6. Kwestionariusz EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (ang. *self-care*), zwykłą codzienną aktywność (ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi, wskazujących na: brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie (Brooks 1996).

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia (Brooks 1996) i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1.

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia.

3.1.7. Kwestionariusz CES-D

Powyższy kwestionariusz (CES-D, z ang. *The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*) składa się z 20 elementów służących do oceny ciężkości objawów związanych z depresją. Każdy z elementów jest oceniany w skali od 0 do 3 punktów, a całkowity wynik kwestionariusza wynosi od 0 do 60 punktów. Wyższy wynik wskazuje na objawy o większym nasileniu lub występujące z większą częstością. Wcześniejsze badania wskazują, że wynik ≥ 16 punktów może wskazywać chorobę depresyjną (wrażliwość: 0,95, specyficzność: 0,29). Zmiana o ≥ 6 punktów oznacza zmianę istotną klinicznie nasilenia objawów depresyjnych (*ATTAIN*).

3.1.8. Kwestionariusz FFS

Kwestionariusz FFS (ang. *Fatigue Severity Score*) służy do oceny stopnia nasilenia objawów zmęczenia. Całkowity wynik FFS obliczany jest jako średnia punktacja z 9 składowych, którym chory przydziela wartość od 1 do 7 punktów. Większa wartość oznacza większe nasilenie zmęczenia. Natomiast zmiana o $\geq 0,5$ punktu w średnim całkowitym wyniku FFS oznacza istotną klinicznie zmianę nasilenia zmęczenia (*ATTAIN*).

3.1.9. Kwestionariusz Skindex-16

Skindex-16 jest kwestionariuszem oceniającym ciężkość skórnych (i tkanki łącznej) działań niepożądanych, a także ich wpływ na funkcjonowanie i nastrój chorego. Składa się on z 16 pozycji pogrupowanych w 3 domeny: objawów, emocji i funkcjonowania. Każdej domenie chory przypisuje ocenę od 0 do 10 punktów, gdzie 0 punktów oznacza najlepszy wynik a 100 punktów najgorszy punktów. Zmiana o ≥ 10 punktów w stosunku do wartości początkowej oznacza klinicznie istotną różnicę (*ATTAIN*).

3.1.10. Kwestionariusz WPAI

Kwestionariusz WPAI (ang. *The WPAI Total Work Impairment Score*) jest stosowany w ocenie produktywności w pracy i upośledzenia codziennej aktywności chorego. Wynik kwestionariusza oceniającego upośledzenie pracy (ang. *The WPAI Total Work Impairment Score*) wynosi od 0% do 100% i oblicza się go mnożąc czas spędzony w pracy przez procent utraty wydajności w pracy. Większy wynik oznacza większe upośledzenie produktywności, a zmiana o ≥ 10 punktów w stosunku do wartości początkowej oznacza klinicznie istotną różnicę. Dodatkowo ocenia się współczynnik absencji w pracy, dzieląc czas nieobecności w pracy wyrażonych w godzinach przez całkowity czas jaki chory spędziłby

w pracy w ciągu ostatnich 7 dni. Natomiast wpływ zakażenia HCV na codzienną aktywność ocenia się według 6 pytań którym chory przypisuje ocenę od 0 do 10 punktów, gdzie większy wynik oznacza większe upośledzenie aktywności (*ATTAIN*).

3.2. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Symeprewir + PR vs Telaprewir + PR (zakażenie HCV-1, populacja po niepowodzeniu leczenia)

ATTAIN (Reddy 2015) Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, Villamil FG, Andreone P, George J, Dammers E, Fu M, Kurland D, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Verbinen T, Scott J, Jessner W. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15(1):27-35. doi:10.1016/S1473-3099(14)71002-3.
oraz materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny

Symeprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja wcześniej nieleczona)

PILLAR (Fried 2013) Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, Marcellin P, Manns M, Nikitin I, Poordad F, Sherman M, Zeuzem S, Scott J, Gilles L, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Beumont-Mauviel M. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study. *Hepatology*. 2013;58(6):1918-1929.

QUEST-1 (Jacobson 2014) Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, Moroz L, Craxi A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Scott J, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014.

QUEST-2 (Manns 2014) Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, Janczewska E, Villamil F, Scott J, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014.

Symeprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja po niepowodzeniu leczenia)

ASPIRE (Zeuzem 2014) Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, Hezode C, Hirschfield GM, Jacobson I, Nikitin I, Pockros PJ, Poordad F, Scott J, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology* 2014; 146(2):430-41.e6.

PROMISE (publikacja Forns 2014) Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, Horban A, Brown A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Scott J, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir With Peginterferon and Ribavirin Leads to High Rates of SVR in Patients With HCV Genotype 1 Who Relapsed After Previous Therapy: A Phase 3 Trial. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1669-1679.e3.

PROMISE (doniesienie Forns 2013) Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Simeprevir (TMC435) with peg-interferon α -2a/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: efficacy and safety in patient sub-populations in the PROMISE phase III trial. *Hepatology*. 2013;58(4_suppl):737A.

Symeprewir + PR (zakażenie HCV-4, populacja wcześniej nieleczona i po niepowodzeniu leczenia)

RESTORE (Moreno 2015) Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, Zoulim F, Grange J-D, Shukla U, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Fevery B, Peeters M, Beumont M, Jessner W. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J. Hepatol*. 2015. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.031.
oraz materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny

Symeprewir + PR (zakażenie HCV-1 + HIV-1, populacja wcześniej nieleczona i po niepowodzeniu leczenia)

Dieterich 2014 Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, Gutiérrez F, Klein MB, Reynes J, Shukla U, Jenkins A, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Peeters M, De La Rosa G, Tambuyzer L, Jessner W. Simeprevir (TMC435) with Peginterferon/Ribavirin in Patients Coinfected with HCV Genotype-1 and HIV-1: A Phase III Study. *Clin. Infect. Dis*. 2014. doi:10.1093/cid/ciu675.

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. *N Engl J Med* 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. *J Hepatol.* 2011;54(Suppl 1):S542–S543.
- C208 (Marcellin 2011)** Marcellin P, Fornis X, Goeser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peg-interferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011;140(2):459-468.e1; quiz e14.
- Kumada 2012** Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol.* 2012;56(1):78-84. doi:10.1016/j.jhep.2011.07.016.
- PROVE1 (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.
- PROVE2 (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.
- PROVE2 (doniesienie Bronowicki 2012)** Bronowicki J-P, Hézode 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.
- 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. *N. Engl. J. Med.* 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. *Hepatology* 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. *N Engl J Med* 2011; 364(25):2417-2428.
- Boceprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja wcześniej nieleczona)**
- SPRINT-1 (Kwo 2010)** Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peg-interferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2010;376(9742):705-716.
- SPRINT-2 (Poordad 2011)** Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(13):1195-1206.
- Boceprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja po niepowodzeniu leczenia)**
- Flamm 2013** Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourlière M, Hézode C, Vierling JM, Bacon BR, Niederau C, Sherman M, Goteti V, Sings HL, Barnard RO, Howe JA, Pedicone LD, Burroughs MH, Brass CA, Albrecht JK, Poordad F. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(1):81-87.e4; quiz e5.
- RESPOND-2 (Bacon 2011)** Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13):1207-1217.

3.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H. Evolution of simeprevir-resistant variants over time by ultra-deep sequencing in HCV genotype 1b. *J Med Virol* 2014; 86(8):1314-1322
- Fevery B, Susser S, Lenz O, Cloherty G, Perner D, Picchio G, Sarrazin C. HCV RNA quantification with different assays: implications for protease inhibitor-based response-guided therapy. *Antivir Ther* 2014
- Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanou T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol* 2014
- Hayashi N, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: The DRAGON study. *J Gastroenterol* 2014; 49(1):138-147
- Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanou T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: The CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *J Gastroenterol* 2014; 49(5):941-953
- Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanou T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon alpha-2b and ribavirin in patients with genotype-1 hepatitis-C virus infection: the CONCERTO-4 study. *Hepatol Res* 2014
- Lenz O, De Bruijne J, Vijgen L, Verbinnen T, Weegink C, Van Marck H, Vandenbroucke I, Peeters M, Simmen K, Fanning G, Verloes R, Picchio G, Reesink H. Efficacy of re-treatment with TMC435 as combination therapy in hepatitis C virus-infected patients following TMC435 monotherapy. *Gastroenterology* 2012; 143(5):1176-1178.e6
- Lenz O, Vijgen L, Berke JM, Cummings MD, Fevery B, Peeters M, De Smedt G, Moreno C, Picchio G. Virologic response and characterisation of HCV genotype 2-6 in patients receiving TMC435 monotherapy (study TMC435-C202). *J Hepatol* 2013; 58(3):445-451
- Manns M, Reesink H, Berg T, Dusheiko G, Flisiak R, Marcellin P, Moreno C, Lenz O, Meyvisch P, Peeters M, Sekar V, Simmen K, Verloes R. Rapid viral response of once-daily TMC435 plus pegylated interferon/ribavirin in hepatitis C genotype-1 patients: A randomized trial. *Antiviral Ther* 2011; 16(7):1021-1033
- Moreno C, Berg T, Tanwandee T, Thongsawat S, Van Vlietberghe H, Zeuzem S, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G. Antiviral activity of TMC435 monotherapy in patients infected with HCV genotypes 2-6: TMC435-C202, a phase IIa, open-label study. *J Hepatol* 2012; 56(6):1247-1253
- Rosa K, Fu M, Gilles L, Cerri K, Peeters M, Bubb J, Scott J. Validation of the fatigue severity scale in chronic hepatitis C. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12(1):90
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do dwóch badań: *DRAGON* oraz *CONCERTO*, w której analizowano pojawianie się wariantów wirusa opornych na potrójną terapię w populacji dorosłych Japończyków (HCV-1)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - porównanie dwóch zestawów do oceny zawartości wirusa w populacji chorych z badania *PILLAR*
- Nieprawidłowa interwencja - za mała dawka symeprewiru 100 mg (w ChPL zalecana 150 mg), badanie *CONCERTO-1* (NCT01292239)
- Nieprawidłowa interwencja - za mała dawka symeprewiru 50 mg i 100 mg (w ChPL zalecana 150 mg), badanie *DRAGON* (NCT00996476)
- Nieprawidłowa interwencja - za mała dawka symeprewiru 100 mg (w ChPL zalecana 150 mg), badania *CONCERTO-2* (NCT01288209) i *CONCERTO-3* (NCT01290731)
- Nieprawidłowa interwencja - za mała dawka symeprewiru 100 mg (w ChPL zalecana 150 mg), badanie *CONCERTO-4* (NCT01366638)
- Nieprawidłowy rodzaj badania - opis 5 przypadków chorych leczonych symeprewirem w skojarzeniu z interferonem oraz rybawiryną po wcześniejszym leczeniu monoterapią symeprewirem; w badaniu stosowano większą dawkę symeprewiru niż zalecana w ChPL (200 mg zamiast 150 mg) i stosowano schemat terapii niezgodny z zalecanym w ChPL (symeprewir podawano przez 4 tygodnie, zamiast 12 tyg.), badanie *OPERA-1* (NCT00561353)
- Nieprawidłowa interwencja - symeprewir stosowany w monoterapii przez 7 dni (w ChPL zalecane 12 tyg.), w dawce niezgodnej z zalecaną ChPL (200 mg zamiast 150 mg), potem podawano peg-IFN/RBV, 35 dni po SMV; analiza farmakokinetyczna do badania *Moreno 2012*
- Nieprawidłowa interwencja - schemat leczenia niezgodny z zalecanym w ChPL (symeprewir podawany przez 4 tygodnie, zamiast 12 tyg.), badanie *OPERA-1* (NCT00561353)
- Nieprawidłowa interwencja - symeprewir stosowany w monoterapii przez 7 dni, w dawce niezgodnej z zalecaną ChPL (200 mg zamiast 150 mg), potem podawano peg-IFN/RBV, 35 dni po SMV, badanie NCT00812331
- Nieprawidłowy rodzaj badania - analiza mająca na celu walidację skali oceniającej nasilenie zmęczenia u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV, na podstawie danych z 2 badań RCT oceniających symeprewir w porównaniu do placebo (+

Rutter K, Hofer H, Beinhardt S, Dulic M, Gschwantler M, Maieron A, Laferl H, Stattermayer AF, Scherzer T-M, Strassl R, Holzmann H, Steindl-Munda P, Ferenci P. Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon-(alpha)2a/ribavirin in combination with a direct-acting antiviral. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(2):118-123

Benhamou Y, Moussalli J, Ratzu V, Lebray P, Backer K, Meyer S, Ghys A, Luo D, Picchio GR, Beumont M. Telaprevir activity in treatment-naive patients infected hepatitis C virus genotype 4: a randomized trial. *Journal of infectious diseases* 2013; 208(6):1000-1007

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

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

De Meyer S, Ghys A, Dierynck I, Beumont M, Luo D, Picchio G. Virologic characterization of genotype 4 hepatitis C virus variants in patients treated with telaprevir. *Virology* 2014; 11(1)

Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, McNair L, Kieffer TL, Chu HM, Purdy S, Jansen PL, Zeuzem S. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2007; 46(3):640-648

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

Kawakami Y, Suzuki F, Karino Y, Toyota J, Kumada H, Chayama K. Telaprevir is effective given every 12 h at 750 mg with pegylated interferon-alpha2b and ribavirin to Japanese patients with HCV-1b IL28B rs8099917 TT. *Antivir Ther* 2014; 19(3):277-285

Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Suzuki K, Inui Y, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. The prospective randomized study on telaprevir at 1500 or 2250 mg with pegylated interferon plus ribavirin in Japanese patients with HCV genotype 1. *J Gastroenterol* 2014

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

Serfaty L, Forns 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

PR), *PILLAR* i *ASPIRE*

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza czasu trwania SVR u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV leczonych peginterferonem alfa-2a i rybawiryną w skojarzeniu z lekiem przeciwwirusowym *direct-acting*

Nieprawidłowa interwencja - porównanie telaprewiru (T) vs TPR vs PR podawanych przez 15 dni (+ PR 46 lub 48 tyg.) u chorych na HCV-4; badanie *C210* (NCT00580801)

Nieprawidłowy komparator - porównanie różnego dawkowania telaprewiru, 2 razy dziennie vs co 8h (+ PR w schemacie RGT), schemat zgodny z ChPL, badanie *OPTIMIZE* (NCT01241760)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena efektywności klinicznej telaprewiru w podgrupie chorych nie uzyskujących SVR w ramach badania *REALIZE*, przedstawiono analizę wariantów domeny NS3 4A, ale nie konkretnie w kodonie 80 (nie sprawdzano polimorfizmu Q→K)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - charakterystyka genotypowa i fenotypowa wariantów HCV pojawiających się podczas terapii telaprewirem u chorych z HCV -4, dodatkowa analiza do badania *C210* (NCT00580801)

Nieprawidłowa interwencja - na etapie badania z randomizacją, telaprewir podawany był w monoterapii lub skojarzeniu jedynie z interferonem przez 2 tygodnie + możliwość kontynuacji PR przez 12 tyg., co jest niezgodne z zalecanym schematem leczenia w ChPL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa ocena dla jednego z ramion badania *REALIZE* (ramię ze wstępnym okresem leczenia, *lead-in* T12PR48) w podziale na przyczyny niepowodzenia wcześniejszego leczenia

Nieprawidłowy komparator - porównanie różnego dawkowania telaprewiru, 750 mg co 8h vs co 12h przez 12 tyg. (+ PR 24 tyg.)

Nieprawidłowy komparator - inne dawkowanie telaprewiru (telaprewir w dawce 1500 mg/dzień vs telaprewir 2250 mg/dzień: T 750mg co 8h vs T 750mg co 12h)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - do badania *REALIZE*, ocena wpływu polimorfizmu IL28B na częstość uzyskania SVR u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1; w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii nie było konieczności wykonywania analizy w podgrupie z polimorfizmem (lub brakiem) IL28B, ponieważ jest to wskazanie tylko w populacji wcześniej nieleczonej

Nieprawidłowy komparator - dodatkowa analiza do badania *C208*, w której w każdej z grup obecny był telaprewir w różnych schematach dawkowania; analiza oporności na insulinę i odpowiedzi na telaprewir (+ PR) u nieleczonych

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

Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, Gharakhanian S, McCallister S, Henshaw J, Girard PM, Adiwijaya B, Garg V, Rubin RA, Adda N, 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

Suzuki F, Suzuki Y, Sezaki H, Akuta N, Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saito S, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Watahiki S, Kobayashi M, Nakayasu Y, Tsuda H, Aoki K, Yamada I, Kumada H. Exploratory study on telaprevir given every 8 h at 500 mg or 750 mg with peginterferon-alpha-2b and ribavirin in hepatitis C patients. Hepatol Res 2013; 43(7):691-701

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

Vera-Llonch M, Martin M, Aggarwal J, Donepudi M, Bayliss M, Goss T, Younossi Z. Health-related quality of life in genotype 1 treatment-naïve chronic hepatitis C patients receiving telaprevir combination treatment in the ADVANCE study. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38(2):124-133

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

Barnard RJO, Howe JA, Ogert RA, Zeuzem S, Poordad F, Gordon SC, Ralston R, Tong X, Sniukiene V, Strizki J, Ryan D, Long J, Qiu P, Brass CA, Albrecht J, Burroughs M, Vuocolo S, Hazuda DJ. Analysis of boceprevir resistance associated amino acid variants (RAVs) in two phase 3 boceprevir clinical studies. Virology 2013; 444(1-2):329-336

Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Godman Z, Poordad F, Bacon B, Gottesdiener K, Pedicone LD, Albrecht JK, Brass CA, Thompson S, Burroughs MH. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. J Hepatol 2013; 58(3):479-487

Charlton M. Boceprevir (Victrelis) for HCV: V is for victory and very complex. Hepatology 2011; 54(5):1882-1886

Gordon SC, Yoshida EM, Lawitz EJ, Bacon BR, Sulkowski MS, Davis M, Poordad F, Bronowicki JP, Esteban R, Sniukiene V, Burroughs MH, Deng W, Dutko FJ, Brass CA, Albrecht JK, Rajender Reddy K. Adherence to assigned dosing regimen

wcześniej chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1 z badania C208

Nieprawidłowy komparator - telaprewir otrzymywali wszyscy chorzy biorący udział w badaniu, natomiast podział do określonych grup nastąpił po 12 tygodniach, po uzyskaniu RVR (randomizacja do 12 lub 36 tygodni dalszego leczenia); w przypadku braku RVR wydzielono grupę kontynuującą leczenie do 48 tygodnia; badanie ILLUMINATE (NCT00758043)

Nieprawidłowa populacja - badanie RCT w populacji z zakażeniem HCV + HIV, interwencja telaprewir + PR vs PR, nie odnaleziono badań RCT dla symeprewiru prowadzonych w populacji chorych z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV, umożliwiających włączenie tego badania do sieci porównania pośredniego, badanie NCT00983853

Nieprawidłowy komparator - inne dawkowanie telaprewiru (telaprewir w dawce 750 mg vs 500 mg, obie co 8 godzin), leki podawane tylko przez 12 tygodni

Nieprawidłowy rodzaj badania - połączona analiza bezpieczeństwa z japońskich badań klinicznych III fazy, ocena dermatologicznych AEs związanych z trójlekową terapią u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza HRQoL do badania ADVANCE

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania REALIZE, w której oceniano zależność pomiędzy modelem homeostazy oporności na insulinę (HOMA-IR) a efektywnością telaprewiru

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena czynników predykcyjnych wystąpienia niedokrwistości w trakcie terapii telaprewirem w ramach badania REALIZE

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza wariantów aminokwasów (RAVs, z ang. amino acid variants) opornych na boceprevir na podstawie danych z badań SPRINT-2 i RESPOND-2

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badań SPRINT-2 i RESPOND-2, dane w podziale na chorych pod względem stopnia włóknienia wątroby (marskość wątroby i/lub zaawansowane włóknienie), są wyniki w podgrupach IL28B rs12979860 CC, CT, TT w podziale na METAVIR 0, 1, 2 vs 3, 4, ale wyniki nie są przedstawione w podziale na grupy interwencji (boceprevir vs placebo)

Nieprawidłowy rodzaj badania - komentarz do abstraktu dotyczącego badania opisującego efektywność bocepreviru

Brak poszukiwanych punktów końcowych - do badań SPRINT-2 i RESPOND-2, ocena stosowania się do zaleceń lekarskich i reżimu dawkowania leków

and sustained virological response among chronic hepatitis C genotype 1 patients treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(1):16-27

Jacobson IM, Marcellin P, Zeuzem S, Sulkowski MS, Esteban R, Poordad F, Bruno S, Burroughs MH, Pedicone LD, Boparai N, Deng W, Dinubile MJ, Gottesdiener KM, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki J-P. Refinement of stopping rules during treatment of hepatitis C genotype 1 infection with boceprevir and peginterferon/ribavirin. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2012; 56(2):567-575

Manns MP, McCone J Jr, Davis MN, Rossaro L, Schiff E, Shiffman ML, Bacon B, Bourliere M, Sulkowski MS, Bruno S, Balart L, Bronowicki JP, Kwo P, Poordad F, Felizarta F, Reddy KR, Helmond FA, Sings HL, Pedicone LD, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Vierling JM. Overall safety profile of boceprevir plus peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1: a combined analysis of 3 phase 2/3 clinical trials. *Liver Int* 2014; 34(5):707-719

Ogert RA, Howe JA, Vierling JM, Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Pound D, Davis MN, Gordon SC, Ravendhran N, Rossaro L, Jacobson IM, Ralston R, Chaudhri E, Qiu P, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Barnard RJ, Hazuda DJ, Howe AY. Resistance-associated amino acid variants associated with boceprevir plus pegylated interferon-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C in the SPRINT-1 trial. *Antiviral therapy* 2013; 18(3):387-397

Pearlman BL, Ehleben C. Hepatitis C genotype 1 virus with low viral load and rapid virologic response to peginterferon/ribavirin obviates a protease inhibitor. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2014; 59(1):71-77

Poordad F, Bronowicki J, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, Poynard T, Morgan TR, Molony C, Pedicone LD, Sings HL, Burroughs MH, Sniukiene V, Boparai N, Goteti VS, Brass CA, Albrecht JK, Bacon BR. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to Boceprevir. *Gastroenterology* 2012; 143(3):608-618.e5

Poordad F, Lawitz E, Reddy KR, Afdhal NH, Hezode C, Zeuzem S, Lee SS, Calleja JL, Brown Jr RS, Craxi A, Wedemeyer H, Nyberg L, Nelson DR, Rossaro L, Balart L, Morgan TR, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Deng W, Koury KJ, Pedicone LD, Dutko FJ, Burroughs MH, Alves K, Wahl J, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection - A randomized trial. *Gastroenterology* 2013; 145(5):1035-1044.e5

Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, Rivero A, Mak C, Thompson S, Howe AY, Wenning L, Sklar P, Wahl J, Greaves W. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(7):597-605

Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender Reddy K, Harrison SA, Afdhal NH, Sings HL, Pedicone LD, Koury KJ, Sniukiene V, Burroughs MH, Albrecht JK, Brass CA, Jacobson IM. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2013; 57(3):974-984

Brak poszukiwanych punktów końcowych - określenie odpowiednich kryteriów wczesnego przerwania leczenia (w celu maksymalizacji efektywności przy jednoczesnej minimalizacji kosztów terapii) boceprewirem na podstawie dwóch badań: *SPRINT-2* oraz *RESPOND-2*

Nieprawidłowy rodzaj badania - połączona analiza bezpieczeństwa z badań *SPRINT-1*, *SPRINT-2* oraz *RESPOND-2*

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena pojawiania się sekwencji aminokwasów warunkujących oporność na terapię boceprewirem w ramach badania *SPRINT-1*

Nieprawidłowa populacja - chorzy z zakażeniem HCV-1, wcześniej nieleczeni, z niską wiremią (≤ 600000 IU/ml); w badaniu najpierw podano chorych terapię PR przez 4 tygodnie (*lead-in*), a dopiero po tym okresie przeprowadzono randomizację do grup boceprewir vs placebo (oba + PR) u chorych uzyskujących RVR

Brak poszukiwanych punktów końcowych - do badań *SPRINT-2* i *RESPOND-2*, analiza czynników predykcyjnych odpowiedzi

Nieprawidłowy komparator - chorzy leczeni terapią trójlekową (boceprewir + peginterferon + rybawiryna), chorzy u których wystąpiła niedokrwistość poddawani byli randomizacji do dwóch strategii leczenia niedokrwistości: redukcja dawki rybawiryny vs podanie erytropoetyny, badanie NCT01023035

Nieprawidłowa populacja - badanie RCT w populacji z zakażeniem HCV + HIV, interwencja boceprewir + PR vs PR, nie odnaleziono badań RCT dla symeprewiru prowadzonych w populacji chorych z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV, umożliwiających włączenie tego badania do sieci porównania pośredniego, badanie NCT00959699

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania *SPRINT-2*, analiza częstości występowania niedokrwistości, wyniki z poszczególnych grup boceprewiru zostały połączone

Scott J, Rosa K, Fu M, Cerri K, Peeters M, Beumont M, Zeuzem S, Evon DM, Gilles L. Fatigue during treatment for hepatitis C virus: results of self-reported fatigue severity in two Phase IIb studies of simeprevir treatment in patients with hepatitis C virus genotype 1 infection. *BMC Infect. Dis.* 2014;14(1):465. doi:10.1186/1471-2334-14-465.

3.4. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

Asselah T, Marcellin P. Second-wave IFN-based triple therapy for HCV genotype 1 infection: simeprevir, faldaprevir and sofosbuvir. *Liver Int.* 2014;34(Suppl 1):60-68.

Chao D, Botwin GJ, Morgan TR. Update on recently approved treatments for hepatitis C. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2014;12(2):211-228.

Chastain CA, Naggie S. Treatment of genotype 1 HCV infection in the HIV coinfecting patient in 2014. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013;10(4):408-419.

Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell E, Fu R. 2012

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.

Cooper C, Lester R, Thorlund K, Druyts E, El Khoury AC, Yaya S, Mills EJ. Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis. *QJM.* 2013;106(2):153-163.

Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, Nachega JB, El Khoury AC, O'Regan C, Mills EJ. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: An indirect comparison meta-analysis. *Ther Clin Risk Manage.* 2012;8:105-130.

Coppola N, Pisaturo M, Sagnelli C, Sagnelli E, Angelillo IF. Peg-interferon Plus ribavirin with or without boceprevir or telaprevir for HCV genotype 1: a meta-analysis on the role of response predictors. *PLoS One.* 2014;9(4):e94542.

Cornberg M, Honer Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Manns MP. New direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C in 2014. *Internist.* 2014;55(4):390-400.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badań *PILLAR* i *ASPIRE*, ocena nasilenia zmęczenia, wyniki przedstawiano dla grup z symeprewirem łącznie (bez względu na dawkowanie tego leku) i porównywali z dwulekową terapią z grupy kontrolnej

brak znamion przeglądu systematycznego; celem przeglądu jest podsumowanie danych dotyczących symeprewiru, faldaprewiru i sofosbuviru stosowanych w ramach terapii 3-lekowej z udziałem interferonu u chorych z zakażeniem HCV o genotypie 1, którzy byli wcześniej leczeni

brak znamion przeglądu systematycznego; opis dwóch leków stosowanych w leczeniu zakażenia HCV – symeprewiru i sofosbuviru

brak znamion przeglądu systematycznego; przegląd opisujący różne opcje terapii chorych z zakażeniem HCV o genotypie 1, z koinfekcją HIV

przegląd systematyczny mający na celu opis terapii dorosłych z zakażeniem HCV, wcześniej nieleczonych; włączono badania RCT oceniające terapię dwulekową pegylovanym interferonem (α -2a lub α -2b) z rybawiryną lub terapię trójlekową powyższymi dwoma lekami w skojarzeniu z boceprewirem lub telaprewirem; nie włączano badań z symeprewirem

przegląd systematyczny i metaanaliza, mający na celu opis terapii dorosłych chorych z zakażeniem HCV, włączano badania RCT oceniające różne metody leczenia przeciwwirusowego i badania kohortowe oceniające czynniki wpływające na wystąpienie SVR po zakończeniu terapii; włączono badania z terapią dwulekową pegylovanym interferonem α -2a lub α -2b i rybawiryną lub terapią trójlekową powyższymi dwoma lekami w skojarzeniu z boceprewirem lub telaprewirem; nie włączono badań z symeprewirem

przegląd systematyczny i metaanaliza, mający na celu opis terapii dorosłych chorych z zakażeniem HCV; włączano badania RCT oceniające terapię dwulekową pegylovanym interferonem (α -2a lub α -2b) z rybawiryną lub terapię trójlekową powyższymi dwoma lekami w skojarzeniu z boceprewirem lub telaprewirem; nie włączano badań z symeprewirem

przegląd systematyczny i metaanaliza, mający na celu opis terapii dorosłych chorych z zakażeniem HCV; włączano badania RCT oceniające terapię dwulekową pegylovanym interferonem (α -2a lub α -2b) z rybawiryną lub terapię trójlekową powyższymi dwoma lekami w skojarzeniu z boceprewirem lub telaprewirem; nie włączano badań z symeprewirem

przegląd systematyczny i metaanaliza, mający na celu opis terapii dorosłych chorych z zakażeniem HCV; włączano badania RCT oceniające terapię dwulekową pegylovanym interferonem (α -2a lub α -2b) z rybawiryną lub terapię trójlekową powyższymi dwoma lekami w skojarzeniu z boceprewirem lub telaprewirem; nie włączano badań z symeprewirem

brak znamion przeglądu systematycznego; opis nowych opcji terapeutycznych w leczeniu zakażenia HCV

- Cure S, Diels J, Gavart S, Bianic F, Jones E. Efficacy of telaprevir and boceprevir in treatment-naive and treatment-experienced genotype 1 chronic hepatitis C patients: An indirect comparison using Bayesian network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(11):1841-1856.
- Gaetano JN. Benefit-risk assessment of new and emerging treatments for hepatitis C: Focus on simeprevir and sofosbuvir. *Drug Healthc Patient Saf.* 2014;6(1):37-45.
- Kanda T, Nakamoto S, Wu S, Yokosuka O. New treatments for genotype 1 chronic hepatitis C - focus on simeprevir. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:387-394.
- Liu C-H, Kao J-H. Nanomedicines in the treatment of hepatitis C virus infection in Asian patients: Optimizing use of peginterferon alfa. *Int J Nanomed.* 2014;9(1):2051-2067.
- NIHR HSC. Simeprevir for chronic hepatitis C infection (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2012 (4).
- NIHR HSC. Simeprevir for hepatitis C ? first line (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2012 (4).
- Ollendorf DA, Tice JA, Pearson SD. The Comparative Clinical Effectiveness and Value of Simeprevir and Sofosbuvir for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *JAMA Intern Med* 2014.
- Shiffman ML. Hepatitis C virus therapy in the direct acting antiviral era. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(3):217-222.
- Takehara T. Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014:1-9.
- You DM, Pockros PJ. Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(18):2581-2589.
- przeгляд systematyczny i metaanaliza, mający na celu opis terapii trójkowej telaprewirem lub boceprewirem (podawanymi z pegylowanym interferonem α -2a lub α -2b i rybawiryną) u dorosłych chorych z zakażeniem HCV, wcześniej nie leczonych; nie włączano badań z symeprewirem
- brak znamion przeglądu systematycznego; opis nowych opcji terapeutycznych w leczeniu zakażenia HCV (opis symeprewiru i sofosbuwiru, ocena skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów terapii)
- brak znamion przeglądu systematycznego; opis nowych opcji terapeutycznych w leczeniu zakażenia HCV o genotypie 1 (opis symeprewiru)
- brak znamion przeglądu systematycznego; nanomedycyna w leczeniu zakażenia HCV u pacjentów z Azji; optymalizacja wykorzystania peginterferonu alfa; opis epidemiologii, historii zakażeń HCV, struktury chemicznej peginterferonu alfa, farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz skuteczności w ramach terapii dwulekowej z rybawiryną i trójkową z telaprewirem lub boceprewirem
- skrócony opis raportu oceniającego symeprewir w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV o genotypie 1
- skrócony opis raportu oceniającego symeprewir w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV o genotypie 2, u pacjentów wcześniej nieleczonych
- porównawcza analiza efektywności klinicznej i kosztowej symeprewiru i sofosbuwiru w terapii przewlekłego zakażenia HCV; skrótowe podsumowanie wyników
- brak znamion przeglądu systematycznego; opis nowych opcji terapeutycznych w leczeniu zakażenia HCV
- brak znamion przeglądu systematycznego; opis symeprewiru w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV o genotypie 1
- brak znamion przeglądu systematycznego; opis symeprewiru w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV

3.5. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do dnia 18 września 2014 roku.

Tabela 401. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	simeprevir[all]	127
2	telaprevir[all]	955
3	boceprevir[all]	704
4	2 OR 3	1096
5	randomized controlled trial[pt]	372406
6	random allocation[mh]	80535
7	random*[tiab]	734018
8	controlled[tiab]	499504
9	OR/5-8	1176887
10	4 AND 9	110
11	1 OR 10	235

Tabela 402. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'simeprevir'/exp OR 'simeprevir' AND [embase]/lim	597
2	'telaprevir'/exp OR 'telaprevir' AND [embase]/lim	3278
3	'boceprevir'/exp OR 'boceprevir' AND [embase]/lim	2529
4	#2 OR #3	3740
5	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	270326
6	random*:ab,ti AND [embase]/lim	769539
7	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	513188
8	randomization:de AND [embase]/lim	39259
9	OR/5-8	1128218
10	4 AND 9	448

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
11	1 OR 10	1034

Tabela 403. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	simeprevir in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	12
2	telaprevir in Trials	103
3	boceprevir in Trials	70
4	2 OR 3 in Trials	1461
5	1 OR 4	171

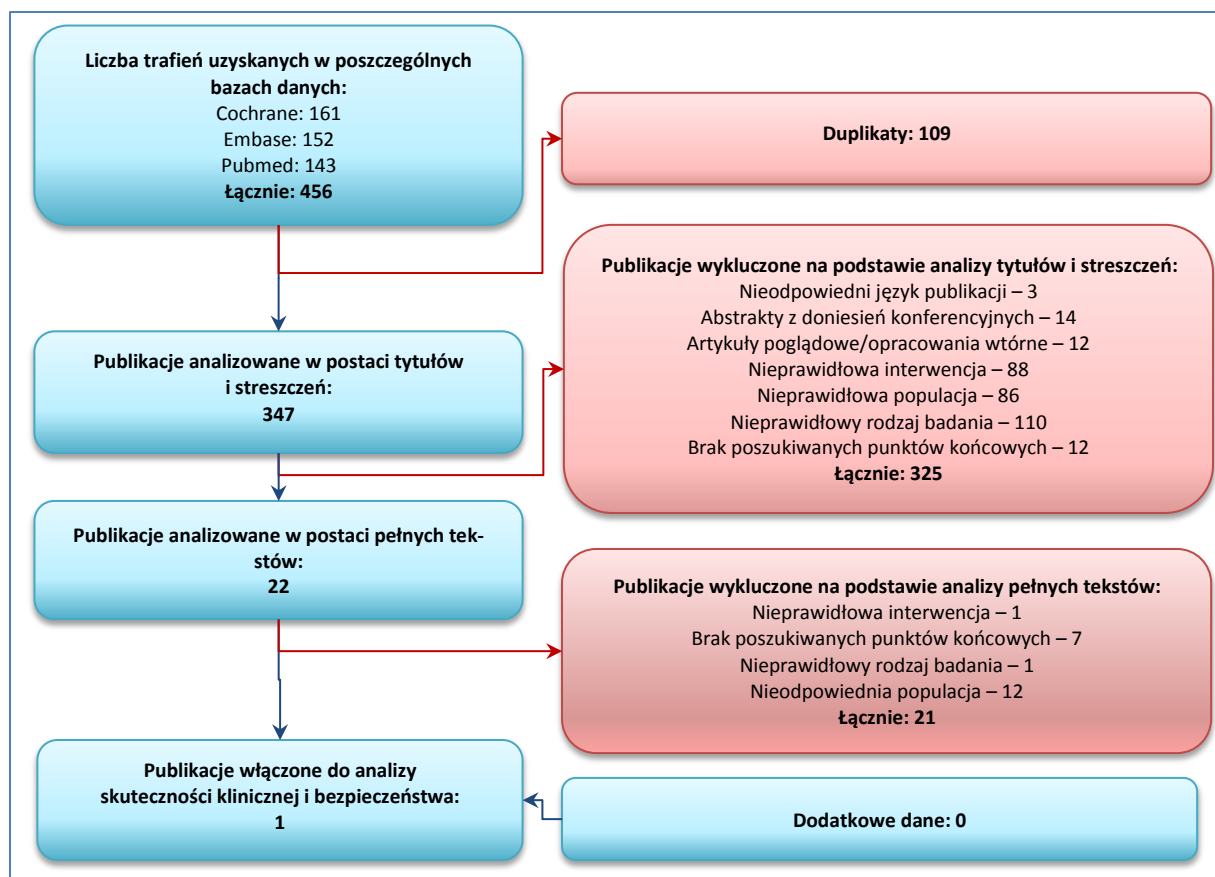
3.6. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych prowadzonych w populacji chorych z HCV-4 (aktualizacja *Amaris MAIC 2014*)

Celem sprawdzenia aktualności wyników przedstawionych w publikacji *Amaris MAIC 2014* wykonano aktualizację wyszukiwania badań pierwotnych prowadzonych w populacji chorych z zakażeniem HCV o genotypie 4. Proces wyszukiwania przeprowadzono 17 września 2014 roku (zastosowano odcięcie danych od wyszukiwania wykonanego w *Amaris MAIC 2014*, czyli od października 2013 r.); uzyskano 456 trafień (Pubmed: 143, Embase: 152; Cochrane: 161), liczbę trafień zamieszczono w rozdziale 3.7.3. W strategii zidentyfikowano 109 duplikatów, 347 pozycji analizowano w postaci tytułów i streszczeń.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 22 publikacje, spośród których tylko jedna (*Shehab 2014*) spełniła kryteria włączenia przyjęte w *Amaris MAIC 2014*.

Szczegółowy schemat procesu selekcji badań zaprezentowano na wykresie poniżej (Wykres 76), a listę badań wykluczonych po analizie pełnych tekstów wraz z przyczynami wykluczeń zebrano w rozdziale 3.7.2.

Wykres 76. Diagram przedstawiający aktualizację procesu wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, przedział objęty wyszukiwaniem: 1.10.2013 r. do 17.09.2014 r.



3.6.1. Publikacje włączone w wyniku aktualizacji wyszukiwania badań pierwotnych

Shehab 2014 Shehab HM, Elbaz TM, Deraz DM. Nitazoxanide plus pegylated interferon and ribavirin in the treatment of genotype 4 chronic hepatitis C, a randomized controlled trial. *Liver Int* 2014; 34(2):259-265.

3.6.2. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Abdel-Rahman M, Saad Y, El-Raziky M, Zayed N, El-Akel W, Said M, El-Beshlawy M, Esmat G. Hepatitis C genotype 4 with normal transaminases: correlation with fibrosis and response to treatment, a cohort Egyptian study of 4277 patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37(5):479-484.

Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG, Chen PJ, Han KH, Mohsin A, Rodriguez-Torres M, Rugina S, Bakulin I, Lawitz E, Shiffman ML, Tayyab GU, Poordad F, Kamel YM, Brainsky A, Geib J, Vasey SY, Patwardhan R, Campbell FM, Theodore D. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology* 2014; 146(2):442-52.e1.

Bodeau S, Durand-Maugard C, Lemaire-Hurtel A-S, Francois C, Castelain S, Helle F, Andrejak M, Nguyen-Khac E, Duverlie G, Brochot E. The end-of-treatment ribavirin concentration predicts hepatitis c virus relapse. *Ther Drug Monit* 2013; 35(6):791-795.

Boglione L, Cusato J, De Nicolò A, Cariti G, Allegra S, Ghisetti V, Di Perri G, D'Avolio A. Identification of naive HCV-4 patients who may be treated with pegylated-interferon and ribavirin according to IL28B polymorphisms. *Antiviral Res* 2014; 106(1):105-110.

Dieperink E, Pocha C, Thuras P, Knott A, Colton S, Ho SB. All-cause mortality and liver-related outcomes following successful antiviral treatment for chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2014; 59(4):872-880.

Domagalski K, Pawlowska M, Tretyn A, Halota W, Tyczyno M, Kozielowicz D, Dybowska D. Association of IL28B polymorphisms with the response to peginterferon plus ribavirin combined therapy in polish patients infected with HCV Genotype 1 and 4. *Hepatitis Mon* 2013; 13(11).

Francioso S, Almerighi C, Forte P, Bandiera F, Nosotti L, Lionetti R, Taliani G, Piras MR, Ponti ML, Parruti G, Candilo F, Gentile S, Piccolo P, Salso A, Riccobelli F, Renzi S, Longo MA, Montalbano M, Zaru S, Biliotti E, Masi F, Santopaolo F, Angelico M. A simple rule to personalize standard dual therapy across all genotypes in naive chronic hepatitis C patients: The TT4 randomized trial. *Digestive and liver disease* 2014; 46(2):164-169.

Galan RJ, Cidoncha EC, Martin MF, Rodriguez CC, Almeida CV, Verdugo RM. Antiviral regimen complexity index as an independent predictor of sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C. *J Manag Care Pharm* 2013; 19(6):448-453.

Garcia-Samaniego J, Romero M, Granados R, Aleman R, Jorge Juan M, Suarez D, Perez R, Castellano G, Gonzalez-Portela C. Factors associated with early virological response to peginterferon-alpha-2a/ribavirin in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2013; 19(12):1943-1952.

Nieodpowiednia interwencja - terapii peg-IFN + RBV – brak informacji o rodzaju interferonu (α -2a czy α -2b); chorzy zakażeni HCV-4, wcześniej nieleczeni, z Egiptu, ocena bezpieczeństwa i parametrów wątrobowych, są dane na temat SVR, ale w podziale na chorych z prawidłową lub podwyższoną aktywnością transaminaz

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badania *ENABLE-1* i *ENABLE-2*, chorzy zakażeni HCV o różnych genotypach, w tym z genotypem 4, nie wyróżniono oddzielnie wyników dla chorych z HCV-4

Nieodpowiednia populacja - chorzy zakażeni HCV o genotypie 1 lub nie-1; brak informacji o liczbie chorych z HCV-4, brak wyników dla takich chorych

Brak poszukiwanych punktów końcowych – chorzy z HCV-4 leczeni peg-IFN α -2a lub α -2b (+ RBV); nie przedstawiono oddzielnie wyników dla chorych leczonych peg-IFN α -2a

Nieodpowiednia populacja - spośród 536 ocenianych chorych tylko u 1 HCV-4

Brak poszukiwanych punktów końcowych – chorzy z HCV-4 leczeni peg-IFN α -2a lub α -2b (+ RBV); nie podano ilu chorych otrzymywało który rodzaj interferonu, ani nie przedstawiono oddzielnie wyników dla chorych leczonych peg-IFN α -2a

Brak poszukiwanych punktów końcowych – chorzy z HCV-4 leczeni peg-IFN α -2a lub α -2b (+ RBV); nie podano ilu chorych otrzymywało który rodzaj interferonu, ani nie przedstawiono oddzielnie wyników dla chorych leczonych peg-IFN α -2a

Brak poszukiwanych punktów końcowych – podano łącznie wyniki dla chorych z zakażeniem CV o genotypie 1 lub 4, brak oddzielnych danych dla HCV-4

Brak poszukiwanych punktów końcowych – podano łącznie wyniki dla chorych z zakażeniem CV o genotypie 1 lub 4, brak oddzielnych danych dla HCV-4

- Gschwantler M, Dulic M, Dulic-Lakovic E, Schwarzer R, Rieder F, Graninger W, Steininger C. Increased levels of serum amyloid a during the early phase of hepatitis C treatment with interferon are associated with sustained virologic response - A pilot study. *J Gastrointest Liver Dis* 2014; 23(1):101-102.
- Hilsden RJ, Macphail G, Grebely J, Conway B, Lee SS. Directly observed pegylated interferon plus self-administered ribavirin for the treatment of hepatitis C virus infection in people actively using drugs: A randomized controlled trial. *Clinical infectious diseases* 2013; 57(SUPPL.2):S90-S96.
- Hu C-C, Lin C-L, Kuo Y-L, Chien C-H, Chen S-W, Yen C-L, Lin C-Y, Chien R-N. Efficacy and safety of ribavirin plus pegylated interferon alfa in geriatric patients with chronic hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013; 37(1):81-90.
- Hydes T, Allen H, Al-Shamma S, Hovell C, Sharer NM, Williams EJ. District general hospital networks can provide safe and effective hepatitis C treatment: results of a 5-year audit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(8):942-947.
- Jimenez-Luevano MA, Lerma-Diaz JM, Hernandez-Flores G, Jimenez-Partida MA, Bravo-Cuellar A. Addition of pentoxifylline to pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin improves sustained virological response to chronic hepatitis C virus: A randomized clinical trial. *Annals of hepatology* 2013; 12(2):248-255.
- Macias J, Rivero A, Cifuentes C, Camacho A, Neukam K, Rivero-Juarez A, Mira JA, Torre-Cisneros J, Gomez-Mateos J, Pineda JA. Sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin leads to normalization of liver stiffness in hepatitis C virus-infected patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31(7):424-429.
- Marcellin P, Craxi A, Brandao-Mello CE, Bisceglie AM, Andreone P, Freilich B, Rajender Reddy K, Olveira Martin A, Teuber G, Messinger D, Hooper G, Wat C, Tatsch F, Jensen DM. Predicting early and sustained virological responses in prior nonresponders to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin retreated with peginterferon alpha-2a plus ribavirin and the benefit-risk ratio of retreatment. *Journal of clinical gastroenterology* 2013; 47(9):786-793.
- Nkuize M, Mulkey JP, Adler M, Lasser L, Michielsen P, de Galocys C, Assene C, Delwaide J. Response of Black African patients with hepatitis C virus genotype 4 to treatment with peg-interferon and ribavirin. *Acta Gastroenterol Belg* 2013; 76(3):291-299.
- Pockros PJ, Jensen D, Tsai N, Taylor R, Ramji A, Cooper C, Dickson R, Tice A, Kulkarni R, Vierling JM, Lou Munson M, Chen Y-C, Najera I, Thommes J. JUMP-C: A randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naive HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology* 2013; 58(2):514-523.
342. Rocco A, Compare D, Coccoli P, Esposito C, Spirito A, Barba A, Strazzullo P, Nardone G. Vitamin B12 supplementation improves rates of sustained viral response in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Gut* 2013; 62(5):766-773.
- Rotman Y, Nouredin M, Feld JJ, Guedj J, Witthaus M, Han H, Park YJ, Park SH, Heller T, Ghany MG, Doo E, Koh C, Abdalla A, Gara N, Sarkar S, Thomas E, Ahlenstiel G, Edlich B, Titerence R, Hogdal L, Rehermann B, Dahari H, Perelson AS, Hoofnagle JH, Liang TJ. Effect of ribavirin on viral kinetics and liver gene ex-
- Nieodpowiednia populacja - spośród 35 ocenianych chorych tylko u 7 HCV-4
- Nieodpowiednia populacja – brak chorych z zakażeniem HCV-4, wyłącznie chorzy z KCV genotyp 1 i 2
- Nieodpowiednia populacja - chorzy zakażeni HCV o genotypie 1 lub nie-1; brak informacji o liczbie chorych z HCV-4, brak wyników dla takich chorych
- Nieodpowiednia metodyka badania – dane na temat 7 chorych z HCV-4 porównywane z danymi uzyskanymi w dużych badaniach klinicznych
- Nieodpowiednia populacja - chorzy zakażeni HCV-1
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – chorzy zakażeni HCV, w tym o genotypie 4 leczeni peg-IFN α -2a lub α -2b (+ RBV); podano oddzielnie wyniki dla chorych z HCV-4 (bez względu na rodzaj stosowanego interferonu) i oddzielnie dla chorych leczonych peg-IFN α -2a (bez względu na genotyp HCV); nie przedstawiono wyników dla chorych z HCV-4 leczonych peg-IFN α -2a
- Nieodpowiednia populacja - chorzy zakażeni HCV o genotypie 1 lub nie-1; brak informacji o liczbie chorych z HCV-4, brak wyników dla takich chorych
- Nieodpowiednia populacja – w badaniu uczestniczyli wyłącznie pacjenci rasy czarnej (z Afryki) N = 473, w badaniu *RESTORE* takich pacjentów było tylko 30 (28,0%)
- Nieodpowiednia populacja – w grupie leczonej peg-IFN α -2a + RBV nie było chorych z zakażeniem HCV genotyp 4 (wszyscy z HCV-1), natomiast w drugiej grupie było 5 chorych HCV-5 (za małą liczbą) i interwencja była nieoprawna (Mericitabine + peg-IFN α -2a + RBV)
- Nieodpowiednia populacja – brak chorych z zakażeniem HCV-4, wyłącznie chorzy z KCV genotyp 1, 2 i 3
- Nieodpowiednia populacja - spośród 70 ocenianych chorych tylko u 6 HCV-4

pression in chronic hepatitis C. Gut 2014; 63(1):161-169.

Wedemeyer H, Jensen D, Herring R Jr, Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Bzowej N, Pockros P, Vierling J, Ipe D, Munson ML, Chen YC, Najera I, Thommes J. PROPEL: a randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naive HCV genotype 1/4 patients. Hepatology 2013; 58(2):524-537.

Nieodpowiednia populacja - spośród 84 chorych z grupy peg-IFN α -2a + RBV tylko u 7 HCV-4

3.6.3. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 1 października 2012 roku do dnia 17 września 2014 roku.

Tabela 404. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	Search (hcv[tiab] OR hepatitis c[tiab])	61922
2	Search (pegylated interferon[all] OR peginterferon[all])	7086
3	Search (#1 AND #2)	5882
4	Search (#3 AND Clinical Trial[ptyp])	1106
5	Search (#4 AND ("2013/01/10"[EDAT] : "3000/12/31"[EDAT]))	143

Tabela 405. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	hcv:ab,ti OR 'hepatitis c':ab,ti AND [embase]/lim	77578
2	'pegylated interferon' OR peginterferon AND [embase]/lim	17987
3	#1 AND #2	12902
4	#3 AND ('clinical article'/de OR 'clinical trial'/de)	3028
5	#4 AND [1-10-2013]/sd	152

Tabela 406. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	HCV:ab,ti or "hepatitis c":ab,ti in Trials	4254
2	pegylated interferon or peginterferon in Trials	1569
3	#1 and #2 in Trials	1259
4	#3 Publication Year from 2013, in Trials	161

3.7. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

3.7.1. Symeprewir + PR vs Telaprewir + PR (zakażenie HCV-1, populacja po niepowodzeniu leczenia)

Tabela 407. Charakterystyka (critical appraisal) badania ATTAIN.

ATTAIN (publikacja Reddy 2015 oraz materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny; Protocol No.: TMC435HPC3001; NCT01485991)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)
Liczba ośrodków	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="flex: 1;"> <p><u>169 ośrodków w 24 krajach:</u> Australii, Izraelu, Austrii, Belgii, Bułgarii, Czechach, Danii, Francji, Niemczech, Grecji, Węgrach, Włochach, Norwegii, <u>Polsce</u>, Portugalii, Rumunii, Hiszpanii, Szwecji, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Argentynie, Brazylii</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 0 10px; text-align: center;"> Klasyfikacja AOTM Sponsor </div> <div style="flex: 1;"> <p>IIA</p> <p>Janssen Research & Development</p> </div> </div>
Okres obserwacji	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji (łącznie 72 tygodnie); badanie prowadzono od 19.01.2012 do 9.01.2014 (data odcięcia dla głównej analizy)
Oszacowanie wielkości próby	tak (744 chorych)
Analiza statystyczna	hipoteza niemniejszej skuteczności (<i>non-inferiority</i>) symeprewiru vs telaprewiru (obydwa w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną) w odsetku chorych uzyskujących SVR12, hipoteza przyjęta gdy różnica między grupami < 12 p.p.; dla pozostałych punktów końcowych założono hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) symeprewiru nad telaprewirem (w przypadku wykazania <i>non-inferiority</i> dla SVR12)
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12 – trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR24 – trwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia przełom wirusologiczny (<i>viral breakthrough</i>) nawrót wirerii (<i>viral relapse</i>) odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym (<i>virologic failure</i>) brak odpowiedzi (<i>null responder</i>) – zmniejszenie RNA HCV < 2 log₁₀ po 12 tygodniach terapii i wykrywalne stężenie RNA HCV w trakcie ostatniego pomiaru w trakcie leczenia częściowa odpowiedź (<i>partial responder</i>) – zmniejszenie RNA HCV \geq 2 log₁₀ po 12 tygodniach terapii, jednak wykrywalne RNA HCV w trakcie ostatniego pomiaru w trakcie leczenia (ale nie wcześniej niż w 20. tygodniu) jakość życia

ATTAIN (publikacja Reddy 2015 oraz materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny; Protocol No.: TMC435HPC3001; NCT01485991)

- bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

- **S12PR48:** symeprewir (S) + placebo dopasowane do telaprewiru 12 tyg. + peg-IFN α -2a (P2a) + rybawiryna (R) 48 tyg.
- **T12PR48:** telaprewir (T) + placebo dopasowane do symeprewiru 12 tyg. + z peg-IFN α -2a (P2a) + rybawiryna (R) 48 tyg.

SMV: TMC435, produkt Olysio; 150 mg 1 × dziennie,

TPV: VX-950, produkt Incivo; 750 mg 3 × dziennie co 7-9 h (2250 mg dziennie), tabletki 375 mg każda

peg-IFN α 2a: produkt Pegasys; podskórna iniekcja 180 μ g 1 × w tygodniu

RBV: produkt Copegus; doustnie 2 × dziennie, w dawce 1000 lub 1200 mg/dziennie (w zależności od masy ciała, odpowiednio < 75 kg lub \geq 75 kg), tabletki 200 mg każda

Przez pierwsze 12 tygodni (do końca 12. tygodnia) stosowano terapię trójlekową (S/T + P2a + R), kolejne 36 tygodni (od 13. tygodnia do końca 48 tygodnia) stosowano terapię dwulekową (P2a + R).

Kryteria przerwania leczenia (stopping rules): HCV RNA > 1000 IU/ml w 4. tyg. lub w 12. tyg., potwierdzone wykrywalne HCV RNA w 24. lub 36. tyg. → przerwanie stosowania wszystkich leków

Dodatkowe leczenie: wszelkie stosowane wcześniej w terapii HCV produkty ziołowe i odżywcze musiały być zakończone w czasie skryningu.

Populacja

Kryteria włączenia

- przewlekłe zakażenie HCV, genotyp 1
- przewlekłość zakażenia potwierdzona za pomocą obecności przeciwciał anti-HCV i/lub HCV RNA \geq 6 miesięcy przed skryningiem i/lub obecności włóknienia wątroby wykazanego w biopsji
- zakażenie HCV-1 ze stężeniem HCV RNA >10000 IU/ml w osoczu
- \geq 1 udokumentowany cykl terapii peg-IFN (α -2a lub α -2b) i rybawiryną przez \geq 12 kolejnych tygodni (chorzy z brakiem odpowiedzi) lub \geq 20 kolejnych tygodni (chorzy z częściową odpowiedzią), która nie była zakończona z powodu braku tolerancji terapii peg-IFN ani rybawiryny
- brak lub częściowa odpowiedź (*null or partial response*) na wcześniejszą terapię peg-IFN α i rybawiryną
 - **brak odpowiedzi** zdef.: zmniejszenie RNA HCV < 2 log₁₀ w 12 tygodniu terapii i wykrywalne stężenie RNA HCV w trakcie ostatniego pomiaru w trakcie \geq 12-tyg. leczenia
 - **odpowiedź częściowa** zdef.: zmniejszenie RNA HCV \geq 2 log₁₀ w 12 tygodniu terapii, jednak wykrywalne RNA HCV w trakcie ostatniego pomiaru w trakcie \geq 20-tyg. leczenia
- chorzy obojga płci w wieku 18-70 lat włącznie
- wykonana biopsja wątroby (z wyjątkiem chorych z przeciwwskazaniami lub z objawami nadciśnienia wrotnego)
- kobiety w wieku reprodukcyjnym i mężczyźni z partnerkami w takim wieku – zgoda na stosowanie 2 powszechnie uznanych metod antykoncepcji w okresie od 2 tygodni przed wizytą początkową do \geq 6 miesięcy po ostatniej dawce peg-IFN α -2a i RBV (lub dłużej jeśli wymagały tego lokalne przepisy)
- zgoda i chęć przestrzegania zaleceń protokołu

Kryteria wykluczenia

- niewyrównana czynność wątroby (*hepatic decompensation*) lub jakakolwiek choroba wątroby o etiologii innej niż zakażenie HCV
- zakażenie HIV, HAV, HBV, HCV o genotypie innym niż 1
- rak wątrobowokomórkowy (HCC)
- istotna klinicznie choroba współistniejąca
- nowotwór w czasie poprzednich 5 lat (z wyjątkiem raka płaskonabłonkowego i raka podstawnokokomórkowego skóry, raka *in situ* szyjki macicy, raka odbytu, z wyjątkiem raka

ATTAIN (publikacja Reddy 2015 oraz materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny; Protocol No.: TMC435HPC3001; NCT01485991)

- uznanego za wyleczonego z minimalnym ryzykiem nawrotu)
- chorzy z marskością i stężeniem albuminy w surowicy poniżej zakresu normy wg centralnego laboratorium referencyjnego; chorzy z marskością i INR > 1,5 byli włączani pod warunkiem, że podwyższenie INR wynikało ze stosowania terapii przeciwwzakrzepowej
 - przeciwwskazania do stosowania peg-IFN α -2a lub RBV
 - wcześniejsze stosowanie terapii HCV innych niż peg-IFN lub RBV
 - stosowanie leków będących w fazie badań klinicznych w czasie 30 dni przed skryningiem
 - stosowanie niedozwolonych leków towarzyszących
 - nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych:
 - płytki krwi < $9 \times 10^4/\text{mm}^3$ (rasa czarna < $7,5 \times 10^4/\text{mm}^3$)
 - ANC < $1500/\text{mm}^3$ (rasa czarna < $1000/\text{mm}^3$)
 - Hb < 12 g/dl (rasa czarna < 13 g/dl)
 - kreatynina w osoczu > 1,5 mg/dl
 - ALT i/lub AST > $10 \times \text{GGN}$
 - całkowita bilirubina > $1,5 \times \text{GGN}$
 - AFP > 100 mg/ml
 - miano przeciwciał ANA > 1:160
 - TSH < $1 \times \text{DGN}$ lub > $1,5 \times \text{GGN}$
 - alergie lub reakcje nadwrażliwości na SMV, TPV, peg-IFN α -2a, RBV lub składniki tych leków
 - uzależnienie od alkoholu lub substancji psychoaktywnych
 - ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w czasie do 6 miesięcy po ostatniej dawce RBV

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnie BMI (SD) [kg/m^2]	Wcześniejsza odpowiedź wirusologiczna, n (%)	IL28B genotyp, n (%)
S12PR48	379	49,3 (10,26)	243 (64,1%)	27,09 (4,395)	BO: 234 (61,7%) OC: 145 (38,3%)	CC: 15 (4,2%) CT: 242 (67,0%) TT: 104 (28,8%)
T12PR48	384	49,6 (10,95)	223 (58,1%)	26,86 (4,596)	BO: 238 (62,0%) OC: 146 (38,0%)	CC: 18 (4,9%) CT: 230 (62,7%) TT: 119 (32,4%)

BO – brak odpowiedzi; OC – odpowiedź częściowa

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w większości wyjściowych charakterystyk pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania (skryning)	Chorzy poddani randomizacji (ITT)	Chorzy poddani leczeniu (≥ 1 dawka leku); Analiza skuteczności; Analiza bezpieczeństwa	Ukończenie terapii	
				SMV/TPV	całej terapii
S12PR48	–	385	379 (98%)	328 (85%)	231 (60%)
T12PR48	–	386	384 (99%)	308 (80%)	228 (59%)
łącznie	1034	771	763 (99%)	636 (82%)	459 (59%)

ATTAIN (publikacja Reddy 2015 oraz materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny; Protocol No.: TMC435HPC3001; NCT01485991)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (S12PR48 vs T12PR48, N = 379 vs 384)

- **SVR12:** 203/379 (53,6%) vs 210/384 (54,7%); różnica proporcji: -1,1 (95% CI: -7,8; 5,5) p.p., ocena *non-inferiority*: $p < 0,001$, wykazano niemniejszą skuteczność
- **SVR24:** 80/149 (53,7%) vs 90/155 (58,1%); różnica proporcji: -4,2 (95% CI: -14,9; 6,4) p.p.
- **przełom wirusologiczny:** 22,4% vs 19,5%, NS
- **nawrót wirerii:** 17,5% vs 16,8% w czasie pierwszych 12 tygodni po zakończeniu leczenia u wszystkich chorych z grupy symeprewiru i większości z grupy telaprewiru (38 z 43)
- **odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym:** 34,3% vs 32,3%, NS w trakcie leczenia, 12,1% vs 12,3%, NS po zakończeniu terapii
- **SVR12 wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk:**
 - wcześniejszy brak odpowiedzi: 102/234 (43,6%) vs 110/238 (46,2%)
 - wcześniejsza częściowa odpowiedź: 101/145 (69,7%) vs 100/146 (68,5%)
 - HCV genotyp 1b: 137/215 (63,7%) vs 147/220 (66,8%)
 - brak Q80K: 135/211 (64,0%) vs 144/217 (66,4%)
 - HCV genotyp 1a i inny/brak Q80K + genotyp 1b: 191/339 (56,3%) vs 200/353 (56,7%)
 - HCV genotyp 1a i inny/polimorfizm Q80K: 10/37 (27,0%) vs 7/27 (25,9%)
 - METAVIR F0-F2: 106/173 (61,3%) vs 110/184 (59,8%)
 - METAVIR F3-F4: 63/138 (45,7%) vs 68/148 (45,9%)
 - IL28B TT: 50/104 (48,1%) vs 59/119 (49,6%)
 - IL28B CT: 132/242 (54,5%) vs 131/230 (57,0%)
 - IL28B CC: 9/15 (60,0%) vs 12/18 (66,7%)
- **SVR24 wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk:**
 - wcześniejszy brak odpowiedzi: 34/84 (40,5%) vs 43/87 (49,4%)
 - wcześniejsza częściowa odpowiedź: 46/65 (70,8%) vs 47/68 (69,1%)
 - HCV genotyp 1b: 58/91 (63,7%) vs 61/96 (63,5%)
 - brak Q80K: 57/88 (64,8%) vs 60/95 (63,2%)
 - HCV genotyp 1a i inny/brak Q80K + genotyp 1b: 77/133 (57,9%) vs 85/147 (57,8%)
 - HCV genotyp 1a i inny/polimorfizm Q80K: 2/15 (13,3%) vs 4/7 (57,1%)
 - METAVIR F0-F2: 41/68 (60,3%) vs 53/79 (67,1%)
 - METAVIR F3-F4: 23/54 (42,6%) vs 26/59 (44,1%)
 - IL28B TT: 22/46 (47,8%) vs 25/50 (50,0%)
 - IL28B CT: 51/92 (55,4%) vs 56/92 (60,9%)
 - IL28B CC: 3/6 (50,0%) vs 6/7 (85,7%)

Bezpieczeństwo (S12PR48 vs T12PR48, N = 379 vs 384)

W trakcie leczenia:

- **Jakiegokolwiek AEs:** 347 (91,6%) vs 371 (96,6%)
- **Zmęczenie:** 120 (31,7%) vs 146 (38,0%)
- **Świąd:** 118 (31,1%) vs 165 (43,0%)
- **Nudności:** 64 (16,9%) vs 109 (28,4%)
- **Ból głowy:** 95 (25,1%) vs 111 (28,9%)
- **Niedokrwistość:** 49 (12,9%) vs 141 (36,7%)
- **AEs 3-4. stopnia:** 86 (22,7%) vs 105 (27,3%)
- **AEs prowadzące do zgonu:** 0 vs 1 (0,3%)
- **Jakiegokolwiek SAEs:** 8 (2,1%) vs 33 (8,6%)
- **AEs prowadzące do zakończenia leczenia (któregokolwiek z leków):** 12 (3,2%) vs 39 (10,2%)
 - symeprewiru/telaprewiru (bez względu na peg-IFN i RBV): 7 (1,8%) vs 32 (8,3%)
 - tylko symeprewiru/telaprewiru: 2 (0,5%) vs 10 (2,6%)
 - symeprewiru/telaprewiru, peg-IFN i RBV: 5 (1,3%) vs 21 (5,5%)
- **AEs specjalnego znaczenia:** 30 (7,9%) vs 28 (7,3%)

ATTAIN (publikacja Reddy 2015 oraz materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny; Protocol No.: TMC435HPC3001; NCT01485991)

- zwiększone stężenie bilirubiny: 30 (7,9%) vs 28 (7,3%)
- **AEs o istotnym znaczeniu klinicznym:** 228 (60,2%) vs 301 (78,4%)
 - wysypka: 81 (21,4%) vs 119 (31,0%)
 - świąd: 122 (32,2%) vs 170 (44,3%)
 - reakcje nadwrażliwości na światło: 8 (2,1%) vs 1 (0,3%)
 - neutropenia: 69 (18,2%) vs 52 (13,5%)
 - niedokrwistość: 51 (13,5%) vs 144 (37,5%)
 - duszności: 27 (7,1%) vs 36 (9,4%)

Uwagi

- badanie ATTAIN (*retreatment of null and partial responders with TMC435*)
- data rozpoczęcia badania: 19 stycznia 2012
- data pierwszego odcięcia danych dla głównej analizy: 9 stycznia 2014
- zaślepienie: podwójne, za pomocą podawania placebo dopasowanego do symeprewiru i telaprewiru
- randomizacja generowana komputerowo: bloki permutacyjne, przydział do grup w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS) i internetowego (IWRS), czynniki stratyfikacji: podtyp genotypu 1 HCV (1a lub inny vs 1b), wcześniejsza odpowiedź na leczenie (brak odpowiedzi lub odpowiedź częściowa)

3.7.2. Symeprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja wcześniej nieleczona)

Tabela 408. Charakterystyka (critical appraisal) badania PILLAR.

PILLAR (Fried 2013; NCT00882908)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie fazy IIb, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (13 krajów z Ameryki Płn., Europy i regionu Azji i Pacyfiku)	Sponsor	Janssen Research and Development, LLC
Okres obserwacji	do 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji (łącznie 72 tygodnie); chorych włączano w okresie od maja 2009 do kwietnia 2011 roku		
Oszacowanie wielkości próby	badanie posiadało 77% moc do wykazania 25 p.p. różnicy częstości występowania SVR24 pomiędzy grupami SVR (łącznie) a grupą kontrolną, odpowiednio 70% vs 45%; oszacowanie wielkości próby wykonano na podstawie częstości występowania SVR24 we wcześniejszych próbach klinicznych, gdyż nie były dostępne dane referencyjne dla częstości SVR72		
Analiza statystyczna	hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) symeprewiru nad placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i RBV) w częstości uzyskiwania SVR72 porównanie częstości występowania SVR między grupami z SMV a grupą kontrolną wykonano za pomocą modelu regresji liniowej, z uwzględnieniem wyjściowego stężenia RNA HCV, rasy i podtypu HCV-1, jako czynników dopasowania; wykonano analizę 2-stopniową: najpierw porównywano łącznie grupy z różnymi dawkami SMV vs kontrola, następnie w przypadku wykazania istotnych różnic: oddzielnie grupy z różnymi dawkami SMV (75 i 150 mg) vs kontrola; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$		

PILLAR (Fried 2013; NCT00882908)

Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR72 – trwała odpowiedź wirusologiczna: stężenie RNA HCV < 25 IU/ml, niewykrywalne w 72. tygodniu badania (niezależnie od długości okresu leczenia) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR24 – trwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po zaplanowanym zakończeniu leczenia SVR12 – trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodnie po zaplanowanym zakończeniu leczenia ocena sekwencji NS3 w podgrupie chorych z brakiem SVR ocena wpływu genotypu IL28B w podgrupie chorych z dostępnym materiałem genetycznym szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR) przełom wirusologiczny nawrót wirerii ocena nasilenia zmęczenia ocena jakości życia ocena bezpieczeństwa
-----------------------	---

Interwencja i komparatory

W badaniu obecnych 5 grup z symeprewirem (patrz uwagi):

- S12Pbo12PR24/48:** symeprewir (S) + peg-IFN α -2a (P) i rybawiryna (R) przez 12 tyg., następnie dopasowane placebo przez 12 tyg. + peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 12 lub 36 tyg., w zależności od oceny kryteriów RGT w 4., 12., 16. i 20. tyg.
- Pbo24PR48:** dopasowane placebo (Pbo) + peg-IFN α -2a (P) i rybawiryna (R) przez 24 tyg., następnie peg-IFN α -2a (P) i rybawiryna (R) przez 24 tyg.

Dawkowanie leków: symeprewir 150 mg/dzień, doustnie; peg-IFN α -2a 180 μ g/tydz.; rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień;

Kryteria RGT (wyłącznie w grupie z SMV): stężenie RNA HCV < 25 IU w 4. tyg. i niewykrywalne w 12., 16. i 20. tyg. → zakończenie peg-IFN α -2a i rybawiryny w 24. tygodniu; w przeciwnym razie → kontynuowanie peg-IFN α -2a i rybawiryny do 48 tyg.

Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia (w obu grupach): redukcja stężenia RNA HCV < 2 log w 12. tygodniu lub wykrywalne RNA HCV w 24. lub 36. tygodniu → przerwanie stosowania wszystkich leków

Leczenie SMV/placebo przerywano w przypadku przełomu wirusologicznego (potwierdzone zwiększenie stężenia RNA HCV o > 1 log vs *nadir* w trakcie leczenia, lub RNA HCV > 100 IU/ml u chorych uzyskujących wcześniej stężenie RNA HCV < 25 IU/ml)

Dostosowanie dawkowania: nie sprecyzowano

Dodatkowe leczenie: zabronione: erytropoetyna

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z zakażeniem HCV-1 stężenie RNA HCV > 100000 IU/ml brak wcześniejszej terapii peg-IFN, rybawiryną, lub innymi lekami zatwierdzonymi w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV brak przeciwwskazań do rozpoczęcia terapii opartej na peg-IFN, zgodnie ze standardowymi kryteriami (<i>Ghany 2009</i>)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> marskość wątroby, potwierdzona biopsją w okresie 24 miesięcy przed włączeniem koinfekcja HIV lub HBV PLT < 90000/mm³ Hb < 12 g/dl (kobiety) lub < 13 g/dl (mężczyźni)

PILLAR (Fried 2013; NCT00882908)

Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	Genotyp HCV-1a, n (%)	Genotyp IL28B, n (%)
S12Pbo12PR24/48	77	47 (18-69)	43 (55,8%)	24,7 (18,1-38,2)	37 (48,7%)	CC: 22/55 (40,0%) CT: 27/55 (49,1%) TT: 6/55 (10,9%)
Pbo24PR48	77	45 (21-67)	39 (50,6%)	25,6 (17,5-42,2)	29 (38,2%)	CC: 12/46 (26,1%) CT: 28/46 (60,9%) TT: 6/46 (13,0%)

Wyjściowe różnice między grupami

nie podano informacji o istotności statystycznej różnic w wyjściowych charakterystykach pacjentów między grupami

Liczba chorych:	Ran-domi-zacja	Rozpo-częcie leczenia	ogółem	AEs	Przerwanie badania			Ukoń-czenie badania
					wirusologiczne kryterium prze-rwania leczenia	wycofa-nie zgody	utrata z obser-wacji	
S12Pbo12PR24/48	bd.	77	7	1	0	3	3	70
Pbo24PR48	78	77	6	1	1	2	2	71
łącznie (patrz uwagi)	bd.	154	13	2	1	5	5	141

Wyniki

Skuteczność kliniczna (S12Pbo12PR24/48 vs Pbo24PR48, N = 77 vs N = 77)

Populacja ogółem:

- **SVR72:** 60 (77,9%) vs 50 (64,9%), p < 0,05
- **SVR24:** 62 (80,5%) vs 50 (64,9%), p < 0,05
 - chorzy spełniający kryteria RGT (w grupie z SMV): 57/61 (93%) vs 50/77 (64,9%)
 - chorzy kończący 48 tygodni leczenia: 2/3 (67%) vs 48/57 (84%)
- **SVR12:** 62 (80,5%) vs 51 (66,2%)
- **RVR:** 58 (75,3%) vs 4 (5,2%)
- **przełom wirusologiczny:** 6 (7,8%) vs 4 (5,2%); większość przypadków wystąpiła w pierwszych 12 tygodniach leczenia
- **nawrót wiremii:** 6/69 (8,7%) vs 11/62 (17,7%)

Bezpieczeństwo (S12Pbo12PR24/48 vs Pbo24PR48, N = 77 vs N = 77)

- nie odnotowano zgonów
- **AEs:** 76 (98,7%) vs 75 (97,4%)
- **AEs 3. lub 4. stopnia:** 28 (36,4%) vs 27 (35,1%)
- **SAEs:** 4 (5,2%) vs 10 (13,0%)
- **AEs prowadzące do całkowitego przerwania leczenia:**
 - symeprewiru/placebo i peg-IFN α-2a/RBV: 4 (5,2%) vs 4 (5,2%)
 - symeprewiru/placebo: 3 (3,9%) vs 2 (2,6%)
 - wyłącznie peg-IFN α-2a/RBV: 1 (1,3%) vs 4 (5,2%)
- **najczęstsze AEs:** zmęczenie 32 (41,6%) vs 37 (48,1%); objawy grypopodobne 18 (23,4%) vs 29 (37,7%); ból głowy 35 (45,5%) vs 40 (51,9%); świąd 30 (39,0%) vs 35 (45,5%); nudności 20 (26,0%) vs 21 (27,3%)
- **niedokrwistość (wyłącznie 1-2. stopień):** 17 (22,1%) vs 16 (20,8%); u żadnego chorego nie przerwano leczenia

PILLAR (Fried 2013; NCT00882908)

- wysypka: 16 (20,8%) vs 18 (23,4%); co najmniej możliwie związana z leczeniem w ocenie badacza, większość przypadków miało 1-2. stopień nasilenia
- w grupie z SMV odnotowano przejściowe, łagodne zwiększenie stężenia bilirubiny (związanej i niezwiązanej; najczęściej 1. stopnia), które uległo zmniejszeniu do wartości wyjściowych po zakończeniu stosowania symeprewiru; u chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny nie zaobserwowano zwiększonej aktywności ALT lub ALP;
- u większości chorych z wyjściowo podwyższoną aktywnością transaminaz obserwowano unormowanie aktywności tych enzymów w trakcie leczenia

Uwagi

- badanie PILLAR (*The Protease Inhibitor TMC435 study assessing optimal dose and duration as one daily antiviral regimen*)
- w badaniu obecne 3 grupy niezgodne z dawkowaniem lub długością okresu stosowania symeprewiru zalecanymi w *ChPL Olysio 2014*, które nie zostały uwzględnione w raporcie; łączna liczba chorych poddanych randomizacji do 4 grup z SMV i kontrolnej: N = 388; wiadomo, że leczenia nie rozpoczęło 2 chorych, w tym 1 w grupach z SMV (nie zaznaczono które) i 1 w grupie kontrolnej
- w badaniu wykonano analizy w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na podtyp HCV-1, genotyp IL28B, a także stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR, ale nie przedstawiono wyników osobno dla grupy uwzględnionej w raporcie – z dawką symeprewiru 150 mg/dzień, podawaną przez 12 tygodni
- randomizacja: w równym stosunku do jednej z 5 grup, centralnie, za pomocą systemu IWRS; czynniki stratyfikacji: genotyp HCV-1 (1a, 1b, inny), rasa (czarna, kaukaska, inna)
- podwójne zaślepienie: za pomocą placebo dopasowanego do symeprewiru; pozostałe leki stosowane bez zaślepienia
- badacze i uczestnicy badania nie mieli informacji o zmianach stężenia RNA HCV w trakcie całego okresu leczenia (48 tygodni); ocena zmian RNA HCV pod kątem stwierdzenia kryteriów przerwania leczenia określonych w protokole badania wykonywana była przez niezależnego badacza
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianych leków
- ocena RNA HCV – za pomocą testu Roche COBAS TaqMan z granicą oznaczalności stężenia 25 IU/ml (wartości poniżej określano jako stężenie RNA HCV < 25 IU/ml, wykrywalne lub niewykrywalne)

Tabela 409. Charakterystyka (critical appraisal) badania QUEST-1.

QUEST-1 (Jacobson 2014; NCT01289782)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	4 (R2; B1; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	71 (Australia, Kanada, Niemcy, Włochy, Meksyk, Nowa Zelandia, Portoryko, Rumunia, Rosja, Hiszpania, Ukraina, Wielka Brytania, USA)	Sponsor	Janssen Infectious Diseases-Diagnostic BVBA
Okres obserwacji	do 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji (łącznie 72 tygodnie); chorych włączano w okresie od 18 stycznia 2011 do 29 stycznia 2013 roku		
Oszacowanie wielkości próby	w celu uzyskania > 90% mocy do wykazania, na poziomie istotności $p < 0,05$, różnicy ≥ 20 p.p. w odsetku chorych z SVR12 między grupami (przy oszacowaniu, że częstość występo-		

QUEST-1 (Jacobson 2014; NCT01289782)

Analiza statystyczna

wania SVR12 w grupie kontrolnej wyniesie 45%), do badania należało włączyć 250 i 125 chorych, odpowiednio w grupach symeprewiru i kontrolnej

hipoteza wyższości (*superiority*) symeprewiru nad placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i RBV) w częstości uzyskiwania SVR12

porównanie częstości występowania głównego punktu końcowego wykonano testem Cochrane-Mantel-Haenszel, z dopasowaniem czynników stratyfikacji; dodatkową analizę w podgrupach chorych wykonano modelem regresji logistycznej, z dopasowaniem wyjściowego stężenia RNA HCV (jako zmiennej ciągłej) i czynników stratyfikacji

przyjęto poziom istotności $p < 0,05$

Punkty końcowe

Główne:

- SVR12 – trwała odpowiedź wirusologiczna: stężenie RNA HCV < 25 IU/ml, niewykrywalne na końcu leczenia lub < 25 IU/ml, wykrywalne lub niewykrywalne 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia

Dodatkowe:

- SVR24 – trwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po zaplanowanym zakończeniu leczenia
- szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR) – stężenie RNA HCV < 25 IU, niewykrywalne w 4. tygodniu leczenia
- niepowodzenie leczenia – RNA HCV wykrywane na końcu leczenia
- przełom wirusologiczny
- nawrót wirerii
- ocena wpływu wyjściowego polimorfizmu na skuteczność kliniczną symeprewiru
- ocena nasilenia zmęczenia wg wskaźnika FSS i produktywności chorych wg kwestionariusza WPAI
- ocena wpływu leczenia na depresję wg kwestionariusza CES-D
- ocena stanu zdrowia i jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D
- ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

- **S12PR24/48:** symeprewir (S) + peg-IFN α -2a (P) i rybawiryna (R) przez 12 tyg., następnie peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 12 lub 36 tyg., w zależności od oceny kryteriów RGT
- **PboPR48:** placebo (Pbo) + peg-IFN α -2a (P) i rybawiryna (R) przez 12 tyg., następnie peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 36 tyg.

Dawkowanie leków: symeprewir 150 mg/dzień, doustnie; peg-IFN α -2a 180 μ g/tydz., podskórnie; rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień, doustnie (odpowiednio dla mc. < 75 i ≥ 75 kg)

Kryteria RGT (wyłącznie w grupie z SMV): stężenie RNA HCV < 25 IU (wykrywalne lub niewykrywalne) w 4. tyg. i niewykrywalne w 12 tyg. → zakończenie peg-IFN α -2a i rybawiryny w 24. tygodniu; 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 symeprewiru/placebo; zmniejszenie stężenie RNA HCV < 2 log w 12. tyg. lub potwierdzone stężenie RNA HCV ≥ 25 IU/ml w 24. lub 36. tyg. → przerwanie stosowania wszystkich leków

W przypadku niepowodzenia leczenia dozwolone było zniesienie zaślepienia i rozpoczęcia alternatywnego leczenia na podstawie indywidualnej oceny stężenia RNA HCV wykonywanej przez niezależnego badacza, który widział jaka terapia była stosowana (lub chorzy mogli uczestniczyć w innym badaniu klinicznym: TMC435-TIDP16-C213)

Dostosowanie dawkowania: nie sprecyzowano

Dodatkowe leczenie: dozwolone: metadon (w wyniku zmiany protokołu 26 maja 2011 r.), przetoczenie krwi, zabronione: czynniki stymulujące erytropoezę

QUEST-1 (Jacobson 2014; NCT01289782)
Populacja
Kryteria włączenia

- wiek \geq 18 lat
- potwierdzone przewlekłe zakażenie HCV-1, ze stężeniem RNA HCV > 10000 IU/ml w skryningu
- brak wcześniejszego leczenia zakażenia HCV
- dopuszczano obecność marskości wątroby, pod warunkiem wykluczenia raka wątrobowokomórkowego w badaniu USG w okresie wcześniejszych 6 miesięcy

Kryteria wykluczenia

- niewyrównana czynność wątroby
- choroba wątroby o etiologii innej niż zakażenie HCV
- koinfekcja HCV o genotypie innym niż 1, HBV lub HIV
- istotne zaburzenia parametrów laboratoryjnych
- jakakolwiek inna aktywna choroba
- ciąża lub jej planowanie (w przypadku kobiet i mężczyzn)

Charakterystyka populacji

	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Genotyp HCV-1a, n (%)	Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR, n (%)			
					0-1:	2:	3:	4:
S12PR24/48	264	48 (39-54)	148 (56%)	1a: 147 (56%) 1b: 117 (44%)	0-1.: 118 (45%) 2.: 65 (25%) 3.: 46 (17%) 4.: 31 (12%)	CC: 77 (29%) CT: 150 (57%) TT: 37 (14%)		
Pbo12PR48	130	48 (36-54)	74 (57%)	1a: 74 (57%) 1b: 56 (43%)	0-1.: 50 (38%) 2.: 40 (31%) 3.: 23 (18%) 4.: 17 (13%)	CC: 37 (28%) CT: 76 (58%) TT: 17 (13%)		

Wyjściowe różnice między grupami

nie odnotowano istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach pacjentów między grupami, z wyjątkiem większego odsetka chorych rasy czarnej/afro-amerykańskiej w grupie symeprewiru;

nie odnotowano różnic w wyjściowych charakterystykach pacjentów poddanych dodatkowej randomizacji do peg-IFN α -2a i peg-IFN α -2b w ośrodkach europejskich

Liczba chorych:

	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Przerwanie badania ogółem	Przerwanie badania			Ukończenie badania
				wycofanie zgody	utrata z obserwacji	inne	
S12PR24/48	bd.	264	21	8	9	4	243
Pbo12PR48	bd.	130	10	1	6	3	120
łącznie	395	394	31	9	15	6	363

Wyniki
Skuteczność kliniczna (S12PR24/48 vs Pbo12PR48)

Populacja ogółem (N = 264 vs N = 130):

- SVR24:** 205/247 (83%) vs 18/30 (60%), ABI = 18,1 (95% CI: 0,4; 36,6), p = 0,0253
- SVR12:** 210 (80%) vs 65 (50%), ABI = 29,3 (95% CI: 20,1; 38,6), p < 0,0001
- RVR:** 202 (80%) vs 15 (12%)
- wystąpienia wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia symeprewirem/placebo (w 4. tyg.): 12 (5%) vs 83 (64%)
- wystąpienie wirusologicznych kryteriów całkowitego przerwania leczenia** (w 12., 24. lub 36. tyg.): 14 (5%) vs 36 (28%), ARR = -23,2 p.p. (95% CI: -31,7; -14,8)

QUEST-1 (Jacobson 2014; NCT01289782)

- **nawrót wirerii:** 21/234 (9%) vs 18/84 (21%), ARR = -12,5 p.p. (95% CI: -22,1; -3,0)
- odnotowano istotnie mniejsze nasilenie zmęczenia ($p = 0,0008$) oraz mniejsze upośledzenie produktywności ($p = 0,0296$) i codziennej aktywności chorych ($p = 0,0097$) w grupie z SMV w porównaniu z grupą kontrolną
- w pierwszych 24 tygodniach w obu grupach odnotowano zwiększenie objawów depresji w ocenie CES-D, zmiany były większe w grupie z SMV niż w kontrolnej; w tygodniach 36-48.; w grupie z SMV odnotowano zmniejszenie średniego wyniku CES-D do wartości wyjściowych, podczas gdy w grupie kontrolnej wynik pozostał zwiększony do 48. tygodnia

Analiza SVR12 w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk:Podtyp HCV-1:

- 1a: 105/147 (71%) vs 36/74 (49%), ABI = 28,2 p.p. (95% CI: 13,4; 42,9), $p = 0,0002$
- 1b: 105/117 (90%) vs 29/56 (52%), ABI = 42,1 p.p. (95% CI: 26,5; 57,6), $p < 0,0001$

Polimorfizm NS3 Q80K u chorych z HCV-1a:

- obecny: 31/60 (52%) vs 16/30 (53%), ABI = 1,3 p.p. (95% CI: -23,7; 26,3), $p = 0,9199$
- brak: 73/86 (85%) vs 19/43 (44%), ABI = 44,6 p.p. (95% CI: 26,5; 62,6), $p < 0,0001$

Genotyp IL28B:

- CC: 72/77 (94%) vs 29/37 (78%), ABI = 14,8 p.p. (95% CI: 6,4; 23,2), $p = 0,0006$
- CT: 114/150 (76%) vs 32/76 (42%), ABI = 38,0 p.p. (95% CI: 26,7; 49,2), $p < 0,0001$
- TT: 24/37 (65%) vs 4/17 (24%), ABI = 38,8 p.p. (95% CI: 28,1; 49,5), $p < 0,0001$

Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR:

- 0-2.: 152/183 (83%) vs 54/90 (60%), ABI = 31,1 p.p. (95% CI: 20,3; 41,9), $p < 0,0001$
- 3-4.: 54/77 (70%) vs 11/40 (28%), ABI = 40,9 p.p. (95% CI: 29,5; 52,2), $p < 0,0001$
- 3.: 36/46 (78%) vs 6/23 (26%), ABI = 40,6 p.p. (95% CI: 28,9; 52,3), $p < 0,0001$
- 4.: 18/31 (58%) vs 5/17 (29%), ABI = 40,7 p.p. (95% CI: 29,5; 51,8), $p < 0,0001$

Bezpieczeństwo (S12R24/48 vs Pbo12PR48, N = 264 vs N = 130)Pierwsze 12 tygodni leczenia (okres stosowania symeprewiru lub placebo):

- ogółem AEs: 250 (95%) vs 123 (95%), NS; najczęstsze: zmęczenie 106 (40%) vs 49 (38%); ból głowy 81 (31%) vs 48 (37%)
- AEs 3. stopnia: 54 (20%) vs 34 (26%)
- AEs 4. stopnia: 7 (3%) vs 4 (3%)
- SAEs: 7 (3%) vs 5 (4%)
- AEs prowadzące do całkowitego przerwania leczenia: 7 (3%) vs 3 (2%)
– symeprewiru/placebo: 2 (< 1%) vs 1 (< 1%)
- istotne klinicznie AEs: świąd 63 (24%) vs 17 (13%); wysypka 72 (27%) vs 33 (25%), NS
- neutropenia: 49 (19%) vs 14 (11%)
- niedokrwistość: 42 (16%) vs 14 (11%)
- zmniejszenie stężenia Hb: 67 (25%) vs 34 (26%)
- zwiększenie stężenia bilirubiny: 24 (9%) vs 5 (4%)

Cały okres leczenia (48 tygodni):

- nie odnotowano zgonów
- ogółem AEs: 255 (97%) vs 125 (96%), NS; najczęstsze: zmęczenie 110 (42%) vs 53 (41%); ból głowy 88 (33%) vs 51 (39%)
- AEs 3. stopnia: 65 (25%) vs 43 (33%)
- AEs 4. stopnia: 9 (3%) vs 7 (5%)
- SAEs: 10 (4%) vs 8 (6%)
- AEs prowadzące do całkowitego przerwania leczenia: 7 (3%) vs 3 (2%)
– symeprewiru/placebo: 2 (< 1%) vs 1 (< 1%)
- istotne klinicznie AEs: świąd 79 (30%) vs 26 (20%); wysypka 89 (34%) vs 42 (32%)
- neutropenia: 64 (24%) vs 23 (18%)
- niedokrwistość: 53 (20%) vs 27 (21%)

QUEST-1 (Jacobson 2014; NCT01289782)

- zmniejszenie stężenia Hb: 98 (37%) vs 58 (45%)
- zwiększenie stężenia bilirubiny: 24 (9%) vs 6 (5%)

Uwagi

- **randomizacja:** blokowa, w stosunku 2:1 odpowiednio do grup z SMV:placebo, przy użyciu kodów randomizacyjnych, wdrożona za pomocą systemów IVRS lub IWRS, przeprowadzona lub nadzorowana przez sponsora badania; czynniki stratyfikacji: genotyp HCV-1 (1a, 1b, inny), genotyp IL28B (CC, CT, TT)
- **podwójne zaślepienie** (chorzy, badacze, sponsor): placebo dopasowane do symeprewiru podawane doustnie; pozostałe leki stosowane bez zaślepienia
- ocenę stężenia RNA HCV wykonywał niezależny badacz, który wiedział jakie leczenie jest stosowane
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę symeprewiru lub placebo; w przypadku głównego punktu końcowego zaplanowano analizę *per-protocol*, gdy odsetek chorych ze znaczącym naruszeniem protokołu wynosił $> 10\%$
- znaczące naruszenie protokołu: 9 (3%) i 5 (4%) chorych, odpowiednio w grupach z SMV i placebo
- wprowadzono 3 zmiany protokołu: 10 listopada 2010 r.: zmiana głównego punktu końcowego z SVR12 na SVR24; 26 maj 2011 r.: wprowadzenie możliwości zniesienia zaślepienia i zastosowania alternatywnego leczenia u chorych z niepowodzeniem terapii, lub możliwości udziału tych pacjentów w innym badaniu klinicznym: *TMC435-TiDP16-C213* (NCT01323244), a także dopuszczenie stosowania metadonu u wszystkich chorych; 14 grudnia 2011 r.: zmiana głównego punktu końcowego z SVR24 na SVR12 (bez zmian w oszacowaniu wielkości próby; poprawka wprowadzona na podstawie wyników innych badań RCT dotyczących symeprewiru, telaprewiru i boceprewiru, świadczących o silnej korelacji między SVR12 i SVR24)
- ocena stężenia RNA HCV – za pomocą testu Roche COBAS TaqMan z granicą wykrywalności 15 IU/ml i granicą oznaczenia stężenia 25 IU/ml

Tabela 410. Charakterystyka (critical appraisal) badania QUEST-2.

QUEST-2 (Manns 2014; NCT01290679)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	4 (R2; B1; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	76 (14 krajów z Europy [w tym z Polski], Ameryki Płn., Afryki Płd.)	Sponsor	Janssen Infectious Diseases-Diagnostics
Okres obserwacji	do 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji (łącznie 72 tygodnie); chorych włączano w okresie od 18 stycznia 2011 do 5 lutego 2013 roku		
Oszacowanie wielkości próby	w celu uzyskania $> 90\%$ mocy do wykazania, na poziomie istotności $p < 0,05$, różnicy ≥ 20 p.p. w odsetku chorych z SVR12 między grupami (przy oszacowaniu, że częstość występowania SVR12 w grupie kontrolnej wyniesie 45%), do badania należało włączyć 250 i 125 chorych, odpowiednio w grupach symeprewiru i kontrolnej		
Analiza statystyczna	hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) symeprewiru nad placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i RBV) w częstości uzyskiwania SVR12 porównanie częstości występowania głównego punktu końcowego wykonano testem Cochrane-Mantel-Haenszel, z dopasowaniem czynników stratyfikacji; dodatkową analizę w podgrupach chorych wykonano modelem regresji logistycznej, z dopasowaniem wyjściowego stężenia RNA HCV i czynników stratyfikacji;		

QUEST-2 (Manns 2014; NCT01290679)

<p>Punkty końcowe</p>	<p>przyjęto poziom istotności $p < 0,05$</p> <p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12 – trwała odpowiedź wirusologiczna: stężenie RNA HCV < 25 IU/ml, niewykrywalne na końcu leczenia lub < 25 IU/ml, wykrywalne lub niewykrywalne 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR24 – trwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po zaplanowanym zakończeniu leczenia szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR) chorzy spełniający kryteria RGT niepowodzenie leczenia – RNA HCV wykrywane na końcu leczenia nawrót wirerii ocena wpływu wyjściowego polimorfizmu na skuteczność kliniczną terapii z udziałem symeprewiru ocena nasilenia zmęczenia wg wskaźnika FSS i produktywności chorych wg kwestionariusza WPAI ocena wpływu leczenia na depresję wg kwestionariusza CES-D ocena stanu zdrowia i jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D ocena bezpieczeństwa
------------------------------	---

Interwencja i komparatory

- S12PR24/48:** symeprewir (S) + peg-IFN α (2a lub 2b) (P) i rybawiryna (R) przez 12 tyg., peg-IFN α (2a lub 2b) i rybawiryna przez 12 lub 36 tyg., w zależności od oceny kryteriów RGT
- Pbo12PR48:** placebo (Pbo) + peg-IFN α (2a lub 2b) (P) i rybawiryna (R) przez 12 tyg., następnie peg-IFN α (2a lub 2b) i rybawiryna 36 tyg.

We wszystkich ośrodkach stosowano Peg-IFN α -2a; dodatkowo w ośrodkach z Europy możliwe było stosowanie peg-IFN α -2b (patrz uwagi)

Dawkowanie leków: symeprewir 150 mg/dzień, doustnie; peg-IFN α -2a 180 μ g/tydz. (Pegasys, Hoffman-La Roche, Basel, Switzerland); peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg (fiolki 0,5 ml z 50 μ g, 80 μ g, 100 μ g, 120 μ g lub 150 μ g leku) (PegIntron, Merck, Sharp and Dohme, Whitehouse Station, NJ, USA); rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (Co-Pegus, Hoffman-La Roche, Basel, Switzerland) w skojarzeniu z peg-IFN α -2a lub 800-1400 mg/dzień (Rebetol, Merck Sharp and Dohme, Whitehouse Station, NJ, USA) w skojarzeniu z peg-IFN α -2b

Kryteria RGT (wyłącznie w grupie z SMV): stężenie RNA HCV < 25 IU/ml (wykrywalne lub niewykrywalne) w 4. tyg. i < 25 IU/ml, niewykrywalne w 12. tyg. → zakończenie peg-IFN α i rybawiryny w 24. tyg.; w przeciwnym razie → kontynuacja peg-IFN α i rybawiryny do 48. tyg.

Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia (w obu grupach): stężenie RNA HCV > 1000 IU/ml w 4. tyg. → przerwanie stosowania symeprewiru/placebo; zmniejszenie stężenia RNA HCV o < 2 log w 12. tyg. lub potwierdzone stężenie RNA HCV ≥ 25 IU/ml w 24. lub 36. tyg. → przerwanie stosowania wszystkich leków

W przypadku niepowodzenia leczenia dozwolone było zniesienie zaślepienia i rozpoczęcia alternatywnego leczenia na podstawie indywidualnej oceny stężenia RNA HCV wykonywanej przez niezależnego badacza, który widział jaka terapia była stosowana (lub chorzy mogli uczestniczyć w innym badaniu klinicznym: TMC435-TiDP16-C213)

Dostosowanie dawkowania: nie sprecyzowano

Dodatkowe leczenie: metadon (w wyniku zmiany protokołu 26 maja 2011 r.)

Populacja

<p>Kryteria włączenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat potwierdzone przewlekłe zakażenie HCV-1, ze stężeniem RNA HCV > 10000 IU/ml w skryningu
----------------------------------	--

QUEST-2 (Manns 2014; NCT01290679)

- Kryteria wykluczenia**
- brak wcześniejszego leczenia zakażenia HCV z udziałem zatwierdzonych lub eksperymentalnych leków
 - dopuszczano obecność marskości wątroby, pod warunkiem wykluczenia raka wątrobowokomórkowego w badaniu USG w okresie wcześniejszych 6 miesięcy
 - niewyrównana czynność wątroby
 - choroba wątroby o etiologii innej niż zakażenie HCV
 - koinfekcja HCV o genotypie innym niż 1, HBV lub HIV
 - jakakolwiek inna aktywna choroba
 - nowotwór złośliwy w okresie 5 lat przed skryningiem
 - przeciwwskazania do stosowania peg-IFN α (2a lub 2b) lub rybawiryny
 - istotne zaburzenia parametrów laboratoryjnych – PLT < 90000/mm³ lub < 100000/mm³ u chorych otrzymujących odpowiednio peg-IFN α -2a i peg-IFN α -2b
 - ciąża lub jej planowanie

Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Mediana BMI (IQR) [mg/m ²]	Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR, n (%)				Genotyp IL28B, n (%)
					0-1.	2.	3.	4.	
S12PR24/48	257	46 (18-73)	140 (54%)	25,8 (17,5-53,5)	130/248 (52%)	65/248 (26%)	36/248 (15%)	17/248 (7%)	CC: 75 (29%) CT: 142 (55%) TT: 40 (16%)
Pbo12PR48	134	47 (18-73)	77 (57%)	26,2 (18,1-51,6)	60 (45%)	42 (31%)	17 (13%)	15 (11%)	CC: 42 (31%) CT: 71 (53%) TT: 21 (16%)

Wyjściowe różnice między grupami

nie odnotowano istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach pacjentów między grupami, z wyjątkiem większego odsetka chorych rasy czarnej w grupie symeprewiru;
nie odnotowano istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach pacjentów poddanych wtórnej randomizacji do peg-IFN α -2a i peg-IFN α -2b

Liczba chorych:	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Przerwanie badania	Ukończenie badania	Przerwanie badania			
					ogółem	AEs	wycofanie zgody	inne
S12PR24/48	bd.	257	12	2	6	0	4	245
Pbo12PR48	bd.	134	17	0	5	6	6	117
łącznie	393	391	29	2	11	6	10	362

Wyniki

Skuteczność kliniczna (S12PR24/48 vs Pbo12PR48)

Populacja ogółem (N = 257 vs N = 134):

- **SVR24:** 206/253 (81,4%) vs 28/61 (45,9%), ABI = 33,2 p.p. (95% CI: 21,4; 45,0), p < 0,0001
- **SVR12:** 209/257 (81%) vs 67/134 (50%), ABI = 32,2 p.p. (95% CI: 23,3; 41,2). p < 0,0001
- **RVR:** 202/255 (79%) vs 17/133 (13%)
- **niepowodzenie leczenia:** 18/257 (7%) vs 43/134 (32%)
- **wystąpienie wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia** (w 12., 24. lub 36. tyg.): 11/257 (4%) vs 38/134 (28%)
- **nawrót wirerii:** 30/236 (13%) vs 21/88 (24%)
- odnotowano istotnie mniejsze nasilenie zmęczenia w grupie z SMV vs placebo (p = 0,0085), a także mniejsze upośledzenie produktywności chorych otrzymujących SMV

QUEST-2 (Manns 2014; NCT01290679)

- nie odnotowano istotnych różnic między grupami w ocenie depresji wg CES-D ($p = 0,079$), podobnie jak w przypadku oceny stanu zdrowia i jakości życia wg EQ-5D

Analiza SVR12 w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk:Podtyp HCV-1:

- 1a/inny: 86/107 (80%) vs 26/57 (46%), ABI = 45,3 p.p. (95% CI: 27,6; 63,0), $p < 0,0001$
- 1b: 123/150 (82%) vs 41/77 (53%), ABI = 36,7 p.p. (95% CI: 21,9; 51,6), $p < 0,0001$

Polimorfizm NS3 Q80K (chorzy z HCV-1a):

SVR12:

- obecny: 18/24 (75%) vs 7/14 (50%), ABI = 24,6 p.p. (95% CI: -17,3; 66,6), $p = 0,2492$
- brak: 65/79 (82%) vs 17/40 (43%), ABI = 58,2 p.p. (95% CI: 39,3; 77,1), $p < 0,0001$

RVR:

- obecny: 15/24 (63%) vs bd.

Genotyp IL28B:

- CC: 72/75 (96%) vs 34/42 (81%), ABI = 10,5 p.p. (95% CI: 3,6; 17,4), $p = 0,0031$
- CT: 114/142 (80%) vs 29/71 (41%), ABI = 45,5 p.p. (95% CI: 33,5; 57,6), $p < 0,0001$
- TT: 23/40 (58%) vs 4/21 (19%), ABI = 41,1 p.p. (95% CI: 29,3; 52,9), $p < 0,0001$

Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR:

SVR12:

- 0-2.: 165/195 (85%) vs 52/102 (51%), ABI = 37,8 p.p. (95% CI: 26,0; 49,6), $p < 0,0001$
- 3-4.: 35/53 (66%) vs 15/32 (47%), ABI = 48,3 p.p. (95% CI: 36,4; 60,3), $p < 0,0001$
- 3.: 24/36 (67%) vs 9/17 (53%), ABI = 47,5 p.p. (95% CI: 34,5; 60,4), $p < 0,0001$
- 4.: 11/17 (65%) vs 6/15 (40%), ABI = 47,5 p.p. (95% CI: 35,2; 59,9), $p < 0,0001$

RVR:

- 4.: 12/17 (71%) vs 4/15 (27%)

Analiza w podgrupach chorych na podstawie stosowanego peg-IFN α (2a lub 2b) i RBV:Chorzy poddani randomizacji do peg-IFN α -2a – ośrodki w Europie (S12P_{2a}R24/48 vs PboPR48):

- SVR12: 68/77 (88%) vs 28/45 (62%), ABI = 33,9 p.p. (95% CI: 21,0; 46,8), $p < 0,0001$
- RVR: 60/77 (78%) vs bd.

Chorzy poddani randomizacji do peg-IFN α -2b – ośrodki w Europie (S12P_{2b}PR24/48 vs PboPR48):

- SVR12: 62/80 (78%) vs 18/43 (42%), ABI = 46,1 p.p. (95% CI: 33,9; 58,3), $p < 0,0001$
- RVR: 63/79 (80%) vs bd.

Chorzy otrzymujący peg-IFN α -2a bez randomizacji – pozostałe ośrodki (S12P_{2a}PR24/48 vs PboPR48):

- SVR12: 79/100 (79%) vs 21/46 (46%), ABI = 41,4 p.p. (95% CI: 28,6; 54,2), $p < 0,0001$

Bezpieczeństwo (S12PR24/48 vs Pbo12PR48) (N = 257 vs N = 134)

- zgony: 2 (< 1%) vs 0 (0%); oba przypadki wystąpiły 1. i 4. miesiące po zakończeniu leczenia i nie były związane z terapią

Pierwsze 12 tygodni leczenia (okres stosowania symeprewiru lub placebo):

- Ogółem AEs: 246 (96%) vs 130 (97%), NS
- AEs 3. lub 4. stopnia: 66 (25%) vs 32 (24%)
- SAEs: 6 (2%) vs 2 (1%)
- AEs prowadzące do całkowitego przerwania leczenia: 2 (< 1%) vs 0 (0%)
- najczęstsze AEs: ból głowy 95 (37%) vs 45 (34%); zmęczenie 89 (35%) vs 52 (39%); gorączka 78 (30%) vs 48 (36%); objawy grypopodobne 66 (26%) vs 34 (25%)
- istotne klinicznie AEs: świąd 48 (19%) vs 20 (15%); wysypka 61 (24%) vs 15 (11%); nadwrażliwość na światło 10 (4%) vs 1 (< 1%); neutropenia 42 (16%) vs 24 (18%); niedokrwistość 35 (14%) vs 21 (16%); zmniejszone stężenie Hb 58 (23%) vs 34 (25%)

QUEST-2 (Manns 2014; NCT01290679)

- zwiększone stężenie bilirubiny: 23 (9%) vs 3 (2%)

Cały okres leczenia (48 tygodni):

- Ogółem AEs: 249 (97%) vs 132 (99%), NS
- AEs 3. lub 4. stopnia: 84 (33%) vs 46 (34%)
- SAEs: 16 (6%) vs 10 (7%)
- AEs prowadzące do całkowitego przerwania leczenia: 2 (< 1%) vs 0 (0%)
- najczęstsze AEs: ból głowy 100 (39%) vs 49 (37%); zmęczenie 94 (37%) vs 56 (42%); gorączka 79 (31%) vs 53 (40%); objawy grypopodobne 66 (26%) vs 35 (26%)
- istotne klinicznie AEs: świąd 66 (26%) vs 36 (27%); wysypka 69 (26%) vs 27 (20%); nadwrażliwość na światło 10 (4%) vs 1 (< 1%); neutropenia 54 (21%) vs 36 (27%); niedokrwistość 53 (21%) vs 37 (28%); zmniejszone stężenie Hb: 89 (35%) vs 53 (40%)
- zwiększone stężenie bilirubiny: 24 (9%) vs 3 (2%)

Uwagi

- randomizacja: blokowa, w stosunku 2:1 odpowiednio do grup SMV:placebo, przy użyciu generowanego komputerowo planu randomizacji przygotowanego lub nadzorowanego przez sponsora badania, za pomocą systemów IWRS lub IVRS; czynniki stratyfikacji: genotyp HCV-1 (1a, 1b, inny), genotyp IL28B (CC, CT, TT)
- wtórna randomizacja: w stosunku 1:1 do peg-IFN α -2a (Pegasys) + RBV (CoPegus) vs peg-IFN α -2b (PegIntron) + RBV (Rebetol) – w ośrodkach z krajów europejskich, w których obrót lekami podlega regulacjom EMA, przy założeniu, że peg-IFN α -2b będzie otrzymywać nie więcej niż 30% chorych; w pozostałych ośrodkach stosowano wyłącznie peg-IFN α -2a
- podwójne zaślepienie: placebo podawane doustnie, raz dziennie – utrzymywane odnośnie symeprewiru; pozostałe leki stosowane bez zaślepienia
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianych leków; w przypadku głównego punktu końcowego zaplanowano analizę *per-protocol*, gdy odsetek chorych ze znaczącym naruszeniem protokołu wynosił > 10%
- znaczące naruszenie protokołu: 18 (7%) i 7 (5%) chorych, odpowiednio w grupie z SMV i z placebo
- wprowadzono 3 zmiany protokołu: 12 listopada 2010 r.: zmiana głównego punktu końcowego z SVR12 na SVR24; 26 maj 2011 r.: wprowadzenie możliwości zniesienia zaślepienia i zastosowania alternatywnego leczenia u chorych z niepowodzeniem terapii, lub możliwości udziału tych pacjentów w innym badaniu klinicznym: *TMC435-TiDP16-C213* (NCT01323244), a także dopuszczenie stosowania metadonu u wszystkich chorych; 14 grudnia 2011 r.: zmiana głównego punktu końcowego z SVR24 na SVR12 (bez zmian w oszacowaniu wielkości próby; poprawka wprowadzona na podstawie wyników innych badań RCT dotyczących symeprewiru, telaprewiru i boceprewiru, świadczących o silnej korelacji między SVR12 i SVR24)
- ocena stężenia RNA HCV – za pomocą testu Roche COBAS TaqMan z granicą wykrywalności 15 IU/ml i granicą oznaczenia stężenia 25 IU/ml

3.7.3. Symeprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja po niepowodzeniu leczenia)

Tabela 411. Charakterystyka (critical appraisal) badania ASPIRE.

ASPIRE (Zeuzem 2014; NCT00980330)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie fazy IIb, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA

ASPIRE (Zeuzem 2014; NCT00980330)

Liczba ośrodków	14 (Europa, Ameryka Płn., Australia, Nowa Zelandia)	Sponsor	Janssen Research and Development
Okres obserwacji	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji (łącznie 72 tygodnie); chorych włączano w okresie od września 2009 do sierpnia 2011 roku		
Oszacowanie wielkości próby	wielkość populacji oszacowano w celu uzyskania 89% mocy badania do wykazania istotnej statystycznie różnicy między grupami z SMV vs grupa placebo, przy założeniu poziomu istotności $p = 0,05$ ($p = 0,083$ dla porównań wielokrotnych pomiędzy 6 grupami), z użyciem 2-stronnego testu X^2		
Analiza statystyczna	hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) symeprewiru nad placebo w częstości uzyskiwania SVR24 (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i RBV); w celu zachowania poziomu istotności $p = 0,05$ porównania wielokrotne wykonywano osobno dla dawek 100 i 150 mg SMV, według schematu: łącznie grupy SMV (z różnym okresem stosowania leku) vs placebo, na poziomie istotności $p = 0,025$, w przypadku wykazania istotnej różnicy: porównanie osobno grup z SMV vs placebo, na poziomie istotności $p = 0,167$		
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR24 – trwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po zaplanowanym zakończeniu leczenia <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12 – trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna: RNA HCV niewykrywalne w 4. tygodniu leczenia przełom wirusologiczny nawrót wirerii ocena nasilenia zmęczenia wg wskaźnika FSS ocena bezpieczeństwa 		

Interwencja i komparatory

W badaniu obecne 6 grup z symeprewirem (patrz uwagi):

- S12Pbo36PR48:** symeprewir przez 12 tyg. + peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 12 tyg., następnie dopasowane placebo, peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 36 tyg., łącznie 48 tyg. terapii
- PboPR48:** dopasowane placebo + peg-IFN α -2a + rybawiryna, przez 48 tyg.

Dawkowanie leków: symeprewir 150 mg/dzień (2 tabletki po 75 mg), doustnie; peg-IFN α -2a 180 μ g/tydz., w iniekcji podskórnej; rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od mc.), doustnie

Dostosowanie dawkowania:

- SMV: nie sprecyzowano
- RBV (kontrola niedokrwistości występującej podczas leczenia): redukcja do 600 mg/dzień w przypadku Hb < 10 mg/dl (przerwanie stosowania gdy Hb < 8,5 mg/dl u pacjentów bez choroby serca) lub w momencie zmniejszenia Hb ≥ 0 2 mg/dl w okresie dowolnych 4 tygodni, przerwanie stosowania RBV w przypadku Hb < 12 mg/dl, pomimo redukcji dawki przez 4 tyg. (wyłącznie u pacjentów ze stabilną chorobą serca w wywiadzie)
- peg-IFN α -2a: dostosowanie dawki według zaleceń zawartych w ulotce leku

Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia: brak redukcji stężenia RNA HCV o ≥ 1 log w 4. tygodniu leczenia, redukcji stężenia RNA HCV o ≥ 2 log w 12. tygodniu, lub stężenie RNA HCV ≥ 25 IU/ml wykrywalne w 24. lub 36. tygodniu;

Leczenie przerywano również w przypadku przełomu wirusologicznego (potwierdzone zwiększenie stężenia RNA HCV o > 1 log w porównaniu do *nadiru* w trakcie leczenia, lub potwierdzone stężenie RNA HCV > 100 IU/ml u chorych z wcześniejszym stężeniem RNA HCV poniżej poziomu wykrywalności [< 25 IU/ml] lub niewykrywal-

ASPIRE (Zeuzem 2014; NCT00980330)

nym) w dowolnym momencie leczenia

Dodatkowe leczenie: dozwolone: czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów, przetoczenie krwi (w ocenie badacza); zabronione: erytropoetyna (z wyjątkiem ośrodków we Francji)

		Populacja				
Kryteria włączenia		<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-70 lat przewlekłe zakażenie HCV-1, ze stężeniem RNA HCV w surowicy > 10000 IU/ml w momencie skryningu brak lub częściowa odpowiedź, albo nawrót wiremii po ≥ 1 schemacie leczenia peg-IFN α i rybawiryną stosowanym przez ≥ 12 tygodni, który nie został przerwany z powodu działań niepożądanych 				
Kryteria wykluczenia		<ul style="list-style-type: none"> niewyrównana czynność wątroby jakakolwiek inna choroba wątroby o etiologii innej niż zakażenie HCV zakażenie inne niż HCV-1 lub koinfekcja HCV o genotypie innym niż 1 zakażenie HIV lub HBV nowotwór inwazyjny w okresie 5 lat przed skryningiem rak wątrobowokomórkowy zaburzenia psychiatryczne obecnie lub w wywiadzie obecne niekontrolowane lub niestabilne zaburzenia serca, przewlekłe zaburzenia układu oddechowego lub upośledzenie czynności nerek zwiększenie aktywności AST lub ALT > $10 \times$ GGN, istotne pogorszenie czynności lub niewyrównana czynność wątroby (INR > $1,5 \times$ GGN, stężenie albuminy < 30 g/l lub bilirubiny > $1,5 \times$ GGN) PLT < 90000/mm³, ANC < 1500/mm³, Hb < 12 g/dl (kobiety) i < 13 g/dl (mężczyźni) przeszczepienie narządów wewnętrznych 				
Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Podtyp HCV-1, n (%)	Włóknienie wątroby ≥ 3 . st. w skali METAVIR	Odpowiedź na wcześniejsze leczenie, n (%)
S12Pbo36PR48	66	48,0 (20-63)	45 (68,2%)	1: 30 (45,5%) 1b: 36 (54,5%)	24 (36,4%)	brak: 17 (25,8%) częściowa: 23 (34,8%) nawrót: 26 (39,4%)
PboPR48	66	50,5 (22-66)	42 (63,6%)	1: 27 (40,9%) 1b: 39 (59,1%)	23 (34,8%)	brak: 16 (24,2%) częściowa: 23 (34,8%) nawrót: 27 (40,9%)
Wyjściowe różnice między grupami	nie odnotowano istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach pacjentów między grupami					
Liczba chorych:	Randominizacja	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa (pop. leczona)	Przerwanie terapii 3-lekowej	Wycofanie z badania	Ukończenie badania	Utrata z obserwacji
S12Pbo36PR48	66	66	16 (24,2%)	5 (7,6%)	61 (92,4%)	2 (3,0%)
PboPR48	67	66	40 (60,6%)	7 (10,6%)	59 (89,4%)	2 (3,0%)
Łącznie (patrz uwagi)	133	132	134 (29,0%)	39 (8,4%)	423 (91,6%)	12 (2,6%)

ASPIRE (Zeuzem 2014; NCT00980330)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (S12Pbo36PR48 vs PboPR48, N = 66 vs N = 66):

- **SVR24:** 44 (66,7%) vs 15 (22,7%), $p < 0,001$
- **SVR12:** 44 (66,7%) vs 15 (22,7%)
- **RVR:** 41 (62,1%) vs 1 (1,5%)
- **przełom wirusologiczny:** 6 (9,1%) vs 1 (1,5%)
- **nawrót wirerii:** 6/51 (11,8%) vs 12/27 (44,4%)

Bezpieczeństwo (S12Pbo36PR48 vs PboPR48, N = 66 vs N = 66):

- profil bezpieczeństwa terapii trójlekowej z udziałem SMV był zbliżony do terapii dwulekowej wyłącznie z peg-IFN α -2a i RBV (oraz placebo)
- większość AEs o 1. lub 2. stopniu nasilenia
- zgony: 1,5% vs 0%
- najczęstsze AEs ($\geq 25\%$ chorych w grupach SMV): zmęczenie: 39,4% vs 43,9%; ból głowy: 43,9% vs 36,4%; świąd: 30,3% vs 16,7%; objawy grypopodobne: 24,2% vs 19,7%; neutropenia: 27,3% vs 16,7%
- AEs 3-4. stopnia: 36,4% vs 25,8%
- poważne (*serious*) AEs: 10,6% vs 6,1%
- przerwanie stosowania wszystkich leków z powodu AEs: 4,5% vs 4,5%
– przerwanie stosowania SMV lub placebo: 6,1% vs 4,5%
- inne AEs o szczególnym znaczeniu klinicznym: zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: 4,5% vs 4,5%; wysypka (jakiegokolwiek rodzaju): 25,8% vs 18,2%; niedokrwistość: 15,2% vs 19,7%
- w trakcie badania nie odnotowano istotnych różnic w zmianach parametrów laboratoryjnych pomiędzy grupami SMV a placebo, z wyjątkiem stężenia bilirubiny, które w okresie pierwszych 4 tygodni uległo łagodnemu zwiększeniu we wszystkich grupach, a następnie zmniejszeniu do wartości prawidłowych lub niższych przed 52 tygodniem
- w trakcie badania nie odnotowano znaczących zmian parametrów życiowych i EKG

Uwagi

- badanie *ASPIRE (Antiviral STAT-C Protease Inhibitor Regimen in Experienced Patients)*
- w badaniu obecnych 5 grup niezgodnych z dawkowaniem lub długością stosowania symeprewiru zalecanymi w *ChPL Olysio 2014*, które nie zostały uwzględnione w raporcie; łączna liczba chorych poddanych randomizacji do 6 grup z SMV i grupy kontrolnej: N = 463
- randomizacja: blokowa, w równym stosunku do jednej z siedmiu grup; wykonana centralnie, za pomocą systemów IWRS lub IVRS, z użyciem list randomizacyjnych; czynniki stratyfikacji: odpowiedź na wcześniejsze leczenie: brak (redukcja RNA HCV < 2 log w 12. tyg. vs w.p.) vs częściowa odpowiedź (redukcja RNA HCV ≥ 2 log w 12. tyg. vs w.p., wykrywalne RNA HCV na końcu leczenia) vs nawrót choroby (RNA HCV niewykrywalne na końcu leczenia, ale wykrywalne do 24 tyg. po jego zakończeniu); podtyp HCV-1 (1a vs 1b vs inny)
- podwójne zaślepienie: placebo w postaci kapsułek dopasowanych do symeprewiru; pozostałe leki stosowane bez zaślepienia
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków
- 1 chory poddany randomizacji do gr. kontrolnej nie rozpoczął leczenia i nie został uwzględniony w analizie

Tabela 412. Charakterystyka (critical appraisal) badania PROMISE.

PROMISE (publikacja Forns 2014, doniesienie Forns 2013; NCT01281839)

Metodyka

Rodzaj badania prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo

PROMISE (publikacja *Forns* 2014, doniesienie *Forns* 2013; NCT01281839)

Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	4 (R2; B1; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	14 (Europa, Ameryka Płn., region Azji i Pacyfiku)	Sponsor	Janssen
Okres obserwacji	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji (łącznie 72 tygodnie); chorych włączano w okresie od stycznia 2011 do stycznia 2013 roku		
Oszacowanie wielkości próby	w celu uzyskania $\geq 90\%$ mocy badania do wykazania różnicy w częstości występowania SVR24 między grupami na poziomie istotności $p = 0,05$, należało włączyć 250 chorych w grupie symeprewiru i 125 chorych w grupie kontrolnej; oszacowanie przeprowadzono dla SVR24, jednak było odpowiednie do uzyskania mocy statystycznie w przypadku oceny SVR12, na podstawie wyników badań klinicznych dotyczących telaprewiru, boceprewiru i symeprewiru świadczących o silnej korelacji pomiędzy obiema odpowiedziami		
Analiza statystyczna	hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) symeprewiru nad placebo w częstości uzyskiwania SVR12 (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i RBV); częstość występowania SVR12 między grupami porównywano testem Cochran-Mantel-Haenszel'a, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji; oszacowanie homogeniczności ilorazów szans w warstwach wykonano przy pomocy testu Breslow-Day'a; przyjęto poziom istotności $p = 0,05$		
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12 – trwała odpowiedź wirusologiczna: stężenie RNA HCV < 25 IU/ml, niewykrywalne na końcu leczenia i RNA HCV < 25 IU/ml 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR24 – trwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po zaplanowanym zakończeniu leczenia RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna: RNA HCV niewykrywalne w 4. tyg. leczenia chorzy spełniający kryteria RGT przełom wirusologiczny niepowodzenie leczenia – RNA HCV wykrywalne na końcu leczenia w 12., 24. lub 36. tygodniu nawrót wirerii ocena bezpieczeństwa ocena parametrów laboratoryjnych ocena jakości życia: ocena nasilenia zmęczenia wg wskaźnika FSS i produktywności chorych wg kwestionariusza WPAI 		

Interwencja i komparatory

- S12PR24/48:** symeprewir (S) + peg-IFN α -2a (P) + rybawiryna (R) przez 12 tyg., następnie peg-IFN α -2a (P) + rybawiryna (R) przez 12 tyg. lub przez 36 tyg., w zależności od oceny kryteriów RGT w 4. i 12. tygodniu
- Pbo12PR48:** placebo (Pbo) + peg-IFN α -2a (P) + rybawiryna (R) przez 12 tyg., następnie peg-IFN α -2a (P) + rybawiryna (R) przez 36 tyg.

Dawkowanie leków: symeprewir 150 mg/dzień; peg-IFN α -2a 180 μ g/tydz.; rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od mc.);

Kryteria RGT (wyłącznie w grupie z SMV): stężenie RNA HCV < 25 IU/ml i niewykrywalne w 12. tygodniu: zakończenie peg-IFN α -2a w 24. tygodniu, w przeciwnym przypadku kontynuacja do 48. tygodnia

Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia (w obu grupach): stężenie RNA HCV > 1000 IU/ml w 4. tygodniu \rightarrow przerwanie SMV/placebo; redukcja stężenia RNA HCV o < 2 log w 12. tygodniu lub potwierdzone stężenie

PROMISE (publikacja *Forns 2014*, doniesienie *Forns 2013*; NCT01281839)

≥ 25 IU/ml w 24. lub 36. tygodniu → przerwanie stosowania wszystkich leków

Dostosowanie dawkowania: nie sprecyzowano

Dodatkowe leczenie: nie sprecyzowano

		Populacja				
Kryteria włączenia		<ul style="list-style-type: none"> potwierdzone przewlekłe zakażenie HCV-1, ze stężeniem RNA HCV > 10000 IU/ml w momencie skryningu (potwierdzone biopsją w okresie 3 lat przed skryningiem, zgodnie z wytycznymi FDA z 2010 roku dotyczącymi badań nad lekami przeciwwirusowymi o bezpośrednim działaniu) włóknienie wątroby ≤ 3. stopnia w skali METAVIR potwierdzone biopsją w okresie 3 lat przed skryningiem, lub 4. stopnia potwierdzone w dowolnym okresie chorzy z włóknieniem 3-4. stopnia w skali METAVIR byli włączani, pod warunkiem wykluczenia raka wątrobowokomórkowego w badaniu USG w okresie 6 miesięcy przed skryningiem lub pomiędzy skryningiem a pierwszą wizytą kontrolną wiek ≥ 18 lat nawrót wiremii w okresie 1 roku po ≥ 24-tygodniowej terapii opartej na peg-IFN (niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia lub do 2 mies. po jego zakończeniu, z potwierdzonym nawrotem w okresie roku po zakończeniu terapii) 				
	Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> niewyrównana czynność wątroby choroba wątroby o etiologii innej niż zakażenie HCV zakażenie HIV, HBV zakażenie inne niż HCV-1 PLT < 90000/mm³, ANC < 1500/mm³, WBC < 3000/μl, Hb < 12 g/dl (kobiety) i < 13 g/dl (mężczyźni) stężenie kreatyniny > 1,5 mg/dl, aktywność ALT lub AST > 10 × GGN, całkowite stężenie bilirubiny ≥ 1,5 × GGN, stężenie α-fetoproteiny > 50 ng/ml (u chorych z marskością wątroby w skali METAVIR) ciąża lub jej planowanie 				
Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	Podtyp HCV-1, n (%)	Stopień włóknienia wątroby wg skali METAVIR, n (%)
S12PR24/48	260	52,0 (20-70)	179 (68,8%)	27,2 (14,3-47,7)	1a: 110 (42,3%) 1b: 149 (57,3%) nieznany: 1 (0,4%)	0-1.: 90 (34,8%) 2.: 83 (32,0%) 3.: 46 (17,6%) 4.: 41 (15,6%)
PboPR48	133	52,0 (21-71)	79 (59,4%)	26,8 (18,5-41,6)	1a: 54 (40,6%) 2: 79 (59,4%) nieznany: 0 (0%)	0-1.: 47 (35,6%) 2.: 51 (38,6%) 3.: 15 (11,4%) 4.: 19 (14,4%)
Wyjściowe różnice między grupami	nie odnotowano istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach pacjentów między grupami					
Liczba chorych:	Randomizacja	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa (pop. poddana leczeniu)		Wycofanie z badania	Ukończenie badania (w momencie głównej analizy)	Utrata z obserwacji
S12PR24/48	bd.	260		10 (3,8%)	127 (48,8%)	5 (1,9%)
Pbo12PR48	bd.	133		14 (10,5%)	57 (42,9%)	3 (2,3%)

PROMISE (publikacja *Forns 2014*, doniesienie *Forns 2013*; NCT01281839)

łącznie	394	393	24 (6,1%)	184 (46,8%)	8 (2,0%)
----------------	-----	-----	-----------	-------------	----------

Wyniki

Skuteczność kliniczna (S12PR24/48 vs PboPR48, N = 260 vs N = 133)

Populacja ogółem:

- **SVR24:** 199/254 (78,3%) vs 20/64 (31,3%), ABI = 47,1 p.p. (95% CI: 34,8; 59,5), $p < 0,001$
- **SVR12:** 206 (79,2%) vs 48 (36,1%), ABI = 43,8 p.p. (95% CI: 34,6; 53,0), $p < 0,001$
- **RVR:** 200/259 (77,2%) vs 4/129 (3,1%), $p < 0,001$
- **przełom wirusologiczny:** 6 (2,3%) vs 0 (0%); większość przypadków wystąpiła w pierwszych 12 tygodniach leczenia
 - chorzy z grupy SMV: z genotypem 1a/innym: 2,7%; z genotypem 1b: 2,0%
- **nawrót wirerii:** 46/249 (18,5%) vs 45/93 (48,4%), $p < 0,001$
 - chorzy z grupy SMV: z genotypem 1a/innym: 29/105 (27,6%); z genotypem 1b: 17/144 (11,8%)
- w trakcie całego okresu leczenia w grupie SMV vs grupa kontrolna odnotowano istotnie mniejsze zmęczenie, a także upośledzenie produktywności i codziennej aktywności chorych, $p < 0,001$; nie odnotowanego takiego trendu w przypadku liczby dni absencji w pracy, $p = 0,701$

Analiza SVR12 w podgrupach chorych:

- włóknienie wątroby 3-4. stopnia w skali METAVIR: 61/83 (73,5%) vs 8/34 (23,5%), ARR = 51,4 p.p. (95% CI: 41,5; 61,3)
- genotyp 1a/inny HCV-1: 78/111 (70,3%) vs 15/54 (27,8%), ABI = 49,2 p.p. (95% CI: 34,8; 63,7)
 - z polimorfizmem NS3 Q80K: 14/30 (46,7%) vs 6/20 (30,0%), ABI = 18,9 p.p. (95% CI: -7,5; 44,7)
 - bez polimorfizmu NS3 Q80K: 62/79 (78,5%) vs 9/34 (26,5%), ABI = 60,1 p.p. (95% CI: 43,9; 76,3)
- genotyp 1b HCV-1: 128/149 (85,9%) vs 34/79 (43,0%), ABI = 44,9 p.p. (95% CI: 31,6; 58,2)

Bezpieczeństwo (S12PR24/48 vs PboPR48, N = 260 vs N = 133)

- większość AEs miała 1. lub 2. stopień nasilenia
- nie odnotowano istotnych różnic między grupami w zaburzeniach wartości parametrów laboratoryjnych
- zmniejszenie stężenia Hb: 16,5% vs 13,0%
- zaburzenia parametrów laboratoryjnych 3. lub 4. stopnia u $\geq 10\%$ chorych: zmniejszenie ANC: 14,6% vs 17,6%

Pierwsze 12 tygodni leczenia (okres stosowania symeprewiru lub placebo):

- AEs 3. lub 4. stopnia: 20,0% vs 21,1%
- SAEs: 1,2% vs 2,3%
- przerwanie leczenia z powodu AEs:
 - SMV lub placebo: 0 (0%) vs 0 (0%)
 - peg-IFN α -2a lub RBV: 0,8% vs 1,5%
 - wszystkie leki: 0,4% vs 0%
- najczęstsze AEs (u $\geq 25\%$ chorych): zmęczenie: 31,9% vs 42,1%; ból głowy: 31,9% vs 36,1%; objawy grypopodobne: 29,6% vs 20,3%
- istotne klinicznie AEs: wysypka: 18,5% vs 14,3%; świąd: 23,5% vs 16,5%; neutropenia: 14,6% vs 16,5%; nadwrażliwość na światło: 3,5% vs 0%; niedokrwistość: 10,8% vs 6,0%
- zwiększenie stężenia bilirubiny: 5,8% vs 2,3%
- hiperbilirubinemia: 6,2% vs 3,1%

Cały okres leczenia (48 tygodni):

- AEs 3. lub 4. stopnia: 27,7% vs 30,1%
- SAEs: 5,4% vs 7,5%
- zgony: 1 (0,4%) vs 1 (0,8%); oba przypadki wystąpiły po 12. tygodniu leczenia
- przerwanie leczenia z powodu AEs:
 - SMV lub placebo: 0 (0%) vs 0 (0%)
 - peg-IFN α -2a lub RBV: 1,9% vs 5,3%

PROMISE (publikacja *Forns 2014*, doniesienie *Forns 2013*; NCT01281839)

- wszystkie leki: 0,4% vs 0%
- najczęstsze AEs ($\geq 25\%$ chorych): zmęczenie: 32,3% vs 43,6%; ból głowy: 33,1% vs 36,1%; objawy grypopodobne: 30,0% vs 20,3%
- istotne klinicznie AEs: wysypka: 23,1% vs 22,6%; świąd: 27,7% vs 27,8%; neutropenia: 17,7% vs 21,8%; nadwrażliwość na światło: 3,5% vs 0%; niedokrwistość: 16,9% vs 20,3%

Uwagi

- badanie *PROMISE (Protease inhibitor TMC435 in patients who have previously relapsed on IFN/RBV)*
- w doniesieniu konferencyjnym *Forns 2013* przedstawiono dodatkowe dane dotyczące oceny skuteczności klinicznej w podgrupach chorych
- randomizacja: centralna, w stosunku 2:1, odpowiednio do grup SMV:placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i RBV); czynniki stratyfikacji: podtyp HCV-1 (1a vs 1b vs inny); genotyp IL28B (CC vs CT vs TT)
- podwójne zaślepienie (badacze, pacjenci, sponsor): utrzymywane odnośnie symeprewiru; pozostałe leki podawane bez zaślepienia
- badacze nie mieli informacji o zmianach stężenia RNA HCV do zakończenia leczenia, a także nie znali przynależności chorego do grupy do zakończenia obserwacji (72 tydzień badania); ocena kryteriów RGT i wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia była dokonywana zewnętrznie, przez badacza widzącego jaką interwencja jest stosowana
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji i otrzymujący ≥ 1 dawkę leków
- ocena SVR24 – chorzy, u których wykonano ocenę stężenia RNA HCV w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia
- główną analizę wykonano, gdy wszyscy chorzy poddani randomizacji i leczeniu ukończyli 60 tygodni obserwacji lub zakończyli badanie wcześniej

3.7.4. Symeprewir + PR (zakażenie HCV-4, populacja wcześniej nieleczona i po niepowodzeniu leczenia)

Tabela 413. Charakterystyka (critical appraisal) badania RESTORE.

RESTORE (publikacja *Moreno 2015* oraz materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny; Protocol No.: TMC435HPC3011; NCT01567735)

		Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne III fazy bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodni obserwacji po zakończeniu terapii
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTM	IVA
Liczba ośrodków	8 ośrodków (Belgia i Francja)	Sponsor	Janssen Research & Development
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych; nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby, podano jedynie, że do badania zaplanowano włączyć 100 chorych z udokumentowanym zakażeniem HCV-4		
Interwencja oraz komparatory	S12PR12/48: symeprewir (S) + peg-IFN α -2a (P2a) + rybawiryna (R), podawane przez 12 tygodni, a następnie przez 24 lub 48 tygodni peg-IFN α -2a (P2a) + rybawiryna (R) (w zależności od odpowiedzi w 12. tygodniu, RGT) u pacjentów nieleczonych i z nawrotem oraz 48 tygodni peg-IFN α -2a (P2a) + rybawiryna (R) u chorych z brakiem odpowiedzi lub odpowiedzią częściową		

RESTORE (publikacja Moreno 2015 oraz materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny; Protocol No.: TMC435HPC3011; NCT01567735)

SMV: TMC435, produkt Olysio; 150 mg 1 × dziennie

peg-IFN α-2a: produkt Pegasys; podskórna iniekcja 180 µg 1 × w tygodniu

RBV: produkt Copegus; doustnie 2 × dziennie, rano i wieczorem, w dawce 1000 lub 1200 mg/dziennie (w zależności od mc., < 75 kg lub ≥ 75 kg), tabletki po 200 mg każda

Przez pierwsze 12 tyg. stosowano terapię trójlekową (SMV + P2a + RBV), kolejne 12 lub 36 tyg. stosowano terapię dwulekową (P2a + RBV).

Kryteria RGT:

- pacjenci wcześniej nieleczeni i z nawrotem wirerii ze stężeniem RNA HCV (wykrywalnym lub niewykrywalnym) w 4. tygodniu i niewykrywalnym stężeniem RNA HCV < 25 IU/ml w 12. tygodniu kończyli leczenie w 24. tygodniu; chorzy niespełniający tego warunku kontynuowali leczenie do 48. tygodnia
- chorzy z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi nie podlegali kryteriom RGT i byli leczeni do 48. tygodnia

Kryteria przerwania leczenia (stopping rules):

- HCV RNA > 1000 IU/ml w 4. tyg. → przerwanie stosowania symeprewiru, kontynuacja peg-IFN α-2a + RBV
- HCV RNA > 1000 IU/ml w 12. tyg. lub potwierdzone wykrywalne stężenie HCV RNA ≥ 25 IU/ml w 24. tyg. lub w 36. tyg. → zakończenie podawania wszystkich leków

Kryteria przerwania leczenia stosowano, aby chorzy z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie nie byli narażeni na niepotrzebną ekspozycję na stosowane leki.

Dodatkowe leczenie: produkty ziołowe i suplementy diety stosowane wcześniej w terapii HCV musiały być zakończone w czasie skryningu; zabronione stosowanie immunomodulatorów oraz czynników stymulujących erytropoezę; dozwolone: stosowanie czynników stymulujących neutropoezę

Kryteria włączenia

- zakażenie HCV genotyp 4
- brak wcześniejszego leczenia zakażenia HCV lub niepowodzenie wcześniejszej terapii (nawrót wirerii lub brak odpowiedzi lub odpowiedź częściowa)
- wiek 18-70 lat (włącznie)
- przewlekłe zakażenie HCV potwierdzone histologicznie za pomocą biopsji wątroby w ciągu 3 lat przed skryningiem; w przypadku przeciwwskazań zaawansowanie choroby potwierdzano metodami nieinwazyjnymi
- brak podejrzeń występowania HCC u pacjentów ze zwłóknieniem przęstowym (F3 wg METAVIR) lub marskością wątroby (F4 wg METAVIR), na podstawie oceny USG, wykonanym w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania
- stężenie RNA HCV > 10000 IU/ml w momencie skryningu
- BMI ≤ 32 kg/m²
- w przypadku kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn z partnerkami w wieku rozrodczym:
 - zgoda na stosowanie 2 skutecznych metod antykoncepcyjnych od ≥ 2 tyg. przed wizytą początkową do ≥ 6 mies. po ostatniej dawce P2a i RBV (lub dłużej, według lokalnych wytycznych)
 - u mężczyzn poddanie zabiegowi wazektomii (w przypadku kobiet partner poddany zabiegowi wazektomii)
 - u kobiet brak potencjału rozrodczego (sterylizacja chirurgiczna lub ≥ 2-letni okres postmenopauzalny)
- zdolność do spełnienia kryteriów protokołu

Kryteria wykluczenia

- niewyrównana czynność wątroby (wodobrzusze, krwawienie żyłaków oraz encefalopatia wątrobowa aktualnie lub w wywiadzie)
- etiologia choroby wątroby niezwiązana z HCV
- zakażenie lub współzakażenie genotypem HCV innym niż 4

RESTORE (publikacja Moreno 2015 oraz materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny; Protocol No.: TMC435HPC3011; NCT01567735)

- stan chorobowy będący przeciwwskazaniem do stosowania P2a lub R
- choroba współistniejąca mogąca mieć negatywny wpływ na terapię P2a lub R
- przerwanie wcześniejszej terapii P2a lub R na skutek AEs, które według oceny badacza mogą wystąpić ponownie podczas reekspozycji na te leki
- wcześniejsze stosowanie DAA (np. polimerazy NS5B, proteazy NS3/4A lub inhibitory NS5A) lub inhibitory cyklofilin
- nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed skryningiem (z wyjątkiem płaskonabłonkowego lub wywodzącego się z komórek podstawnych raka skóry oraz raka *in situ* szyjki macicy lub odbytu lub innego nowotworu złośliwego, którego ryzyko nawrotu badacze uznali za minimalne)
- ciężka retinopatia lub klinicznie istotne zaburzenia okulistyczne
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
- istotne, aktywne schorzenia lub wyniki badań podczas skryningu, które w ocenie badacza mogą wpływać na bezpieczeństwo chorego oraz zaburzać udział i ukończenie przez chorego badania
- leki ziołowe lub produkty odżywcze stosowane w leczeniu chorób wątroby lub wynikających z nich powikłań mogły być podawane wyłącznie do momentu skryningu
- wcześniejsze stosowanie terapii anty-HCV (włączając szczepionki) innych niż leki podawane w badaniu
- aktualne lub obecne w przeszłości uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, które może zagrażać bezpieczeństwu osoby lub zaburzać przestrzeganie protokołu
- ciąża lub planowanie ciąży podczas w trakcie badania lub w czasie do 6 miesięcy od ostatniej dawki RBV
- przyjmowanie leków będących w trakcie badań lub użycie innych eksperymentalnych produktów medycznych w ciągu 30 dni przed skryningiem
- alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja SMV, peg-IFN α -2a, RBV lub jakiegokolwiek składnika tych leków

Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	IL28B genotyp (%)	
łącznie	107	84 (78,5%)	49,6 (8,35)	79,24 (12,435)	CC	8/106 (7,5%)
					CT	61/106 (57,5%)
					TT	37/106 (34,9%)
<i>Wcześniej nieleczeni</i>	35	26 (74,3%)	47,6 (9,74)	78,81 (11,476)	CC	7/34 (20,6%)
					CT	17/34 (50,0%)
					TT	10/34 (29,4%)
<i>Nawrót choroby</i>	22	19 (86,4%)	52,0 (7,11)	82,60 (11,742)	CC	1/22 (4,5%)
					CT	17/22 (77,3%)
					TT	4/22 (18,2%)
<i>Odpowiedź częściowa</i>	10	10 (100%)	49,1 (5,93)	77,93 (12,288)	CC	0/10 (0%)
					CT	5/10 (50,0%)
					TT	5/10 (50,0%)
<i>Brak odpowiedzi</i>	40	29 (72,5%)	50,3 (8,00)	78,10 (13,713)	CC	0/40 (0%)
					CT	22/40 (55,0%)
					TT	18/40 (45,0%)
Przeptyw chorych	skryning: N = 136, włączenie do badania N = 107, ukończenie badania N = 103 (96,3%); przedwczesne zakończenie badania: n = 4, przyczyny: utrata z obserwacji: 3 (3%), wycofanie zgody: 1 (1%)*					

RESTORE (publikacja Moreno 2015 oraz materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny; Protocol No.: TMC435HPC3011; NCT01567735)

Skuteczność kliniczna	<p>ocena dla N = 107 chorych</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12: <ul style="list-style-type: none"> – <u>ogółem</u>: 65,4% (70/107); chorzy nieleczeni: 82,9% (29/35); chorzy z nawrotem wirerii: 86,4% (19/22); chorzy z częściową odpowiedzią: 60,0% (6/10); chorzy z brakiem odpowiedzi: 40,0% (16/40) – <u>populacja per-protocol</u>: 64,4% (58/90) – chorzy z genotypem 4a: 68,9% (31/45); z genotypem 4d: (52,0% (13/25), z innym rodzajem genotypu 4: 69,4% (25/36) – genotyp IL28B: CC (100%, 8/8), CT (65,6%, 40/61) i TT (59,5%, 22/37) • SVR4, wśród chorych uzyskujących SVR12: 95,9% (70/73) • SVR12, wśród chorych uzyskujących SVR 4: 100% (70/70) • RVR: <ul style="list-style-type: none"> – <u>ogółem</u>: 66,3% (69/104); chorzy nieleczeni: 80,0% (28/35); chorzy z nawrotem choroby: 90,0% (18/20); chorzy z częściową odpowiedzią: 40,0% (4/10); chorzy z brakiem odpowiedzi: 48,7% (19/39) • niepowodzenie leczenia: 34,6% (37/107) • nawrót wirerii: 14,6% (12/82), u 11 z nich w czasie pierwszych 12 tyg. po zakończeniu leczenia • u żadnego chorego nie stwierdzono polimorfizmu Q80K
Bezpieczeństwo	<p>ocena dla N = 107 chorych (cały okres leczenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 AE: 100,0% • najczęstsze AEs: choroby grypopodobne (45,8%), astenia (42,1%) oraz zmęczenie (34,6%) • większość działań niepożądanych w 1. lub 2. stopniu ciężkości (90,7%) • poważne (serious) AEs: 8 (7,5%) • AEs prowadzące do zakończenia podawania ≥ 1 leku: 3 (2,8%) • AEs o istotnym znaczeniu klinicznym: 68 (63,6%) <ul style="list-style-type: none"> – wysypka: 25 (23,4%) – świąd: 33 (30,8%) – reakcje nadwrażliwości na światło: 2 (1,9%) – neutropenia: 7 (6,5%) – niedokrwistość: 19 (17,8%) – duszności: 23 (21,5%)
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • data rozpoczęcia badania: 16 luty 2012 r.; data zakończenia: 20 marca 2014 r. • wszystkie analizy wykonano w populacji ITT – chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę SMV • dla głównego punktu końcowego (SVR12) przeprowadzono dodatkowo analizę w populacji <i>per-protocol</i> (populacja ITT bez pacjentów z poważnymi naruszeniami protokołu próby) • dane na temat badania uzyskano z dokumentów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny

3.7.5. Symeprewir + PR (zakażenie HCV1 + HIV-1, populacja wcześniej nieleczona i po niepowodzeniu leczenia)

Tabela 414. Charakterystyka (critical appraisal) badania Dieterich 2014.

Dieterich 2014			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy	Okres obserwacji	24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji;

Dieterich 2014

<p>Skala NICE</p> <p>Liczba ośrodków</p>	<p>kontrolnej i zaślepienia</p> <p>7/8</p> <p>39 (7 krajów w Europie i Ameryce Płn.)</p>	<p>Klasyfikacja AOTM</p> <p>Sponsor</p>	<p>Włączenie chorych: 20 września 2011 – 28 sierpnia 2013 roku</p> <p>IVA</p> <p>Janssen</p>
<p>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</p> <p>Interwencja</p>	<p>Nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji; Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>symeprewir + peg-IFN α-2a i rybawiryna</u> przez 12 tygodni, następnie: <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy wcześniej nieleczeni lub z nawrotem wiremii, bez marskości wątroby: <u>peg-IFN α-2a i rybawiryna</u> przez 24 lub 48 tygodni: S12PR24/48 (RGT) ○ chorzy z wcześniej nieleczeni lub z nawrotem wiremii, z marskością wątroby, albo z brakiem lub częściową odpowiedzią: <u>peg-IFN α-2a i rybawiryna</u> przez 48 tygodni: S12PR48 <p>Dawkowanie leków: symeprewir 150 mg/dzień, peg-IFN α-2a 180 μg/tydz., rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień w zależności od m. c.;</p> <p>Kryteria RGT: stężenie RNA HCV < 25 IU/ml (wykrywalne lub niewykrywalne) w 4. tygodniu i < 25 IU/ml (niewykrywane) w 12. tygodniu → zakończenie leczenia peg-IFN i rybawiryną w 24. tygodniu; w przeciwnym razie → kontynuacja obu leków do 48. tygodnia</p> <p>Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia (ang. <i>stopping rule</i>): przerwanie stosowania wszystkich leków w momencie wystąpienia stężenia RNA HCV > 1000 IU/ml w 4. lub 12. tygodniu, albo potwierdzone stężenie ≥ 25 IU/ml (wykrywalne) w 24. lub 36. tygodniu</p> <p>Dostosowanie dawkowania: czasowe wstrzymanie podawania rybawiryny w celu kontroli niedokrwistość (i równocześnie całkowite zakończenie stosowania symeprewiru: n = 1 [0,9%])</p> <p>Dodatkowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dozwolone: lamiwudyna, emtrycytabina, tenofowir (fumaran dizoproksylu tenofowiru), abakawir, ryłpiwiryna, enfuwirtyd, raltegravir, marawirok • zabronione: zidowudyna, dydanozyna i stawudyna w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną, genetyczne nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy niezatwierdzone w krajach uczestniczących w badaniu, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy inne niż ryłpiwiryna, inhibitory proteazy wirusowej HIV, eksperymentalne leki antyretrowirusowe 		
<p>Kryteria włączenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy (wiek 18-70 lat) z przewlekłym zakażeniem HCV-1, z potwierdzoną koinfekcją HIV-1 (od co najmniej 6 miesięcy) • wyrównana czynność wątroby • stężenie RNA HCV > 10000 IU/ml • brak wcześniejszej terapii zakażenia HCV lub: <ul style="list-style-type: none"> ○ nawrót wiremii potwierdzony w okresie 1 roku po zakończeniu co najmniej 24-tygodniowej terapii peg-IFN i rybawiryną ○ niewystarczająca odpowiedź (ang. <i>non-response</i>) – brak niewykrywalnego stężenia RNA HCV w trakcie ≥ 1 schematu leczenia peg-IFN i rybawiryną, który nie byłby przerwany z powodu działań niepożądanych, w tym: brak odpowiedzi (ang. <i>null response</i>) po ≥ 1 terapii peg-IFN i rybawiryną trwającej co najmniej 12 tygodni (redukcja stężenia RNA HCV o 2 log w 12. tygodniu vs w.p. i wykrywalne stężenie na końcu leczenia) i częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>) po ≥ 1 terapii peg-IFN i rybawiryną trwającej co najmniej 20 tygodni 		

Dieterich 2014

Kryteria wykluczenia

- chorzy otrzymujący terapię antyretrowirusową: stabilny schemat leczenia z udziałem ≥ 3 leków przeciwretrowirusowych, stosowany przez co najmniej 4 tygodnie i niewykrywalne stężenie RNA HIV-1 (< 50 kopii/ml) przez co najmniej 24 kolejne tygodnie oraz liczba komórek CD34+ $> 300/\mu\text{l}$
- chorzy otrzymujący terapię antyretrowirusowej (obecnie lub w przeszłości): stężenie RHA HIV-1 < 100000 kopii/ml, liczba komórek CD34+ $> 500/\mu\text{ml}$ i brak konieczności rozpoczęcia takiej terapii w okresie najbliższych 12 miesięcy
- niewyrównana czynność wątroby
- choroba wątroby o etiologii innej niż zakażenie HCV
- jakakolwiek istotna klinicznie aktywna choroba mogąca zagrażająca bezpieczeństwu pacjenta lub utrudniająca udział w badaniu
- koinfekcja HBV, HCV o genotypie innym niż 1 lub HIV o genotypie 2
- pierwotne ostre (ang. *acute*) zakażenie HIV-1
- jakakolwiek aktywna choroba definiująca AIDS (kategoria C) lub istotne klinicznie zakażenie oportunistyczne w wywiadzie
- $\text{PLT} < 90000/\text{mm}^3$, $\text{ANC} < 1500/\text{mm}^3$ (lub odpowiednio $< 75000/\text{mm}^3$ i $1000/\text{mm}^3$ u chorych rasy czarnej), stężenie: hemoglobiny < 11 g/dl (kobiety) lub < 12 g/dl (mężczyźni), kreatyniny $> 1,5$ mg/dl, bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times \text{GGN}$, ALP > 50 ng/ml, stężenie TSH $< \text{DGN}$ lub $> 1,5 \times \text{GGN}$, albo w zakresie od 1 do $1,5 \times \text{GGN}$ w przypadku stężenia T_3 i T_4 poza zakresem normy
- aktywność ALT lub AST $> 10 \times \text{GGN}$
- miano przeciwciał przeciwjądrowych $> 1:160$
- oczekiwana długość życia < 12 miesięcy
- ciąża lub jej planowanie

Charakterystyka populacji

	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Genotyp HCV-1, n (%)	Mediana log stężenia RNA HCV (zakres) [IU/ml]	Terapia antyretrowirusowa, n (%)
Populacja ogółem	106	48,0 (27-67)	90 (8,9%)	1a: 87 (82,1%) 1b: 18 (17,0%) 1d: 1 (0,9%)	6,51 (4,9-7,5)	82/93 (87,7%)
<i>Brak wcześniejszej terapii</i>	53	48,0 (27-67)	48 (90,6%)	1a: 42 (79,2%) 1b: 10 (18,9%) 1d: 1 (1,9%)	6,57 (4,9-7,4)	35/43 (81,1%)
<i>Nawrót wirerii</i>	15	49,0 (34-67)	10 (66,7%)	1a: 12 (80,0%) 1b: 3 (20,0%) 1d: 0 (0%)	6,45 (5,4-7,2)	15/15 (100,0%)
<i>Odpowiedź częściowa</i>	10	48,0 (43-57)	9 (90,0%)	1a: 9 (90,0%) 1b: 1 (10,0%) 1d: 0 (0%)	6,22 (5,7-7,1)	8/9 (90,0%)
<i>Brak odpowiedzi</i>	28	47,0 (31-58)	23 (82,1%)	1a: 24 (85,7%) 1b: 4 (14,3%) 1d: 0 (0%)	6,49 (5,3-7,5)	24/26 (92,9%)

Przebieg chorych

Włączono 107 chorych, spośród których 106 (99%) rozpoczęło leczenie (ITT); terapię ukończyło 82 (77%) pacjentów; z badania wykluczono łącznie 9 (8%) chorych, w tym 4 (4%) utracono z obserwacji

Skuteczność kliniczna

Populacja ogółem (N = 106):

- SVR12: 78 (73,6%)
- SVR24: 77 (72,6%)

Dieterich 2014

	<ul style="list-style-type: none"> • RVR: 69 (65,7%) • nawrót wirerii (n = 87): 9 (10,3%) <p>Chorzy wcześniej nieleczeni (N = 53):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12: 42 (79,2%) • SVR24: 42 (79,2%) • RVR: 37 (71,2%) • nawrót wirerii (n = 48): 5 (10,4%) <p>Chorzy z nawrotem wirerii (N = 15):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12: 13 (86,7%) • SVR24: 13 (86,7%) • RVR: 37 (71,2%) • nawrót wirerii (n = 15): 2 (13,3%) <p>Chorzy z brakiem odpowiedzi (N = 28):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12: 16 (57,1%) • SVR24: 15 (53,6%) • RVR: 10 (35,7%) • nawrót wirerii (n = 17): 2 (11,8%) <p>Chorzy z częściową odpowiedzią (N = 10):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12: 7 (70,0%) • SVR24: 7 (70,0%) • RVR: 8 (80,0%) • nawrót wirerii (n = 7): 0 (0%)
<p>Bezpieczeństwo</p>	<p>Populacja ogółem (N = 106):</p> <p><u>Okres leczenia: 12 tygodni</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia symeprewirem była dobrze tolerowana • AEs ogółem: 102 (96,2%) • AEs 3-4. stopnia: 35 (33,0%) • SAEs: 6 (5,7%); większość niezwiązana z symeprewirem, z wyjątkiem 1 przypadku pogorszenia stanu zdrowia i niedożywienia uznanego z bardzo prawdopodobnie związany ze stosowaniem terapii trzylekowej • przerwanie leczenia z powodu AEs: 4 (3,8%) • najczęstsze AEs (≥ 25%): zmęczenie, ból głowy, nudności • AEs istotne z klinicznego punktu widzenia: neutropenia (28,2%), niedokrwistość (20,8%), świąd (19,8%), wysypka (16,0%), oparzenie słoneczne (2,8%), nadwrażliwość na światło (1,9%), zwiększone stężenie bilirubiny (4,7%) • zgony: 1 (0,9%) (samobójstwo po zakończeniu leczenia, uznane za niezwiązane z terapią)
<p>Uwagi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności i bezpieczeństwa – chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę symeprewiru (ITT)

3.7.6. Telaprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja wcześniej nieleczona)

Tabela 415. Charakterystyka (critical appraisal) badania ADVANCE.

ADVANCE (Jacobson 2011, doniesienie konferencyjne Jacobson 2011a; NCT00627926)

Metodyka

ADVANCE (Jacobson 2011, doniesienie konferencyjne Jacobson 2011a; NCT00627926)

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 pegylowanym interferonem w częstości występowania SVR24; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR24 – niewykrywalne stężenie RNA HCV 24 tygodnie po zakończeniu terapii <p>Dodatkowe:</p> <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. <i>virological failure</i>) 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);

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.

ADVANCE (Jacobson 2011, doniesienie konferencyjne Jacobson 2011a; NCT00627926)

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 marskość 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	

ADVANCE (Jacobson 2011, doniesienie konferencyjne Jacobson 2011a; NCT00627926)

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%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (T12PR24/48 vs Pbo12PR48) (N = 363 vs N = 361)

- **SVR24:** 75% 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 przęstowe (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.)
- ponieważ badania z telaprewirem uwzględniono w raporcie celem wykonania porównania pośredniego symeprewiru z telaprewirem i boceprewirem, w ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono wyłącznie punkty końcowego analizowane w tym porównaniu – SVR24

Tabela 416. Charakterystyka (critical appraisal) badania C208.

C208 (Marcelin 2011; NCT00528528)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie II fazy z randomizacją, bez zaślepienia, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)
Liczba ośrodków	30
Okres obserwacji	24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji
Oszacowanie wielkości próby	do każdej z grup należało włączyć po 40 chorych w celu uzyskania odpowiedniego oszacowania 95% przedziałów ufności dla założonej częstości występowania SVR
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) jednego ze schematów leczenia telaprewirem, podawanym co 8 lub 12 godz., w skojarzeniu z terapią standardową rybawiryną i peg-IFN α -2a lub peg-IFN α -2b, we wpływie na częstość występowania SVR przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych uzyskujących SVR <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (brak wykrytego RNA HCV lub RNA HCV < 25 IU/ml) nawrót lub przełom choroby ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	

- **T8h12P2aR24/48:** telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α -2a/rybawiryna
- **T8h12P2bR24/48:** telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α -2b/rybawiryna
- **T12h12P2aR24/48:** telaprewir 1125 mg co 12 godzin + peg-IFN α -2a/rybawiryna
- **T12h12P2bR24/48:** telaprewir 1125 mg co 12 godzin + peg-IFN α -2b/rybawiryna

Dawkowanie leków: peg-IFN α -2a 180 μ g/tydz. i rybawiryna 1000-1200 mg/dzień; peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg/tydz. i rybawiryna 800-1200 mg/dzień

Chorzy kończący 12 tygodniowy okres trójlekowej terapii kontynuowali leczenie peg-IFN α i rybawiryną przez kolejne 12 lub 36 tygodni, w zależności od odpowiedzi na leczenie (łączna długość leczenia 24 lub 48 tygodni)

Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia: stężenie RNA HCV > 1000 IU/ml w 4., 6. lub 8. tyg. \rightarrow przerwanie stosowania telaprewiru; zmniejszenie stężenia RNA HCV o < 2 log w 12. tyg. lub potwierdzone wykrywalne RNA HCV w 24. lub 36. tyg. \rightarrow przerwanie wszystkich leków

Dodatkowe leczenie: nie sprecyzowano

C208 (Marcelin 2011; NCT00528528)

Populacja

Kryteria włączenia

- chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV (genotyp 1) wcześniej nieleczeni
- wiek 18-65 lat
- stężenie RNA HCV w surowicy > 10000 IU/ml
- liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$ oraz liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$
- udokumentowany stan włóknienia wątroby (brak lub minimalne włóknienie, wrotne włóknienie [z ang. *portal fibrosis*], włóknienie przęsłowe [z ang. *bridging fibrosis*] lub marskość wątroby) w ciągu 18 miesięcy przed badaniem, za pomocą biopsji wątroby lub elastografii krótkotrwałej

Kryteria wykluczenia

- medyczne przeciwwskazania do terapii peg-IFN lub rybawiryną
- przyjmowanie narkotyków
- potwierdzona marskość wątroby
- podejrzenie innego istotnego schorzenia wątroby (włącznie z WZW B i rakiem wątrobowokomórkowy)
- zakażenie HIV
- historia lub podejrzenie nadużywania alkoholu, w ocenie badaczy stanowiące zagrożenie bezpieczeństwa lub mogące utrudnić stosowanie się do procedur badania

Charakterystyka populacji

	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana masy ciała (zakres) [kg]	Chorzy ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml (%)	Mediana \log_{10} stężenia RNA HCV (zakres) [IU/ml]
T _{8h} 12P _{2a} R24/48	40	20 (50,0%)	46,5 (23-63)	68,5 (46-110)	30 (75,0%)	6,4 (5-7)
T _{8h} 12P _{2b} R24/48	42	20 (47,6%)	45,5 (20-65)	69,5 (50-110)	34 (81,0%)	6,7 (5-7)
T _{12h} 12P _{2a} R24/48	40	21 (52,5%)	40,0 (22-61)	68,0 (47-109)	33 (82,5%)	6,5 (5-7)
T _{12h} 12P _{2b} R24/48	39	19 (48,7%)	49,0 (19-63)	71,0 (47-125)	34 (87,2%)	6,7 (4-8)

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
T _{8h} 12P _{2a} R24/48	bd.	40	40	40	34

C208 (Marcelin 2011; NCT00528528)

T _{8h} 12P _{2b} R24/48	bd.	42	42	42	34
T _{12h} 12P _{2a} R24/48	bd.	40	40	40	32
T _{12h} 12P _{2b} R24/48	bd.	39	39	39	28
176 (skryning)		166 (100%)	161 (97%)	161 (97%)	128 (77%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (T_{8h}12P_{2a}R24/48 vs T_{8h}12P_{2b}R24/48 vs T_{12h}12P_{2a}R24/48 vs T_{12h}12P_{2b}R24/48) (N = 40 vs N = 42 vs N = 40 vs N = 39)

- SVR: 85,0% vs 81,0% vs 82,5% vs 82,1%, p ≥ 0,787
- nawrót wirerii: 7,5% vs 4,8% vs 7,5% vs 2,6%
- przełom wirusologiczny: 2,5% vs 14,3% vs 7,5% vs 10,3%

Bezpieczeństwo (T_{8h}12P_{2a}R24/48 vs T_{8h}12P_{2b}R24/48 vs T_{12h}12P_{2a}R24/48 vs T_{12h}12P_{2b}R24/48) (N = 40 vs N = 42 vs N = 40 vs N = 39)

- profil bezpieczeństwa był podobny pomiędzy analizowanymi grupami
- nie odnotowano działań niepożądanych zagrażających życiu lub zgonów w trakcie badania
- jakiegokolwiek AEs: 100% vs 97,6% vs 100% vs 100%

łącznie wszystkie grupy (N = 161)

- najczęstsze AEs: wysypka, świąd, nudności, niedokrwistość, objawy grypopodobne, astenia, ból głowy
- SAEs 12,4%, najczęstsze: niedokrwistość (3,1%), wysypka (2,5%)
- ciężka (stopień 3.) wysypka: 3,7%
- przerwanie leczenia z powodu AEs: 8,1%, z powodu SAEs: 5,0%
- zmiany parametrów laboratoryjnych były podobne do zgłaszanych w przypadku terapii peg-IFN/rybawiryną

Uwagi

- randomizacja: przy pomocy generowanych blokowo list; czynniki stratyfikacji: podtyp HCV (1a lub 1b), wyjściowe stężenie RNA HCV (< 8×10⁵ lub ≥ 8×10⁵ IU/ml)
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – populacja ITT (pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków)
- czterech chorych (2,5%) z marskością wątroby zostało błędnie poddanych randomizacji, lecz zezwolono im na kontynuację leczenia

Tabela 417. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kumada 2012.

Kumada 2012

Metodyka

Rodzaj badania

prospektywne badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia z aktywną kontrolą, w układzie równoległym

Kumada 2012

Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	41 (Japonia)	Sponsor	brak danych
Okres obserwacji	24 lub 48 tygodni leczenia, odpowiednio w grupie T12Pr24 i kontrolnej + co najmniej 24 tygodnie obserwacji		
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono		
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	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR24 – niewykrywalne stężenie RNA HCV 24 tygodnie po ostatniej planowanej dawce leku <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych RVR odsetek chorych z nawrotem lub przełomem odsetek chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie ocena obecność RNA HCV w różnych punktach czasowych badania ocena bezpieczeństwa 		

Interwencja i komparatory

- **T12PR24:** telaprewir + peg-IFN α -2b i rybawiryna przez 12 tygodni, następnie peg-IFN α -2b i rybawiryna peg-IFN α -2b przez 12 tygodni
- **PR48:** 48 tygodni peg-IFN α -2b, rybawiryna

Dawkowanie leków: telaprewir doustnie 750 mg co 8 godzin, po posiłku (MP-424; Mitsubishi Tanabe Pharma, Osaka, Japan), peg-IFN α -2b podskórnie 1,5 μ g/kg mc./tydz. (PegIntron®, MSD, Tokyo, Japan), rybawiryna 600-1000/dzień (w zależności od m. c.; dwie dawki po 200-600 mg po śniadaniu i obiedzie)

Dostosowanie dawkowania:

- redukcja dawki rybawiryny o 200 lub 400 mg: stężenie Hb < 12 g/dl u chorych otrzymujących wyjściowo dawkę 600, 800 mg lub 1000 mg/dzień; redukcja o kolejne 200 mg u wszystkich chorych w przypadku stężenia Hb < 10 g/dl
- redukcja dawki rybawiryny o 200 mg lub o 400 mg (u chorych otrzymujących odpowiednio dawkę 600-80 lub 1000 mg): redukcja stężenia Hb < 12 g/dl u chorych z wyjściowym stężeniem Hb < 13 g/dl lub w przypadku tygodniowej redukcji o 1 g/dl i stężeniu tego parametru < 13 g/dl
- redukcja dawki rybawiryny w grupie kontrolnej: zgodnie ze standardem najlepszej dostępnej opieki
- redukcja dawki peg-IFN α -2b o połowę: liczba leukocytów $< 1500/\text{mm}^3$, neutrofilów $< 750/\text{mm}^3$ lub płytek krwi $< 8 \times 10^4/\text{mm}^3$; całkowite wycofanie leku w momencie redukcji w/w parametrów odpowiednio do $< 1000/\text{mm}^3$, $< 500/\text{mm}^3$ lub $< 5 \times 10^4/\text{mm}^3$
- zakończenie stosowania wszystkich leków: stężenie Hb $< 8,5$ g/dl: w momencie uzyskania stężenia Hb $\geq 8,5$

Kumada 2012

g/dl (w ciągu 2 tygodni od wycofania leków) dozwolone ponowne rozpoczęcie leczenia peg-IFN α -2b i rybawiryną

- redukcja dawki telaprewiru: zabroniona
- w przypadku stwierdzenia zaburzeń skórnych 2. do 4. stopnia nasilenia możliwe było całkowite wycofanie telaprewiru a terapia pozostałymi lekami kontynuowana, ale z redukcją dawek (lub również przerwana w zależności od decyzji badacza)

Dodatkowe leczenie: leki przeciwhistaminowe lub maści steroidowe w celu kontroli zaburzeń skórnych

Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1, wcześniej nieleczeni • narodowość japońska • wiek 20-65 lat w momencie włączenia do badania • stężenie RNA HCV $\geq 5,0 \log_{10}$ IU/ml • masa ciała > 40 kg i ≤ 120 kg • brak ciąży i gotowość stosowania środków antykoncepcyjnych do 24 tygodni po zakończeniu leczenia • zgoda na hospitalizację przez 15 dni przed rozpoczęciem leczenia 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • niewyrównana marskość wątroby • zakażenie HBV • rak wątrobowokomórkowy lub inny nowotwór (obecny lub w wywiadzie) • autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, hemochromatoza lub przewlekła choroba wątroby inna niż HCV • depresja, schizofrenia, próby samobójcze (lub ich obecność w wywiadzie) • przewlekła niewydolność nerek lub klirens kreatyniny < 50 ml/min. na początku badania • stężenie hemoglobiny < 12 g/dl • liczba neutrofilów $< 1500/\text{mm}^3$ lub płytek krwi $< 10 \times 10^4/\text{mm}^3$ na początku badania • ciąża lub jej planowanie w trakcie badania 					
Charakterystyka populacji	N	Liczba męzczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana BMI (zakres) [kg/m^2]	Mediana \log_{10} stężenia RNA HCV (zakres) [IU/ml]	Podtyp HCV-1, n (%)
T12PR24	126	66 (52,4%)	53,0 (20-65)	22,6 (16,2-31,1)	6,7 (5,1-7,5)	1a: 2 (1,6%) 1b: 124 (98,4%)
PR48	63	33 (52,4%)	55,0 (20-65)	23,3 (17,9-30,8)	6,9 (5,1-7,4)	1a: 0 (0%) 1b: 63 (100%)
łącznie	189	99 (52,4%)	bd. (20-65)	bd. (16,2-31,1)	bd. (5,1-7,5)	1a: 2 (1,1%) 1b: 89 (98,9%)
Wyjściowe różnice	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach					

Kumada 2012

między grupami		pomiędzy grupami			
Liczba chorych:	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Ukończenie pełnego okresu obserwacji
T12PR24	126 (100%)	126 (100%)	126 (100%)	126 (100%)	114 (90,0%)
PR48	63 (100%)	63 (100%)	63 (100%)	63 (100%)	54 (85,7%)
łącznie	189 (100%)	189 (100%)	189 (100%)	189 (100%)	168 (88,9%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (T12PR24 vs PR48) (N = 126 vs N = 63)

- **SVR:** 73% vs 49,2%, p = 0,002

Bezpieczeństwo (T12PR24 vs PR48) (N = 126 vs N = 63)

- AEs: 100% vs 100%, większość o łagodnym nasileniu
- AEs występujące o > 10 p.p. częściej w grupie telaprewiru vs kontrola (większości o nasileniu łagodnym): niedokrwistość, trombocytopenia, złe samopoczucie, zwiększone stężenie kwasu moczowego i hialuronowego
- ciężkie (*severe*) AEs: 9,5% vs 11,9%, NS
- poważne (*serious*) AEs: 9,5% vs 9,5%, NS
- całkowite zakończenie leczenia z powodu AEs: 16,7% vs 22,2%, NS
 - zakończenie stosowania telaprewiru: 19%
- niedokrwistość ogółem: 91,3% vs 73%; niedokrwistość 2-3. stopnia: 38,1% vs 17,5%, p = 0,0045
- po 12 tygodniach obserwacji stężenie hemoglobiny uległo normalizacji do wartości obserwowanych w obu grupach przed rozpoczęciem leczenia
- redukcja liczby płytek krwi była większa w grupie T12P2bR24 niż w grupie kontrolnej (powrót do wyjściowych wartości obserwowany po zakończeniu terapii)
- redukcja liczby neutrofilów mniejsza w grupie T12P2bR24 niż w grupie kontrolnej (powrót do wyjściowych wartości obserwowany w trakcie 12 tygodni po zakończeniu leczenia)
- zaburzenia skórne: 89,7% vs 84,1% (większość o 1. stopniu nasilenia), najczęstsze: wysypka, wysypka polekową i rumień
- zakończenie stosowania ≥ 1 leku z powodu zaburzeń skórnych: 9,5% vs 3,2%
- poważne zaburzenia skórne w grupie telaprewiru: 2,4%, w tym: zespół *Stevens-Johnson*, wysypka wywołana lekami z eozynofilią i objawami ustrojowymi, DRESS, rumień wielopostaciowy

Uwagi

- randomizacja: w stosunku 2:1 odpowiednio grup T12P2bR24 vs P2bR48; czynniki stratyfikacji: płeć, wiek
- ponieważ badania z telaprewirem uwzględniono w raporcie celem wykonania porównania pośredniego symeprewiru z telaprewirem i boceprewirem, w ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono wyłącznie punkty końcowego analizowane w tym porównaniu – SVR24

Tabela 418. Charakterystyka (critical appraisal) badania PROVE1.

PROVE1 (McHutchison 2009; NCT00336479)	
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)
Liczba ośrodków	37 (USA)
Okres obserwacji	24 lub 48 tygodni leczenia, odpowiednio w grupie T12PR24 i kontrolnej + 24 tygodnie obserwacji
Oszacowanie wielkości próby	w celu wykazania z co najmniej 85% prawdopodobieństwem, na poziomie istotności statystycznej $p = 0,05$ w porównaniach dwustronnych, różnicy między grupami T12PR24 i kontrolną w częstości występowania SVR24, przy założeniu że odsetki tej odpowiedzi wyniosą odpowiednio 75% i 50%, do każdej z grup należało włączyć po 80 chorych poddanych ocenie (z wyjątkiem grupy T12PR12, w której ze względu na krótszy okres leczenia, zaplanowano włączenie 20 pacjentów)
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 24 tygodnie po zakończeniu terapii <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z szybką wirusologiczną odpowiedzią – niewykrywalne RNA HCV w 4 tygodniu leczenia odsetek chorych z przełomem – zwiększenie stężenia RNA HCV o 1 \log_{10} jednostek lub jeśli RNA HCV było niewykrywalne wzrost stężenia > 100 IU/ml w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia odsetek chorych z nawrotem wiremii – niewykrywalne RNA HCV 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 12 tygodni

PROVE1 (McHutchison 2009; NCT00336479)

- **T12PR48:** 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 µg/tydzień, rybawiryna 1000 mg/dzień (mc. < 75kg) lub 1200 mg/dzień (mc. ≥ 75kg)

W przypadku stężenia RNA HCV wykrywalnego w określonych punktach czasowych okres leczenia, przerywano terapię lub zmieniano jej długość (i stwierdzano niepowodzenie leczenia w analizie)

Dodatkowe leczenie: zabronione: 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 • negatywny wynik testu na obecność antygenu powierzchniowego wirusa HBV oraz HIV (typu 1 i 2) • liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$ oraz liczba płytek krwi $\geq 9 \times 10^4/\text{mm}^3$ • prawidłowe stężenie hemoglobiny • biopsja wątroby w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • niewyrównana choroba wątroby • inna klinicznie istotna choroba wątroby • rak wątrobowokomórkowy • histologicznie potwierdzona marskość wątroby (biopsja wykonana w trakcie 2 lat przed rozpoczęciem badania) 					
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Średnia \log_{10} stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]	Stężenie RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml, n (%)	Średnia aktywność ALT (SD) [IU/ml]
T12PR24	79	54 (68%)	49 (21-61)	6,54 (0,72)	66 (84%)	73 (54)
T12PR48	79	48 (61%)	50 (26-61)	6,47 (0,60)	68 (86%)	72 (49)
Pbo12PR48	75	43 (57%)	49 (24-59)	6,68 (0,49)	69 (92%)	68 (38)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami					
Liczba chorych:	Randomizacja	Włączenie do badania	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa		Ukończenie pełnego okresu obserwacji	
T12PR24	bd.	79	79		42	
T12PR48	bd.	79	79		54	

PROVE1 (McHutchison 2009; NCT00336479)

T12PR12 (patrz uwagi)	bd.	17	17	9
Pbo12PR48	bd.	75	75	38
łącznie	263 (100%)	250 (95,5%)	250 (95,5%)	143 (54,4%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (12PR24/T12PR48 vs Pbo12PR48) (N = 79/N = 79 vs N = 75)

SVR24: 61%/67% vs 41%, odpowiednio p = 0,02 i p = 0,002

Bezpieczeństwo (12PR24/T12PR48 vs Pbo12PR48) (N = 79/N = 79 vs N = 75)

- jakiegokolwiek AEs: 70%/73% vs 76%
- SAEs: vs 5%, z czego 15 przypadków uważano za związane z leczeniem
- najczęstsze AEs: nudności (56%/48% vs 29%), biegunka (42%/34% vs 28%), świąd (48%/40% vs 23%), wysypka (60%/61% vs 41%), niedokrwistość (37%/29% vs 27%)
- SAEs występujące u > 1 chorego w grupach telaprewiru: wysypka, niedokrwistość, zaburzenia oka, depresja
- odnotowano zaburzenia parametrów laboratoryjnych typowe dla terapii peg-IFN i rybawiryną

Uwagi

- randomizacja: w blokach po 3 chorych, w równym stosunku do poszczególnych grup; czynniki stratyfikacji rasa (czarna vs inna), masa ciała (> 75 kg vs ≤ 75 kg); pierwszych 80 chorych włączano do czterech grup w stosunku 1:1:1:1, pozostałych 180 chorych włączano do trzech grup (T12PR24, T12PR48, PR48) w stosunku 1:1:1
- podwójne zaślepienie: placebo dopasowane do telaprewiru
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
- w badaniu obecna grupa z telaprewirem, której nie uwzględniono w raporcie, ze względu na schemat terapii niezgodny ze wskazaniem ChPL (grupa T12PR12 – za krótki okres terapii: 12 tyg.)
- ponieważ badania z telaprewirem uwzględniono w raporcie celem wykonania porównania pośredniego symeprewiru z telaprewirem i boceprewirem, w ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono wyłącznie punkty końcowego analizowane w tym porównaniu – SVR24

Tabela 419. 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

PROVE2 (publikacja *Hézode 2009*, doniesienie *Bronowicki 2012*; NCT00372385)

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		
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 wiremii – 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 podskórnym 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 zmienianą 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

PROVE2 (publikacja Hézode 2009, doniesienie Bronowicki 2012; NCT00372385)

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]
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%

PROVE2 (publikacja *Hézode 2009*, doniesienie *Bronowicki 2012*; NCT00372385)

- 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)
- ponieważ badania z telaprewirem uwzględniono w raporcie celem wykonania porównania pośredniego symeprewiru z telaprewirem i boceprewirem, w ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono wyłącznie punkty końcowego analizowane w tym porównaniu – SVR24

3.7.7. Telaprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja po niepowodzeniu leczenia)

Tabela 420. 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:

PROVE3 (publikacja *McHutchison 2010*, doniesienie *McHutchison 2009a*)

we	<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 <p>Dodatkowe</p> <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 rybawiryra przez 12 tygodni, następnie placebo, peg-IFN α -2a i rybawiryra przez 12 tygodni
- Pbo24PR48:** placebo + peg-IFN α -2a i rybawiryra przez 24 tygodnie, następnie peg-IFN α -2a i rybawiryra 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., rybawiryra 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:

- 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);
- 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)
- brak odpowiedzi w 12. tygodniu (przynajmniej 100-krotnego spadku RNA HCV)
- brak odpowiedzi w 24. tygodniu w grupach Pbo24PR48 i kontrolnej (brak niewykrywalnego stężenia RNA HCV)

Dodatkowe leczenie: zabronione: środki stymulujące erytropoezę

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%)

PROVE3 (publikacja *McHutchison 2010*, doniesienie *McHutchison 2009a*)

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 wirerii ($n = 42$ 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 przesłowe ($n = 26$ 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%

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)
- ponieważ badania z telaprewirem uwzględniono w raporcie celem wykonania porównania pośredniego symeprewiru z telaprewirem i boceprewirem, w ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono wyłącznie

PROVE3 (publikacja *McHutchison 2010*, doniesienie *McHutchison 2009a*)

punkty końcowego analizowane w tym porównaniu – SVR24

Tabela 421. 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)
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe
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	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR24 – niewykrywalne stężenie RNA HCV 24 tygodnie po ostatniej planowanej dawce leku <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wpływ 4-tygodniowej fazy wstępnej (peg-IFN α-2a i rybawiryna) na wystąpienie SVR odsetek chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 4. i 8. tygodniu leczenia zmiana stężenia RNA HCV odsetek chorych z nawrotem wiremii odsetek chorych z przełomem odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia 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 rybawiryna, następnie peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 32 tygodnie
- Pbo16PR48:** placebo + peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 16 tygodni, następnie peg-IFN α -2a i rybawiryna przez 32 tygodnie

Dawkowanie leków: telaprewir doustnie 750 mg co 8 godzin, peg-IFN α -2a podskórnie 180 μ g/tydz., rybawiryną doustnie 1000-1200 mg/dzień

Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia: stężenie RNA HCV > 100 IU/ml w 4., 6. i 8. tygodniu \rightarrow przerwanie stosowania telaprewiru (kontynuowanie pozostałych leków); zmniejszenie stężenia RNA HCV w 12. tygodniu (w grupie kontrolnej w 16. tygodniu) o < 2 log \rightarrow przerwanie stosowania wszystkich leków; dodatkowo

REALIZE (Zeuzem 2011; NCT00703118)

w momencie wystąpienia stężenia RNA HCV w 24. lub 36. tygodniu stwierdzano niepowodzenie leczenia

Dostosowanie dawkowania: redukcja dawki rybawiryiny w celu kontroli niedokrwistości, wycofanie telaprewiru w momencie wystąpienia poważnej wysypki (w przypadku braku kontroli objawów po wycofano 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 rybawiryną, pomimo przyjęcia \geq 80% zaplanowanych dawek leków, z dostępnymi danymi dotyczącymi leczenia wykrywalne stężenie RNA HCV wiek 18-70 lat liczba neutrofilów \geq 1200/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)

- 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

REALIZE (Zeuzem 2011; NCT00703118)

- 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 wzięło 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)
- ponieważ badania z telaprewirem uwzględniono w raporcie celem wykonania porównania pośredniego symeprewiru z telaprewirem i boceprewirem, w ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono wyłącznie punkty końcowego analizowane w tym porównaniu – SVR24

3.7.8. Boceprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja wcześniej nieleczona)

Tabela 422. Charakterystyka (critical appraisal) badania SPRINT-1.

SPRINT-1 (Kwo 2010; NCT00423670)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie fazy II z randomizacją, z aktywną kontrolą, bez zaślepienia, w układzie równoległym		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	67 (43 USA, 4 Kanada, 20 Europa)	Sponsor	Schering-Plough/Merck
Okres obserwacji	4 tygodnie okresu wprowadzającego + 24 lub 44 tygodnie leczenia + 24 tygodnie obserwacji po zakończeniu terapii; łącznie do 72 tygodni		
Oszacowanie wielkości próby	założono włączenie co najmniej 80 chorych do każdej z grup, aby uzyskać moc statystyczną wynoszącą 80% do wykrycia 22 p.p. różnicy między grupami leczonymi boceprewirem a placebo w częstości występowania SVR24		
Analiza statystyczna	hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) leczenia schematami zawierającymi boceprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstości występowania SVR24; przyjęto poziom istotności < 0,05		

SPRINT-1 (Kwo 2010; NCT00423670)

Punkty końcowe	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR24 – niewykrywalne HCV RNA w 24 tygodniu po zakończeniu leczenia <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa odsetek chorych z przełomem – wzrost stężenia HCV RNA o 2 log₁₀ w stosunku do najmniejszej wartości w dwóch kolejnych pomiarach i stężenie $\geq 5 \times 10^4$ IU/ml odsetek chorych z nawrotem wirerii odsetek chorych z RVR – niewykrywalnie HCV RNA w 4. tygodniu leczenia (a w grupach z okresem wprowadzającym w 8. tygodniu)
-----------------------	--

Interwencja i komparatory

W badaniu obecne 4 grupy z boceprewirem (patrz uwagi), we wszystkich obecny 4-tygodniowy okres wprowadzający, a następnie:

- PR4/BPR24:** boceprewir, peg-IFN α -2b i rybawiryna przez 24 tygodnie
- PR4/BPR44:** boceprewir, peg-IFN α -2b i rybawiryna przez 44 tygodnie
- PR48** (kontrola): peg-IFN α -2b i rybawiryna przez 48 tygodni

Dawkowanie leków: boceprewir doustnie 800 mg 3 razy dziennie, peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg/tydz., rybawiryna 400-1400 mg dziennie (w zależności od masy ciała);

Dostosowanie dawkowania: redukcja dawek leków w momencie stwierdzenia zmniejszenia stężenia Hb, liczby leukocytów, neutrofilów lub płytek krwi; czasowe wstrzymanie lub całkowite zakończenie leczenia w celu kontroli działań niepożądanych

Dodatkowe leczenie: dozwolone: erytropoetyna (z jednoczesną redukcją dawki rybawiryny) w celu kontroli niedokrwistości

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie wirusem HCV-1 brak wcześniejszego leczenia WZW C wiek 18-60 lat przewlekłe zakażenie HCV potwierdzone wynikami biopsji przeprowadzonej w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania stężenie hemoglobiny ≥ 130 g/l (mężczyźni) i ≥ 120 g/l (kobiety); liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ prawidłowe stężenie bilirubiny, albuminy i kreatyniny
---------------------------	---

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> marskość niewyrównana wątroby zakażenie wirusem HIV wcześniejsza transplantacja organów inne przyczyny choroby wątroby choroba psychiczna, padaczka, choroby układu krążenia, hemoglobinopatia, hemofilia. źle kontrolowana cukrzyca lub choroby autoimmunologiczne
-----------------------------	---

Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie stężenie HCV RNA [IU/ml log ₁₀]	Stężenie HCV RNA > 6 × 10 ⁵ IU/ml, n (%)	Chorzy z marskością wątroby (%)
PR4/BPR24	103	51 (50%)	47,7 (7,4)	6,53	90 (87%)	7 (7%)
PR4/BPR44	103	58 (56%)	47,6 (8,3)	6,53	93 (90%)	6 (6%)
grupa PR48	104	70 (67%)	48,3 (6,9)	6,53	94 (90%)	8 (8%)

Wyjściowe różnice między nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

SPRINT-1 (Kwo 2010; NCT00423670)

grupami					
Liczba chorych:	Skryning	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	Ukończenie terapii
PR4/BPR24	bd.	103	103 (100%)	103 (100%)	76 (74%)
PR4/BPR44	bd.	103	103 (100%)	103 (100%)	76 (74%)
PRB28 (patrz uwagi)	bd.	107	107 (100%)	107 (100%)	77 (72%)
PRB48 (patrz uwagi)	bd.	103	103 (100%)	103 (100%)	63 (61%)
PR48	bd.	103	104 (100%)	104 (100%)	52 (50%)
łącznie	765	598	598 (100%)	598 (100%)	204 (34%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (PR4/BPR24; PR4/BPR44 vs PR48) (N = 103 vs N = 103 vs N = 104)

- **SVR24:** 56% (95% CI: 46%; 66%); 75% (95% CI: 65%; 83%), vs 38% (95% CI: 28%; 48%), odpowiednio p = 0,005 i p < 0,0001
 - HCV-1a (n = 60; n = 53 vs n = 53): 51%; 72% vs 30%
 - HCV-1b (n = 35; n = 37 vs n = 42): 60%; 83% vs 41%
 - marskość (n = 6; n = 7 vs n = 8): 57%; 50% vs 25%
 - brak marskości (n = 97; n = 96 vs n = 96): 56%; 76% vs 39%

Bezpieczeństwo (PR4/BPR24; PR4/BPR44 vs PR48) (N = 103 vs N = 103 vs N = 104)

- zakończenie leczenia z powodu AEs: 15% ; 9% vs 8%
- redukcja dawki leków z powodu AEs: 55% ; 64% vs 29%
- najczęstsze AEs w grupach boceprewiru: zmęczenie, niedokrwistość, nudności i ból głowy
- AEs częstsze w grupie boceprewiru w porównaniu z grupą kontrolną: niedokrwistość i zaburzenia smaku

Uwagi

- badanie złożone z dwóch niezależnych etapów*: etap 1. – 5 grup (porównanie różnych schematów leczenia boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną z leczeniem standardowym [bez boceprewiru]; w 2 grupach boceprewir podawano w sposób niezgodny z zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego (brak okresu wprowadzającego), etap 2. – 2 grupy również niezgodne z zaleceniami (celem było sprawdzenie możliwości stosowania zmniejszonej dawki rybawiryny, brak okresu wprowadzającego PR4)
- randomizacja: w równym stosunku do poszczególnych grup, za pomocą kodu generowanego przez program komputerowy dostarczony przez sponsora; czynniki stratyfikacji: rasa (rasa czarna vs inne rasy), marskość wątroby (tak vs nie)
- w badaniu nie zastosowano podwójnego zaślepienia względem ocenianych interwencji
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
- ponieważ badania z boceprewirem uwzględniono w raporcie celem wykonania porównania pośredniego symeprewiru z telaprewirem i boceprewirem, w ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono wyłącznie punkty końcowego analizowane w tym porównaniu – SVR24

Tabela 423. Charakterystyka (critical appraisal) badania SPRINT-2.

SPRINT-2 (Poordad 2011; NCT00705432)

SPRINT-2 (Poordad 2011; NCT00705432)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie fazy III z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	3 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	Sponsor	Schering-Plough/Merck
Okres obserwacji	4 tygodnie okresu wprowadzającego + 24 lub 44 tygodnie leczenia + co najmniej 24 tygodni obserwacji po zakończeniu trójlekowej terapii; łącznie do 72 tygodni		
Oszacowanie wielkości próby	aby uzyskać moc statystyczną na poziomie 90% zaplanowano włączenie 310 chorych rasy innej niż czarna oraz 50 chorych rasy czarnej		
Analiza statystyczna	hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) leczenia schematami zawierającymi boceprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylovanym interferonem w częstości występowania SVR24; przyjęto poziom istotności < 0,05		
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR24 – niewykrywalne HCV RNA w 24 tygodniu po zakończeniu leczenia <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa odsetek chorych z przełomem – uzyskanie niewykrywalnego stężenia HCV RNA późniejsze zwiększenie stężenia HCV RNA > 1000 IU/ml odsetek chorych z odpowiedzią na końcu leczenia – niewykrywalne HCV RNA w chwili zakończenia leczenia odsetek chorych z niecałkowitą odpowiedzią wirusową i efektem odbicia odsetek chorych z nawrotem – niewykrywalne stężenie HCV RNA na końcu leczenia, ale wykrywalne w jakimkolwiek punkcie czasowym w trakcie okresu obserwacji 		

Interwencja i komparatory

W wszystkich grupach: 4-tygodniowy okres wprowadzający z peg-IFN α -2b i rybawiryną (PR4), następnie

- PR4/BPR24/44:** boceprewir, peg-IFN α -2b i rybawiryna przez 24 tygodnie (jeśli RNA HCV niewykrywalne między 8. a 24. tyg.) lub placebo, peg-IFN α -2b i rybawiryna 44 tygodnie (jeśli RNA HCV wykrywalne w tygodniach 8-24.)
- PR4/BPR44:** boceprewir, peg-IFN α -2b i rybawiryna przez 44 tygodnie
- PR4/PBoPR44:** placebo, peg-IFN α -2b i rybawiryna przez 44 tygodnie

Dawkowanie leków: boceprewir doustnie 800 mg 3 razy dziennie (co 7-9 godzin z jedzeniem), peg-IFN α -2b podskórnie 1,5 μ g/kg/tydz., rybawiryna doustnie 2 x dziennie (rano i wieczorem) w dawce 600-1400 mg dziennie (w zależności od masy ciała);

Dostosowanie dawkowania: redukcja dawki leków w celu kontroli hematologicznych AEs niezagrażających życiu

Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia: stężenie HCV RNA wykrywalne w 24. tygodniu

Dodatkowe leczenie: dozwolone: erytropoetyna w przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny poniżej 10 g/dl, czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów

Populacja

- Kryteria włą-**
- przewlekłe zakażenie wirusem HCV-1
 - brak wcześniejszego leczenia WZW C

SPRINT-2 (Poordad 2011; NCT00705432)

Wzrost	<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat masa ciała 40-125 kg stężenie HCV RNA \geq 10000 IU/ml 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> inna choroba wątroby niż WZW C marskość niewyrównana wątroby niewydolność nerek zakażenie wirusem HIV lub HBV ciąża lub karmienie piersią rak 					
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Stężenie HCV RNA $> 4 \times 10^5$ IU/ml, n (%)	Stężenie HCV RNA $> 8 \times 10^5$ IU/ml, n (%)
PR4/BPR24/44 (RGT)	368	206 (57%)	49 (10)	337 (93%)	308 (85%)	80 (16%)
PR4/BPR44	366	229 (62%)	50 (9)	336 (91%)	314 (85%)	82 (17%)
PR4/PboPR44	363	221 (60%)	49 (9)	341 (93%)	313 (86%)	82 (17%)
Wyjściowe różnice między grupami	nie sprecyzowano					
Liczba chorych:	Skryning	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	Ukończenie terapii	
PR4/BPR24/44 (RGT)	bd.	368 (100%)	368 (100%)	368 (100%)	229 (62%)	
PR4/BPR44	bd.	367 (100%)	366 (99,7%)	366 (99,7%)	215 (59%)	
PR4/PboPR44	bd.	364 (100%)	363 (99,7%)	363 (99,7%)	159 (44%)	
łącznie	1472	1099 (100%)	1097 (99,8%)	1097 (99,8%)	603 (55%)	

Wyniki

Skuteczność kliniczna (PR4/BPR24/44 [RGT]; PR4/BPR44 vs PR4/PboPR44) (N = 368; N = 366 vs N = 363)

- SVR24:** 63% ; 66% vs 38%, $p < 0,001$
 - HCV-1a (n = 179; n = 187 vs n = 177): 59%; 63% vs 35%
 - HCV-1b (n = 134; n = 133 vs n = 126): 66%; 70% vs 40%
 - nieznan genotyp HCV (n = 55; n = 46 vs n = 60): 69%; 67% vs 40%
 - włóknienie 0., 1. lub 2. stopnia w skali METAVIR (n = 319; n = 313 vs n = 328): 66,8%; 67,4% vs 37,5%
 - włóknienie 3-4. stopnia w skali METAVIR (n = 34; n = 42 vs n = 24): 41,2%; 41,2% vs 37,5%
 - marskość (n = 16; n = 24 vs n = 13): 31%; 42% vs 46%
 - brak marskości (n = 337; n = 331 vs n = 339): 66%; 67% vs 37%

Bezpieczeństwo (PR4/BPR24/44 [RGT]; PR4/BPR44 vs PR4/PboPR44) (N = 368 vs N = 366 vs N = 363)

- jakiegokolwiek AEs: 99%; 99% vs 98%
- SAEs: 11%; 12% vs 9%
- redukcja dawki leku z powodu AEs: 40%; 35 vs 26%
- przerwanie leczenia z powodu AEs: 12%; 16% vs 16%
- zgony: $< 1\%$; $< 1\%$ vs 1% ; w tym 2 przypadki uznane przez badacza za możliwie związane z leczeniem (w grupie RGT i kontrolnej)
- najczęstsze AEs: zmęczenie (53%; 57% vs 60%), ból głowy (46%; 46% vs 42%) i nudności (48%; 43% vs 42%)

SPRINT-2 (Poordad 2011; NCT00705432)

- zaburzenia smaku: 37%; 43% vs 18%, $p < 0,001$ dla obu porównań
- niedokrwistość: 49%; 49% vs 29%, $p < 0,001$ dla obu porównań
- zastosowanie erytropoetyny: 43%; 43% vs 24%, $p < 0,001$ dla obu porównań
- zastosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów: 12%; 8% vs 6%, odpowiednio $p = 0,006$ i $p = 0,20$

Uwagi

- **randomizacja:** w równym stosunku do poszczególnych grup, za pomocą interaktywnego systemu głosowego; czynniki stratyfikacji: stężenie HCV RNA ($\leq 4 \times 10^5$ vs $> 4 \times 10^5$ IU/ml), podtyp HCV (1a vs 1b)
- **podwójne zaślepienie:** placebo dopasowane do boceprewiru
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę jakiegokolwiek leku (ITT)
- dodatkowa analiza – pacjenci, którzy ukończyli okres wprowadzający i otrzymali ≥ 1 dawkę boceprewiru lub placebo (mITT)
- ponieważ badania z boceprewirem uwzględniono w raporcie celem wykonania porównania pośredniego symeprewiru z telaprewirem i boceprewirem, w ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono wyłącznie punkty końcowego analizowane w tym porównaniu – SVR24

3.7.9. Boceprewir + PR vs PR (zakażenie HCV-1, populacja po niepowodzeniu leczenia)

Tabela 424. Charakterystyka (critical appraisal) badania Flamm 2013.

Flamm 2013 (NCT00845065)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie fazy III z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	53 (Ameryka Północna i Europa)	Sponsor	Schering-Plough/Merck
Okres obserwacji	4 tygodnie okresu wprowadzającego + 44 tygodnie leczenia + co najmniej 24 tygodnie obserwacji po zakończeniu terapii; łącznie do 72 tygodni		
Oszacowanie wielkości próby	w celu uzyskania mocy statystycznej na poziomie 90% zaplanowano włączenie 132 chorych do grupy eksperymentalnej oraz 66 chorych do grupy kontrolnej (na podstawie oszacowania SVR24)		
Analiza statystyczna	hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) leczenia schematami zawierającymi boceprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstotliwości występowania SVR24; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$		
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z SVR24 – niewykrywalne HCV RNA w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z SVR w populacji mITT • ocena bezpieczeństwa 		

Flamm 2013 (NCT00845065)

- odsetek chorych z wczesną odpowiedzią wirusologiczną
- odsetek chorych z odpowiedzią na końcu leczenia – niewykrywalne HCV RNA w chwili zakończenia leczenia
- odsetek chorych z nawrotem choroby

Interwencja i komparatory

W obu grupach obecna 4-tygodniowy okres wprowadzający z peg-IFN α -2b i rybawiryną, a następnie (PR4):

- **PR4/BPR44:** boceprewir, peg-IFN α -2b i rybawiryną przez 44 tygodnie
- **PR4/PboPR44:** placebo, peg-IFN α 2-b i rybawiryna przez 44 tygodnie

Dawkowanie leków: boceprewir (tabletki 200 mg) doustnie w dawce 800 mg 3 razy dziennie (co 7-9 godzin z jedzeniem), peg-IFN α -2a podskórnie 180 μ g/tydz. tygodniu, rybawiryna 1000-1200 mg/dzień (w zależności od mc.)

Dostosowanie dawkowania: redukcja dawki w momencie wystąpienia działań niepożądanych zagrażających życiu

Dodatkowe leczenie: dozwolone: erytropoetyna w przypadku niedokrwistości

Populacja

Kryteria włączenia

- zakażenie wirusem HCV-1
- brak wcześniejszego leczenia WZW C
- wiek 18-60 lat
- przewlekłe zakażenie HCV potwierdzone wynikami biopsji przeprowadzonej w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania
- stężenie hemoglobiny ≥ 130 g/l (mężczyźni) i ≥ 120 g/l (kobiety); liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$
- prawidłowe stężenie bilirubiny, albuminy i kreatyniny

Kryteria wykluczenia

- niewyrównana marskość wątroby
- zakażenie wirusem HIV
- wcześniejsza transplantacja organów
- inne przyczyny choroby wątroby
- choroba psychiczna
- padaczka
- choroby układu krążenia
- hemoglobinopatia
- hemofilia
- źle kontrolowana cukrzyca
- choroby autoimmunologiczne

Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek [lata]	Podtyp HCV, n (%)	Stężenie HCV RNA $> 8 \times 10^5$ IU/ml, n (%)	Odpowiedź na wcześniejsze leczenie, n (%)
PR4/BPR44	134	97 (72%)	52	1a: 75 (56%) 1b: 55 (41%) 1: 4 (3%)	101 (75%)	brak: 36 (27%) nawrót: 98 (73%)
PR4/PboPR44	67	43 (64%)	53,5	1a: 38 (57%) 1b: 27 (40%) 1: 2 (3%)	54 (81%)	brak: 20 (30%) nawrót: 47 (70%)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Flamm 2013 (NCT00845065)

Liczba chorych:	Skryning	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	Ukończenie terapii
PR4/BPR44	bd.	bd.	134 (100%)	134 (100%)	79 (59%)
PR4/PboBPR44	bd.	bd.	67 (100%)	67 (100%)	20 (30%)
łącznie	292	202	201 (100%)	201 (100%)	99 (49%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (PR4/BPR44 vs PR4/PboBPR44) (N = 134 vs N = 67)

- **SVR24 (ITT):** 64% vs 21%, $p < 0,0001$
 - odpowiedź na wcześniejsze leczenie: nawrót wirerii (n = 98 vs n = 47): 70% vs 28%; częściowa odpowiedź (*nonresponse*) (n = 36 vs n = 20): 47% vs 5%
 - włóknienie 0., 1. lub 2. stopnia w skali METAVIR (n = 93 vs n = 47): 71% vs 21%
 - włóknienie 3-4. stopnia w skali METAVIR (n = 32 vs n = 15): 50% vs 13%
- **SVR24 (mITT):** n = 130 vs n = 67): 66% vs 21%, $p < 0,0001$

Bezpieczeństwo (PR4/BPR44 vs PR4/PboBPR44) (N = 134 vs N = 67)

- AEs: 100% vs 100%
- najczęstsze AEs: niedokrwistość (50% vs 33%), neutropenia (31% vs 18%), zaburzenia smaku (39% vs 15%)
- SAEs: 13% vs 10%
- zakończenie leczenia z powodu AEs: 17% vs 3%, $p < 0,05$
- zgony: 1% vs 0%

Uwagi

- randomizacja: w stosunku 2:1 do grup PR4/BPR44 i PR4/PboPR44, za pomocą interaktywnego systemu głosowego; czynniki stratyfikacji: odpowiedź na wcześniejsze leczenie (brak odpowiedzi vs nawrót), podtyp HCV (1a vs 1b)
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (ITT)
- dodatkowa ocena – chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku i ukończyli okres wprowadzający (mITT)

Tabela 425. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania RESPOND-2.

RESPOND-2 (Bacon 2011; NCT00708500)

Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie fazy III z randomizacją, kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)
Liczba ośrodków	80 (Ameryka Północna i Europa)
Okres obserwacji	4 tygodnie okresu wprowadzającego + 32 lub 44 tygodnie leczenia + co najmniej 24 tygodnie obserwacji po zakończeniu trójlekowej terapii; łącznie 72 tygodnie
Oszacowanie	badanie posiadało 90% moc do wykazania 21 p.p. różnicy między obiema grupami boceprewiru a grupą kontrolną w częstości występowania SVR24, przy założeniu odsetka odpowie-

Klasyfikacja AOTM

IIA

Sponsor

Schering-Plough/Merck

RESPOND-2 (Bacon 2011; NCT00708500)

wielkości próby	dzi wynoszącego w tych grupach odpowiednio 43% i 22%
Analiza statystyczna	hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) leczenia schematami zawierającymi boceprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstości występowania SVR24; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z SVR24 – niewykrywalne HCV RNA w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z wczesną odpowiedzią wirusologiczną – niewykrywalne HCV RNA w 8. tygodniu leczenia • odsetek chorych z nawrotem choroby • odsetek chorych z odpowiedzią na końcu leczenia – niewykrywalne HCV RNA w chwili zakończenia leczenia • odsetek chorych z niecałkowitą odpowiedzią wirusową i efektem odbicia • ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

We wszystkich grupach obecny 4-tygodniowy okres wprowadzający z peg-IFN α -2b i rybawiryną (PR4), a następnie:

- **PR4/BPR32/44 (RGT):** boceprewir + peg-IFN α -2b i rybawiryna przez 32 tygodnie (jeśli RNA HCV niewykrywalne w 8. i 12. tygodniu) lub placebo, peg-IFN i rybawiryną przez kolejne 12 tygodni (jeśli wykrywalne HCV RNA w 8., ale niewykrywalne w 12. tygodniu)
- **PR4/BPR44:** boceprewir + peg-IFN α -2b i rybawiryna przez 44 tygodnie
- **PR4/PboPR44:** placebo + peg-IFN α -2b i rybawiryna przez 44 tygodnie

Dawkowanie leków: boceprewir (tabletki 200 mg) doustnie 800 mg 3 razy dziennie (co 7-9 godzin z jedzeniem), peg-IFN α -2b podskórnie 1,5 μ g/kg/tydz., rybawiryna doustnie 2 x dziennie (rano i wieczorem) w dawce 600-1400 mg dziennie (w zależności od mc.)

Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia: wykrywalne stężenie RNA HCV w 12. tygodniu

W momencie wystąpienia przełomu wirusologicznego lub niepełnej odpowiedzi wirusowej z efektem odbicia (zwiększenie stężenia RNA HCV o 1 log vs *nadir*, ze stężeniem > 1000 IU/ml) dopuszczano wstrzymanie podawania boceprewiru, przy zachowaniu terapii peg-IFN α -2b i rybawiryną

Dostosowanie dawkowania: dopuszczano redukcję lub czasowe wstrzymanie dawek boceprewiru, peg-IFN α -2b i rybawiryny w przypadku stwierdzenia redukcji stężenia hemoglobiny

Dodatkowe leczenie: dozwolone: erytropoetyna, przetoczenie krwi w celu kontroli niedokrwistości

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie wirusem HCV-1 • niepowodzenie wcześniejszej terapii interferonem – brak odpowiedzi lub nawrót choroby (czas leczenia ≥ 12 tyg.) • liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$ (rasa inna niż czarna) lub $\geq 1200/\text{mm}^3$ (rasa czarna) oraz liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$ • stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dl (kobiety) lub ≥ 13 g/dl (mężczyźni)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie HBV lub HIV • niewyrównana choroba wątroby lub jakakolwiek inna, klinicznie istotna choroba wątroby • źle kontrolowana cukrzyca • ciężkie zaburzenia psychiatryczne

RESPOND-2 (Bacon 2011; NCT00708500)

Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Aktywność ALT > GGN, n (%)	Stężenie HCV RNA > 4 × 10 ⁵ IU/ml, n (%)	Odpowiedź na wcześniejsze leczenie, n (%)	obecne uzależnienie od leków
PR4/BPR32/44 (RGT)	162	98 (60%)	52,9	109 (67%)	147 (91%)	brak: 29 (36%) nawrót: 51 (64%)	
PR4/BPR44	161	112 (70%)	52,3	115 (71%)	141 (88%)	brak: 58 (36%) nawrót: 103 (64%)	
PR4/PboPR44	80	58 (72%)	52,9	55 (69%)	65 (81%)	brak: 57 (35%) nawrót: 105 (65%)	
Wyjściowe różnice między grupami	nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów, z wyjątkiem znamiennej różnicy pomiędzy grupami PR4/BPR32/44 a kontrolną w odsetku chorych ze stężeniem RNA HCV > 8 × 10 ⁵ IU/ml, p = 0,04						
Liczba chorych:	Skryning	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	Ukończenie terapii		
PR4/BPR32/44 (RGT)	bd.	162 (100%)	162 (100%)	162 (100%)	104 (64,2%)		
PR4/BPR44	bd.	162 (100%)	161 (99,4%)	161 (99,4%)	105 (64,8%)		
PR4/PboPR44	bd.	80 (100%)	80 (100%)	80 (100%)	23 (28,8%)		
łącznie	640	404 (100%)	403 (99,8%)	403 (99,8%)	232 (57,4%)		

Wyniki

Skuteczność kliniczna (PR4/BPR32/44 [RGT]; PR4/BPR44 vs PR4/PboPR44) (N = 162 vs N = 161 vs N = 80)

- **SVR24:** 59%; 66% vs 21%, p < 0,001 dla obu porównań
 - HCV-1a (n = 77; n = 74 vs n = 38): 61%; 50% vs 24%
 - HCV-1b (n = 67; n = 75 vs n = 36): 73%; 65% vs 22%
 - nieznan podtyp HCV (n = 17; n = 13 vs n = 6): 65%; 69% vs 0%
 - odpowiedź na wcześniejsze leczenie: nawrót wirerii 75%; 69% vs 29%; częściowa odpowiedź: 52%; 40% vs 7%
 - włóknienie 0., 1. lub 2. stopnia w skali METAVIR: 68%; 66% vs 23%
 - włóknienie 3-4. stopnia w skali METAVIR: 68%; 44% vs 13%

Bezpieczeństwo (PR4/BPR32/44 [RGT]; PR4/BPR44 vs PR4/PboPR44) (N = 162 vs N = 161 vs N = 80)

- jakiegokolwiek AEs: 99%; 100% vs 96%
- przerwanie leczenia z powodu AEs: 8%; 12% vs 2%
- redukcja dawki leków z powodu AEs: 29%; 33% vs 14%
- SAEs: 10%; 14% vs 5%
- odnotowano 1 (< 1%) w grupie schematu RGT (przypadek samobójstwa po zakończeniu leczenia, uznany za niezwiązany z terapią)
- częste AEs (występujące częściej w grupach boceprewiru vs kontrola): niedokrwistość (43%; 46% vs 20%), suchość skóry (21%; 22% vs 8%), zaburzenia smaku (43%; 45% vs 11%), wysypka (17%; 14% vs 5%)
- zastosowanie erytropoetyny: 41%; 46% vs 21%

Uwagi

- randomizacja: w stosunku 1:2:2:1 do grup PR4/BPR32/44 (RGT) vs PR4/BPR44 vs PR4/PboPR44, za pomocą interaktywnego systemu głosowego; czynniki stratyfikacji: odpowiedź na wcześniejsze leczenie (brak odpowiedzi vs nawrót), podtyp HCV (1a vs 1b)

RESPOND-2 (Bacon 2011; NCT00708500)

- podwójne zaślepienie: placebo dopasowane do boceprewiru
- odpowiedź na wcześniejsze leczenie interferonem (przez ≥ 12 tygodni): brak odpowiedzi – redukcja stężenia RNA HCV o ≥ 2 log w 12. tyg., ale wykrywalne stężenie w trakcie terapii; nawrót – wykrywalne stężenie RNA HCV w trakcie okresu obserwacji

3.7.10. peg-IFN α-2a + RBV (zakażenie HCV-4, populacja wcześniej nieleczona)

Tabela 426. Charakterystyka (critical appraisal) badania El Makhzangy 2009.

El Makhzangy 2009	
Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia (patrz uwagi)
Skala NICE	6/8
Liczba ośrodków	bd. (Egipt)
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono oszacowania wielkości próby
Interwencja	<p>Grupa P2aR48: peg-IFN α-2a + rybawiryna przez 24/48 tygodni (chorzy z HCV genotyp 4): w 24 tygodniu terapii sprawdzano wykrywalność HCV RNA, u chorych z niewykrywalnym stężeniem wirusa → kontynuacja terapii kolejne 24 tyg. (łącznie 48 tyg. terapii), u pozostałych → zakończenie terapii w 24. tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • rybawiryna (Copegus; Roche, Basel, Switzerland), dawka ≥ 11 mg/kg/dzień • peg-IFN α-2a (Pegasys; Roche, Basel, Switzerland), dawka 180 µg/tydzień <p>Dostosowanie dawki: redukcja dawki leków w przypadku działań niepożądanych</p> <p>Dodatkowe leczenie: nie sprecyzowano.</p>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie HCV genotyp 4 • brak wcześniejszego leczenia w kierunku zakażenia HCV • wiek 18-65 lat • wykrywalne stężenie RNA HCV w osoczu • podwyższona aktywność aminotransferaz w poprzednich 6 mies. • włóknienie wątroby wg skali METAVIR w stopniu ≥ A1 i ≥ F1 lub ≥ A1 i > F1 stwierdzone w biopsji wątroby
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • liczba leukocytów < 3 × 10³/mm³, neutrofilów < 1,5 × 10³/mm³ • stężenie hemoglobiny < 11 g/dl • liczba płytek krwi < 100 × 10³/mm³ • stężenie kreatyniny w osoczu > 150 µmol/l • inne choroby wątroby (tj. zakażenie HBV, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, hemochromatoza, niedobór alfa-1 antytrypsyny, choroba Wilsona) • niewyrównana czynność wątroby • rak wątrobowokomórkowy
Okres obserwacji	72 tygodnie obserwacji, w tym 24/48 tygodni leczenia; chorych włączano pomiędzy marcem a wrześniem 2003
Klasyfikacja AOTM	IVA
Sponsor	Grant sponsor: European Community (INCO-MED Programme: Viral Hepatitis Surveillance in Mediterranean Countries); Grant number: ICA3-CT-2000-30011; Grant sponsor: Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites - France; Grant number: ANRS 1211

El Makhzangy 2009

Charakterystyka populacji	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie HIV • poważne choroby współistniejące • ciężkie zaburzenia psychiatryczne • u chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność jaj przywry z rodzaju <i>Schistosoma</i> poddawano leczeniu, a terapia przeciwwirusowa była odraczana do czasu uzyskania ujemnego wyniku testu na obecność jaj pasożyta 				
	N	Odsetek mężczyzn	Średni wiek (SD) [lata]	Włóknienie wątroby w skali METAVIR, %	Średnie stężenie HCV RNA (zakres) [log IU/ml]
P2aR48	95	85,3%	42,0 (8,8)	F1: 36% F2: 26% F3: 19% F4: 14%	5,4 (4,4-6,5)
Przeptyw chorych	włączenie do badania: N = 95; przedwczesne zakończenie leczenia: z powodu wykrywalnego stężenia HCV: n = 21 w 24. tyg; utrata z obserwacji: n = 3; zakończenie leczenia bez medycznych przyczyn (decyzja chorego): n = 1				
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • SVR (trwała odpowiedź wirusologiczna, ocena w 72 tyg. na końcu okresu obserwacji): 58/95, 61,1% (95% CI: 50,5%; 70,9%) – SVR w podgrupie z METAVIR F3-F4: 15/33 (45%) – SVR w podgrupie z METAVIR F1-F2: 43/62 (69%) • EOT (odpowiedź na końcu leczenia, ocena w 48. tyg.): 66/95, 69,5% (95% CI: 59,0%; 78,5%) 				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • AEs głównie o nasileniu łagodnym, dobrze kontrolowane za pomocą redukcji dawki • redukcja dawki: 59 (62,1%), u 15 z powodu klinicznych AEs, u 31 z biologicznych AEs, u 13 z obu • wielkość redukcji dawki: ≥ 17% (180 → 135 µg/tyg. dla peg-IFN i 1200 → 1000 mg/dzień dla RBV) • redukcja dawki głównie przejściowa, u 2 chorych całkowite przerwanie terapii z powodu AEs • przestrzeganie schematu terapii (<i>treatment adherence</i>), def. przyjęcie ≥ 80% zaplanowanej dawki obu leków w czasie ≥ 80% zaplanowanego okresu leczenia: 90,5% do 12. tygodnia, 85% do 24 tygodnia • najczęstsze AEs: zmęczenie, bóle mięśni, brak apetytu, bóle stawów, drażliwość • redukcja dawki peg-IFN z powodu AEs: n = 23 • redukcja dawki RBV z powodu AEs: n = 15 • AEs prowadzące do redukcji dawki: zmęczenie, duszność, skurcze oskrzeli, depresja 				
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • w analizie uwzględniono chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę peg-FN α-2a + RBV • w badaniu wszyscy chorzy byli zakażeni HCV o genotypie 4 • pomiary stężenia HCV RNA testem COBAS AmpliCor HCV Monitor test version 2.0, Roche Diagnostics – próg wykrywalności 50 IU/ml 				

Tabela 427. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kamal 2011.

Kamal 2011 (NCT00502099)

Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia (patrz uwagi)	Okres obserwacji	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji; badanie prowadzono pomiędzy marcem 2005 a majem 2009
-----------------------	--	-------------------------	---

Kamal 2011 (NCT00502099)

Skala NICE	7/8 (patrz uwagi)	Klasyfikacja AOTM	IVA (patrz uwagi)
Liczba ośrodków	3 (Egipt)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	oszacowanie wielkości próby: tak, zaplanowano włączenie do grupy ≥ 80 chorych; przyjęto poziom istotności $< 0,05$		
Interwencja	<p>Grupa P2aR48: peg-IFN α-2a + rybawiryna przez 48 tygodni (chorzy z HCV genotyp 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> rybawiryna (Copegus, Hoffmann-LaRoche), dawka 1000-1200 mg dziennie (odpowiednio u chorych o masie ciała < 75 kg i ≥ 75 kg) peg-IFN α-2a (Pegasys; Roche, Basel, Switzerland), dawka 180 μg/tydzień <p>Dostosowanie dawki: redukcja dawki peg-IFN α-2a u chorych z liczbą neutrofilów $< 750/\text{mm}^3$ lub liczbą płytek krwi $< 60000/\text{mm}^3$; redukcja dawki rybawiryny do 600 mg/dzień u chorych ze stężeniem hemoglobiny < 10 g/dl lub redukcją o 4 g/dl w stosunku do wartości początkowej, dawki leków zwiększano do początkowych wartości, gdy AEs ustąpiły; terapie całkowicie kończono, gdy liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$ lub liczba płytek krwi $< 40000/\text{mm}^3$ lub gdy stężenie hemoglobiny $< 8,5$ g/dl lub gdy nie zaobserwowano poprawy po 4 tyg. od redukcji dawki</p> <p>Dodatkowe leczenie: czynniki wzrostu dozwolone u chorych z zaburzeniami hematologicznymi w trakcie terapii</p> <p>Kryteria przerwania leczenia (ang. <i>stopping rules</i>): leczenie kończono u chorych z wykrywalnym HCV RNA lub zmniejszeniem stężenia o < 2 log w 24. tyg. w stosunku do wartości początkowej \rightarrow stwierdzano brak odpowiedzi (<i>non-response</i>)</p>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> przewlekłe zakażenie HCV genotyp 4 brak wcześniejszego leczenia w kierunku zakażenia HCV wiek 18-60 lat wykrywalne stężenie RNA HCV w osoczu (w testach drugiej generacji o progu wykrywalności 50 IU/ml) podwyższona aktywność ALT $\geq 2 \times$ GGN (GGN: 40 IU/l) w czasie poprzednich 6 mies. przewlekłe WZW C widoczne w biopsji wątroby wykonanej w czasie poprzedniego roku 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie interferonu α inne choroby wątroby (w tym zakażenie HBV, HAV, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, zapalenie wątroby wywołane lekami i niewyrównana czynność wątroby) zakażenie HIV lub przywrą z rodzaju <i>Schistosoma</i> stężenie hemoglobiny ≤ 12 g/dl (kobiety) i ≤ 13 g/dl (mężczyźni) liczba leukocytów $\leq 3 \times 10^3/\text{mm}^3$, neutrofilów $\leq 1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ liczba płytek krwi $\leq 90 \times 10^3/\text{mm}^3$ stężenie kreatyniny w osoczu $> 1,5 \times$ GGN przeszczepienie narządów nowotwór ciężka choroba serca lub płuc niekontrolowane (<i>unstable</i>) zaburzenia tarczycy ciężka depresja lub zaburzenia psychiatryczne uzależnienie od substancji psychoaktywnych ciąża lub karmienie piersią BMI > 30 kg/m² nadwrażliwość na leki stosowane w badaniu stosowanie leków immunomodulujących w czasie poprzednich 6 mies. 		

Kamal 2011 (NCT00502099)

Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Podtyp HCV-4, n (%)	Mediana wyniku skali Ishaka (zakres)	Mediana stężenia HCV RNA (zakres) [IU/ml]
P2aR48	109	59 (54,13%)	41,83 (7,60)	4a: 99 (91%) 4d: 6 (5,5%) 4f: 2 (3,7%) 4o: 2 (3,7%)	1,0 (0-4)	765610 (26576-3921874)
Przeptyw chorych	<p>skryning: N = 226 (wykluczenie: N = 9, nie spełnienie kryteriów włączenia n = 9, odmowa udziału w badaniu n = 0, inne n = 0); randomizacja: N = 217 do dwóch grup, w tym N = 109 do grupy P2aR48:</p> <p>→ chorzy otrzymujący przypisaną terapię N = 109 (nie otrzymanie leczenia n = 0)</p> <p>→ przedwczesne zakończenie leczenia n = 2 (1 AEs, 1 <i>non-adherence</i>), utrata z obserwacji n = 0)</p> <p>→ analiza kliniczna N = 109 (wykluczenie z analizy n = 0)</p>					
Skuteczność kliniczna	<p><u>Populacja ITT (N = 109)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR (trwała odpowiedź wirusologiczna, ocena 24 tyg. po zakończeniu leczenia): 77/109 (70,64%) • RVR (szybka odpowiedź wirusologiczna, ocena w 4. tyg.): 45/109 (41,28%) • cEVR (wczesna odpowiedź wirusologiczna, ocena w 12. tyg.): 30/109 (27,52%) • pEVR (częściowa odpowiedź na leczenie: zmniejszenie stężenia RNA HCV o $\geq 2 \log$ w 12. tyg.): 25 (18,34%) • EOT (odpowiedź na końcu leczenia, ocena w 48. tyg.): 79/109 (77,98%) • brak odpowiedzi: 32/109 (29,36%) • nawrót wirerii: 4/79 (5,06%) • czas do zaniku wirerii: mediana 7,30 (zakres: 0-48) tyg. • jakość życia, kwestionariusze SF-36v2 (<i>Short form-36 Health Survey version 2</i>) i CLDQ (<i>Chronic Liver Disease</i>): w trakcie leczenia uzyskiwano niskie wyniki, które uległy istotnej poprawie po terapii zakończonej sukcesem <p><u>Populacja <i>per-protocol</i> (N = 107)</u></p>					
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • przestrzeganie schematu terapii (<i>treatment adherence</i>), def. przyjęcie $\geq 80\%$ zaplanowanej dawki obu leków w czasie $\geq 80\%$ zaplanowanego okresu leczenia: • dobra tolerancja leczenia • łagodne AEs: 54/109 (49,54%) • umiarkowane AEs: 18/109 (16,51%) • ciężkie (<i>severe</i>) AEs: 4/109 (3,70%) 					
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • w rzeczywistości było to badanie kliniczne z randomizacją, aktywną kontrolą, bez zaślepienia, klasyfikacja wg AOTM: IIA; ocena w skali Jadad: 3 (R2; B0; W1) – jednak w niniejszym raporcie uwzględniono wyłącznie wyniki z jednej grupy (peg-IFN α-2a + RBV; nie uwzględniono danych z grupy peg-IFN α-2b + RBV, ponieważ w próbie <i>RESTORE</i> stosowano peg-IFN α-2a) i dlatego próba ta oceniana była jak badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej: jakość w skali NICE, klasyfikacja AOTM dla badań bez grupy kontrolnej • w badaniu wszyscy chorzy byli zakażeni HCV o genotypie 4 • analiza w populacji ITT: chorzy włączeni do danej grupy (bez względu czy ukończyli schemat leczenia czy nie) • analiza <i>per-protocol</i>: chorzy, którzy otrzymali $> 80\%$ zaplanowanej terapii • pomiary stężenia HCV RNA wykonywano testem Roche Cobass TaqMans (Roche Diagnostics) – próg wykrywalności 5 IU/ml 					

Tabela 428. Charakterystyka (critical appraisal) badania Shehab 2014.

Shehab 2014					
Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia (patrz uwagi)		Okres obserwacji	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji; chorych włączano pomiędzy listopadem 2010 a styczniem 2011	
Skala NICE	6/8 (patrz uwagi)		Klasyfikacja AOTM	IVA (patrz uwagi)	
Liczba ośrodków	1 (Egipt)		Sponsor	leki dostarczył <i>National Railway Hospital Center</i> w Kairze	
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	oszacowanie wielkości próby: tak, zaplanowano włączenie 50 chorych do grupy P2aR48; przyjęto poziom istotności < 0,05				
Interwencja	<p>Grupa P2aR48: peg-IFN α-2a + rybawiryna przez 48 tygodni (chorzy z HCV genotyp 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> rybawiryna (Ribavirin; Minapharm, Cairo, Egipt), dawka 1000 lub 1200 mg dziennie (odpowiednio u chorych o masie ciała < 75 kg i \geq 75 kg) peg-IFN α-2a (Reiferon retard, Minapharm, Cairo, Egipt), dawka 160 μg/tydzień <p>Dostosowanie dawki: redukcja dawki peg-IFN α-2a do 80 μg u chorych z liczbą neutrofilów 500-750/mm³ lub liczbą płytek krwi < 50000/mm³, zakończenie podawania peg-IFN α-2a u chorych z liczbą neutrofilów < 500/mm³ lub liczbą płytek krwi < 30000/mm³, redukcja dawki rybawiryny do 600 mg/dzień (co 200 mg) w przypadku stężenia Hb 8,5-10 g/dl i niepowodzenia leczenia epoetyną beta, zakończenie podawania rybawiryny, gdy stężenie Hb < 8,5 g/dl.</p> <p>Dodatkowe leczenie: filgrastim, epoetyna beta.</p>				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie HCV genotyp 4 wiek 18-65 lat brak wcześniejszego leczenia RNA HCV wykrywalne przy wykorzystaniu PCR aktywność ALT większa niż GGN i/lub stopień zwłóknienia > F1 wg METAVIR 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych: <ul style="list-style-type: none"> stężenie Hb < 12,5 g/dl (mężczyźni) lub < 12 g/dl (kobiety) liczba neutrofilów < 1500/mm² liczba płytek krwi < 75000/mm² niewyrównana czynność wątroby (stężenie bilirubiny > 2,5 g/dl, stężenie albuminy < 3,5 g/dl, INR > 1,3 lub kliniczne manifestacje niewyrównania) BMI > 35 kg/m² współzakażenie HBV lub HIV istotne schorzenia współtowarzyszące uzależnienie od narkotyków lub spożycie alkoholu > 20 g/dzień niekontrolowane choroby autoimmunologiczne lub psychiczne ciąża i karmienie piersią 				
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	Liczba chorych z F3-F4 wg METAVIR (%)
łącznie	50	48 (96%)	45,46 (6,88)	28,50 (3,15)	12 (24%)
Przebieg chorych	skryning: N = 115 (ogółem), włączenie do badania do grupy peg-IFN α -2a + RBV N = 50, ukończenie badania N = 45 (90%); przedwczesne zakończenie badania: n = 5, przyczyny: utrata z obserwacji: 2 (4%), działania niepożądane: 3 (6%)				

Shehab 2014

Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • SVR (trwała odpowiedź wirusologiczna, ocena 24 tyg. po zakończeniu leczenia): 24/50 (48%) • RVR (szybka odpowiedź wirusologiczna, ocena w 4. tyg.): 30/49 (61,2%) • CEVR (wczesna odpowiedź wirusologiczna, ocena w 12. tyg.): 35/50 (70%) • ETR (odpowiedź na końcu leczenia, ocena w 48. tyg.): 31/50 (62%)
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • najczęstsze: gorączka, zmęczenie, ból głowy, bóle mięśni i stawów • redukcja dawki peg-IFN α-2a: 7 (14%) • redukcja dawki rybawiryny: 3 (6%) • zakończenie leczenia: 3 (6%)
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • w rzeczywistości było to badanie kliniczne z randomizacją, aktywną kontrolą, bez zaślepienia, klasyfikacja wg AOTM: IIA; ocena w skali Jadad: 3 (R2; B0; W1) – jednak w niniejszym raporcie uwzględniono wyłącznie wyniki z jednej grupy (peg-IFN α-2a + RBV) i dlatego próba ta oceniana była jak badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej: jakość w skali NICE, klasyfikacja AOTM dla badań bez grupy kontrolnej • w raporcie wykorzystano dane z grupy peg-IFN α-2a + RBV; nie uwzględniano danych z grupy NTZ + peg-IFN α-2a + RB • analiza w populacji ITT: chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę peg-FN α-2a

Tabela 429. Charakterystyka (critical appraisal) badania Rossignol 2009.

Rossignol 2009 (NCT00421434)

Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia (patrz uwagi)	Okres obserwacji	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji; chorych włączano pomiędzy marcem a sierpniem 2006, badanie zakończono w lutym 2008
Skala NICE	7/8 (patrz uwagi)	Klasyfikacja AOTM	IVA (patrz uwagi)
Liczba ośrodków	2 (Egipt)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	oszacowanie wielkości próby: tak, zaplanowano włączenie 40 chorych do grupy P2aR48; przyjęto poziom istotności $< 0,05$		
Interwencja	<p>Grupa P2aR48: peg-IFN α-2a + rybawiryna przez 48 tygodni (chorzy z HCV genotyp 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • rybawiryna (Viracure; October Pharma, 6th of October City, Egypt), dawka 1000-1200 mg dziennie (odpowiednio u chorych o masie ciała < 75 kg i ≥ 75 kg) • peg-IFN α-2a (Pegasys; Roche, Basel, Switzerland), dawka 180 μg/tydzień <p>Dostosowanie dawki: redukcja dawki peg-IFN α-2a do 135 μg u chorych z liczbą neutrofilów $< 750/mm^3$, redukcja dawki peg-IFN α-2a do 90 μg u chorych z liczbą płytek krwi $< 50000/mm^3$, zakończenie peg-IFN α-2a u chorych z liczbą neutrofilów $< 500/mm^3$ lub liczbą płytek krwi $< 25000/mm^3$; redukcja dawki rybawiryny do 600 mg/dzień u chorych ze stężeniem hemoglobiny < 10 g/dl, a zakończenie gdy stężenie Hb $< 8,5$ g/dl</p> <p>Dodatkowe leczenie: nie sprecyzowano.</p>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe zakażenie HCV genotyp 4 • brak wcześniejszego leczenia w kierunku zakażenia HCV • wiek ≥ 18 lat • wykrywalne stężenie RNA HCV w czasie ostatnich 6 miesięcy 		

Rossignol 2009 (NCT00421434)

<p>Kryteria wykluczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • biopsja wątroby wykonana w trakcie 3 mies. przed rozpoczęciem badania • niepowodzenie wcześniejszej terapii interferonem • brak możliwości przyjmowania doustnej terapii • brak możliwości stosowania antykoncepcji • inne choroby wątroby • zakażenie HIV • nadużywanie alkoholu (spożycie > 40 g/dziennie) • istotne choroby współistniejące (tj. hemoglobinopatia lub słabo kontrolowana cukrzyca, która uniemożliwiłaby ukończenie całego cyklu terapii) 					
<p>Charakterystyka populacji</p>	<p>N</p>	<p>Liczba mężczyzn (%)</p>	<p>Średni wiek (SD) [lata]</p>	<p>Średnie BMI (SD) [kg/m²]</p>	<p>Wynik skali Ishaka S4-6, n (%)</p>	<p>Średnie stężenie HCV RNA (SD) [log IU/ml]</p>
<p>P2aR48</p>	<p>40</p>	<p>36 (90%)</p>	<p>40 (10); mediana 39,0 (zakres: 20-57)</p>	<p>28 (4); mediana 28 (zakres: 18-37)</p>	<p>1 (3%)</p>	<p>5,6 (0,5)</p>
<p>Przeływ chorych</p>	<p>włączenie do badania N = 96 chorych, w tym N = 40 do grupy P2aR48</p> <p>→ analiza: N = 40</p> <p>→ ukończenie terapii: N = 32</p> <ul style="list-style-type: none"> – przedwczesne zakończenie z powodu AEs: n = 5 – przedwczesne zakończenie z powodu braku <i>compliance</i>: n = 3 					
<p>Skuteczność kliniczna</p>	<p><u>Populacja ITT (N = 40)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR (trwała odpowiedź wirusologiczna, ocena 24 tyg. po zakończeniu leczenia): 20/40 (50%) • RVR (szybka odpowiedź wirusologiczna, ocena w 4. tyg.): 15/40 (38%) • cEVR (wczesna odpowiedź wirusologiczna, ocena w 12. tyg.): 28/40 (70%) • EOT (odpowiedź na końcu leczenia, ocena w 48. tyg.): 30/40 (75%) <p><u>Populacja per-protocol (N = 32)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR: 20/32 (63%) • RVR: 11/32 (34%) • cEVR: 24/32 (75%) • EOT: 23/32 (72%) 					
<p>Bezpieczeństwo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • najczęstsze AEs: niedokrwistość, trombocytopenia, neutropenia (typowe dla terapii peg-IFN + RBV) • SAEs: n = 1, gorączka wymagająca hospitalizacji • zakończenie leczenia z powodu AEs: n = 5 • redukcja dawki z powodu AEs (głównie cytopenii): n = 5 					
<p>Uwagi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • w rzeczywistości było to badanie kliniczne z randomizacją, aktywną kontrolą, bez zaślepienia, klasyfikacja wg AOTM: IIA; ocena w skali Jadad: 3 (R2; B0; W1) – jednak w niniejszym raporcie uwzględniono wyłącznie wyniki z jednej grupy (peg-IFN α-2a + RBV) i dlatego próba ta oceniana była jak badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej: jakość w skali NICE, klasyfikacja AOTM dla badań bez grupy kontrolnej • w raporcie wykorzystano dane z grupy peg-IFN α-2a + RBV; nie uwzględniano danych z grup: NTZ + peg-IFN α-2a oraz NTZ + peg-IFN α-2a + RBV • w badaniu wszyscy chorzy byli zakażeni HCV o genotypie 4 • pomiary stężenia HCV RNA testem CAbbott m2000; Abbott, Des Plaines, IL – próg wykrywalności 12 IU/ml • analiza przeprowadzona w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków <p>NTZ – Nitazoksamid</p>					

Tabela 430. Charakterystyka (critical appraisal) badania Rumi 2010.

Rumi 2010						
Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia (patrz uwagi)		Okres obserwacji	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji; badanie prowadzono pomiędzy wrześniem 2003 a czerwcem 2007		
Skala NICE	6/8 (patrz uwagi)		Klasyfikacja AOTM	IVA (patrz uwagi)		
Liczba ośrodków	1 (Włochy)		Sponsor	bd.		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	oszacowanie wielkości próby: tak, zaplanowano włączenie 210 chorych; przyjęto poziom istotności < 0,05					
Interwencja	<p>Grupa P2aR48: peg-IFN α-2a + rybawiryna przez 48 tygodni (chorzy z HCV genotyp 1 lub 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> rybawiryna (Rebetol; Schering Plough Corp, Kenilworth, NJ), dawka 1000-1200 mg dziennie (odpowiednio u chorych o masie ciała < 75 kg i \geq 75 kg) peg-IFN α-2a (Pegasys; Roche, Basel, Switzerland), dawka 180 μg/tydzień <p>Dostosowanie dawki: redukcja dawki peg-IFN α-2a do 135 μg u chorych z liczbą neutrofilów < $0,75 \times 10^9/l$ w 2 kolejnych pomiarach lub liczbą płytek krwi < $50000/mm^3$, zakończenie peg-IFN α-2a u chorych z liczbą neutrofilów < $0,50 \times 10^9/l$ lub liczbą płytek krwi < $25000/mm^3$; redukcja dawki rybawiryny u chorych ze stężeniem hemoglobiny < 10 g/dl, a zakończenie gdy stężenie Hb < 8,5 g/dl</p> <p>Dodatkowe leczenie: czynniki wzrostu dozwolone u chorych z niedokrwistością 2. stopnia (erytropoetyna α 40000 IU/tyg.) i neutropenii 3. stopnia (G-CSF 30 MU/tyg.) tylko u chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby (od stycznia 2006, zgodnie z wytycznymi <i>Italian National Health System</i>).</p> <p>Kryteria przerwania leczenia (ang. stopping rules): leczenie kończono u chorych z wykrywalnym HCV RNA i zmniejszeniem stężenia o < 2 log w 12. tyg. w stosunku do wartości początkowej i u chorych z wykrywalnym HCV RNA w 24. tyg. i zmniejszeniem stężenia o > 2 log w 12. tyg.</p>					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie HCV bez względu na genotyp brak wcześniejszego leczenia w kierunku zakażenia HCV wiek 18-70 lat wykrywalne stężenie RNA HCV w osoczu podwyższona aktywność ALT > GGN biopsja wątroby wykonana w trakcie 2 lat przed rozpoczęciem badania 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie HIV utrzymująca się długotrwale prawidłowa aktywność ALT stężenie hemoglobiny \leq 12 g/dl (kobiety) i \leq 13 g/dl (mężczyźni) liczba leukocytów \leq $2,5 \times 10^3/mm^3$, neutrofilów \leq $1,5 \times 10^3/mm^3$ liczba płytek krwi \leq $75 \times 10^3/mm^3$ stężenie kreatyniny w osoczu > $1,5 \times$ GGN choroby autoimmunologiczne inne choroby wątroby przeciwwskazania do stosowania interferonu i rybawiryny 					
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Genotyp HCV, n (%)	Wynik skali Ishaka S5,6, n (%)	Stężenie HCV RNA \geq $0,8 \times 10^6$, n (%)

Rumi 2010

				1: 91 (42,9%) 2: 69 (32,5%) 3: 34 (16,0%) 4: 18 (8,5%)	43 (20,3%)	102 (48,1%)
P2aR48	212	128 (60,4%)	51,6 (12,0)			
P2aR48, chorzy z HCV-4	18	15 (83%)	43 (6,7)	18 (100%)	5 (28%)	4 (22%)
Przeływ chorych	skryning: N = 473 (wykluczenie: N = 26, nie spełnienie kryteriów włączenia n = 7, odmowa udziału w badaniu n = 18, inne n = 1); randomizacja: N = 447 do dwóch grup, w tym N = 223 do grupy P2aR48: → chorzy otrzymujący przypisaną terapię N = 212 (nie otrzymanie leczenia n = 11, odmowa udziału n = 8, nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych n = 3) → przedwczesne zakończenie leczenia N = 46 (AEs n = 16, utrata z obserwacji n = 1, inne n = 1, spełnienie kryterium przerywania leczenia n = 28, 19 w 12. tyg., 7 w 24. tyg., 2 miało przełom wirusologiczny) → analiza kliniczna N = 212 (wykluczenie z analizy n = 0)					
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • SVR (trwała odpowiedź wirusologiczna, ocena 24 tyg. po zakończeniu leczenia): 140/212 (66%), <u>HCV-4: 8/18 (44%)</u> • RVR (szybka odpowiedź wirusologiczna, ocena w 4. tyg.): 132/212 (62%), <u>HCV-4: 6/18 (33%)</u> • cEVR (wczesna odpowiedź wirusologiczna, ocena w 12. tyg.): 170/212 (80%), <u>HCV-4: 10/18 (56%)</u> • EOT (odpowiedź na końcu leczenia, ocena w 48. tyg.): 166/212 (78%), <u>HCV-4: 9/18 (50%)</u> • spełnienie kryterium przerywania leczenia: n = 28, 19 chorych w 12. tyg., 7 chorych w 24. tyg., 2 miało przełom wirusologiczny, spośród 28 chorych 20 miało HCV-1, a 8 HCV-4 					
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • ocena bezpieczeństwa została wykonana dla wszystkich chorych z grupy P2aR48, bez względu na genotyp HCV (brak oddzielnych wyników dla chorych z HCV-4) • SAEs: 2 (1%) • zakończenie leczenia ze względów bezpieczeństwa: 16 (7%), w tym SAEs n = 2, niedokrwistość i neutropenia n = 7, depresja n = 2 • redukcja dawki peg-IFN α-2a: 22 (10%) • redukcja dawki RBV: n = 119 (56%) • niedokrwistość: 3. stopnia n = 2 (1%), 2. stopnia n = 35 (16%) • neutropenia 3. stopnia: 46 (22%) • trombocytopenia 2-3. stopnia: 5 (2%) • stosowanie G-CSF: 21 (10%) • stosowanie erytropoetyny: 30 (14%) • depresja: 19 (9%) • objawy grypopodobne: 134 (63%) • zaburzenia układu pokarmowego: 8 (4%) • zaburzenia psychiatryczne: 79 (37%) • kaszel i duszności: 22 (10%) • zaburzenia dermatologiczne: 99 (47%) 					
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • w rzeczywistości było to badanie kliniczne z randomizacją, aktywną kontrolą, bez zaślepienia, klasyfikacja wg AOTM: IIA; ocena w skali Jadad: 3 (R2; B0; W1) – jednak w niniejszym raporcie uwzględniono wyłącznie wyniki z jednej grupy (peg-IFN α-2a + RBV) i dlatego próba ta oceniana była jak badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej: jakość w skali NICE, klasyfikacja AOTM dla badań bez grupy kontrolnej • w raporcie (o ile to było możliwe) wykorzystano dane dla chorych zakażonych geno- 					

Rumi 2010

- typem 4; nie uwzględniano danych dla chorych z HCV genotyp 1, 2, 3
- pomiary stężenia HCV RNA testem COBAS AmpliCor HCV test version 2.0, Roche Diagnostics – próg wykrywalności 50 IU/ml, ocena wykonywana przez osobę nie mającą informacji o danych pacjenta i stosowanej terapii
 - chorzy z przełomem wirusologicznym uznawani za chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie, za brak odpowiedzi uznawano też chorych z brakiem oceny HCV na końcu leczenia i tych, którzy zakończyli leczenie przedwcześnie (bez względu na przyczynę)

Tabela 431. Charakterystyka (critical appraisal) badania Varghese 2009.

Varghese 2009

Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji; badanie prowadzono pomiędzy 2004 a 2007 r.
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTM	IVA
Liczba ośrodków	2 (Kuwejt)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono oszacowania wielkości próby		
Interwencja	<p>Grupa P2aR48: peg-IFN α-2a + rybawiryna przez 48 tygodni (chorzy z HCV genotyp 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • rybawiryna, dawka 1000-1200 mg dziennie (odpowiednio u chorych o masie ciała < 75 kg i \geq 75 kg) • peg-IFN α-2a, dawka 180 μg/tydzień <p>Dostosowanie dawki: redukcja dawki peg-IFN α-2a do 90 μg u chorych z liczbą leukocytów < $1,5 \times 10^9/l$, granulocytów < $0,5 \times 10^9/l$, płytek krwi < $50 \times 10^9/l$, do czasu poprawy wyników</p> <p>Dodatkowe leczenie: nie sprecyzowano.</p> <p>Kryteria przerwania leczenia (ang. stopping rules): leczenie kończono u chorych z wykrywalnym HCV RNA w 24. tyg.</p>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe zakażenie HCV genotyp 4 • brak wcześniejszego leczenia w kierunku zakażenia HCV • wiek \geq 18 lat • wykrywalne stężenie RNA HCV w osoczu • podwyższona aktywność transaminaz • przewlekłe zapalenie wątroby z lub bez marskości potwierdzone biopsją wątroby 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • niewyrównana czynność wątroby (jeśli widoczne klinicznie lub biochemicznie) • zaburzenia czynności nerek, ze stężeniem kreatyniny w osoczu > 140 μmol/l • stężenie hemoglobiny \leq 12 g/dl • liczba leukocytów < $3 \times 10^9/l$ • liczba PLT < $50 \times 10^9/l$ • liczba erytrocytów • inne choroby wątroby, w tym podejrzenie HCC • poważne choroby współistniejące • ciężkie zaburzenia psychiatryczne lub ciężkie choroby tarczycy • stosowanie leków przeciwwirusowych lub immunosupresyjnych w wywiadzie 		

Varghese 2009

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Włóknienie wątroby w skali METAVIR, n (%)	Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	Pochodzenie, n (%)
grupa P2aR48	30	46,5 (8,3)	22 (73,3%)	F0: 13 (43,3%) F1: 10 (33,33%) F2: 5 (16,67%) F3: 2 (6,6%)	25,7 (1,78)	egipskie: 16 (53,3%); kuwejckie: 12 (40%); syryjskie: 2 (6,6%)
Przeływ chorych	do badania włączono 30 chorych, nie podano informacji o utracie pacjentów w trakcie badania					
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • SVR (trwała odpowiedź wirusologiczna, ocena w 72 tyg.): 19 (63,3%) <ul style="list-style-type: none"> – SVR w podgrupie z METAVIR F2-F3[†]: 2/7 (28,6%) – SVR w podgrupie z METAVIR F0-F1: 17/23 (73,9%) • cEVR (wczesna odpowiedź wirusologiczna, ocena w 12. tyg.): 25 (83,3%) • niewykrywalne HCV RNA w 24. tyg. terapii: 23 (76,6%) • EOT (odpowiedź na końcu leczenia, ocena w 48. tyg.): 28 (76,6%) 					
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa 					
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • pomiary stężenia HCV RNA testem Amplicor HCV test version 2.0, Roche Diagnostics Ltd – próg wykrywalności 50 IU/ml • w badaniu wszyscy chorzy byli zakażeni HCV o genotypie 4 					

[†] w publikacji podano, że jest to wynik dla podgrupy z METAVIR F3-F4, jednak w wyjściowej charakterystyce włączonych pacjentów podano, że w badaniu znaleźli się tylko chorzy z włóknieniem F0, F1, F2 i F3, nie było pacjentów z F4, a liczba chorych dla których ten wynik przedstawiono odpowiada liczbie chorych z włóknieniem F2-F3 (n = 7).

3.8. Wkład autorów w opracowanie raportu

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

3.9. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.	31
Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.	31
Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.	32
<i>Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych oceniających efektywność kliniczną symeprewiru u chorych z zakażeniem HCV.</i>	<i>41</i>
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania ATTAIN włączonego do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w porównaniu do telaprewiru (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną.	47
Tabela 6. Kryteria wcześniejszego przerwania leczenia (ang. stopping rules); badanie ATTAIN.	47
Tabela 7. Wynik oceny jakości badania ATTAIN według skali Jadad.	49
Tabela 8. Przepływ chorych w badaniu ATTAIN.	49
Tabela 9. Kryteria selekcji chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności porównania symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.	51
Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności porównania symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.	53
Tabela 11. Opis interwencji stosowanej w badaniu włączonym do oceny efektywności porównania symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.	56
Tabela 12. Przestrzeganie przypisanego schematu leczenia – liczba chorych i przyczyny; badanie ATTAIN.	57
Tabela 13. Zużycie leków; badanie ATTAIN.	59
Tabela 14. Złamanie protokołu – liczba chorych i przyczyny; badanie ATTAIN.	60
Tabela 15. Liczba i odsetek chorych z SVR12; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.	62
.....	65
Tabela 17. Liczba i odsetek chorych z RVR; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.	67
Tabela 18. Liczba i odsetek chorych z przełomem wirusologicznym; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.	70

Tabela 19. Liczba i odsetek chorych z nawrotem wiremii; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.....	73
Tabela 20. Liczba i odsetek chorych z niepowodzeniem terapii; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.....	75
Tabela 21. Liczba i odsetek chorych spełniających kryteria przerwania leczenia; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.	77
Tabela 22. Nasilenie zmęczenia wg kwestionariusza FSS; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.....	79
.....	
.....	
.....	80
Tabela 24. Nasilenie objawów depresji wg kwestionariusza CES-D; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.....	81
Tabela 25. Ocena produktywności w pracy i codziennej aktywności wg kwestionariusza WPAl; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.....	83
Tabela 26. Ocena stanu zdrowia w skali-5D VAS; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.	85
.....	
.....	... 86
Tabela 28. Liczba i odsetek chorych z niepowodzeniem terapii w zależności od obecności mutacji Q80K; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.....	87
Tabela 29. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs w trakcie całej terapii; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.	89
Tabela 30. Liczba i odsetek chorych z AEs 3. lub 4. stopnia w trakcie całej terapii; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.	92
Tabela 31. Liczba i odsetek chorych z AEs związanymi ze stosowaną terapią; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.....	95
Tabela 32. Liczba i odsetek chorych z SAEs; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.	98

Tabela 33. Liczba AEs prowadzących do zgonu; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN.... 99

.....	100
-------	-----

Tabela 35. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs – liczba i odsetek chorych; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN. 101

.....	101
-------	-----

Tabela 37. AEs o specjalnym znaczeniu – liczba i odsetek chorych; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN. 103

Tabela 38. Ocena zgodności schematów terapii 3-lekowej w badaniach PILLAR, QUEST-1 i QUEST-2 ze schematem zalecanym u chorych wcześniej nieleczonych..... 107

Tabela 39. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności porównania symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); chorzy wcześniej nieleczeni; badania PILLAR, QUEST-1 i QUEST-2. 108

Tabela 40. Wynik oceny jakości badań PILLAR, QUEST-1 i QUEST-2 według skali Jadad..... 109

Tabela 41. Przepływ chorych w badaniach PILLAR, QUEST-1 i QUEST-2..... 110

Tabela 42. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); chorzy wcześniej nieleczeni; badania PILLAR, QUEST-1 i QUEST-2. 111

Tabela 43. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); chorzy wcześniej nieleczeni; badania PILLAR, QUEST-1 i QUEST-2. 114

Tabela 44. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych poddanych dodatkowej randomizacji do peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b w badaniu QUEST-2. 115

Tabela 45. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); chorzy wcześniej nieleczeni; badania PILLAR, QUEST-1 i QUEST-2. 117

Tabela 46. Liczba i odsetek chorych z SVR; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni. 120

Tabela 47. Liczba i odsetek chorych z SVR12 w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk klinicznych; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni..... 127

Tabela 48. Liczba i odsetek chorych z SVR12 w zależności od rodzaju peg-IFN α w badaniu QUEST-2; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni. 132

Tabela 49. Liczba i odsetek chorych z RVR; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	133
Tabela 50. Liczba i odsetek chorych z RVR w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk klinicznych; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	135
Tabela 51. Liczba i odsetek chorych z RVR w zależności od rodzaju peg-IFN α w badaniu QUEST-2; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	136
Tabela 52. Częstość występowania SVR i RVR w przypadku 24-tygodniowej terapii dwulekowej w grupie symeprewiru; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.....	136
Tabela 53. Częstość występowania SVR w przypadku 48-tygodniowej terapii dwulekowej w grupie symeprewiru; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.....	138
Tabela 54. Liczba i odsetek chorych z przełomem wirusologicznym; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	139
Tabela 55. Liczba i odsetek, u których wystąpiły wirusologiczne kryteria przerwania leczenia; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	140
Tabela 56. Liczba i odsetek chorych z nawrotem wirerii; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	141
Tabela 57. Liczba i odsetek zgonów; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.....	144
Tabela 58. Liczba i odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	145
Tabela 59. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem i w 3-4. stopniu ciężkości; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.....	146
Tabela 60. Liczba i odsetek chorych, u których przerwano leczenie z powodu AEs; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia.	147
Tabela 61. Liczba i odsetek chorych z najczęstszymi AEs; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	149
Tabela 62. Pozostałe najczęstsze AEs w badaniu PILLAR; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	151
Tabela 63. Liczba i odsetek chorych z wysypką; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	153
Tabela 64. Liczba i odsetek chorych ze świądem; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	154
Tabela 65. Liczba i odsetek chorych z niedokrwistością; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	156

Tabela 66. Liczba i odsetek chorych ze zmniejszonym stężeniem hemoglobiny; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	158
Tabela 67. Liczba i odsetek chorych z neutropenią; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	159
Tabela 68. Liczba i odsetek chorych z hiperbilirubinemią; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	161
Tabela 69. Liczba i odsetek chorych ze zwiększoną aktywnością ALT i AST; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	162
Tabela 70. Liczba i odsetek chorych z nadwrażliwością na światło; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	163
Tabela 71. Liczba i odsetek chorych, u których przerwano leczenie z powodu określonych AEs; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	164
Tabela 72. Ocena zgodności schematów terapii 3-lekowej w badaniach ASPIRE i PROMISE ze schematem zalecanym u chorych niereagujących na wcześniejsze leczenie standardowe.	168
Tabela 73. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności porównania symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania ASPIRE i PROMISE.	169
Tabela 74. Wynik oceny jakości badań ASPIRE i PROMISE według skali Jadad.	170
Tabela 75. Przepływ chorych w badaniach ASPIRE i PROMISE.	171
Tabela 76. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania ASPIRE i PROMISE.	172
Tabela 77. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania ASPIRE i PROMISE.	173
Tabela 78. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania ASPIRE i PROMISE.	176
Tabela 79. Liczba i odsetek chorych z SVR12; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	178
Tabela 80. Częstość występowania SVR12 w zależności od długości okresu leczenia w grupie symeprewiru w badaniu PROMISE; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	180
Tabela 81. Liczba i odsetek chorych z SVR24; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	181
Tabela 82. Liczba i odsetek chorych z RVR; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	182
Tabela 83. Liczba i odsetek chorych z przełomem wirusologicznym; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	183

Tabela 84. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wirusologiczne kryteria przerwania leczenia; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	184
Tabela 85. Liczba i odsetek chorych z nawrotem wiremii; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	185
Tabela 86. Liczba i odsetek zgonów; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	188
Tabela 87. Liczba i odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	188
Tabela 88. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi, ogółem i 3-4. stopnia; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	189
Tabela 89. Liczba i odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu AEs; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	190
Tabela 90. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	191
Tabela 91. Liczba i odsetek chorych z istotnymi klinicznie AEs; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	192
Tabela 92. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami wybranych parametrów laboratoryjnych; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	194
Tabela 93. Charakterystyka metodyki badania RESTORE, włączonego do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci z zakażeniem HCV-4, po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni.	198
Tabela 94. Przebieg chorych w badaniu RESTORE.	198
Tabela 95. Kryteria selekcji chorych w badaniu RESTORE, włączonym do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci z zakażeniem HCV-4, po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni.	200
Tabela 96. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu RESTORE, włączonym do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci z zakażeniem HCV-4, po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni.	201
Tabela 97. Opis interwencji stosowanej w badaniu RESTORE, włączonym do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci z zakażeniem HCV-4, po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni.	203
.....	205

Tabela 99. Odsetek chorych kończących pełny cykl terapii poszczególnymi lekami w badaniu RESTORE, włączonym do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni..... 206

.....	207
.....	208
.....	210
.....	211

Tabela 104. Liczba i odsetek chorych z SVR12; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE. 212

Tabela 105. Liczba i odsetek chorych z SVR24; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE. 214

Tabela 106. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi wirusologicznej (RVR, cEVR i eRVR); symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE..... 215

Tabela 107. Liczba i odsetek chorych z przełomem wirusologicznym; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE..... 216

Tabela 108. Liczba i odsetek chorych z nawrotem wirerii; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE. 217

Tabela 109. Liczba i odsetek chorych z niepowodzeniem terapii; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE. 219

Tabela 110. Liczba i odsetek chorych spełniających kryteria przerwania leczenia; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE. 220

Tabela 111. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE. 221

.....	223
-------	-----

Tabela 113. Liczba i odsetek chorych z poważnymi AEs; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE.	224
Tabela 114. AEs prowadzących do przerwania leczenia; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE.	226
Tabela 115. AEs o specjalnym znaczeniu; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie RESTORE.	226
Tabela 116. Charakterystyka metodyki badania Dieterich 2014, włączonym do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy z koinfekcją HCV-1 i HIV-1, po niepowodzeniu leczenia lub wcześniej nieleczeni.	230
Tabela 117. Przepływ chorych w badaniu Dieterich 2014.	231
Tabela 118. Kryteria selekcji chorych w badaniu Dieterich 2014, włączonym do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy z koinfekcją HCV-1 i HIV-1, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia.	232
Tabela 119. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu Dieterich 2014, włączonym do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy z koinfekcją HCV-1 i HIV-1, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia.	235
Tabela 120. Opis interwencji stosowanej w badaniu Dieterich 2014, włączonym do oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy z koinfekcją HCV-1 i HIV-1, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia.....	237
Tabela 121. Liczba i odsetek chorych z SVR; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy z HCV-1 i koinfekcją HIV-1, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia; badanie Dieterich 2014.	239
Tabela 122. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wirusologiczne kryteria przerwania leczenia; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy z HCV-1 i koinfekcją HIV-1, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia; badanie Dieterich 2014.....	242
Tabela 123. Liczba i odsetek chorych z RVR, przełomem wirusologicznym lub nawrotem wirerii; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy z HCV-1 i koinfekcją HIV-1, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia; badanie Dieterich 2014.	242
Tabela 124. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi w okresie pierwszych 12. tygodni leczenia; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną; chorzy z koinfekcją HCV-1 i HIV-1, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia; badanie Dieterich 2014.....	243
Tabela 125. 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, C208, Kumada 2012, PROVE1 i PROVE2.....	248
Tabela 126. Wynik oceny jakości uwzględnionych badań według skali Jadad.....	256
Tabela 127. Opis utraty chorych w badaniu ADVANCE.....	257

Tabela 128. Opis utraty chorych w badaniu C208.....	258
Tabela 129. Opis utraty chorych w badaniu Kumada 2012.....	258
<i>Tabela 130. Opis utraty chorych w badaniu PROVE1.....</i>	<i>258</i>
Tabela 131. Opis utraty chorych w badaniu PROVE2.....	259
Tabela 132. Kryteria wcześniejszego przerwania leczenia (z ang. stopping rules) w badaniach ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.	259
Tabela 133. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonym do oceny efektywności porównania symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, C208, Kumada 2012, PROVE 1 i PROVE2.	262
Tabela 134. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania telaprewir vs placebo; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, C208, Kumada 2012, PROVE1 i PROVE2.....	264
Tabela 135. 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, C208, PROVE1 i PROVE2.	269
<i>Tabela 136. Porównanie schematów leczenia stosowanych w analizowanych badaniach z postępowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego Incivo u chorych wcześniej nieleczonych.</i>	<i>272</i>
Tabela 137. Odsetek chorych z SVR24; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania PROVE1, PROVE2, ADVANCE oraz Kumada 2012.	274
Tabela 138. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od podtypu wirusa HCV; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	275
Tabela 139. Odsetek chorych z SVR24 w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	276
Tabela 140. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od genotypu IL28B; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2 (doniesienie Bronowicki 2012).....	278
Tabela 141. Odsetek chorych z SVR24; porównanie różnych schematów leczenia telaprewirem; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie C208.....	279
Tabela 142. Odsetek chorych z SVR na podstawie określonych charakterystyk wyjściowych; porównanie różnych schematów leczenia telaprewirem; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie C208.	280
Tabela 143. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i Kumada 2012.....	282
Tabela 144. Liczba i odsetek chorych z poważną niedokrwistością; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	282

Tabela 145. Liczba i odsetek chorych z poważną wysypką; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	283
Tabela 146. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi poważnymi działaniami niepożądanymi; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.....	283
Tabela 147. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.	284
Tabela 148. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych – liczba i odsetek chorych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012 oraz PROVE2.	285
Tabela 149. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poszczególnych działań niepożądanych – liczba i odsetek chorych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.	286
Tabela 150. Przedwczesne zakończenie przyjmowania telaprewiru/placebo z powodu działań niepożądanych – liczba i odsetek chorych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE oraz Kumada 2012.....	286
Tabela 151. Przedwczesne zakończenie przyjmowania ≥ 1 leku – liczba i odsetek chorych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.	287
Tabela 152. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.....	288
Tabela 153. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia ogólnoustrojowe i w miejscu podania – ogółem i ciężkimi; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.	289
Tabela 154. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.....	289
Tabela 155. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły choroby grypopodobne; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012, PROVE1, PROVE2.....	290
Tabela 156. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012 PROVE1 i PROVE2.....	291
Tabela 157. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła astenia – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE2.....	291
Tabela 158. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła drażliwość; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE1.....	292

Tabela 159. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły dreszcze; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE1.....	293
Tabela 160. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE. .	293
Tabela 161. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił rumień w miejscu wstrzyknięcia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania PROVE1 i Kumada 2012.....	294
Tabela 162. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia skórne i tkanki podskórnej; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania PROVE2 i Kumada 2012.....	294
Tabela 163. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia skórne i tkanki podskórnej w określonym stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania PROVE2 i Kumada 2012.	295
Tabela 164. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami skórnymi i tkanki podskórnej 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.....	296
Tabela 165. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił świąd – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, PROVE1, PROVE2 i Kumada 2012.....	296
Tabela 166. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił świąd całego ciała; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE1.	297
Tabela 167. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka – ogółem i ciężka; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, PROVE1, PROVE2 i Kumada 2012.....	298
Tabela 168. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka polekowa; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.	299
Tabela 169. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła suchość skóry; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, PROVE1, PROVE2.	299
Tabela 170. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił rumień; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.	300
Tabela 171. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła utrata włosów; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, PROVE1, PROVE2 i Kumada 2012.....	301
Tabela 172. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.....	301
Tabela 173. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły nudności – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012, PROVE1 i PROVE2.....	302

Tabela 174. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaparcia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.....	303
Tabela 175. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012, PROVE1 i PROVE2.....	303
Tabela 176. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wymioty; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012 i PROVE1.....	304
Tabela 177. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły żylaki odbytu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE oraz PROVE1.....	304
Tabela 178. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił dyskomfort w okolicy odbytu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	305
Tabela 179. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił dyskomfort w jamie brzusznej; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.	306
Tabela 180. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia układu nerwowego – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.....	306
Tabela 181. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012, PROVE1 i PROVE2.....	307
Tabela 182. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE1.....	308
Tabela 183. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu krwionośnego lub limfatycznego; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.....	308
Tabela 184. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012, PROVE1 i PROVE2.....	309
Tabela 185. Liczba i odsetek chorych z ciężką niedokrwistością; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012 oraz PROVE2.	311
Tabela 186. Liczba i odsetek chorych, u których konieczne było przetoczenie krwi; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	311
Tabela 187. Liczba i odsetek chorych z neutropenią; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE1.	312
Tabela 188. Liczba i odsetek chorych z leukopenią; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.	312
Tabela 189. Liczba i odsetek chorych z trombocytopenią; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.	313

Tabela 190. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami psychiatrycznymi – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.....	313
Tabela 191. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła bezsenność – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012, PROVE1 i PROVE2.....	314
Tabela 192. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła depresja; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.	314
Tabela 193. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił niepokój; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE i PROVE1.	315
Tabela 194. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia uwagi; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE1.	316
Tabela 195. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło złe samopoczucie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.	316
Tabela 196. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.	317
Tabela 197. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił kaszel; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.	317
Tabela 198. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły duszności – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.....	318
Tabela 199. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła duszność wysiłkowa; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE1.	319
Tabela 200. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie jamy ustnej; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.	319
Tabela 201. Liczba i odsetek chorych z zapaleniem śluzówki nosa i gardła; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.	319
Tabela 202. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.	320
Tabela 203. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból mięśni; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.	321
Tabela 204. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012, PROVE1 i PROVE2.....	321

Tabela 205. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból pleców; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012 i PROVE1.....	322
Tabela 206. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami metabolicznymi i żywieniowymi; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.	323
Tabela 207. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmniejszone łaknienie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badania ADVANCE, Kumada 2012 i PROVE2.....	323
Tabela 208. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami smaku; chorzy wcześniej nieleczeni; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie Kumada 2012.....	324
Tabela 209. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	324
Tabela 210. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły choroby oczu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	325
Tabela 211. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia widzenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE1.	325
Tabela 212. Liczba i odsetek chorych z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych, telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Kumada 2012.	326
Tabela 213. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE1.	327
Tabela 214. Liczba i odsetek chorych, u których potrzebne były badania lekarskie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	328
Tabela 215. Liczba i odsetek zgonów; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.....	328
Tabela 216. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły określone działania niepożądane w badaniu C208.....	330
<i>Tabela 217. 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.....</i>	<i>336</i>
Tabela 218. Wynik oceny jakości badań PROVE3 i REALIZE według skali Jadad.	339
<i>Tabela 219. Opis utraty chorych w badaniu PROVE3.....</i>	<i>340</i>
<i>Tabela 220. Opis utraty chorych w badaniu REALIZE.....</i>	<i>340</i>
Tabela 221. Kryteria wcześniejszego przerwania leczenia (z ang. stopping rules) w badaniach PROVE3 i REALIZE.	341
Tabela 222. 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.....	342

<i>Tabela 223. Zestawienie definicji przyczyn niepowodzenia leczenia w badaniach uwzględnionych w ocenie telaprewiru.</i>	<i>343</i>
<i>Tabela 224. 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.</i>	<i>345</i>
<i>Tabela 225. 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.</i>	<i>347</i>
<i>Tabela 226. Porównanie schematów leczenia stosowanych w analizowanych badaniach, z postępowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego Incivo.</i>	<i>349</i>
<i>Tabela 227. Odsetek chorych z SVR24; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>351</i>
<i>Tabela 228. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od odpowiedzi na wcześniejsze leczenie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>352</i>
<i>Tabela 229. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od stopnia włóknienia wątroby; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badanie PROVE3.</i>	<i>353</i>
<i>Tabela 230. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od charakterystyk wyjściowych oraz wcześniejszej odpowiedzi na leczenie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.</i>	<i>354</i>
<i>Tabela 231. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie bez względu na przyczynę; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>357</i>
<i>Tabela 232. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu wystąpienia reguł przerwania leczenia (poza przełomem wirusologicznym); telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3.</i>	<i>357</i>
<i>Tabela 233. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu wystąpienia przełomu wirusologicznego; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3. ..</i>	<i>358</i>
<i>Tabela 234. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3.</i>	<i>358</i>
<i>Tabela 235. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.</i>	<i>359</i>
<i>Tabela 236. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie z innych powodów lub w wyniku utraty chorych z obserwacji; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3.</i>	<i>361</i>
<i>Tabela 237. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.</i>	<i>361</i>

<i>Tabela 238. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.</i>	<i>362</i>
<i>Tabela 239. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE3.</i>	<i>362</i>
<i>Tabela 240. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>363</i>
<i>Tabela 241. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła choroba grypopodobna; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>363</i>
<i>Tabela 242. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>364</i>
<i>Tabela 243. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła astenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.</i>	<i>364</i>
<i>Tabela 244. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła drażliwość; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>365</i>
<i>Tabela 245. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły dreszcze; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>365</i>
<i>Tabela 246. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił świąd – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>366</i>
<i>Tabela 247. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił rumień; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.</i>	<i>367</i>
<i>Tabela 248. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka – ogółem i 3. stopnia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>367</i>
<i>Tabela 249. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła suchość skóry; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.</i>	<i>368</i>
<i>Tabela 250. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło łysienie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>368</i>
<i>Tabela 251. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły nudności; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>369</i>
<i>Tabela 252. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>369</i>
<i>Tabela 253. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wymioty; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.</i>	<i>370</i>
<i>Tabela 254. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły żylaki odbytu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>370</i>
<i>Tabela 255. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból brzucha; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.</i>	<i>371</i>
<i>Tabela 256. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>371</i>

<i>Tabela 257. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>372</i>
<i>Tabela 258. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia smaku; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.</i>	<i>372</i>
<i>Tabela 259. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>373</i>
<i>Tabela 260. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła neutropenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.</i>	<i>373</i>
<i>Tabela 261. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła leukopenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.</i>	<i>374</i>
<i>Tabela 262. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła bezsenność; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>374</i>
<i>Tabela 263. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła depresja; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>375</i>
<i>Tabela 264. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił kaszel; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>375</i>
<i>Tabela 265. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła duszność; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.</i>	<i>376</i>
<i>Tabela 266. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból mięśni; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>376</i>
<i>Tabela 267. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE3 i REALIZE.</i>	<i>377</i>
<i>Tabela 268. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił jadłowstręt; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.</i>	<i>377</i>
<i>Tabela 269. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.</i>	<i>378</i>
<i>Tabela 270. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły choroby oczu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie REALIZE.</i>	<i>378</i>
<i>Tabela 271. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności klinicznej boceprewiru w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z peg-IFN α-2b i rybawiryną); populacja chorych wcześniej nieleczonych; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	<i>383</i>
<i>Tabela 272. Wynik oceny jakości badań SPRINT-1 i SPRINT-2 według skali Jadad.</i>	<i>384</i>
<i>Tabela 273. Opis utraty chorych w badaniu SPRINT-1 (pierwszy etap badania).</i>	<i>385</i>
<i>Tabela 274. Opis utraty chorych w badaniu SPRINT-2.</i>	<i>386</i>
<i>Tabela 275. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania boceprewiru vs placebo; populacja chorych wcześniej nieleczonych; badania SPRINT-1 i SPRINT-2. .</i>	<i>387</i>

<i>Tabela 276. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania boceprewir vs placebo; populacja chorych wcześniej nieleczonych; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	<i>389</i>
<i>Tabela 277. Opis interwencji w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania boceprewir vs placebo; populacja chorych wcześniej nieleczonych; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.....</i>	<i>391</i>
<i>Tabela 278. Porównanie schematów leczenia stosowanych w analizowanych badaniach, z postępowaniem zalecanym w ChPL Victrelis 2014.....</i>	<i>392</i>
<i>Tabela 279. Odsetek chorych z SVR24; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	<i>395</i>
<i>Tabela 280. Odsetek chorych uzyskujących SVR24 w poszczególnych podgrupach z badania SPRINT-1.</i>	<i>396</i>
<i>Tabela 281. Odsetek chorych z SVR24 w poszczególnych podgrupach badania SPRINT-2.</i>	<i>398</i>
<i>Tabela 282. Liczba i odsetek zgonów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.</i>	<i>403</i>
<i>Tabela 283. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło ≥ 1 AE; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.</i>	<i>403</i>
<i>Tabela 284. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane zagrażające życiu; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.....</i>	<i>404</i>
<i>Tabela 285. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.....</i>	<i>404</i>
<i>Tabela 286. Liczba i odsetek chorych, u których konieczne było zmniejszenie dawek leków z powodu działań niepożądanych; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	<i>405</i>
<i>Tabela 287. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu AEs; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	<i>406</i>
<i>Tabela 288. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu niedokrwistości; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	<i>407</i>
<i>Tabela 289. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu SAEs; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-1.</i>	<i>407</i>
<i>Tabela 290. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.....</i>	<i>408</i>
<i>Tabela 291. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły choroby grypopodobne; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	<i>409</i>
<i>Tabela 292. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.....</i>	<i>409</i>
<i>Tabela 293. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła astenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.</i>	<i>410</i>

<i>Tabela 294. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła drażliwość; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.</i>	<i>410</i>
<i>Tabela 295. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły dreszcze; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.....</i>	<i>411</i>
<i>Tabela 296. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	<i>412</i>
<i>Tabela 297. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił świąd; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.</i>	<i>412</i>
<i>Tabela 298. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.</i>	<i>413</i>
<i>Tabela 299. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła suchość skóry; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.</i>	<i>413</i>
<i>Tabela 300. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano utratę włosów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	<i>414</i>
<i>Tabela 301. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły nudności; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.....</i>	<i>415</i>
<i>Tabela 302. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.....</i>	<i>415</i>
<i>Tabela 303. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wymioty; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.....</i>	<i>416</i>
<i>Tabela 304. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.....</i>	<i>416</i>
<i>Tabela 305. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.....</i>	<i>417</i>
<i>Tabela 306. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.....</i>	<i>418</i>
<i>Tabela 307. Liczba i odsetek chorych z określonym zmniejszeniem stężeniem hemoglobiny; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	<i>419</i>
<i>Tabela 308. Liczba i odsetek chorych, u których zastosowano leczenie erytropoetyną w celu kontroli niedokrwistości; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	<i>420</i>
<i>Tabela 309. Liczba i odsetek chorych, u których wykonano zabieg przetoczenia krwi; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	<i>421</i>
<i>Tabela 310. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła neutropenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.....</i>	<i>422</i>
<i>Tabela 311. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła neutropenia stopnia 1-4; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.</i>	<i>422</i>

<i>Tabela 312. Liczba i odsetek chorych z określonym zmniejszeniem całkowitej liczby neutrofilów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	423
<i>Tabela 313. Liczba i odsetek chorych z określonym zmniejszeniem liczby płytek krwi; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	424
<i>Tabela 314. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła bezsenność; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	425
<i>Tabela 315. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła depresja; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.</i>	426
<i>Tabela 316. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił kaszel; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.</i>	426
<i>Tabela 317. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły duszności; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-2.</i>	427
<i>Tabela 318. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	427
<i>Tabela 319. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból mięśni; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.</i>	428
<i>Tabela 320. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia smaku; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	429
<i>Tabela 321. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmniejszenie łaknienia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.</i>	430
<i>Tabela 322. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności klinicznej boceprewiru w porównaniu do placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α-2a lub α-2b i rybawiryną); populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.</i>	431
<i>Tabela 323. Wynik oceny jakości badań RESPOND-2 i Flamm 2013 według skali Jadad.</i>	432
<i>Tabela 324. Opis utraty chorych w badaniu RESPOND-2.</i>	435
<i>Tabela 325. Opis utraty chorych w badaniu Flamm 2013.</i>	435
<i>Tabela 326. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania boceprewiru vs placebo; populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.</i>	436
<i>Tabela 327. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania boceprewiru vs placebo; populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.</i>	438
<i>Tabela 328. Opis interwencji w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania boceprewiru vs placebo; populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badanie RESPOND-2 i Flamm 2013.</i>	441
<i>Tabela 329. Odsetek chorych z SVR24; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.</i>	443

<i>Tabela 330. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od odpowiedzi na wcześniejsze leczenie; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013...</i>	444
<i>Tabela 331. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od wyjściowego wyniku w skali METAVIR; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.....</i>	446
<i>Tabela 332. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od podtypu HCV; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.</i>	447
<i>Tabela 333. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu AEs; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.</i>	449
<i>Tabela 334. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu niedokrwistości; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.....</i>	450
<i>Tabela 335. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu reguły przerwania leczenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.....</i>	451
<i>Tabela 336. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło ≥ 1 AE zagrażające życiu; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.</i>	451
<i>Tabela 337. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm2013.....</i>	452
<i>Tabela 338. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło ≥ 1 działanie niepożądane; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.</i>	452
<i>Tabela 339. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne ogólnoustrojowe AEs; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013... 453</i>	453
<i>Tabela 340. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zaburzenia skórne i tkanki podskórnej; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.....</i>	455
<i>Tabela 341. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zaburzenia żołądkowo-jelitowe; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.....</i>	456
<i>Tabela 342. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia układu nerwowego; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.....</i>	457
<i>Tabela 343. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zaburzenia psychiatryczne; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013... 458</i>	458
<i>Tabela 344. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zaburzenia układu oddechowego; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.</i>	459
<i>Tabela 345. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.</i>	460
<i>Tabela 346. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano zmniejszenie łaknienia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.</i>	461

Tabela 347. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013...... 462

Tabela 348. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła niedokrwistość w zależności od stopnia redukcji stężenia hemoglobiny; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013. 462

Tabela 349. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła neutropenia w zależności od stopnia redukcji liczby neutrofilów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013. 463

Tabela 350. Liczba i odsetek chorych, u których konieczna była zmiana dawkowania leków z powodu AEs lub wprowadzenie dodatkowych procedur; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013. 464

..... 467

..... 470

..... 480

..... 485

..... 489

..... 493

..... 496

..... 498

..... 500

..... 502

..... 503

..... 507

[REDACTED] 510

[REDACTED] 512

[REDACTED] 513

[REDACTED] 516

[REDACTED] 519

[REDACTED] 522

[REDACTED] 524

[REDACTED] 527

[REDACTED] 530

[REDACTED] 533

[REDACTED] ... 536

[REDACTED] 537

[REDACTED] 539

[REDACTED] 543

[REDACTED] 546

[REDACTED] 549

[REDACTED] 552

.....	555
.....	558
.....	560
.....	563
.....	569
.....	569
.....	570
.....	571
.....	572
.....	574

Tabela 390. Działania niepożądane symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną zgłaszane u dorosłych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV (zbiorcze dane z badań fazy 3 C208, C216 i HPC3007; pierwsze 12 tygodni leczenia; analiza ITT (ang. Intent-To-Treat))..... 577

Tabela 391. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych związane z leczeniem (nasilenie toksyczności stopnia 1 do 4 wg WHO), które stwierdzono częściej podczas stosowania symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (zbiorcze dane z badań fazy 3 C208, C216 i HPC3007; pierwsze 12 tygodni leczenia; zestaw analiz ITT). 578

Tabela 392. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie clinicaltrials.gov, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania symeprewiru. 582

Tabela 393. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN α i rybawiryną; badanie ATTAIN..... 611

Tabela 394. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); pacjenci wcześniej nieleczeni; badania PILLAR, QUEST-1 i QUEST-2..... 615

Tabela 395. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: symeprewir vs placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania ASPIRE i PROMISE..... 620

Tabela 396. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. 692

Tabela 397. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. 692

Tabela 398. Ocena punktowa martwicy według skali METAVIR (Guido 2011).	693
Tabela 399. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuera (Guido 2011).	694
Tabela 400. Kryteria histopatologiczne oceny wg Ishaka (Guido 2011).	694
Tabela 401. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.	706
Tabela 402. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	706
Tabela 403. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	707
Tabela 404. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.	711
Tabela 405. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	711
Tabela 406. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	711
Tabela 407. Charakterystyka (critical appraisal) badania ATTAIN.	712
Tabela 408. Charakterystyka (critical appraisal) badania PILLAR.	716
Tabela 409. Charakterystyka (critical appraisal) badania QUEST-1.	719
Tabela 410. Charakterystyka (critical appraisal) badania QUEST-2.	723
Tabela 411. Charakterystyka (critical appraisal) badania ASPIRE.	727
Tabela 412. Charakterystyka (critical appraisal) badania PROMISE.	730
Tabela 413. Charakterystyka (critical appraisal) badania RESTORE.	734
Tabela 414. Charakterystyka (critical appraisal) badania Dieterich 2014.	737
Tabela 415. Charakterystyka (critical appraisal) badania ADVANCE.	740
Tabela 416. Charakterystyka (critical appraisal) badania C208.	744
Tabela 417. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kumada 2012.	746
Tabela 418. Charakterystyka (critical appraisal) badania PROVE1.	750
Tabela 419. Charakterystyka (critical appraisal) badania PROVE2.	752
Tabela 420. Charakterystyka (critical appraisal) badania PROVE3.	755
Tabela 421. Charakterystyka (critical appraisal) badania REALIZE.	758
Tabela 422. Charakterystyka (critical appraisal) badania SPRINT-1.	760
Tabela 423. Charakterystyka (critical appraisal) badania SPRINT-2.	762
Tabela 424. Charakterystyka (critical appraisal) badania Flamm 2013.	765
Tabela 425. Charakterystyka (critical appraisal) badania RESPOND-2.	767
Tabela 426. Charakterystyka (critical appraisal) badania El Makhzangy 2009.	770
Tabela 427. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kamal 2011.	771

Tabela 428. Charakterystyka (critical appraisal) badania Shehab 2014.	774
Tabela 429. Charakterystyka (critical appraisal) badania Rossignol 2009.	775
Tabela 430. Charakterystyka (critical appraisal) badania Rumi 2010.	777
Tabela 431. Charakterystyka (critical appraisal) badania Varghese 2009.	779

3.10. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach badania ATTAIN.	47
Rysunek 2. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach badań PILLAR, QUEST-1 i QUEST-2.	106
Rysunek 3. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach badań ASPIRE i PROMISE.	167
Rysunek 4. Schemat podawania leków w poszczególnych podgrupach chorych w badaniu RESTORE.	197
Rysunek 5. Schemat podawania leków w poszczególnych subpopulacjach chorych w badaniu Dieterich 2014.	230

3.11. Spis wykresów

Wykres 1. Schemat zależności w metaanalizie sieciowej dla populacji chorych wcześniej nieleczonych.	38
Wykres 2. Schemat zależności w metaanalizie sieciowej dla populacji chorych po niepowodzeniu leczenia.	39
Wykres 3. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (główna strategia wyszukiwania – 18.09.2014 r.).	45
Wykres 4. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	122
Wykres 5. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w podgrupie chorych z HCV-1 bez polimorfizmu NS3 Q80K; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	123



Wykres 8. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR24; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	126
Wykres 9. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w zależności od podtypu HCV-1; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	129

Wykres 10. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w zależności statusu polimorfizmu NS3 Q80K; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.....	130
Wykres 11. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w zależności genotypu IL28B; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	131
Wykres 12. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w zależności od stopnia włóknienia wątroby w skali METAVIR; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.....	132
Wykres 13. Prawdopodobieństwo uzyskania RVR; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	134
Wykres 14. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR i RVR w przypadku 24-tygodniowej terapii dwulekowej w grupie symeprewir ; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.....	137
Wykres 15. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR12 w przypadku 48-tygodniowej terapii dwulekowej w grupie symeprewir; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.....	139
Wykres 16. Ryzyko wystąpienia wirusologicznych kryteriów przerwania leczenia; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	141
Wykres 17. Ryzyko wystąpienia RNA HCV wykrywalnego na końcu leczenia; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	142
Wykres 18. Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	145
Wykres 19. Ryzyko wystąpienia poważnych działań ogółem i w 3-4. stopniu ciężkości; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	147
Wykres 20. Ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	149
Wykres 21. Ryzyko wystąpienia poszczególnych najczęstszych działań niepożądanych; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	151
Wykres 22. Ryzyko wystąpienia wysypki; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.....	154
Wykres 23. Ryzyko wystąpienia świądu; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.....	156
Wykres 24. Ryzyko wystąpienia niedokrwistości; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	157
Wykres 25. Ryzyko wystąpienia zmniejszonego stężenia hemoglobiny; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	159
Wykres 26. Ryzyko wystąpienia neutropenii; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	160

Wykres 27. Ryzyko wystąpienia hiperbilirubinemii; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	162
Wykres 28. Ryzyko wystąpienia nadwrażliwości na światło; symeprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.	164
Wykres 29. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach badania ADVANCE.	251
Wykres 30. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach badania C208.	252
Wykres 31. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach badania Kumada 2012.	253
Wykres 32. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach badań PROVE1 i PROVE2.	254
Wykres 33. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 w zależności od zwłóknienia wątroby; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE. .	277
Wykres 34. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR24 w zależności od genotypu IL28B; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie ADVANCE.	277
Wykres 35. Odsetek chorych z SVR24 w zależności od genotypu IL28B; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie PROVE2.	279
Wykres 36. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w badaniach PROVE3 i REALIZE.	338
Wykres 37. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w badaniu SPRINT-1.	380
Wykres 38. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w badaniu SPRINT-2.	381
Wykres 39. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 w podgrupach chorych z badania SPRINT-1; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia.	398
Wykres 40. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 w podgrupach chorych z badania SPRINT-2; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia.	401
Wykres 41. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w badaniach RESPOND-2 i Flamm 2013.	433
Wykres 42. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013.	444
Wykres 43. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 w podgrupach chorych badań RESPOND-2 i Flamm 2013; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia.	446
Wykres 44. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 w zależności od wyniku skali METAVIR; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania RESPOND-2 i Flamm 2013. ...	447
Wykres 45. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w zależności od podtypu wirusa HCV; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie RESPOND-2.	448
.....	495

[REDACTED]	497
[REDACTED]	499
[REDACTED]	501
[REDACTED]	503
[REDACTED]	506
[REDACTED]	509
[REDACTED]	511
[REDACTED]	513
[REDACTED]	515
[REDACTED]	518
[REDACTED]	521
[REDACTED]	523
[REDACTED]	526
[REDACTED]	529
[REDACTED]	532
[REDACTED]	535
[REDACTED]	537

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	539
[Redacted]	
[Redacted]	542
[Redacted]	
[Redacted]	545
[Redacted]	
[Redacted]	548
[Redacted]	
[Redacted]	551
[Redacted]	
[Redacted]	554
[Redacted]	
[Redacted]	557
[Redacted]	
[Redacted]	559
[Redacted]	
[Redacted]	562
[Redacted]	
[Redacted]	565
[Redacted]	
[Redacted]	568
Wykres 75. Algorytm oceny histologicznej aktywności WZW C METAVIR (Guido 2011).	693
Wykres 76. Diagram przedstawiający aktualizację procesu wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, przedział objęty wyszukiwaniem: 1.10.2013 r. do 17.09.2014 r.	708