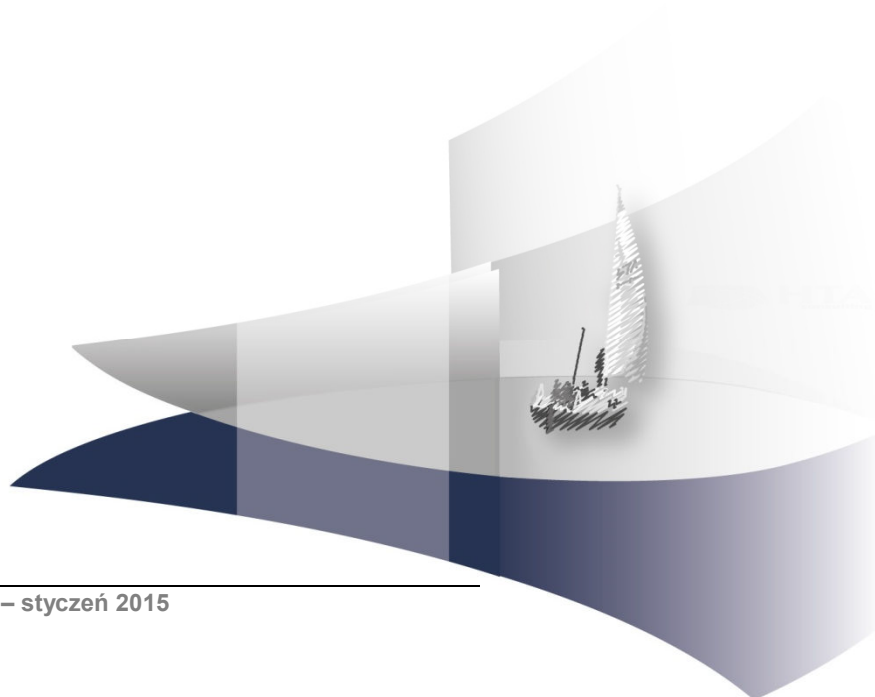


ANALIZA KLINICZNA

VIEKIRAX/EXVIERA W TERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C U PACJENTÓW Z GENOTYPEM 1 LUB 4

Wersja 2.0



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

AbbVie Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 21 B
02-676 Warszawa

[Redacted]

[Redacted]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	14
1. WSTĘP.....	21
1.1. Cel analizy klinicznej	21
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	21
2. PROBLEM ZDROWOTNY	24
2.1. Definicja	24
2.2. Etiologia i patogenez	24
2.2.1. Genotypy wirusa	25
2.3. Drogi zakażenia wirusem i czynniki ryzyka	26
2.4. Obraz kliniczny	27
2.5. Rokowanie i powikłania	28
2.6. Diagnostyka	30
2.7. Epidemiologia	36
2.7.1. HCV na świecie i w Europie	36
2.7.2. HCV w Polsce	36
2.7.3. Rozpowszechnienie genotypów wirusa w Polsce	38
2.7.4. Rozpowszechnienie marskości wątroby	39
2.7.5. Koinfekcje HCV i HIV	40
2.8. Opcje terapeutyczne	40
2.9. Wytoczne praktyki klinicznej	44
2.9.1. Cel terapii	44
2.9.2. Kwalifikacja do terapii	45
2.9.3. Zasady leczenia przeciwwirusowego	45
2.10. Aktualny status refundacyjny – opis Programu Lekowego	56
2.11. Rekomendacje dotyczące refundacji ze środków publicznych	59
3. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	63
3.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	63
3.2. Określenie problemu decyzyjnego	64
4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI	67
4.1. Parytaprewir/rytonawir, ombitaswir (Viekirax)	67

4.2.	Dasabuwir (Exviera).....	70
4.3.	Boceprewir (VICTRELIS).....	73
4.4.	Telaprewir (Incivo).....	76
4.5.	PegIFN α	80
4.5.1.	PegIFN α 2a (Pegasys).....	80
4.5.2.	PegIFN α 2b (PegIntron, ViraferonPeg).....	83
4.6.	Rybawiryna (Copegus, Rebetol, Moderiba).....	87
5.	METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	97
5.1.	Schemat przeprowadzania analizy klinicznej	97
5.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	97
5.2.1.	Kryteria włączenia badań do analizy.....	97
5.2.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	100
5.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	104
5.3.1.	Strategia wyszukiwania.....	104
5.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	105
5.3.3.	Selekcja badań klinicznych	106
5.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	106
5.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	107
5.5.	Analiza statystyczna wyników.....	107
5.5.1.	Porównanie bezpośrednie.....	107
5.5.2.	Porównanie pośrednie	108
5.6.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	109
5.7.	Ocena siły dowodów naukowych	110
6.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	111
6.1.	Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej	111
6.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy	120
6.2.1.	Badania w populacji pacjentów z genotypem 1.....	120
6.2.2.	Badania w populacji pacjentów z genotypem 4.....	129
6.2.3.	Badania w populacji pacjentów z koinfekcją HIV	133
6.2.4.	Badania w populacji pacjentów z HCV, po transplantacji wątroby	136
7.	OCENA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PREPARATU VIEKIRAX I EXVIERA	139
7.1.	Populacja pacjentów z genotypem 1 HCV bez marskości.....	139
7.1.1.	Pacjenci nieleczeni.....	139
7.1.2.	Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej	142
7.1.3.	Populacja pacjentów stosujących opioidy	145

7.2.	Populacja pacjentów z genotypem 1 HCV z marskością.....	146
7.2.1.	Pacjenci nieleczeni.....	146
7.2.2.	Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej	147
7.3.	Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV bez marskości.....	148
7.3.1.	Pacjenci nieleczeni.....	148
7.3.2.	Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej	149
7.4.	Populacja pacjentów z koinfekcją HIV	149
7.5.	Populacja pacjentów po transplantacji.....	150
8.	WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA PREPARATU VIEKIRAX I EXVIERA.....	151
8.1.	Analiza bezpieczeństwa dla porównania schematu 3D+RBV vs placebo	151
8.1.1.	Pacjenci nieleczeni.....	151
8.1.2.	Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej	152
8.2.	Analiza bezpieczeństwa dla porównania schematu 3D±RBV vs TVR+PR	154
8.2.1.	Pacjenci nieleczeni.....	154
8.2.2.	Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej	157
8.3.	Analiza bezpieczeństwa dla porównania różnych schematów zawierających parytaprewir/rytonawir, ombitaswir i dazabuwir	158
8.3.1.	Pacjenci nieleczeni.....	158
8.3.2.	Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej	163
8.3.3.	Niezależnie od wcześniejszego leczenia	164
8.4.	Analiza bezpieczeństwa w populacji pacjentów z HIV.....	167
8.5.	Analiza bezpieczeństwa w populacji pacjentów po transplantacji wątroby	168
9.	PORÓWNANIE POŚREDNIE	170
9.1.	Populacja pacjentów z genotypem 1 HCV.....	170
9.1.1.	Pacjenci nieleczeni.....	170
9.1.2.	Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej	175
9.2.	Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV.....	180
9.2.1.	Pacjenci nieleczeni.....	180
9.2.2.	Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej	183
9.3.	Populacja pacjentów z koinfekcją HIV	184
9.3.1.	Odpowiedź wirusologiczna.....	184
9.3.2.	Bezpieczeństwo	185
9.4.	Populacja pacjentów po transplantacji wątroby	187
9.4.1.	Odpowiedź wirusologiczna.....	187
9.4.2.	Bezpieczeństwo	188
9.5.	Podsumowanie.....	188

18.8. Badania w toku.....	383
18.9. Badania wykluczone z analizy	390

INDEKS SKRÓTÓW

AASLD	Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby (<i>American Association for the Study of Liver Disease</i>)
ABT-450	Parytaprewir
AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
ANC	Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (<i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
bd	Brak danych
b.i.d.	Dwa razy na dobę (<i>łac. Bis in die</i>)
BMI	Indeks masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
BOC	Boceprewir
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CASL	Kanadyjskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą (<i>Canadian Association for the Study of the Liver</i>)
cEVR	Pełna wczesna odpowiedź wirusologiczna (<i>complete Early Virological Response</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CsA	Cyklosporyna
CYP3A	Cytochrom P450 3A (<i>Cytochrome P450, family 3, subfamily A</i>)

DAA	Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (<i>Direct Antiviral Agents</i>)
DB	Podwójne zaślepienie (<i>Double Blind</i>)
DCV	Daklataswir (<i>Daclatasvir</i>)
EASL	Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą (<i>European Association for the Study of the Liver</i>)
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (<i>Evidence Based Medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EOT	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (<i>End-of-Treatment Response</i>)
eRVR	Przedłużona wczesna odpowiedź wirusologiczna (<i>extended Rapid Virological Response</i>)
EVR	Wczesna odpowiedź wirusologiczna (<i>Early Virological Response</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
G	Ocena siły dowodów naukowych w skali GRADE (W – wysoka, Ś – średnia, N – niska)
GT 1–7	Genotyp 1–7
HAART	Wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa (<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HBsAg	Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Surface Antigen</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)

HCV RNA	Materiał genetyczny (RNA) wirusa (<i>Hepatitis C Viral RNA</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IFN	Interferon
IL28B	Interleukina 28B
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (<i>International Unit</i>)
IVRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowych (<i>Interactive Voice Response Systems</i>)
IWRS	Interaktywny system internetowy (<i>Interactive Web Response System</i>)
J	Skala Jadad
LDV	Ledipaswir (<i>Ledipasvir</i>)
LLN	Dolna granica normy (<i>Lower Limit of Normal</i>)
LVR	Późna odpowiedź wirusologiczna (<i>Late Virological Response</i>)
M	Mężczyźni
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention To Treat Analysis</i>)
MTC	Metoda porównania pośredniego MTC (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (<i>National Health Service Scotland</i>)
NICE	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)

NIZP PZH	Państwowy Zakład Higieny Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego
NNH	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać niepożądany efekt zdrowotny lub jeden negatywny punkt końcowy u jednej z nich (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed to Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
NS	Wynik/różnica nieistotna statystycznie (<i>Not Significant</i>)
OB	Okres obserwacji
OI	Okres interwencji
OL	Badanie przeprowadzone metodą otwartej próby (<i>Open Label</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
p	Poziom istotności statystycznej
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PegIFNα	Pegylowany Interferon α
PegIFNα2a	Pegylowany Interferon α 2a
PegIFNα2b	Pegylowany Interferon α 2b
pEVR	Częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna (<i>partial Early Virological Response</i>)
PGE	Polska Grupa Ekspertów
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PrL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)

PR	Terapia skojarzona PegIFN α + RBV
PT	Czas protrombinowy <i>Prothrombin time</i>
RBV	Rybawiryna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized Controlled Trial)</i>
RD	Różnica ryzyka <i>(Risk difference)</i>
RNA	Kwas rybonukleinowy <i>(Ribonucleic Acid)</i>
RR	Ryzyko względne <i>(Relative Risk)</i>
RVR	Szybka odpowiedź wirusologiczna <i>(Rapid Virological Response)</i>
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane <i>(Serious Adverse Events)</i>
SD	Odchylenie standardowe <i>(Standard Deviation)</i>
SIGN	Szkocka agencja rządowa, zajmująca się opracowywaniem wytycznych praktyki klinicznej <i>(Scottish Intercollegiate Guidelines Network)</i>
SMV	Symeprewir
SOF	Sofosbuwir
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna <i>(Sustained Virological Response)</i>
TAC	Takrolimus
TE	Pacjenci wcześniej leczeni <i>(Treatment Experienced)</i>
TN	Pacjenci wcześniej nieleczeni <i>(Treatment Naive)</i>
TVR	Telaprewir
ULN	Górna granica normy <i>(Upper Limit of Normal)</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

WZW C Wirusowe zapalenie wątroby typu C

Skróty schematów terapeutycznych

2D±RBV	Terapia parytaprewir/rytonawir+ombitaswir±RBV przez 12 tyg.
3D±RBV	Terapia parytaprewir/rytonawir+ombitaswir +dazabuwir ± RBV przez 12 tyg.
3D+RBV (24)	Terapia parytaprewir/rytonawir+ombitaswir +dazabuwir ± RBV przez 24 tyg.

Schematy dwulekowe:

PR48 Terapie dwulekowa PegIFNα+RBV przez 48 tyg.

Schematy trójlekowe:

TVR+PR	Terapie trójlekowa TVR+PegIFNα+RBV
T12PR24	Terapie trójlekowa TVR+PegIFNα+RBV przez 12 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie dwulekowym PegIFNα +RBV przez 12 tyg.
T12PR48	Terapie trójlekowa TVR+PegIFNα+RBV przez 12 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie dwulekowym PegIFNα+RBV przez 36 tyg.
T12PR24-48	Terapie trójlekowa TVR+PegIFNα+RBV przez 12 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie dwulekowym PegIFNα+RBV przez 12 lub 36 tyg.
BOC+PR	Terapie trójlekowa TVR+PegIFNα+RBV
PR4/PRB24	Terapie trójlekowa PegIFNα+RBV przez 4 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie trójlekowym BOC+PegIFNα+RBV przez 24 tyg.
PR4/PRB44	Terapie trójlekowa PegIFNα+RBV przez 4 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie trójlekowym BOC+PegIFNα+RBV przez 44 tyg.
PR4/PRB32+PR12	Terapie trójlekowa PegIFNα+RBV przez 4 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie trójlekowym BOC+PegIFNα+RBV przez 32 tyg.; następnie 12 tyg. leczenia dwulekowego PegIFNα+RBV

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Viekirax (parytaprewir/rytonawir, ombitaswir) oraz Exviera (dazabuwir) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1. w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali, z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub genotypu 4 wirusa HCV, z wykluczeniem pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową oraz z wykluczeniem chorych z koinfekcją WZW typu B i C. Dodatkowo populacja docelowa uwzględnia również pacjentów bez względu na stopień zaawansowania włóknienia wątroby z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem.

W ramach zdefiniowanej powyżej populacji wyodrębniono następujące podgrupy pacjentów:

- z przewlekłym WZW C uprzednio nieleczonych, zakażonych genotypem 1 lub 4,
- z przewlekłym WZW C po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zakażonych genotypem 1 lub 4,
- z przewlekłym WZW C z współistniejącym zakażeniem HCV o genotypie 1 i HIV-1,
- po przeszczepie wątroby zakażonych genotypem 1.

Preparat Viekirax stosowany jest w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu WZW C u dorosłych:

- z genotypem 1a oraz 1b bez marskości wątroby stosowana jest terapia skojarzona Viekirax + Exviera + rybawiryna (terapia 3D+RBV) przez 12 tyg.,
- z genotypem 1a z wyrównaną marskością wątroby stosowana jest terapia skojarzona Viekirax + Exviera + rybawiryna (terapia 3D+RBV) przez 24 tyg.,
- z genotypem 1b bez marskości wątroby stosowana jest terapia skojarzona Viekirax + Exviera (terapia 3D),
- z genotypem 4 stosowana jest terapia skojarzona Viekirax + rybawiryna (terapia 2D+RBV).

■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie w wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). W celu odnalezienia doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia przeszukano następujące bazy informacji medycznej: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. W populacji pacjentów z przewlekłym WZW C do wykazania skuteczności nie jest wymagane przeprowadzanie badań RCT. Równie dobre są badania jednoramienne typu „przed-po” oraz porównanie uzyskanych wyników do wyników uzyskanych w historycznej grupie kontroli. W przedmiotowym problemie zdrowotnym nie jest również wymagane przeprowadzanie badań kontrolowanych placebo, ze względu na fakt, iż prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) podczas stosowania placebo jest bliskie zeru. Poszukiwano zatem badań randomizowanych (RCT) oraz prospektywnych badań nierandomizowanych (nRCT) w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych wirusem o genotypie 1 lub 4, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo schematów zawierających paratyprewir/rytonawir, ombitaswir (2D) i dazabuwir (3D) w skojarzeniu lub bez rybawiryny (RBV) oraz badań RCT umożliwiających porównanie efektywności klinicznej schematów 2D/3D z innymi opcjami terapeutycznymi, tj. z:

- terapią trójlekową z boceprewirem (BOC) lub telaprewirem (TVR),
- terapią dwulekową PegIFN α +RBV (PR48).

Ze względu na ograniczoną dostępność badań obejmujących porównanie bezpośrednie, poszukiwano również badań porównujących komparatory między sobą, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego. Selekcja odnalezionych prac dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 3614 pozycji bibliograficznych. Na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło łącznie 39 badań (77 pozycji literaturowych):

- w populacji pacjentów z genotypem 1 HCV:
 - 2 badania RCT dla porównania schematu 3D+RBV vs PLC,
 - 3 badania RCT dla porównania schematu 3D+RBV vs 3D,
 - 1 badanie RCT dla porównania schematu 3D+RBV vs 3D+RBV(24),
 - 2 badania RCT dla porównania schematu 3D \pm RBV vs TVR+PR48,
 - 1 badanie nRCT dla schematu 3D+RBV,
 - 5 badań RCT dla porównania TVR+PR vs PR48,
 - 3 badania RCT dla porównania BOC+PR vs PR48;
- w populacji pacjentów z genotypem 4 HCV
 - 1 badanie RCT dla porównania schematu 2D+RBV vs 2D,
 - 11 badań RCT dla terapii dwulekowej (PR48);
- w populacji pacjentów z koinfekcją HIV:
 - 1 badanie RCT dla porównania schematu 3D+RBV vs 3D+RBV(24),
 - 1 badanie RCT dla porównania BOC+PR vs PR48,
 - 1 badanie RCT dla porównania TVR+PR vs PR48,
 - 4 badania RCT dla terapii dwulekowej (PR48);
- w populacji pacjentów po transplantacji wątroby:
 - 1 badanie nRCT dla schematu 3D+RBV(24),
 - 2 badania RCT dla terapii dwulekowej (PR48).

W populacji pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV porównanie schematu 3D \pm RBV z terapią trójlekową z TVR przeprowadzono w oparciu o wyniki badań H2H (*head to head*) oraz uzupełniono wynikami porównania pośredniego MTC (*mixed treatment comparison*), natomiast dla pozostałych porównań przeprowadzono porównanie pośrednie w oparciu o analizę MTC. W populacji pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV oraz zakażonych genotypem 1 z koinfekcją HIV lub po transplantacji wątroby, ze względu na brak badań ze wspólną grupą referencyjną przeprowadzono porównanie pośrednie jakościowe (bez dostosowania). We wszystkich analizowanych populacjach ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono osobno w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych oraz nieskutecznie leczonych za pomocą terapii dwulekowej.

W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wyniki porównania wskazują na wyższą skuteczność kliniczną schematu 2D+RBV niż standardowej terapii dwulekowej. Odsetek pacjentów uzyskujących SVR wyniósł [REDACTED] w grupie leczonej schematem 2D+RBV oraz 9% w grupie stosującej PegIFN α +RBV.

Populacja pacjentów zakażonych genotypem 1 z koinfekcją HIV

W populacji pacjentów z koinfekcją HIV wyniki porównania wskazują na wyższą skuteczność kliniczną schematu 3D niż standardowej terapii dwulekowej i terapii trójlekowej z BOC lub TVR. Odsetek pacjentów uzyskujących SVR był porównywalny w grupie stosującej schemat 3D+RBV przez 12 i 24 tyg., i wyniósł [REDACTED], podczas gdy średni odsetek pacjentów uzyskujących SVR w grupach stosujących PegIFN α +RBV wyniósł odpowiednio 24%, a w grupach stosujących BOC i TVR odpowiednio 63% i 74%.

Populacja pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV po transplantacji

W populacji pacjentów po transplantacji wątroby wyniki porównania wskazują na wyższą skuteczność kliniczną schematu 3D+RBV stosowanego przez 24 tyg. niż standardowej terapii dwulekowej. W grupie stosującej terapię schematem 3D+RBV [REDACTED] pacjentów uzyskało SVR, podczas gdy odsetek pacjentów uzyskujących SVR w grupie stosującej terapię dwulekową wyniósł 32%

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują, iż stosowanie schematu 3D+RBV w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, nudności, bezsenności, biegunki, świądu oraz astenii.

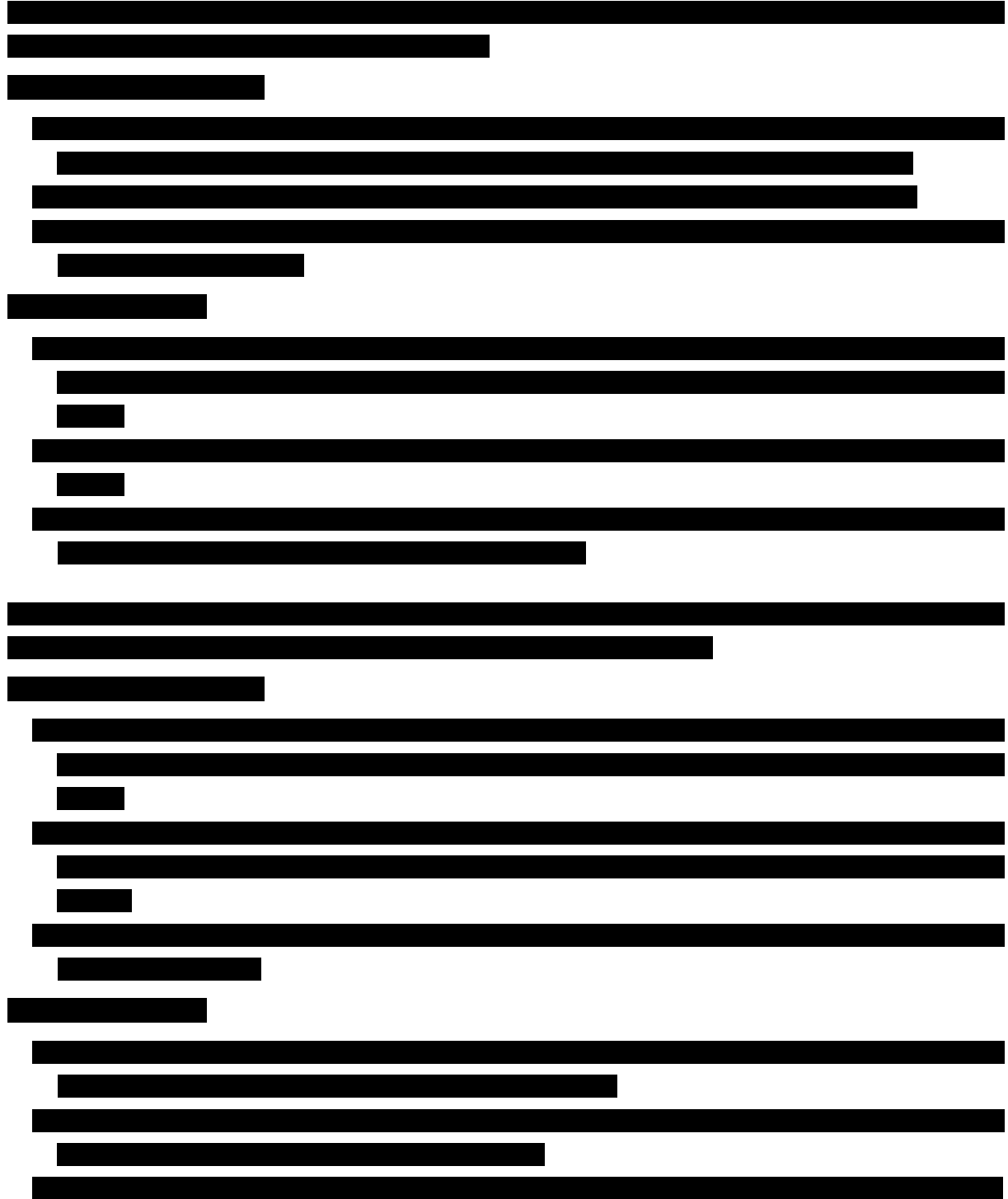
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zarówno w populacji pacjentów nieleczonych, jak i po niepowodzeniu terapii dwulekowej, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem było wyższe u chorych leczonych za pomocą schematów zawierających RBV niż bez RBV, aczkolwiek ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych było niskie i porównywalne w obu grupach. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii należały: zmęczenie, ból głowy, astenia, nudności, świąd, bezsenność, biegunka oraz wysypka.

W populacji pacjentów z koinfekcją HIV ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiło [REDACTED] w trakcie 12 i 24 tyg. schematem 3D+RBV. Jednocześnie u żadnego z pacjentów nie obserwowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, a do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie, bezsenności, ból głowy oraz nudności.

W populacji pacjentów po transplantacji wątroby ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiło [REDACTED] z kolei ciężkich zdarzeń niepożądanych [REDACTED]. W tej grupie pacjentów najczęściej raportowano takie zdarzenia niepożądane, jak: zmęczenie, ból głowy, kaszel, nudności, bezsenność, biegunka, anemia oraz skurcz mięśni.

Porównanie pośrednie



■ Wnioski końcowe

Terapia za pomocą preparatów Viekirax i Exviera, stosowanych w zalecanych schematach, jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu dorosłych z przewlekłym WZW C zakażonych wirusem o genotypie 1 lub 4, zarówno w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych, jak i po niepowodzeniu terapii dwulekowej. W populacji pacjentów zakażonych genotypem 1 wyniki analizy klinicznej wskazują na istotnie statystycznie i klinicznie wyższą skuteczność w porównaniu z terapią trójlekową z TVR oraz z BOC, jak również z terapią dwulekową PR48, wyrażoną jako odsetek pacjentów uzyskujących SVR, zarówno w grupie pacjentów nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej. Viekirax stosowany w leczeniu pacjentów zakażonych genotypem 4 wirusa odznacza się wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu do terapii dwulekowej PR48. Również w populacji pacjentów z koinfekcją HIV oraz po transplantacji wątroby, terapia za pomocą preparatu Viekirax i Exviera odznacza się wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu do dostępnych obecnie opcji terapeutycznych. Jednocześnie profil bezpieczeństwa preparatu Viekirax i Exviera jest korzystny, a wyniki porównania pośredniego i analizy MTC wskazują, iż jest to bezpieczniejsza opcja terapeutyczna w porównaniu do terapii trójlekowej z TVR, BOC oraz terapii dwulekowej.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Viekirax (parytaprewir/rytonawir + ombitaswir) oraz Exviera (dazabuwir) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1. w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali, z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub genotypu 4 wirusa HCV, z wykluczeniem pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową oraz z wykluczeniem chorych z koinfekcją WZW typu B i C. Dodatkowo populacja docelowa uwzględnia również pacjentów bez względu na stopień zaawansowania włóknienia wątroby z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem.

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe).

Populacja docelowa

Populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali, z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub genotypu 4 wirusa HCV, z wykluczeniem pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową oraz z koinfekcją HCV i HBV.

W ramach zdefiniowanej powyżej populacji wyodrębniono następujące podgrupy pacjentów:

- z przewlekłym WZW C uprzednio nieleczonych zakażonych genotypem 1 lub 4,
- z przewlekłym WZW C po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zakażonych genotypem 1 lub 4,
- z przewlekłym WZW C ze współistniejącym zakażeniem HCV o genotypie 1 i HIV-1,
- po przeszczepie wątroby zakażonych genotypem 1.

Interwencja

Ocenianą interwencją stanowią schematy:

- **3D±RBV** – ombitaswir + parytaprewir /rytonawir + dazabuwir ± RBV (25 mg + 150 mg/100 mg + 500 mg) stosowany przez 12 lub 24 tyg. u osób zakażonych genotypem 1 wirusa,
- **2D±RBV** – ombitaswir + parytaprewir /rytonawir + RBV (25 mg + 150 mg/100 mg) stosowany przez 12 lub 24 tyg. u osób zakażonych genotypem 4 wirusa (Tabela 1).

Komparatory

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznej dla schematów zawierających ombitaswir, parytaprewir/rytonawir oraz dazabuwir będą terapie stosowane aktualnie w ramach praktyki klinicznej. W zależności od genotypu wirusa oraz wcześniejszego leczenia schematy 3D ± RBV i 2D ± RBV zostaną porównane z:

- terapią dwulekową PegIFN α + RBV,
- terapiami trójlekowymi:
 - BOC + PegIFN α + RBV,
 - TVR + PegIFN α + RBV.

Do niniejszej analizy włączano schematy o okresie leczenia oraz dawkach zgodnych z ChPL oraz ujętych w obowiązującym programie lekowym terapii WZW C (Tabela 1).

Punkty końcowe

Skuteczność kliniczna:

- odpowiedź wirusologiczna:
 - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) w 12 lub 24 tyg. po zakończeniu leczenia,
 - przełom wirusologiczny,
 - nawrót choroby.

Bezpieczeństwo:

- zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, szczególne),
- utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zgony.

Tabela 1.
Podsumowanie wyboru komparatorów

Populacja	Genotyp	Interwencja	Komparator	
Genotyp 1				
Pacjenci nieleczeni	1a	bez marskości	PegIFN α +RBV BOC+PegIFN α + RBV ^a TVR+PegIFN α +RBV ^a	
		z marskością		3D+RBV(24)
	1b	bez marskości		3D
		z marskością		3D+RBV
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	1a	bez marskości	BOC+PegIFN α + RBV TVR+PegIFN α +RBV	
		z marskością		3D+RBV(24)
	1b	bez marskości		3D
		z marskością		3D+RBV
Po transplantacji wątroby	1	3D+RBV(24)	PegIFN α +RBV	

Populacja	Genotyp	Interwencja	Komparator
Koinfekcja HCV/HIV	1a	bez marskości	PegIFN α +RBV BOC+PegIFN α + RBV TVR+PegIFN α +RBV
		z marskością	
	1b	bez marskości	
		z marskością	
Genotyp 4			
Pacjenci nieleczeni	4	bez marskości	PegIFN α +RBV
		z marskością	
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	4	bez marskości	PegIFN α +RBV ^b
		z marskością	

a) Pacjenci z genotypem TT IL28B oraz ze stopniem zwłóknienia co najmniej 2 w skali Scheuera.

b) Inny typ PegIFN α .

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C to długotrwała (>6 mies.) choroba charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby, wywołana przetrwałym zakażeniem HCV. [1]

2.2. Etiologia i patogenez

HCV jest jednoniciowym wirusem RNA z rodziny *Flaviviridae*, dzielącym się na 7 głównych genotypów, różniących się wrażliwością na leki przeciwwirusowe. [1]

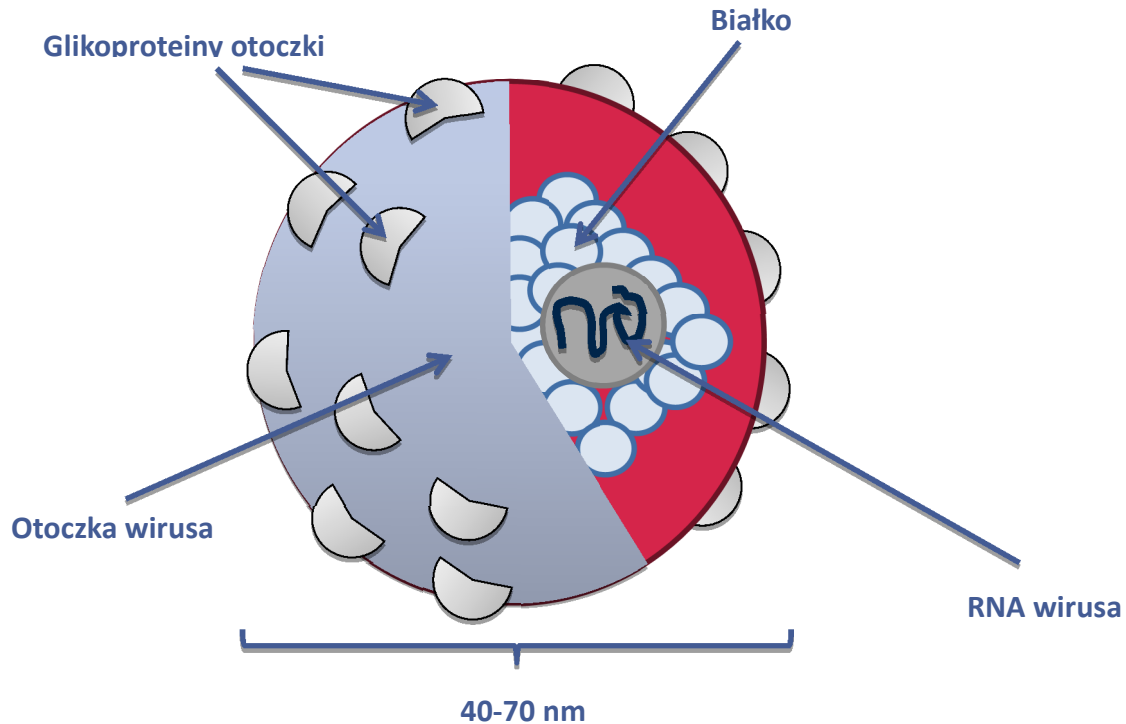
RNA wirusa o długości ok. 9,6 par zasad koduje pojedyncze białko prekursorowe, złożone z ponad 3 tys. reszt aminokwasowych, które jest następnie cięte przez proteazy komórki gospodarza oraz przez proteazy wirusa (NS2/3 i NS3/4A), co daje przynajmniej 10 funkcjonalnych strukturalnych i niestrukturalnych polipeptydów:

- Białka strukturalne:
 - białko korowe i glikoproteiny formujące otoczkę wirusa (E1 i E2).
- Białka niestrukturalne:
 - kanał jonowy p7,
 - proteaza NS2/3,
 - proteaza serynowa i helikaza RNA NS3,
 - polipeptyd NS4A,
 - białko NS4B,
 - białko NS5A,
 - zależna od RNA polimeraza NS5B. [2–4]

Niestrukuralne białka wirusa zdają się odgrywać kluczową rolę w jego replikacji, jednak ta ich właściwość nie została jeszcze dokładnie poznana. [2]

Wielkość i forma, jaką przybiera wirus, również nie są dokładnie poznane – wg różnych źródeł poszczególne wiriony mają ok. 40–70 nm. [4, 5] HCV może być obecny w organizmie gospodarza w różnych formach: związany z lipoproteinami o małej lub bardzo małej gęstości, związany z przeciwciałami, lub jako wolne wiriony. [4] Głównym celem wirusa są hepatocyty, jednak raportowano również infekcje limfocytów B, komórek dendrytycznych i innych. [4, 5] Schemat budowy wirusa przedstawiono poniżej (Schemat 1).

Schemat 1.
Schemat budowy HCV



Patogeneza nie jest dokładnie poznana, zakażenie przewlekłe charakteryzuje się, słabszą niż w przypadku zakażenia ostrego, odpowiedzią poliklonalną wirusowo swoistych limfocytów na antygeny HCV. Specyficzną cechą wirusa, jest bardzo duża zmienność antygenowa, co zmniejsza jego podatność na eliminację przez komórki immunokompetentne (limfocyty CD4 i cytotoksyczne). [1] Do czynników ryzyka rozwoju przewlekłego WZW typu C należą:

- zakażenie związane z przetoczeniem krwi (szczególnie w wypadku przetaczania dużej ilości krwi),
- ostre zakażenie HCV, przebiegające bezobjawowo,
- wielofazowy przebieg aktywności ALT,
- płeć męska,
- wiek >40 lat w chwili zakażenia,
- immunosupresja. [1]

HCV jest wirusem onkogennym, co ma prawdopodobnie związek z wieloletnim procesem zapalnym, martwicą i regeneracją hepatocytów. [1]

2.2.1. Genotypy wirusa

HCV występuje jako szereg spokrewnionych ze sobą genotypów, dzielących się dodatkowo na podtypy. Duża zmienność genomu wirusa wynika z faktu, że zależna od RNA polimeraza RNA (kodowana przez niestrukturalny gen NS5B wirusa) nie posiada możliwości autokorekty błędów pojawiających się podczas replikacji (*proofreading*), a także z wysokiej szybkości namnażania się

wirusa. [4, 6, 7] Prowadzone w latach 90. analizy genomu HCV pozwoliły na wykazanie różnych poziomów zmienności pomiędzy izolowanymi populacjami HCV, pozwalających na wyróżnienie:

- genotypów (podobieństwo sekwencji ok. 60–70%) – oznaczanych cyframi arabskimi,
- podtypów (podobieństwo 75–85%) – oznaczanych literami,
- pseudotypów (*quasispecies*, podobieństwo 90–98%). [7]

Do niedawna wyróżniano 6 podstawowych genotypów HCV jednak w ostatnich latach raportowano wyizolowanie 7. genotypu, brak jednak dokładniejszych danych na jego temat. [7, 8]

2.3. Drogi zakażenia wirusem i czynniki ryzyka

Zakażenie HCV odbywa się przede wszystkim przez kontakt z zakażoną krwią, który może nastąpić poprzez przetoczenie krwi, wykonywanie zabiegów z naruszeniem ciągłości tkanek, przeszczep organów od zakażonych dawców, hemodializę, kontakt w pracy (np. pracownicy ochrony zdrowia) lub w domu (kontakt z osobą zakażoną), przyjmowanie narkotyków drogą dożylną lub donosową lub niektóre zachowania seksualne. Istnieje również ryzyko wertykalnego przenoszenia się wirusa, tj. zakażenia od matki na dziecko, mogącego nastąpić drogą łożyskową, podczas porodu lub karmienia piersią. [6] Do grup podwyższonego ryzyka zakażenia HCV zalicza się:

- osoby przyjmujące narkotyki drogą dożylną – najwyższe ryzyko infekcji (ogólnoświatowy poziom ryzyka wynosi 67%),
- biorcy zainfekowanych produktów krwiopochodnych, lub pacjenci poddawani inwazyjnym zabiegom medycznym w placówkach o nieadekwatnej kontroli zakażeń – ryzyko zależy od częstotliwości procedur medycznych i jakości profilaktyki zakażeń prowadzonej w placówkach,
- dzieci urodzone przez matki zakażone HCV – ryzyko transmisji HCV szacuje się na 4–8% w przypadku matek bez koinfekcji HIV i 17–25% wśród matek z koinfekcją HIV,
- osoby utrzymujące kontakty seksualne z zakażonymi HCV – ryzyko jest niskie lub zerowe wśród heteroseksualnych par oraz wśród homoseksualnych mężczyzn niezakażonych HIV; ryzyko transmisji jest silnie związane z wcześniejszym zakażeniem HIV,
- osoby zakażone HIV,
- osoby przyjmujące narkotyki drogą donosową – podwyższone ryzyko związane z dzieleniem się sprzętem do inhalacji,
- osoby z tatuażami lub piercingiem – podwyższone ryzyko zakażenia wśród osób, którym wykonano tatuaż. [9]

2.4. Obraz kliniczny

W większości przypadków choroba przebiega początkowo bez objawów ostrego zakażenia, z czym wiąże się niska wykrywalność w początkowych etapach, a zakażenie HCV wykrywane jest na etapie średnio zaawansowanej lub zaawansowanej choroby wątroby, u pacjentów w wieku 30–50 lat. U około 20% zakażonych HCV rozwija się objawowa postać ostrego zakażenia, jednak z uwagi na niespecyficzność objawów (takich jak np. bóle mięśni i stawów, apatia, depresja) może ona pozostać niezauważona. [10] Do objawów ostrego zakażenia HCV można również zaliczyć złe samopoczucie, osłabienie, brak łaknienia i żółtaczkę. [6]

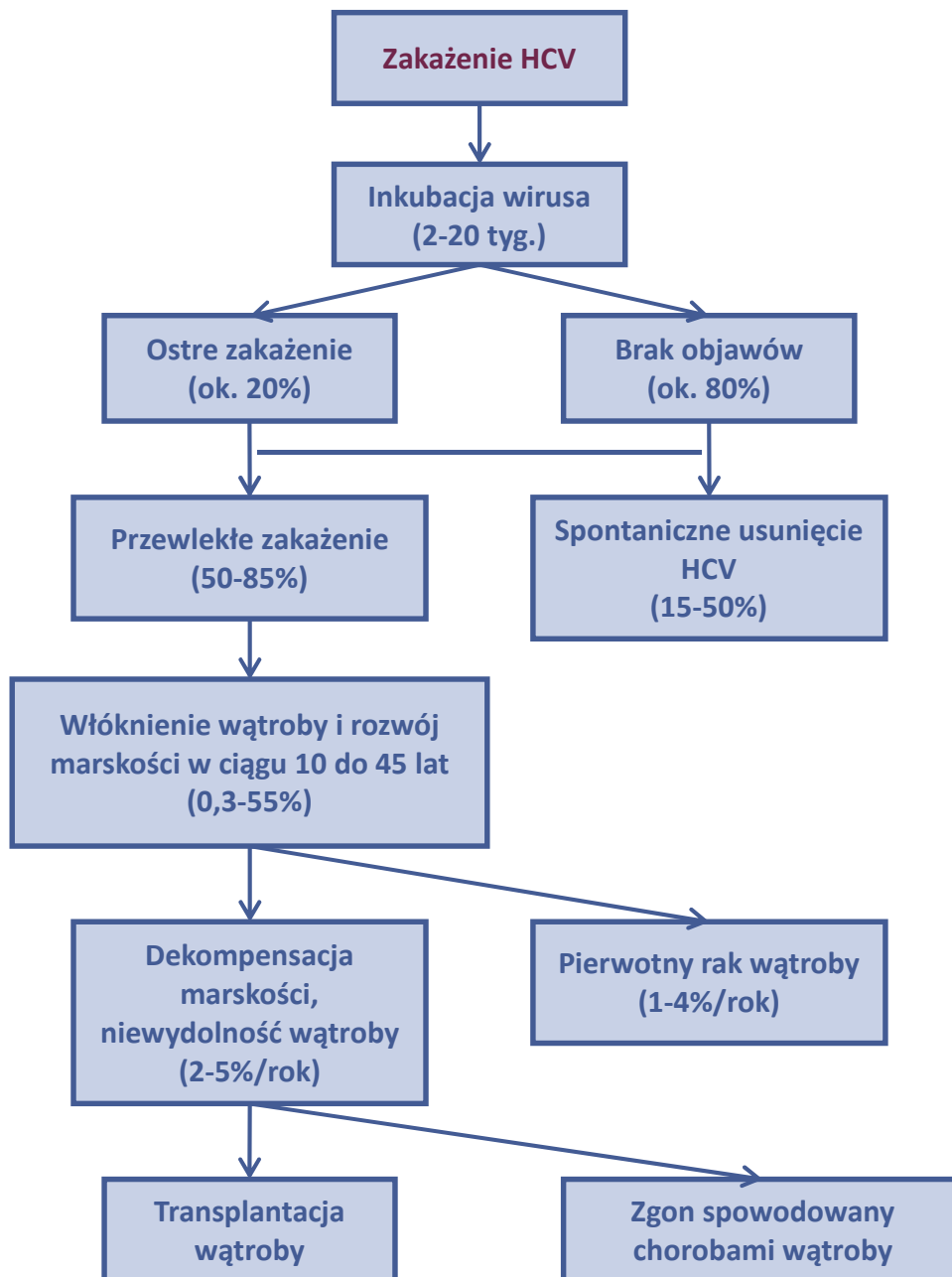
U pacjentów, u których nie rozwinęła się ostra postać zakażenia, przechodzi ono w formę przewlekłą (wg różnych szacunków u 50-80% pacjentów), która charakteryzuje się aktywnym namnażaniem się wirusa, co prowadzi do powolnego niszczenia wątroby. [10] W badaniu przedmiotowym częste może być nieznaczne powiększenie wątroby lub miernie nasilona żółtaczka w cięższych przypadkach [1], stąd rozpoznanie choroby jest często poprzedzone dopiero przypadkowym wykryciem wykładników laboratoryjnych zakażenia HCV. [11] U 20% pacjentów pierwsze objawy związane są z już rozwiniętą marskością wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym lub powikłaniami pozawątrobowymi. [1, 11]

Zapalenie wątroby, będące skutkiem przewlekłego zakażenia i ciągłego namnażania się wirusa w tkankach wątroby, prowadzi do stłuszczenia wątroby (w ok. połowie przypadków) oraz do rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego, które stanowią bezpośrednie zagrożenie dla życia pacjentów. Jest to proces mogący trwać ok. 10–45 lat. [10] Marskość i niewydolność wątroby, będące wynikiem przewlekłego WZW C, często prowadzi do konieczności przeszczepu – jest to najczęstsze wskazanie do transplantacji wątroby u dorosłych pacjentów. [6, 12] Jednocześnie u 90–100% pacjentów, u których przed przeszczepem wykrywalne było RNA wirusa, obserwowany jest nawrót zakażenia. Ostatnie badania pokazują, że nie zawsze jest to proces równie powolny, jak w przypadku pierwotnego zakażenia – u ok. 20% biorców przeszczepu następuje przyspieszony proces zapalenia, prowadzący do stłuszczenia, włóknienia i marskości wątroby w ciągu 5 lat. [12]

Niewyrównana (zdekompensowana) marskość wątroby to stan poważnego uszkodzenia wątroby, w którym dochodzi do jej niewydolności, i narząd przestaje pełnić swoje funkcje (w przeciwieństwie do marskości wyrównanej/skompensowanej, w której pomimo znacznego uszkodzenia, czynność wątroby jest zachowana). Prawdopodobieństwo przejścia z marskości wyrównanej do niewyrównanej wynosi 5% w ciągu roku i 30% w ciągu 10 lat. [6, 10]

Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania i umieralności związanej z marskością wątroby przedstawiono w rozdziale 2.7.4. Schemat pokazujący naturalny przebieg WZW C przedstawiono poniżej (Schemat 2).

Schemat 2.
Naturalny przebieg WZW C [10]



2.5. Rokowanie i powikłania

Przewlekłe WZW C może prowadzić do pojawienia się różnych objawów pozawątrobowych (powikłania skórne, hematologiczne, reumatyczne, nefrologiczne). U ok. połowy chorych występuje krioglobulinemia, choć objawy pojawiają się jedynie u 25–30% zakażonych. [6, 10] Prawie 70% chorych skarży się na występowanie przynajmniej jednego z następujących objawów pozawątrobowych:

- osłabienie,

- ból mięśni,
- ból stawów,
- parestezje,
- świąd skóry,
- zespół suchości błon śluzowych,
- objaw przypominający objaw Raynauda (tj. napadowy skurcz tętnic w obrębie rąk lub stóp),
- obniżony nastrój. [1]

Jako powikłania zakażenia HCV i utrzymującego się zapalenia, obserwuje się:

- marskość wątroby (rozwój zależy od nasilenia zmian zapalno-martwiczych i włóknienia w czasie rozpoznania choroby),
- choroby autoimmunologiczne i związane z obecnością kompleksów immunologicznych (najczęściej zapalenie tarczycy i autoimmunologiczne zapalenie wątroby),
- rak wątrobowokomórkowy (u 5% chorych w ciągu 20 lat, ryzyko zwiększa się o 1–2% rocznie u chorych z marskością wątroby). [1]

Przewlekłe zakażenie HCV wiąże się z rozwojem zmian zapalno-martwiczych i związanym z nimi postępującym zwłóknieniem wątroby. Tempo zmian uzależnione jest m.in. od wieku, w jakim doszło do zakażenia, płci, spożywania alkoholu, jak również obecności współistniejących schorzeń. [6] Metaanaliza 111 badań, obejmujących łącznie ponad 33 tys. pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV, wykazała że w ciągu roku u średnio 11,7% pacjentów dochodzi do rozwoju włóknienia w stopniu 1. Roczne prawdopodobieństwo progresji poprzez kolejne stadia zwłóknienia (2., 3. i 4.) wynosiło odpowiednio 8,5%, 12% i 11,6%. [13, 14]

Marskość wątroby jest ostatnim stadium rozwoju włóknienia wątroby – rozwija się w ciągu wielu lat, i początkowo może pozostać niezauważona, ponieważ mimo uszkodzenia, narząd nadal pełni swoją funkcję (marskość wyrównana lub skompensowana). Niewyrównana marskość wątroby wiąże się ze znacznie podwyższonym ryzykiem zgonu (50% w przeciągu 5 lat) i wystąpieniem poważnych powikłań. [6, 14] Objawy niewyrównanej marskości wątroby rozwijają się rocznie u 2–5% chorych, co wiąże się z wystąpieniem ryzyka krwotoku z przewodu pokarmowego, związanego z żylakami i gastropatią wtórną (2,5% po 5 latach i 5% po 10 latach od rozpoznania marskości), zespołu wątrobowo-nerkowego oraz wodobrzusza (ryzyko 7% po 5 latach i 20% po 10 latach), które może być związane z samoistnym bakteryjnym zapaleniem otrzewnej (śmiertelność 11% rocznie). Skutkiem zaburzeń metabolicznych może być także encefalopatia wątrobowa pojawiająca się u ok. 2,5% pacjentów i skutkująca śmiertelnością na poziomie 70% rocznie. [6, 10]

Szacuje się, że ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego wynosi 15–20% u osób z marskością. HCV jest, obok spożywania alkoholu i infekcji HBV, głównym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworu w Europie. [15] Większość pacjentów diagnozowana jest na późnych etapach rozwoju nowotworu, kiedy prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia jest niskie (<5%), jednak obserwuje się znaczną

poprawę w przeżywalności pacjentów poddawanych leczeniu, takiemu jak transplantacja wątroby, operacyjna resekcja lub ablacja (prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat wynosi wówczas 40–70%). [16]

2.6. Diagnostyka

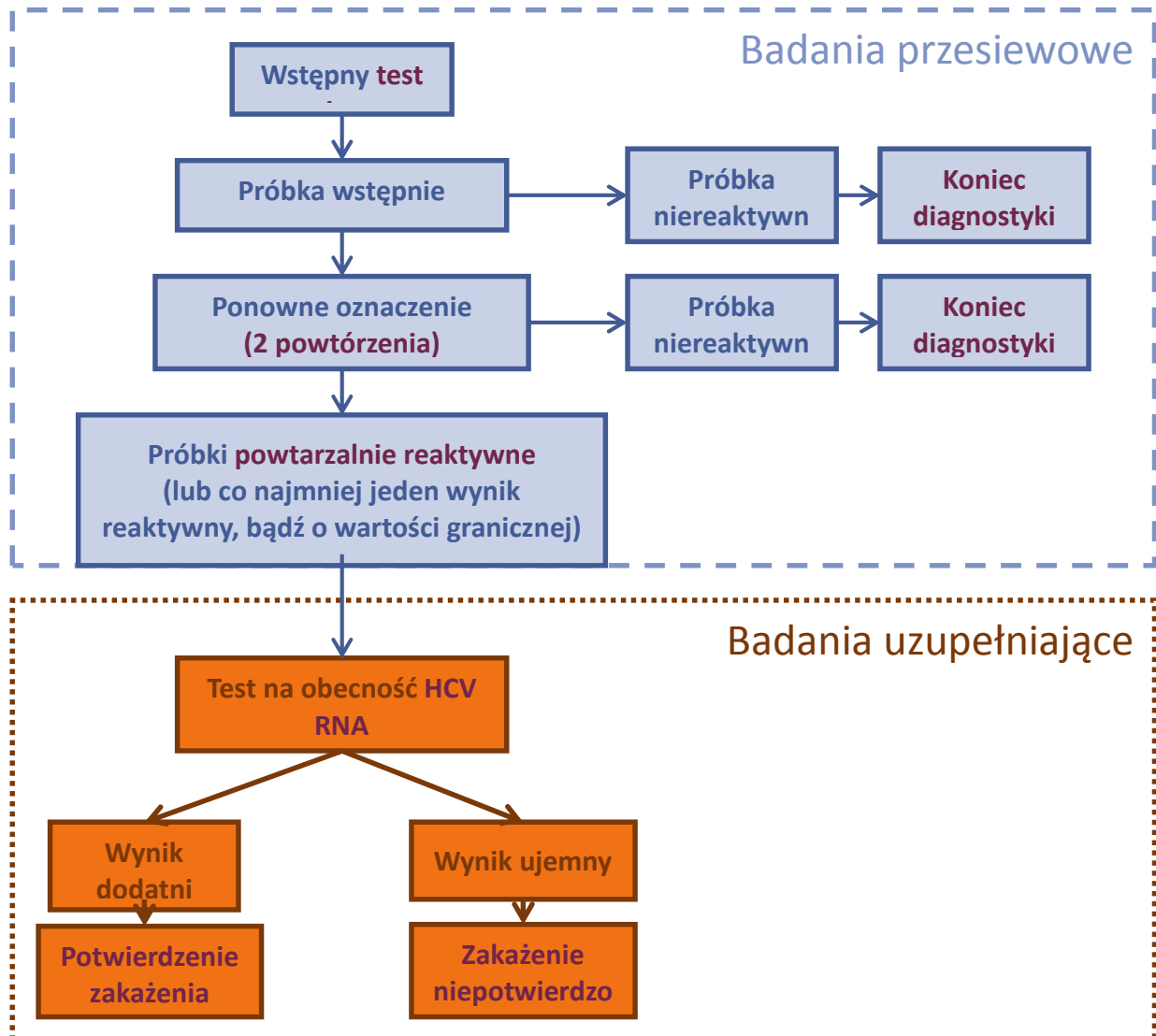
Postępowanie diagnostyczne zakażeń HCV obejmuje:

- wywiad oraz badanie przedmiotowe,
- badania laboratoryjne (morfologia krwi z oceną liczby płytek, ALT, AST oraz inne biochemiczne wskaźniki czynności wątroby, badanie ogólne moczu),
- ilościowe oznaczanie RNA HCV oraz określenie genotypu HCV (u chorych kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego),
- wykluczenie zakażeń HBV, HDV oraz HIV,
- biopsję wątroby lub ocenę włóknienia nieinwazyjnymi metodami (elastografia, markery serologiczne). [1]

W badaniach laboratoryjnych najczęściej występuje zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALT >AST), zwykle mierne, lub stałe w cięższych przypadkach. U ok. 30% chorych aktywność ALT jest prawidłowa, a u niektórych okresowo ulega zwiększeniu. W okresie zaostrzeń może występować zwiększenie stężenia bilirubiny. [1]

Według rekomendacji polskiej grupy ekspertów, dotyczących diagnostyki laboratoryjnej zakażeń HCV, powinna się ona opierać na wykryciu przeciwciał anti-HCV metodami immunologicznymi w badaniach przesiewowych (potwierdzenie obecności przeciwciał, przynajmniej w dwóch powtórzeniach) oraz wykazaniu obecności RNA wirusa czułymi metodami molekularnymi w badaniach uzupełniających (zalecana jest czułość ≤ 25 IU/ml). [17] Schemat przeprowadzania diagnostyki laboratoryjnej zakażeń HCV przedstawiono poniżej (Schemat 3).

Schemat 3.
Schemat przeprowadzania diagnostyki laboratoryjnej zakażenia HCV [17]



Kryteriami rozpoznania WZW typu C są obecność RNA HCV we krwi dłużej niż przez 6 mies. oraz zmiany zapalno-martwicze, którym może towarzyszyć włóknienie obserwowane w badaniu histologicznym wycinka wątroby. [1]

Rozpoznanie jedynie na podstawie oznaczenia przeciwciał anti-HCV może być nietrafne – pojawiają się one we krwi później niż RNA wirusa, a u niektórych chorych w ogóle nie występują. [11] W badaniach serologicznych i wirusologicznych RNA wirusa wykrywalne jest po upływie 1–3 tyg. od zakażenia, a przeciwciała anti-HCV po 4–10 tyg. Ponieważ obecność RNA HCV stwierdza się we krwi okresowo, na podstawie 1 ujemnego wyniku nie można wykluczyć zakażenia u chorego na zapalenie wątroby. W momencie ujawnienia choroby przeciwciała anti-HCV obecne są u 50–70% chorych, oraz u 90% chorych po upływie 3 mies. Wynik oznaczenia przeciwciał może być ujemny u osób z niedoborem odporności lub hemodializowanych. [1]

Interpretację testów wykonywanych podczas diagnozowania WZW C przedstawiono poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Interpretacja testów wykonywanych podczas diagnostyki WZW C

Przeciwciała anti-HCV	HCV RNA	Interpretacja
Pozytywny (+)	Pozytywny (+)	Ostre lub przewlekłe WZW C w zależności od kontekstu klinicznego
Pozytywny (+)	Negatywny (-)	Ostre WZW C w przypadku niskiego poziomu wirerii
Negatywny (-)	Pozytywny (+)	Przewlekłe WZW C u pacjentów z immunosupresją lub wczesne ostre WZW C
Negatywny (-)	Negatywny (-)	Brak infekcji HCV

Do wykrywania obecności RNA wirusa stosuje się metody molekularne (najczęściej PCR z odwrotną transkrypcją). Test stosowany do wykrywania RNA wirusa powinien charakteryzować się jak najlepszą czułością (dolna granica wykrywalności ≤ 25 IU/ml) i wysoką swoistością. [17]

Ze względu na wpływ genotypu wirusa na skuteczność leczenia, u pacjentów z przewlekłym WZW C, zalecane jest jego określenie przed rozpoczęciem leczenia. Zalecane jest wykorzystywanie testów diagnostycznych, wykrywających wszystkie genotypy z tą samą lub porównywalną czułością – w tym celu stosuje się techniki molekularne (PCR). U pacjentów z potwierdzonym zakażeniem GT1, zalecane jest również określenie podtypu wirusa (1a lub 1b). [17]

Prawdopodobieństwo spontanicznej eliminacji wirusa oraz skuteczność leczenia, są uzależnione od polimorfizmu w miejscu rs12979860, znajdującego się w chromosomie 19 w okolicy genu kodującego IL28B. Genotyp C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia SVR niż u pacjentów o genotypie T/T oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV w porównaniu do pacjentów o genotypie C/T oraz T/T. [18] W przypadku terapii za pomocą PegIFN α +RBV prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie jest większe u osób z genotypem C/C niż nosicieli allelu T (genotyp C/T i T/T). [18] W przypadku konieczności przeprowadzenia badania polimorfizmu powinno być ono wykonywane na DNA izolowanym z surowicy poprzez badanie polimorfizmu pojedynczego nukleotydu z wykorzystaniem metody PCR. [17]

Ocena zmian histologicznych dokonywana jest na podstawie analizy wycinka pozyskanego w trakcie biopsji narządu. Ocenie podlega poziom zmian martwiczo-zapalnych (*grading*) oraz stopień zaawansowania procesu włóknienia (*staging*). Do oceny zmian w obrazie histologicznym stosuje się następujące skale klasyfikacji zmian martwiczo-zapalnych:

- Knodella,
- Ishaka,
- zmodyfikowana skala Scheuera,
- METAVIR.

Skala Knodella

Jednym z pierwszych systemów oceny zmian histopatologicznych, który pozwalał na przypisanie konkretnej wartości punktowej, był wskaźnik aktywności histologicznej (*Histological Activity Index, HAI*) zaproponowany przez Knodella. Wg tej skali wycinki pobrane w czasie biopsji oceniane są w czterech kategoriach dotyczących martwicy kęsowej i przeszłowej, nasilenia zmian zapalno-martwiczych wewnątrz zrazików, intensywności nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych oraz włóknienia. Każdej z kategorii przyporządkowana jest określona ocena punktowa, aczkolwiek system punktacji nie jest ciągły. Wyniki z każdej kategorii są następnie sumowane w celu określenia HAI (Tabela 3). [19]

Tabela 3.
Skala oceny zmian w obrazie histologicznym wg Knodella [20]

I		II		III		IV	
Martwica okołowrotna z/bez tworzenia mostków	St.	Degeneracja międzyzrazikowa i ogniskowa martwica	St.	Zapalenie okołowrotne	St.	Włóknienie	St.
Brak martwicy	0	Brak degeneracji	0	Brak zapalenia wrotnego	0	Brak zwłóknienia	0
Łagodna częściowa martwica	1	Łagodna degeneracja (ciałka acydofilne, balonowa degeneracja hepatocytów i/lub rozproszone ogniska martwicy w <1/3 zrazików lub węzłów)	1	Łagodne zapalenie (nievelka ilość leukocytów w <1/3 naczyń wrotnych)	1	Włóknienia obszarów wrotnych	1
Umiarkowana częściowa martwica (dotycząca <50% krążenia w większości naczyń wrotnych)	3	Umiarkowana degeneracja (1/3–2/3 zrazików lub węzłów)	3	Umiarkowane zapalenie (podwyższona ilość leukocytów w 1/3–2/3 naczyń wrotnych)	3	Włóknienie pomostowe	3
Wyraźna częściowa martwica (dotycząca >50% krążenia w większości naczyń wrotnych)	4	Wyraźna degeneracja (udział > 2/3 zrazików lub węzłów)	4	Wyraźne zapalenie (leukocyty gęsto rozmieszczone w >2/3 naczyń wrotnych)	4	Marskość wątroby	4
Umiarkowana częściowa martwica z tworzeniem martwicy pomostowej	5	–	–	–	–	–	–
Wyraźna częściowa martwica z tworzeniem martwicy pomostowej	6	–	–	–	–	–	–
Wielozrazikowa martwica	10	–	–	–	–	–	–

St. – stopień.

Użycie pełnej skali Knodella wiąże się z pewnymi ograniczeniami w związku z wykorzystaniem w jednym systemie oceny martwicy i zapalenia (ocena stopnia zmian, *grade* – kategorie I–III), oraz zwłóknienia (ocena zaawansowania choroby, *stage* – kategoria IV). W związku z tym powstawały analogiczne dodatkowe systemy i modyfikacje oryginalnej skali Knodella. [19]

Skala Ishaka

Skala zaproponowana przez Ishaka pozwala na dokonanie oceny stopnia zmian zapalno-martwiczych widocznych w obrazie histologicznym, w ciągłej 4- lub 6-punktowej skali, obejmującej różne kategorie zmian. Podobnie jak w skali Knodella wynik jest następnie sumowany, co pozwala na określenie stopnia zmian (grade). Skalę oceny zmian w obrazie histologicznym wg Ishaka przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Skala oceny zmian w obrazie histologicznym wg Ishaka [21]

Stopień	Okołowrotne i okołoprzegrodowe zapalenie (częściowa martwica)	Zlewna martwica	Ogniskowa martwica, apoptoza i zapalenie	Zapalenie obszarów wrotnych
0	Brak martwicy	Brak zmian martwiczych	Brak zmian	Brak zapalenia
1	Łagodna martwica	Ogniskowe zlewne zmiany martwicze	≤1 ognisko w 10-krotnym powiększeniu	Łagodne zapalenie wszystkich lub niektórych obszarów wrotnych
2	Łagodna/częściowa martwica (ogniskowa, większość obszarów wrotnych)	Zmiany martwicze niektórych obszarów strefy 3 pęcherzyków	2–4 ogniska w 10-krotnym powiększeniu	Umiarkowane zapalenie wszystkich lub niektórych obszarów wrotnych
3	Umiarkowana martwica (zmiany ciągłe w <50% obszarów wrotnych lub przegród)	Zmiany martwicze większości obszarów strefy 3 pęcherzyków	5–10 ognisk w 10-krotnym powiększeniu	Umiarkowane/wyraźne zapalenie wszystkich obszarów wrotnych
4	Poważna martwica (zmiany ciągłe w <50% obszarów wrotnych lub przegród)	Zmiany martwicze strefy 3 pęcherzyków i rzadkie tworzenie mostków wrotno-centralnych	>10 ognisk w 10-krotnym powiększeniu	Wyraźne zapalenie wszystkich obszarów wrotnych
5	–	Zmiany martwicze strefy 3 pęcherzyków z wieloma mostkami wrotno-centralnymi	–	–
6	–	Pełna martwica	–	–

Skala Scheuera

Skala zaproponowana przez Scheuera jest oparta na uproszczonej skali wykorzystywanej do oceny zmian w zapaleniu wywoływanym przez wirus typu D. System skupia się na określeniu tylko aktywności zapalnej – a nie zapalenia i jego skutków. Zapalenie oceniane jest osobno w obszarach wrotnych i w zrazikach. Skalę zaproponowaną przez Scheuera przedstawiono poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Skala oceny zmian w obrazie histologicznym wg Scheuera [22]

Stopień	Aktywność zapalna w obszarach wrotnych/okołowrotnych	Aktywność zapalna w zrazikach
0	Brak lub minimalna aktywność zapalna	Brak aktywności zapalnej
1	Zapalenie w obszarach wrotnych	Zapalenie bez martwicy
2	Łagodna częściowa martwica	Ogniskowa martwica lub ciała acydofilne

Stopień	Aktywność zapalna w obszarach wrotnych/okołowrotnych	Aktywność zapalna w zrazikach
3	Umiarkowana częściowa martwica	Poważne ogniskowe uszkodzenia komórek
4	Poważna częściowa martwica	Uszkodzenia komórek w zrazikach obejmują martwicę pomostową

Skala METAVIR

Skala METAVIR określa stopień aktywności histologicznej wg 4-stopniowej klasyfikacji (0–3), natomiast ocena włóknienia wątroby dokonywana jest zgodnie z 5-stopniową klasyfikacją (0–4) (Tabela 6). [23]

Tabela 6.
Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg skali METAVIR [23]

Stopień	Aktywność histologiczna
A0	Brak aktywności
A1	Minimalna aktywność
A2	Umiarkowana aktywność
A3	Wysoka aktywność
Stopień zwłóknienia	
F0	Brak zwłóknienia
F1	Wrotne i okołowrotne zwłóknienia bez przegród
F2	Wrotne i okołowrotne zwłóknienia z rzadko występującymi przegradami
F3	Wrotne i okołowrotne zwłóknienia z wieloma przegradami
F4	Marskość wątroby

Opracowano również skale pozwalające na ocenę stopnia zwłóknienia wątroby na podstawie obrazów tkanki pobranej w czasie biopsji wątroby. Istnieją również nieinwazyjne metody oceny zwłóknienia wątroby, takie jak testy oparte na badaniu krwi (np. APRI, Fibrotest, FIB4) lub ultradźwiękowe metody obrazowania (Fibroscan). [9]

Porównanie poszczególnych skal stosowanych do oceny stopnia zwłóknienia wątroby na podstawie materiału histologicznego przedstawiono poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Skale oceny zwłóknienia wątroby [21, 22]

Rodzaj zmian	Skala METAVIR	Skala Ishaka	Skala Scheuera
Włóknienie niektórych obszarów wrotnych	1	1	1
Włóknienie obszarów wrotnych / okołowrotnych	1	2	2

Rodzaj zmian	Skala METAVIR	Skala Ishaka	Skala Scheuera
Tworzenie przegród wrotno-wrotnych	2	3	2
Tworzenie przegród wrotno-wrotnych i wrotno-centralnych	3	4	3
Przegrody z zaburzeniami struktury zrazików	4	5	3
Marskość	4	6	4

2.7. Epidemiologia

2.7.1. HCV na świecie i w Europie

Przegląd systematyczny dotyczący rozpowszechnia przeciwciał anti-HCV w różnych regionach świata szacuje, że obecne są one u około 2,8% populacji globalnej, co przekłada się na ponad 180 mln. zarażonych [24], z których 350 tys. umiera każdego roku z powodu chorób powiązanych z WZW C. [9] Najwyższe wskaźniki rozpowszechnienia przeciwciał odnotowywano w centralnej i wschodniej Azji, oraz w północnej Afryce i w krajach Środkowego Wschodu (>3,5%), najniższe w rejonie Azji i Pacyfiku, w tropikalnych rejonach Ameryki Pd. i w Ameryce Pn. (<1,5%). Europa znajduje się w granicach umiarkowanego rozpowszechnienia (1,5–3,5%). [24]

Według niektórych szacunków w Europie jest 9 mln osób zarażonych HCV, a liczba zgonów wywołanych skutkami HCV, to ok. 86 tys. [10] W Europie wskaźniki rozpowszechnienia wirusa różnią się w zależności od kraju, i wg niektórych szacunków mieszczą się w przedziale 0,1–6%, jednak prowadzenie porównań stanu epidemiologicznego pomiędzy różnymi krajami jest trudne ze względu na różne procedury diagnostyczne, definicje zakażenia oraz różny czas i metodykę prowadzenia badań. Najmniejsze rozpowszechnienie odnotowuje się w Europie północnej (<1%), gdzie zakażenia są przede wszystkim związane z przyjmowaniem narkotyków drogą dożylną i dotyczą głównie osób w wieku 30–50 lat. Wyższe wskaźniki zakażenia obserwuje się w południowej Europie (Hiszpania, Włochy, Grecja), gdzie oprócz dożylnego drogi zakażenia dominują zakażenia szpitalne (wśród pacjentów powyżej 50. roku życia). Największe rozpowszechnienie wirusa obserwowane jest w Europie wschodniej (1,3–6%), gdzie do zakażeń dochodzi przede wszystkim na drodze szpitalnej, wśród biorców krwi i organów, pracowników służby zdrowia, osób hospitalizowanych, oraz przyjmujących narkotyki drogą dożylną. [25]

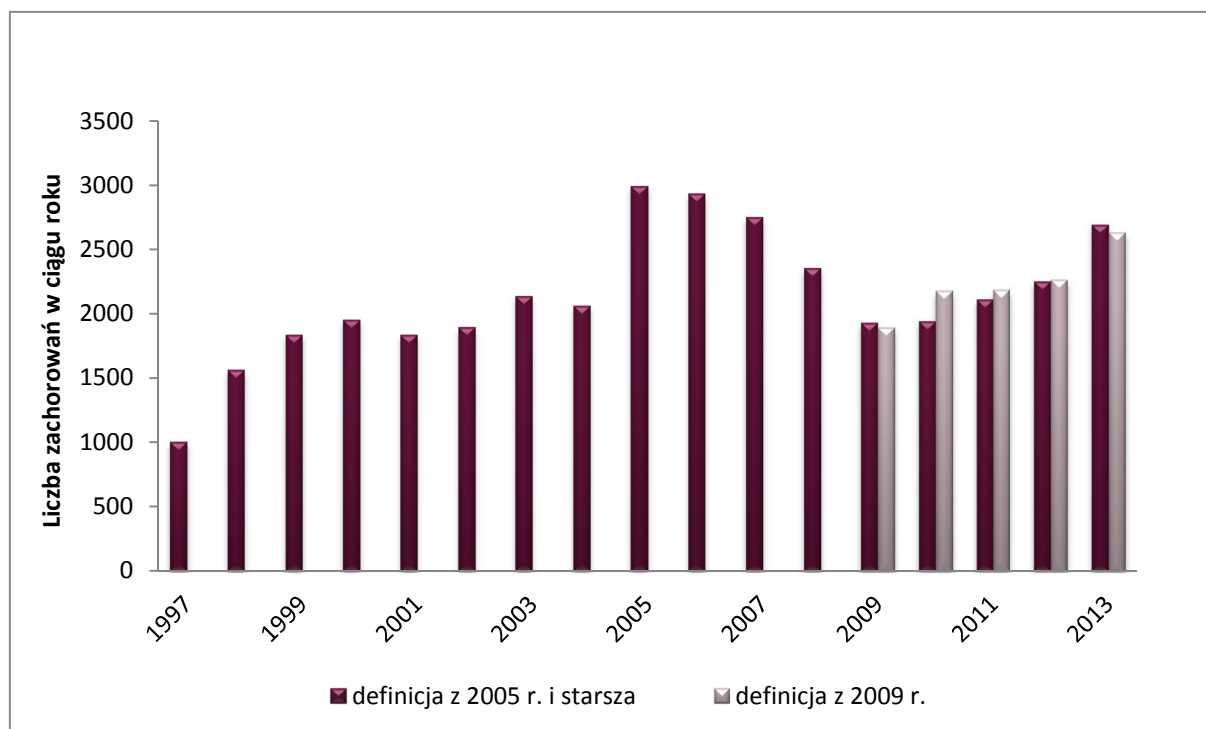
2.7.2. HCV w Polsce

Badania epidemiologiczne prowadzone na ponad 30 tys. osób dorosłych, hospitalizowanych w różnych ośrodkach w Polsce w latach 2009–2011, wykazały, że obecność przeciwciał anti-HCV stwierdza się po jednokrotnym teście przesiewowym u ok. 1,9% Polaków. [26, 27] Niemniej pełna procedura diagnostyczna wymaga dwukrotnego przeprowadzenia testu – w badaniu stosującym podwójne oznaczenie wykazano rozpowszechnienie przeciwciał na poziomie 0,95% [26], co

odpowiada około 300 tys. dorosłych Polaków. [28] Odsetek ten odpowiada liczbie osób, które miały w ciągu swojego życia kontakt z wirusem, jednak niekoniecznie zostały zarażone, lub których organizm samodzielnie zwalczył wirusa. [29] Do potwierdzenia aktywnego zakażenia HCV konieczna jest ocena obecności RNA wirusa we krwi – jest ono wykrywane u ok. 30 (badanie Flisiak 2011) do 60% pacjentów (badanie Godzik 2012), u których potwierdzono obecność przeciwciał. [26, 27] Oznacza to, że odsetek pacjentów z aktywnym zakażeniem, wymagających pilnego zdiagnozowania i leczenia, wynosi ok. 0,6%. [30]

Na stronach Państwowego Zakładu Higieny Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego (NIZP PZH) można odnaleźć informacje dotyczące zgłaszanych przypadków WZW C, poczynając od roku 1997. Ze względu na niski stopień zgłaszalności chorób zakaźnych w Polsce [31] liczba zgłaszanych przypadków jest dużo niższa od faktycznej liczby zachorowań. Dane dotyczące zapadalności są klasyfikowane wg dwóch definicji zatwierdzonych przez Komisję Europejską. Definicja z 2005 r. obejmuje przypadki objawowe lub przebiegające z podwyższonym poziomem transaminaz, potwierdzone obecnością przeciwciał, natomiast zgodnie z definicją z 2009 r. (poprawioną) wymagane jest potwierdzenie laboratoryjne obecności RNA wirusa. W związku z tym wykrywana wg niej liczba przypadków jest wyższa. [32] Wg statystyk NIZP PZH w latach 1997–2013 odnotowano prawie 39 tys. przypadków WZW C. Liczba zgłaszanych w ciągu roku przypadków wzrastała od 1997 r. do momentu ustabilizowania się na poziomie ok. 2 tys. w latach 2000–2004. W 2005 roku odnotowano drastyczny wzrost liczby zgłaszanych przypadków – do poziomu prawie 3 tys. Tak nagły wzrost można tłumaczyć poprawą świadomości społecznej istnienia zagrożenia WZW C i tym samym zwiększoną liczbą wykonywanych testów diagnostycznych. W następnych latach liczba przypadków spadała, by w roku 2009 ponownie osiągnąć pułap ok. 2 tys. przypadków zgłaszanych w ciągu roku – od tamtej pory liczba przypadków ponownie wzrasta. Liczbę zachorowań na WZW C odnotowywaną w poszczególnych latach przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 1).

Wykres 1.
Liczba zachorowań na WZW C w Polsce w latach 1997–2013 raportowana przez NIZP PZH



W okresie od 1 stycznia do 15 października 2014 odnotowano wzrost liczby przypadków zachorowań na WZW C do 2652 przypadków w porównaniu z 1988 zgłoszonych w analogicznym okresie 2013 roku¹. [33]

W 2011 roku odnotowano 191 zgonów (w tym 6 z powodu ostrej postaci WZW C) z powodu zapaleń wątroby (częstość 0,50/100 000). Obserwowana śmiertelność wzrosła tym samym o 14,4% w porównaniu z rokiem 2010 i 67,5% w porównaniu z rokiem 2005. Odnotowano nieznaczne zmniejszenie liczby zgonów z powodu ostrej postaci choroby (6 przypadków w 2011 r. w porównaniu z 8 przypadkami w roku 2010). [34, 35]

2.7.3. Rozpowszechnienie genotypów wirusa w Polsce

W analizie występowania poszczególnych genotypów HCV, przeprowadzonej w latach 2003–2012 i obejmującej prawie 15 tys. pacjentów zakażonych HCV, leczonych w 22 ośrodkach w Polsce, wykazano dominację GT1, którego obecność stwierdzono u 79,4% badanych. Najniższe było rozpowszechnienie GT6 wirusa (0,09%), natomiast występowania GT5. w ogóle nie stwierdzono. U 1,6% badanych pacjentów stwierdzono mieszane zakażenia dwoma lub więcej genotypami. W ostatnich 10 latach obserwowano wzrost częstości zakażeń GT1 wirusa – z 72% w latach 2003–2004, do 85,6% w latach 2011–2012. Częstość zakażeń GT4 wirusa wynosiła 9% w okresie 2003–

¹ Zgodnie z definicją przypadku z 2009 r.

2004, jednak w późniejszych latach utrzymywała się na poziomie 4–5%. [36] Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów wirusa w Polsce przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów HCV w Polsce [36]

Okres	Genotypy HCV [%]						
	GT1	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6	mieszane
2003–2004	72,0	0	17,9	9,0	0	0	0,9
2005–2006	75,5	0	12,5	4,0	0	0	1,7
2007–2008	79,0	0,2	13,5	4,9	0	0,05	2
2009–2010	79,4	0,2	13,3	5,0	0	0	2,0
2011–2012	85,6	0	8,4	4,7	0	0,1	1,2

W badaniu przeprowadzonym w latach 2002–2006 w populacji pacjentów kwalifikowanych do leczenia przeciwwirusowego w Wydziale Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, wykryto GT1, GT3 i GT4 odpowiednio u 57,5%, 31,3% i 8,4% badanych próbek. Wykazano znaczącą przewagę podtypu 1b względem 1a w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV (odpowiednio 97,1% i 2,9%). Wśród pacjentów z GT3 96,2% zakażonych było podtypem 3a, z kolei podtypem 3b 1,8%. Obecność podtypu 4c/d HCV wykazano u 20% zarażonych GT4. [37]

2.7.4. Rozpowszechnienie marskości wątroby

Istnieją różne dane na temat liczby chorych, u których dochodzi do rozwoju marskości wątroby. Wg WHO u ok. 30% osób chronicznie zakażonych dochodzi do rozwoju marskości wątroby lub raka wątrobowokomórkowego. [9] Najczęściej szacuje się, że częstość rozwoju marskości to ok. 11–15%, jednak niektóre źródła podają częstość na poziomie ok. 20%. [17] Szacuje się również, że 17–55% przypadków marskości wątroby współistnieje z zakażeniem HCV, co oznacza, że przynajmniej częściowo mogły one być związane z zakażeniem. Odnotowywana liczba zgonów w ciągu roku spowodowana niewydolnością wątroby, będącą skutkiem marskości, wynosi 7 tys., z czego ok. 30% przypisywane jest chorobie alkoholowej (co nie wyklucza jednak współistnienia zakażenia HCV). Rzadziej zgony przypisuje się bezpośrednio samemu zapaleniu wątroby – zbiorczy wskaźnik umieralności z powodu WZW typu A, B i C (w postaci ostrej oraz przewlekłej) wynosi <1/100 000 Polaków. [10]

W polskim badaniu obserwacyjnym, obejmującym chorych z genotypem 1 przeprowadzonym w latach 2006–2011, występowanie marskości wątroby stwierdzono u około 14% osób (wg klasyfikacji Scheuera). [38] W innym badaniu obserwacyjnym odsetek chorych z marskością wątroby był niższy i wyniósł 6,7%. [39]

2.7.5. Koinfekcje HCV i HIV

Odsetek koinfekcji HCV i HIV jest wysoki, co ma związek głównie ze wspólnymi drogami zakażenia. Szacuje się, że ok. 30% zakażonych HIV-1 w USA jest również zakażonych HCV. W Europie odsetki te wahają się od >50% w Hiszpanii i Włoszech do poniżej 15% w północnej części kontynentu, w krajach takich jak Niemcy i Dania. Wśród pacjentów zakażonych HIV-1, śmierć z powodu zaawansowanej choroby wątroby stanowi 17–45% zgonów w szpitalach w krajach zachodnich. [40]

Infekcja HIV-1 może przyspieszać rozwój chorób wątroby związanych z zakażeniem HCV, szczególnie w wypadku postępowania niedoboru odporności związanego z HIV. Badania wycinków wątroby pobranych od pacjentów z koinfekcją HIV-1/HCV wykazują wyższą częstość marskości i większe zaawansowanie zwłóknienia, w porównaniu z pacjentami zakażonych wyłącznie HCV o porównywalnie długim czasie trwania infekcji. [40]

2.8. Opcje terapeutyczne

Głównym celem leczenia WZW C jest eliminacja wirusa z organizmu oraz zapobieganie powikłaniom, tj. rozwojowi marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego, jak również zmniejszenie śmiertelności. [1, 10]

Uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej, którą ocenia się poprzez pomiar poziomu HCV RNA we krwi, jest miarą skuteczności terapii. Leczenie uważa się za skuteczne, jeżeli po 24 tyg. od jego zakończenia nie stwierdza się obecności HCV RNA w surowicy krwi – tzw. trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR). W praktyce klinicznej ocenia się również pośrednie odpowiedzi mierzone na określonych etapach trwania terapii, które pozwalają określić podatność pacjenta na leczenie, prognozowanie szans uzyskania SVR oraz wprowadzenie ewentualnych modyfikacji terapii. Polskie wytyczne dotyczące postępowania w laboratoryjnej diagnostyce HCV zalecają wykorzystywanie testów ilościowych do oceny wiremii w trakcie leczenia. [17] Szczegółowe zestawienie definicji odpowiedzi wirusologicznej w leczeniu WZW C przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Definicje odpowiedzi wirusologicznej w leczeniu WZW C [41, 42]

	Odpowiedź	Definicja
RVR	Szybka odpowiedź wirusologiczna	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 4. tyg. leczenia
eRVR	Przedłużona wczesna odpowiedź wirusologiczna	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 4. tyg. i 12. tyg. leczenia
EVR	Wczesna odpowiedź wirusologiczna	Redukcja HCV RNA $\geq 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej w 12. tyg. terapii
pEVR	<ul style="list-style-type: none"> Częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna 	<ul style="list-style-type: none"> wykrywalny poziom HCV RNA
cEVR	<ul style="list-style-type: none"> Pełna wczesna odpowiedź wirusologiczna 	<ul style="list-style-type: none"> niewykrywalny poziom HCV RNA

	Odpowiedź	Definicja
EOT	Odowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w momencie zakończenia terapii
LVR	Późna odpowiedź wirusologiczna	Redukcja HCV RNA $\geq 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej, ale wykrywalna wiremia HCV RNA w 12. tyg. leczenia i niewykrywalna wiremia HCV RNA w 24. tyg. leczenia
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 24. tyg. po zakończeniu terapii
Przełom wirusologiczny		Ponowne pojawienie się wiremii w trakcie terapii
Nawrót		Pojawienie się wiremii po etapie niewykrywalnego poziomu HCV RNA po zakończeniu leczenia
Brak odpowiedzi		Wykrywalna wiremia HCV RNA w 24. tyg. terapii
Całkowity brak odpowiedzi na leczenie (<i>null responder</i>)		Brak redukcji HCV RNA $< 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej (po 24 tygodniach leczenia)
Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>partial responder</i>)		Redukcja HCV RNA $< 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej (po 24 tygodniach leczenia)

Przez długi czas standardem postępowania terapeutycznego w leczeniu WZW C była nieswoista terapia dwulekowa interferonem pegylowanym alfa w skojarzeniu z rybawiryną (PegIFN α +RBV). IFN odpowiada za odpowiedź przeciwwirusową organizmu, natomiast RBV działa przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA, przy czym efekt działania RBV nie występuje w monoterapii. Skuteczność tej terapii jest różna w zależności od genotypu HCV oraz wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych. [43] Dodatkowo czas terapii jest długi i wynosi w przypadku chorych zakażonych HCV o GT1 lub 4 od 48 do nawet 72 tyg. [11]

W ostatnich latach wprowadzono szereg nowych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct antiviral agents*, DAA), których działanie polega na bezpośredniej ingerencji w proces namnażania się wirusa. [44, 45] Spośród leków z grupy DAA dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej (na dzień 15.01.2015 r.) posiadają: boceprewir (BOC), telaprewir (TVR), sofosbuwir (SOF), symeprewir (SMV), daklataswir (DCV), preparat Harvoni (ledipaswir+sofosbuwir) oraz Viekirax (paratyprewir/rytonawir+ombitaswir) i Exviera (dazabuwir). [46–53]

BOC, TVR oraz SMV należą do inhibitorów proteaz NS3/4A, które działają na początkowe etapy procesu replikacji HCV, hamując jego postęp w zainfekowanych komórkach gospodarza. BOC oraz TVR zostały zarejestrowane do leczenia przewlekłego WZW C u osób dorosłych z GT1 HCV, z kolei SMV u osób dorosłych z GT1 lub GT4. Wszystkie te leki podaje się w terapii skojarzonej z PegIFN α oraz RBV. SMV można stosować również w skojarzeniu z SOF. [46, 47, 50] W przypadku osób z GT1a HCV, przed rozpoczęciem terapii za pomocą SMV, należy oznaczyć polimorfizm NS3 Q80K. [50]

SOF jest substancją z grupy nukleozydowych inhibitorów polimerazy NS5B. Mechanizm działania SBV polega na hamowaniu namnażania wirusa w komórkach wątroby. SOF charakteryzuje się szerokim spektrum działania w odniesieniu do genotypów HCV. Lek ten może być stosowany w terapii

skojarzonej z PegIFN α i RBV lub w połączeniu z samą RBV, dzięki czemu może być podawany również pacjentom niekwalifikującym się do leczenia z wykorzystaniem IFN. [49]

DCV jest inhibitorem białka NS5A, który hamuje zarówno replikację wirusowego RNA, jak również tworzenie wirionu. Lek ten może być stosowany u pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1, 3 lub 4. DCV może być stosowany w skojarzeniu z PegIFN α i RBV lub z SOF \pm RBV. [48]

Preparat Harvoni jest nową opcją terapeutyczną w leczeniu WZW C, który łączy dwa leki DAA: sofosbuwir oraz ledipaswir, będący inhibitorem HCV działającym na białko NS5A mającym podstawowe znaczenie dla replikacji RNA i tworzenia wirionów HCV. Lek ten stosuje się u pacjentów zakażonych genotypem 1, 4 lub 3. [51]

Zestawienie leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW C przedstawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Zestawienie leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW C dopuszczonych do obrotu w Polsce

Lek	Wskazanie	Schematy	Ref.
PegIFNα	Dorośli pacjenci z HCV, z wyrównaną chorobą wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • monoterapia PegIFNα (48 tyg.), • w skojarzeniu z RBV (48 lub 24 tyg)^a. 	[54–56]
RBV	Dorośli pacjenci z HCV, w skojarzeniu z PegIFN α	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z PegIFNα (48, 24 lub 16 tyg)^a, • w skojarzeniu z PegIFNα i BOC (48 lub 24 tyg)^a. 	[47, 57–59]
Boceprewir	Dorośli pacjenci z GT1 HCV, ze skompensowaną chorobą wątroby, TN lub TE	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z PegIFNα i RBV (28 lub 48 tyg)^b 	[47]
Telaprewir	Dorośli pacjenci z GT1 HCV, z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością), TN lub TE	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z PegIFNα i RBV (48 lub 24 tyg)^c 	[46]
Daklataswir	Dorośli pacjenci z GT1, 4 lub 3 HCV, z wyrównaną marskością wątroby lub bez marskości	Pacjenci z GT1 lub 4: <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z SOF (12 lub 24 tyg.)^d Pacjenci z GT4: <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z PegIFNα i RBV (24 lub 48 tyg.)^e Pacjenci z GT3: <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z SOF i RBV (24 tyg.) 	[48]
Sofosbuwir	Dorośli pacjenci z HCV, TN lub TE	Pacjenci z GT1, 4, 5 lub 6: <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z PegIFNα i RBV (12 tyg.) • w skojarzeniu z RBV (24 tyg.) Pacjenci z GT2 lub 3: <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z RBV z/bez PegIFNα (12 lub 24 tyg.)^f 	[49]
Symeprewir	Dorośli pacjenci z GT1 lub 4 HCV, TN lub TE	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z PegIFNα i RBV (24 lub 48 tyg.)^g • w skojarzeniu z SOF\pmRBV (12 tyg.) 	[50]

Lek	Wskazanie	Schematy	Ref.
Ledipaswir/sofosbuwir	Dorośli pacjenci z GT1, 4 lub 3 HCV, bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby	Pacjenci z GT1 lub 4: <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, (8, 12 lub 24 tyg.)^h • w skojarzeniu z RBV (24 tyg.) Pacjenci z GT3: <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z RBV (24 tyg.) 	[51]
Viekirax (parytaprewir/rytonawir/ombitaswir)	Dorośli pacjenci z GT1 lub 4 HCV, TN lub TE, bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • 3D+RBV, (12 lub 24 tyg.)ⁱ, • 3D (12 tyg.). 	[53]
Exviera (dazabuwir)	Dorośli pacjenci z GT1 HCV, TN lub TE bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • 2D+RBV (12 tyg.), • 2D+RBV (24 tyg.). 	[52]

a) W zależności od odpowiedzi na leczenie i/lub genotypu HCV.

b) W zależności od odpowiedzi na leczenie oraz historii wcześniejszego leczenia. Szczegółowe informacje przedstawiono w Rozdz. 4.3.

c) W zależności od odpowiedzi na leczenie oraz historii wcześniejszego leczenia. W obu schematach TVR podaje się przez 12 tyg. Szczegółowe informacje przedstawiono w Rozdz. 4.4.

d) W zależności od wcześniejszego leczenia inhibitorem proteazy NS3/4A, zaawansowania choroby oraz czynników prognostycznych (genotyp IL28B CC, początkowa wiremia, doświadczenie z poprzedniego leczenia).

e) W zależności od odpowiedzi w 4 i 12 tyg. leczenia.

f) W zależności od genotypu HCV, u pacjentów oczekujących na przeszczep wątroby SOF + RBV należy stosować do momentu przeprowadzenia przeszczepu.

g) W zależności od odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, w obu schematach sam SMV podaje się przez 12 tyg.

h) W zależności od genotypu, obecności lub braku marskości, dalszych prognoz leczenia/progresji choroby oraz odpowiedzi na wcześniejsze leczenie.

i) W zależności od genotypu HCV i obecności lub braku wyrównanej marskości wątroby.

2.9. Wytyczne praktyki klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono 7 aktualnych dokumentów zawierających wytyczne dotyczące leczenia przewlekłego WZW C. W analizie uwzględniono najnowsze wytyczne opracowane przez towarzystwa i organizacje działające na skalę międzynarodową i narodową. Żaden z dokumentów nie zawiera rekomendacji, dotyczących zastosowania preparatów Viekirax i Exviera w leczeniu przewlekłego WZW C, co wynika z faktu, iż są to nowe technologie. W polskich wytycznych uwzględniono jednak możliwość pojawienia się nowych terapii w leczeniu WZW C, które zgodnie z zapisami wytycznych po uzyskaniu stosowanej rejestracji EMA lub FDA mogą być stosowane w przedmiotowym wskazaniu. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą publikacji przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu przewlekłego WZW C

Akronim	Nazwa towarzystwa/organizacji	Rok publikacji	Ref.
PGE HCV	<i>Polska Grupa Ekspertów HCV^a</i>	2014	[30]
AASLD	<i>The American Association for the Study of Liver Diseases</i>	2014	[60]
CASL	<i>Canadian Association for the Study of the Liver</i>	2012	[61]
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>	2014	[62]
x	<i>Konsensus Ekspertów Brytyjskich (British Society of Gastroenterology Liver Committee, British Association for Study of Liver, the Scottish Society of Gastroenterology, the Scottish Viral Hepatitis Group, Scottish Viral Hepatitis Nurses Group, British Viral Hepatitis Group)</i>	2012, 2014	[63, 64]
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>	2013	[65]
WHO	<i>World Health Organization</i>	2014	[9]

a) Polska Grupa Ekspertów HCV została powołana 16 czerwca 2004 r. z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i lekarzy Chorób Zakaźnych oraz Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego. [66]

W niniejszym rozdziale przedstawiono podsumowanie rekomendacji przedstawionych w poszczególnych opracowaniach dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 oraz w populacji pacjentów po transplantacji wątroby oraz z koinfekcją HIV.

2.9.1. Cel terapii

Celem terapii WZW C jest całkowita eliminacja wirusa z organizmu zakażonego, co pozwala zapobiegać rozwojowi powikłań, do których zalicza się: zmiany martwiczo-zapalne wątroby, zwłóknienie wątroby, marskość wątroby, raka wątrobowokomórkowego oraz zgon. [9, 30, 61, 62, 65] Jako kryterium rozpoznania przewlekłego WZW C uznano utrzymywanie się HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy w surowicy krwi, tkance wątrobowej oraz w mononuklearach krwi obwodowej. [9, 30, 62]

2.9.2. Kwalifikacja do terapii

W polskich wytycznych podkreślono, że należy dążyć do leczenia we wczesnych etapach choroby, a w przypadku ograniczenia dostępności do leków w pierwszej kolejności powinno się leczyć chorych: z włóknieniem wątroby ($F \geq 1$), oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu, hemodializowanych (zwłaszcza oczekujących na przeszczepienie nerki) oraz chorych z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV (m. in. z błoniastym zapaleniem kłębuszków nerkowych, krioglobulinemią, liszajem płaskim lub porfirią skórną). [30]

Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest oznaczenie genotypu wirusa za pomocą metod molekularnych (PCR) oraz ocena stanu zaawansowania włóknienia wątrobowego (biopsja wątroby lub za pomocą technik nieinwazyjnych, takich jak Fibroscan). [9, 30, 61, 62, 64] U osób z genotypem 1a zalecane jest badanie w kierunku mutacji HCV – stwierdzenie u tych pacjentów mutacji Q80K w genomie wirusa wyklucza możliwość stosowania schematów zawierających SMV. Jednocześnie wytyczne podkreślają, iż w przypadku nowych bezinterferonowych terapii genotypowanie IL28B podczas kwalifikacji do leczenia jest zbędne i ma zastosowanie tylko w przypadku terapii za pomocą PegIFN α +RBV. [9, 30, 61, 62]

Zgodnie z wytycznymi do leczenia kwalifikują się pacjenci bez względu na stopień zwłóknienia wątroby, przy czym zaawansowane zwłóknienie stanowi wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia terapii. [60–62] Zgodnie z wytycznymi EASL oraz AASLD, u osób z minimalnym włóknieniem lub brakiem włóknienia (F0–F1), można rozważyć odłożenie terapii w czasie, uwzględniając preferencje pacjenta, choroby współwystępujące oraz ryzyko progresji. [60, 62]

2.9.3. Zasady leczenia przeciwwirusowego

Wszystkie towarzystwa podkreślają, że oprócz zastosowania odpowiedniego schematu terapeutycznego ważne jest również odpowiednie monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii. [9, 30, 60–62] Monitorowanie leczenia powinno odbywać się z wykorzystaniem oznaczenia stężenia HCV RNA we krwi i powinno odbywać się w trakcie oraz po zakończeniu leczenia. Skuteczność terapii powinna być oceniana metodami, których dolny limit detekcji wynosi <15 IU/mL. [30, 61, 62, 64]

W przypadku schematów z wykorzystaniem BOC, TVR lub DCV czas trwania terapii jest uzależniony od odpowiedzi wirusologicznej na leczenie (*response guided therapy*). [30, 62] Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Czas trwania terapii z wykorzystaniem BOC, TVR oraz DCV wg PGE HCV z 2014 roku [30]

Populacja	Czas pomiaru	Wykrywalny HCV RNA	Schemat
BOC			
Nieleczeni	8 tyg.	NIE	28 tygodni • PegINFα + RBV przez 4 tyg., następnie
	24 tyg.	NIE	• PegINFα + RBV + BOC przez 24 tyg. (do 28. tyg.)
	8 tyg.	TAK	48 tygodni • PegINFα + RBV przez 4 tyg., następnie
	24 tyg.	NIE	• PegINFα + RBV + BOC przez 32 tyg. (do 36. tyg.), a następnie PegINFα + RBV przez 12 tyg. (do 48. tyg.)
Po niepowodzeniu terapii	8 tyg.	TAK	48 tygodni • PegINFα + RBV przez 4 tyg., następnie
	24 tyg.	NIE	• PegINFα + RBV +BOC przez 32 tyg. (do 36. tyg.), a następnie • PegINFα + RBV przez 12 tyg. (do 48. tyg.)
TVR			
Nieleczeni oraz po niepowodzeniu terapii	4 tyg.	NIE	24 tygodni • PegINFα + RBV + TVR przez 12 tyg., następnie
	12 tyg.	NIE	• PegINFα + RBV przez 12 tyg. (do 24. tyg.)
	4 tyg.	TAK	48 tygodni • PegINFα + RBV + TVR przez 12 tyg., następnie
	12 tyg.	TAK / NIE	• PegINFα + RBV przez 36 tyg. (do 48. tyg.)
DCV			
Nieleczeni oraz po niepowodzeniu terapii	4 tyg.	<25 IU/ml	24 tygodni • PegINFα + RBV + DCV przez 12 tyg., następnie
	10 tyg.	NIE	• PegINFα + RBV przez 12 tyg. (do 24. tyg.)
	4 tyg.	≥25 IU/ml	24 tygodni • PegINFα + RBV + DCV przez 12 tyg., następnie
	10 tyg.	TAK	• PegINFα+RBV + DCV (do 24. tyg.)

Zgodnie z wytycznymi PGE HCV, AASLD oraz EASL leczenie powinno być przerwane w przypadku, gdy:

- HVC RNA jest wykrywalne w 24. tygodniu terapii (zalecany poziom wykrywalności ≥ 25 IU/mL),
- poziom HCV RNA przekracza 1000 IU/mL w 8. tygodniu terapii lub 100 IU/ml w 12. tygodniu terapii z wykorzystaniem BOC,
- poziom HCV RNA przekracza 1000 IU/ml w 4. lub 12. tygodniu terapii z wykorzystaniem TVR,
- HCV RNA jest wykrywalne w 4. lub 12. tygodniu terapii z wykorzystaniem SMV. [30, 60, 62]

Większość wytycznych wybór schematu leczenia uzależnia od możliwości stosowania interferonu. [9, 30, 60–62] Przeciwwskazania oraz kryteria nietolerancji IFN przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Przeciwwskazania i kryteria nietolerancji INF α [30]

Interferony alfa nie powinny być stosowane w następujących sytuacjach:
<ul style="list-style-type: none"> • wywiad nadwrażliwości na interferony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, • niewyrównana marskość wątroby, • zapalenie wątroby lub inna choroba o etiologii autoimmunologicznej, • stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu, • pacjenci zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby, • ciężka, zwłaszcza niestabilna choroba serca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją kardiologiczną, • zespół metaboliczny, a zwłaszcza trudna do opanowania cukrzyca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją endokrynologiczną, • depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze udokumentowane badaniem psychiatrycznym, • choroby tarczycy przebiegające z nieprawidłowymi wartościami TSH, • niedokrwistość, • małopłytkowość <90 000/μL, • bezwzględna liczba neutrofilów <1500/μL.
Nietolerancja interferonu ma miejsce w przypadku wystąpienia w trakcie leczenia przynajmniej jednego z poniższych objawów:
<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, • schorzenie autoimmunologiczne, • zaostrzenie istniejącej uprzednio choroby towarzyszącej, • obniżenie wyjściowej masy ciała o więcej niż 20%, • depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze, • nieprawidłowe wartości TSH, • stężenie hemoglobiny <8,5 mg%, • małopłytkowość <50 000/μL, • bezwzględna liczba neutrofilów <500/μL.

2.9.3.1. Wytyczne PGE HCV 2014 [30]

Polskie wytyczne w leczeniu zakażeń wywołanych wirusem o genotypie 1 u chorych dotychczas nieleczonych i z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej PegIFN α +RBV w pierwszej kolejności rekomendują terapię trójlekową z zastosowaniem: PegIFN α (PegIFN α 2a lub PegIFN α 2b), RBV oraz jednego z leków przeciwwirusowych (BOC, TVR, SOF, SMV, DCV, a po uzyskaniu rejestracji w EMA lub FDA inny lek z tej grupy).

W przypadku gdy czynnikiem chorobotwórczym jest wirus o genotypie 4, u osób dorosłych nieleczonych lub z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej (PegIFN α +RBV) powinno się wprowadzić terapię trójlekową z zastosowaniem PegIFN α (PegIFN α 2a lub PegIFN α 2b), RBV oraz jednego z leków z grupy DAA (SOF, SMV, DCV).

W przypadku całkowitego lub częściowego braku odpowiedzi na terapię dwulekową, nieskuteczności leczenia trójlekowego, zaawansowanego włóknienia wątroby (F4), przeciwwskazań lub nietolerancji IFN rekomendowane jest skojarzone stosowanie dwóch leków z grupy DAA wg jednego ze schematów:

- SOF+SMV \pm RBV przez 12 tyg.,
- SOF+DVC \pm RBV przez 24 tyg.,
- SOF+RBV przez 24 tyg. (w przypadku braku możliwości stosowania jednego z powyższych schematów).

U pacjentów zakażonych HCV oraz HIV terapia powinna być prowadzona identycznie, jak w przypadku monoinfekcji HCV, przy czym należy uwzględnić możliwe interakcje lekowe. Ze względu na brak interakcji z lekami antyretrowirusowymi, w przypadku współzakażenia HCV i HIV rekomendowane jest stosowanie SOF.

Pacjenci po transplantacji wątroby powinni być leczeni z wykorzystaniem terapii bez IFN: SOF w skojarzeniu z DCV lub SMV i ewentualnie z RBV lub SOF w skojarzeniu z RBV.

Zestawienie rekomendowanych schematów w poszczególnych populacjach wraz z czasem trwania terapii przedstawiono poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Schematy terapeutyczne zalecane w leczeniu WZW C u pacjentów z genotypem 1 lub 4 wg PGE HCV (2014) [30]

Genotyp	Populacja	Schemat terapeutyczny ^a	Czas trwania terapii
1	<ul style="list-style-type: none"> • Dotychczas nieleczeni • Nawrót infekcji po terapii dwulekowej (PegIFNα+RBV) 	BOC+PegIFN α +RBV	28, 48 tyg.
		TVR+PegIFN α +RBV	24, 48 tyg ^d
		SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.
		SMV+PegIFN α +RBV ^{b, e}	24 tyg.
		DCV+PegIFN α +RBV	24 tyg.
	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowity lub częściowy brak odpowiedzi na terapię PegIFNα+RBV lub DAA+PegIFNα+RBV • Zaawansowane włóknienie (F4) lub niewyrównana funkcja wątroby • Przeciwwskazania lub nietolerancja interferonu 	PegIFN+RBV+DAAs	–
		SOF+SMV \pm RBV	12 tyg.
		SOF+DCV \pm RBV	24 tyg.
		SOF+RBV ^c	24 tyg.
		SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.
4	<ul style="list-style-type: none"> • Dotychczas nieleczeni • Nawrót infekcji po terapii PegIFNα+RBV 	SMV+PegIFN α +RBV	24 tyg. ^b
		DCV+PegIFN α +RBV	24 tyg.
		SOF+SMV \pm RBV	12 tyg.
	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowity lub częściowy brak odpowiedzi na terapię PegIFNα+RBV lub DAA+PegIFNα+RBV • Zaawansowane włóknienie (F4) lub niewyrównana funkcja wątroby • Przeciwwskazania do nietolerancji interferonu 	SOF+DCV \pm RBV	24 tyg.
		SOF+RBV ^c	24 tyg.
1–6	• Zakwalifikowani do przeszczepu wątroby	SOF+RBV	\leq 24 tyg. ^f
1, 3–6	• Po przeszczepie wątroby	SOF+DCV \pm RBV	12, 24 tyg.
1, 4		SOF+SMV \pm RBV	12, 24 tyg.

a) Dawkowanie zgodnie z ChPL poszczególnych produktów.

b) Z wyjątkiem pacjentów z genotypem 1a i mutacją Q80K w genomie HCV.

c) W przypadku braku możliwości zastosowania SOF+SMV \pm RBV lub SOF+DCV \pm RBV.

d) W tym 12-tyg. terapia TVR.

e) W tym 12-tyg. terapia SMV.

f) Do momentu przeszczepienia, maksymalnie 24 tyg.

2.9.3.2. Wytyczne AASLD 2014 [60]

Bez względu na genotyp HCV oraz historię leczenia wytyczne AASLD nie zalecają terapii trójlekowej z BOC oraz TVR, jak również terapii dwulekowej (PegIFN + RBV) i monoterapii za pomocą PegIFN α , RBV lub DAA.

Zgodnie z wytycznymi podstawę leczenia stanowi SOF w terapii skojarzonej z RBV lub ewentualnie z PegIFN i SMV. Wybór schematu zależy od genotypu HCV oraz możliwości stosowania IFN. U chorych z genotypem 1 lub 4 HCV uprzednio nieleczonych, jak również z nawrotem, zalecana jest terapia trójlekowa z wykorzystaniem SOF, RBV oraz PegIFN, a w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do przyjmowania IFN rekomendowana jest terapia skojarzona z wykorzystaniem SOF, SMV oraz RBV.

U pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zarówno dwulekowej, jak i trójlekowej (z BOC lub TVR), wytyczne rekomendują schematy oparte na SOF, IFN α oraz RBV. W przypadku pacjentów z całkowitym lub częściowym brakiem odpowiedzi na terapię PegIFN+RBV rekomendowane jest zastosowanie SOF w skojarzeniu z SMV i ewentualnie dodanie RBV. Co istotne, schemat ten może być stosowany u wszystkich chorych, bez względu na tolerancję IFN.

Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z HCV i HIV są zbliżone do wytycznych postępowania w przypadku monoinfekcji HCV. W dokumencie podkreślono, iż należy zwrócić szczególną uwagę na występowanie interakcji pomiędzy poszczególnymi lekami.

U chorych po transplantacji wątroby, u których doszło do nawrotu choroby i zakażonych genotypem 1 HCV, rekomendowane jest zastosowanie schematu z wykorzystaniem SOF, SMV oraz ewentualnie RBV.

Poniżej przedstawiono zestawienie schematów terapeutycznych rekomendowanych przez AASLD w leczeniu przewlekłego WZW C o genotypie 1 oraz 4, z uwzględnieniem schematów zalecanych oraz alternatywnych (Tabela 15).

Tabela 15.
Schematy terapeutyczne zalecane w leczeniu WZW typu C dla pacjentów z genotypem 1 lub 4 wg wytycznych AASLD [60]

Genotyp	Terapia rekomendowana (czas trwania terapii)	Terapia alternatywna (czas trwania terapii)	Terapia niezalecana (czas trwania terapii)
Pacjenci wcześniej nieleczeni lub z nawrotem			
1	SOF + RBV + PegINF (12 tyg.)	SMV (12 tyg.) + PegINF + RBV (24 tyg.) ^a	<ul style="list-style-type: none"> • TVR + PegINF + RBV (24 / 48 tyg.) • BOC + PegINF + RBV (28 / 48 tyg.) • PegINF + RBV (48 tyg.)
4	SOF + RBV + PegINF (12 tyg.)	SMV (12 tyg.) + PegINF + RBV (24–48 tyg.) ^e	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia z PegINF/RBV/DAA u pacjentów z nieniewyrównaną marskością wątroby^b
Pacjenci wcześniej nieleczeni lub z nawrotem, z przeciwwskazaniami / nietolerancją do terapii INF			
1	SOF + SMV ± RBV (12 tyg.)	SOF + RBV (24 tyg.)	<ul style="list-style-type: none"> • TVR + PegINF + RBV (24 / 48 tyg.)

Genotyp	Terapia rekomendowana (czas trwania terapii)	Terapia alternatywna (czas trwania terapii)	Terapia niezalecana (czas trwania terapii)
4	SOF + RBV (24 tyg.)	x	<ul style="list-style-type: none"> • BOC + PegINF + RBV (28 / 48 tyg.) • PegINF + RBV (48 tyg.) • Monoterapia z PegINF/RBV/DAA u pacjentów z nie niewyrównana marskością wątroby^b
Pacjenci z całkowitym lub częściowym brakiem odpowiedzi na terapię PegIFNα + RBV			
1	SOF + SMV ± RBV (12 tyg.) ^d	SOF (12 tyg.) + PegINF + RBV (12–24 tyg.)	<ul style="list-style-type: none"> • PegINF + RBV ± TVR/BOC • Monoterapia z PegINF/RBV/DAA • Terapia z PegINF lub SMV^b u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.
		SOF + RBV (24 tyg.) ^c SMV (12 tyg.) + PegINF + RBV (48 tyg.) ^{a,e}	
4	SOF + PegINF + RBV (12 tyg.)	SOF + RBV (24 tyg.) ^e	
Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie TVR/BOC + PegIFNα+RBV się nie powiodło			
1	SOF (12 tyg.) + PegINF + RBV (12–24 tyg.)	SOF + RBV (24 tyg.) ^c	<ul style="list-style-type: none"> • PegINF + RBV ± TVR/BOC/SMV • Monoterapia z PegINF/RBV/DAA • Terapia z PegINF lub SMV u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby
		SOF + PegINF + RBV (24 tyg.)	
Pacjenci po transplantacji wątroby, nieleczeni			
1	SOF + SMV ± RBV (12–24 tyg.)	SOF + RBV (24 tyg.)	<ul style="list-style-type: none"> • Schematy z BOC lub TVR • Monoterapia z PegINF/RBV/DAA

Dawkowanie poszczególnych składowych schematów zgodnie z ChPL.

a) Z wyjątkiem pacjentów z genotypem 1a i mutacją Q80K w genomie HCV.

b) Dotyczy wyłącznie pacjentów z genotypem 1.

c) Pacjenci z przeciwwskazaniami lub nietolerancją na INF.

d) Niezależnie od możliwości stosowania PegIFN.

e) Nie dotyczy pacjentów z HCV i HIV.

2.9.3.3. Wytyczne EASL 2014 [62]

Zgodnie z wytycznymi w leczeniu pacjentów z genotypem 1 lub 4 HCV możliwe jest zastosowanie jednego z poniższych schematów opartych na DAA, PegIFNα (PegIFNα2a lub PegIFNα2b) oraz RBV:

- SOF+PegIFNα+RBV przez 12 tyg.,
- SMV+PegIFNα+RBV – przez 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) u pacjentów nieleczonych i z nawrotem choroby lub przez 48 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia,
- DCV+PegIFNα+RBV przez 12–24 tyg. w zależności od poziomu wirerii w 4. i 10. tyg. terapii, tylko u pacjentów z genotypem 1b.

W przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania PegIFNα rekomendowane są schematy:

- SOF+SMV±RBV przez 12 tyg., przy czym dodanie RBV jest szczególnie zalecane u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie lub z marskością wątroby;
- SOF+DCV±RBV przez 12 tyg. u pacjentów nieleczonych oraz 24 tyg. u pacjentów nieskutecznie leczonych, z uwzględnieniem trójlekowej terapii z BOC lub TVR. Dodanie RBV jest szczególnie zalecane u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie lub z marskością wątroby;

- SOF + RBV przez 24 tyg., tylko gdy inne terapie bez IFN są niedostępne.

Wytyczne podkreślają, iż najskuteczniejszą, a zarazem najłatwiejszą do stosowania, jest terapia złożona z SOF, PegIFN α oraz RBV. W przypadku, gdy żadna z wymienionych opcji jest niedostępna, u osób z genotypem 1 HCV akceptowalne jest zastosowanie terapii trójlekowej z BOC lub TVR, z kolei u osób z genotypem 4 HCV – standardowej terapii dwulekowej (PegIFN α w skojarzeniu z RBV).

W przypadku koinfekcji HCV i HIV postępowanie terapeutyczne jest identyczne, jak w przypadku chorych zakażonych wyłącznie HCV.

U chorych po transplantacji wątroby, w przypadku infekcji HCV o genotypie 1 lub 4, możliwe jest podjęcie leczenia w oparciu o schematy: SOF + SMV \pm RBV przez 12–24 tyg. lub SOF + DCV \pm RBV przez 12–24 tyg.

2.9.3.4. Konsensus ekspertów brytyjskich 2012 i 2014 [63, 64]

Brytyjskie wytyczne w leczeniu przewlekłego WZW C u pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1 zalecają terapię trójlekową z zastosowaniem BOC, TVR, SOF, SMV lub FDV w skojarzeniu z PegIFN α (PegIFN α 2a lub PegIFN α 2b) i RBV. W przypadku pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych wytyczne rekomendują schemat oparty na BOC, TVR, SMV lub SOF. W przypadku chorych z genotypem 4 HCV zarówno wcześniej nieleczonych, jak i po nieskutecznej terapii, wytyczne zalecają terapię trójlekową wg schematu: SOF lub SMV w skojarzeniu z PegIFN α i RBV. Wytyczne podkreślają, że inhibitory proteazy pierwszej generacji, do których należą BOC i TVR, są mniej skuteczne niż nowsze leki (SOF, SMV, FDV).

Pacjentom z marskością wątroby niezależnie od genotypu zaleca się podawanie SOF w skojarzeniu z PegIFN α (PegIFN α 2a lub PegIFN α 2b) i RBV.

Zgodnie z wytycznymi postępowanie w przypadku koinfekcji HCV i HIV powinno być identyczne, jak w przypadku chorych zakażonych wyłącznie HCV. U pacjentów po transplantacji wątroby z powodu WZW C powinno się rozważyć terapię, która powinna być prowadzona w specjalistycznych ośrodkach.

Zestawienie rekomendowanych schematów w poszczególnych populacjach wraz z czasem trwania terapii przedstawiono poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Schematy terapeutyczne zalecane w leczeniu WZW C u pacjentów z genotypem 1/4 wg konsensusu ekspertów brytyjskich [63, 64]

Genotyp	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Pacjenci uprzednio leczeni	Pacjenci z marskością wątroby
1	BOC + PegIFN α + RBV (28–48 tyg.) ^a	BOC + PegIFN α + RBV (28–48 tyg.) ^a	BOC + PegIFN α + RBV (48 tyg.)

Genotyp	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Pacjenci uprzednio leczeni	Pacjenci z marskością wątroby
	TVR + PegIFN α + RBV (24–48 tyg.) ^a	TVR + PegIFN α + RBV (24–48 tyg.) ^a	TVR + PegIFN α + RBV (48 tyg.)
	SOF + PegIFN α + RBV (12 tyg.)	SMV (12 tyg.) + PegIFN α + RBV (24 / 48 tyg.) ^a	SOF + PegIFN α + RBV (12 tyg.)
	SMV (12 tyg.) + PegIFN α + RBV (24 tyg.)	SOF + PegIFN α + RBV (12 tyg.)	–
	FDV (12 tyg.) + PegIFN α + RBV (24 tyg.)	–	–
4	SOF + PegIFN α + RBV (12 tyg.)	SOF + PegIFN α + RBV (12 tyg.)	SOF + PegIFN α + RBV (12 tyg.)
	SMV (12 tyg.) + PegIFN α + RBV (24 / 48 tyg.) ^a	SMV (12 tyg.) + PegIFN α + RBV (24 / 48 tyg.) ^a	–

a) W zależności od odpowiedzi wirusologicznej na leczenie (*response guided therapy*).

2.9.3.5. Wytyczne WHO 2014 [9]

U pacjentów z przewlekłym WZW C wytyczne WHO zalecają zastosowanie jednego ze schematów:

- BOC + PegIFN α + RBV – u pacjentów z GT1, przez 28–48 tyg. w zależności od odpowiedzi na terapię,
- TVR + PegIFN α + RBV – u pacjentów z GT1, przez 24–48 tyg. (w tym 12 tyg. TVR) w zależności od odpowiedzi na terapię,
- SOF + PegIFN α + RBV – u pacjentów z GT1 lub GT4, przez 12 tyg.,
- SMV + PegIFN α + RBV – u pacjentów z GT1b lub GT1a bez mutacji Q80K, przez 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) u pacjentów nieleczonych lub z nawrotem choroby lub przez 48 tyg. u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie.

W przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania PegIFN α możliwe jest zastosowanie schematu opartego na SOF w skojarzeniu z RBV, przez 24 tyg.

2.9.3.6. Wytyczne CASL 2012, SIGN 2013 [61, 65]

Zarówno wytyczne CASL 2012, jak i SIGN 2013 są spójne i nie zawierają rekomendacji dotyczących zastosowania nowych leków z grupy DAA w leczeniu przewlekłego WZW C, dlatego też przedstawiono je razem.

Według obu dokumentów standardem w leczeniu chorych z genotypem 1 HCV jest terapia trójlekowa z zastosowaniem jednego z inhibitorów proteazy (BOC lub TVR) w skojarzeniu z PegIFN α (PegIFN α 2a lub PegIFN α 2b) oraz RBV. Terapia z wykorzystaniem BOC powinna trwać 28–48 tyg., natomiast w przypadku TVR 24–48 tyg. w zależności od odpowiedzi na terapię. U pacjentów z genotypem 4 HCV wytyczne rekomendują terapię dwulekową, tj. PegIFN α w skojarzeniu z RBV.

W przypadku pacjentów zakażonych HCV i HIV wytyczne SIGN zalecają leczenie z wykorzystaniem BOC lub TVR w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV (w przypadku genotypu 1 HCV) lub PegIFN α oraz RBV (dla pozostałych genotypów HCV).

2.9.3.7. Podsumowanie wytycznych

Większość z odnalezionych wytycznych (PGE HCV, AASLD, EASL, WHO, brytyjskie wytyczne) w terapii przewlekłego WZW C u pacjentów zakażonych genotypem 1 lub 4 wirusa zaleca stosowanie schematów opartych na SOF oraz SMV (Tabela 17). Większość wytycznych u pacjentów z genotypem 1 zaleca również stosowanie schematów trójlekowych z inhibitorem proteazy (BOC lub TVR) u pacjentów wcześniej nieleczonych (PGE HCV, WHO, brytyjskie wytyczne, SIGN, CASL), jak również u chorych nieskutecznie leczonych za pomocą terapii PegIFN α +RBV (WHO, SIGN, CASL, brytyjskie wytyczne). Jednocześnie należy podkreślić, iż AASLD nie zaleca stosowania schematów z BOC lub TVR w terapii WZW C, a EASL dopuszcza możliwość ich stosowania w sytuacji braku innych opcji terapeutycznych. Ponadto, PGE HCV oraz EASL u pacjentów zakażonych genotypem 1 lub 4 HCV rekomendują również schematy zawierające DCV (DCV+PegIFN α +RBV oraz DCV+SOF \pm RBV).

W przypadku chorych zakażonych jednocześnie HCV oraz HIV leczenie powinno przebiegać w taki sam sposób, jak u chorych z monoinfekcją HCV (PGE HCV, AASLD, EASL, SIGN).

Szczegółowe zalecenia dotyczące sposobu postępowania u chorych po transplantacji wątroby przedstawiono jedynie w wytycznych PGE HCV, AASLD oraz EASL, które rekomendują stosowanie schematów zawierających SOF w skojarzeniu z SMV lub DCV.

Tabela 17.
Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia przewlekłego WZW C

Schemat	PGE HCV 2014 ^a		AASLD 2014 ^a		EASL 2014 ^a	WHO 2014		Brytyjskie 2014 ^a		SIGN 2013 ^a	CASL 2012
	TN	TE ^b	TN	TE ^b	TN/TE	TN	TE	TN	TE	TN/TE	TN/TE
GT1											
SOF+PegIFNα+RBV	+		+	+	+	+		+	+		
SOF+SMV±RBV	+ ^c	+	+ ^c	+	+ ^c	+ ^c					
SMV+PegIFNα+RBV	+		+	+	+	+	+	+	+		
SOF+RBV	+ ^{c, d}	+	+ ^c	+	+ ^c	+ ^c					
DCV+SOF±RBV	+ ^c	+			+ ^c						
DCV+PegIFNα+RBV	+				+						
BOC+ PegIFNα+RBV	+		-	-	+/-	+	+	+	+	+	+
TVR+ PegIFNα+RBV	+		-	-	+/-	+	+	+	+	+	+
PegIFNα+RBV			-	-	+/-	+/-					
GT4											
SOF+PegIFNα+RBV	+		+	+	+			+	+		
SOF+SMV±RBV	+ ^c	+	+ ^c		+ ^c						
SMV+PegIFNα+RBV	+		+		+	+		+	+		
SOF+RBV	+ ^{c, d}	+	+ ^c	+	+ ^c						
DCV+SOF±RBV	+ ^c	+			+ ^c						
DCV+PegIFNα+RBV	+				+						
BOC+ PegIFNα+RBV			-	-		+					
TVR+ PegIFNα+RBV			-	-		+					
PegIFNα+RBV			-	-	+/-					+	+

Schemat	PGE HCV 2014 ^a		AASLD 2014 ^a		EASL 2014 ^a	WHO 2014		Brytyjskie 2014 ^a		SIGN 2013 ^a	CASL 2012
	TN	TE ^b	TN	TE ^b	TN/TE	TN	TE	TN	TE	TN/TE	TN/TE
Pacjenci po transplantacji wątroby											
SOF+PegIFNα+RBV											
SOF+SMV\pmRBV	+		+		+						
SMV+PegIFNα+RBV											
SOF+RBV			+								
DCV+SOF\pmRBV	+				+						
DCV+PegIFNα+RBV											
BOC+ PegIFNα+RBV					–						
TVR+ PegIFNα+RBV					–						
PegIFNα+RBV											

a) Pacjenci z koinfekcją HIV powinni być leczeni tak, jak w przypadku monoinfekcji HCV.

b) Rekomendacje dotyczą pacjentów z częściowym lub całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie PegIFN α +RBV. W przypadku nawrotu choroby wytyczne rekomendują postępowanie tak, jak u pacjentów nieleczonych.

c) Schemat preferowany u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii IFN α .

d) W przypadku braku innych opcji.

2.10. Aktualny status refundacyjny – opis Programu Lekowego

Aktualnie w Polsce chorzy z WZW C leczeni są bezpłatnie w ramach Programu Lekowego (PrL) „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 18.2)”. [67]

Do programu kwalifikowani są chorzy na przewlekłe WZW C, w wieku powyżej 3. roku życia, spełniający następujące kryteria:

- obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub tkance wątrobowej,
- obecność przeciwciał anti-HCV,
- zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby (u pacjentów z genotypem 2 i 3 oraz u pacjentów z genotypem 1 i 4 z marskością wątroby z nadciśnieniem wrotnym, hipersplenizmem, żylakami przełyku, naczyniakowatością wątroby, hemofilią i innymi skazami krwotocznymi, po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego można odstąpić od wykonania biopsji wątroby, uwzględniając wyniki badania elastograficznego).

Ponadto, niezależnie od powyższych kryteriów, do programu kwalifikowani są pacjenci z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od obrazu histopatologicznego wątroby.

Do programu lekowego nie kwalifikuje się pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną lub pomocniczą,
- przeciwwskazaniami do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu, rybawiryny, telaprewiru lub boceprewiru określone w charakterystykach tych produktów leczniczych,
- obecnością przeciwciał anti-HCV, gdy materiał genetyczny wirusa jest poniżej poziomu detekcji,
- niewyrównaną marskością wątroby,
- ciężką wpołistniejącą chorobą serca, w tym niedydolnością krążenia lub niestabilną chorobą wieńcową,
- niewyrównaną cukrzycą insulinozależną,
- chorobami o podłożu autoimmunologicznym z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II,
- niewyrównaną nadczynnością tarczycy,
- retinopatią,
- padaczką,
- czynnym uzależnieniem od alkoholu lub środków odurzających,
- czynną psychozą, depresją,
- chorobą nowotworową czynną lub z dużym ryzykiem wznowy,
- oraz w przypadku ciąży lub karmienia piersią.

Zgodnie z zapisami PL dostępne są następujące interwencje:

- **boceprewir** (dawka 2400 mg/dobę) oraz **telaprewir** (dawka 2250 mg/dobę) – oba w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV u pacjentów zakażonych GT1 HCV z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2. w skali Scheuera:
 - u osób dotychczas nieleczonych z genotypem TT rs12979860 IL28B,
 - u osób po nieskutecznej/przerwanej terapii, nawrocie zakażenia po zakończeniu skutecznej terapii, z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię.
- **PegIFN α :**
 - w monoterapii u pacjentów przechodzących dializę, po przeszczepie, lub gdy występują przeciwwskazania lub nadwrażliwość na RBV,
 - w dawce:
 - PegIFN α 2a w dawce 180 μ g (135 μ g u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub 90 μ g u pacjentów wymagających redukcji dawki),
 - PegIFN α 2b w dawce 0,5 lub 1,0 μ g/kg m.c./tydz.,
- **PegIFN α + RBV:**
 - u pacjentów nieleczonych uprzednio IFN, z nawrotem zakażenia, po niepowodzeniu terapii opartej na IFN, przed i po przeszczepach narządowych,
 - w dawce:
 - PegIFN α 2a – 180 μ g (135 μ g u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub 90 μ g u pacjentów wymagających redukcji dawki),
 - PegIFN α 2b – 1,5 μ g/kg m.c./tydz. (u pacjentów >18. roku życia),
 - RBV (w dawce od 800 do 1200 mg/dobę w zależności od genotypu) u osób wcześniej nieleczonych IFN lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na interferonach,
- **rekombinowane IFN α :**
 - w monoterapii wskazane tylko w przypadku niemożności zastosowania PegIFN α ,
- **interferon naturalny:**
 - zalecane w przypadku nietolerancji lub niepowodzenia terapii PegIFN bądź rekombinowanym, w przypadku zaawansowanego włóknienia lub wyrównanej marskości wątroby.

Pacjenci w wieku od 3. do 18. r.ż. mogą być poddani terapii wyłącznie z wykorzystaniem PegIFN α 2b lub rekombinowanego IFN α 2b.

Udział pacjentów w PrL należy przerwać po ujawnieniu się jakiegokolwiek kryterium uniemożliwiającego kwalifikację do programu, oraz gdy pojawią się działania niepożądane, które w opinii lekarza lub zgodnie z ChPL odpowiednich produktów leczniczych, stanowią podstawę do przerwania terapii.

Warunki przerwania leczenia:

- PegIFN α 2a/b – u świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby do 2. stopnia w skali Schaeura wyłącznie, zakażonych genotypem 1 lub 4, gdy po 12 tyg. nieobserwowany jest spadek wirerii o min. 2 log₁₀ lub po 24 tyg. nie obserwuje się dalszego spadku wirerii,
- BOC – gdy wiremia w 2. tygodniu terapii przekracza 100 IU/ml lub w 24. tyg. jest nadal wykrywalna,
- TVR – gdy w 24. lub 36. tygodniu leczenia HCV RNA jest na poziomie detekcji, lub gdy między 4. a 12. tygodniem leczenia HCV RNA >1000 IU/ml u pacjentów wcześniej nieodpowiadających na terapię.

Terapia PegIFN α skojarzonym z RBV, u pacjentów z genotypem 1 lub 4, powinna trwać:

- 48 tyg., gdy po 12 tyg. stwierdzono brak wirerii HCV RNA,
- 24 tyg., w przypadku gdy miano wirusa jest niskie ($\leq 800\,000$ IU/ml) oraz w 4. i 24. tygodniu leczenia u pacjenta nie stwierdzono wirerii,
- 72 tyg., gdy po 12 tygodniach leczenia wiremia HCV RNA obniża się o co najmniej 2log¹⁰ i zanika po 24 tyg.
- przy koinfekcji HIV lub HBV niezależnie od genotypu terapia powinna trwać 48 tyg.
- u pacjentów z włóknieniem wątroby powyżej 2. stopnia w skali Scheuera lub manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV terapię kontynuuje się do 48 tyg.

Terapia rekombinowanym IFN α 2a lub IFN α 2b (monoterapia lub skojarzona z rybawiryną) trwać powinna 24–48 tyg.

Terapia z wykorzystaniem BOC jest zawsze poprzedzona 4-tygodniową fazą dwulekowej terapii PegIFN α oraz RBV (faza *lead in*), po której następuje włączenie BOC i kontynuacja trójlekowej terapii przez kolejne:

- 24 tygodnie u chorych wcześniej nieleczonych w przypadku niewykrywalnego HCV RNA w 8. i 24. tygodniu leczenia,
- 32 tygodnie a następnie przez kolejne 12 tygodni stosuje się wyłącznie terapię PegIFN α oraz RBV u chorych:
 - u których wystąpił nawrót wirusologiczny,
 - z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię,
 - wcześniej nieleczonych w przypadku wykrywalnego HCV RNA w 8. tygodniu i niewykrywalnego w 24. tygodniu leczenia,
- 44 tygodnie u chorych z:
 - całkowitym brakiem odpowiedzi,
 - marskością wątroby.

TVR stosuje się we wszystkich grupach chorych przez 12 tygodni w schemacie trójlekowym, a następnie przechodzi się na terapię dwulekową (PegIFN α + RBV), której czas trwania uzależniony jest od uzyskiwanej odpowiedzi wirusologicznej i wynosi:

- u pacjentów dotychczas nieleczonych i z nawrotem po poprzedniej terapii:
 - z niewykrywalnym HCV RNA w 4. i 12. tyg. – 24 tyg.,
 - z marskością wątroby lub wykrywalnym HCV RNA poniżej 1000 U/ml – 48 tyg.
- u pacjentów z częściową odpowiedzią na uprzednie leczenie oraz po niepowodzeniu poprzedniej terapii, gdy HCV RNA wynosi poniżej 1000 U/ml w 4. i 12. tyg. leczenia – 48 tyg.

Tabela 18.
Zestawienie schematów finansowanych w leczeniu WZW C w poszczególnych populacjach w ramach Programu Lekowego [67]

Lek	Pacjenci nieleczeni		Pacjenci leczeni PegIFN α +RBV		Pacjenci z HIV	Pacjenci po transplantacji
	GT1	GT4	GT1	GT4		
PegIFNα						+
PegIFNα+RBV	+	+	+ ^a	+ ^a	+	+
BOC+PegIFNα+RBV	+ ^b		+		+	
TVR+PegIFNα+RBV	+ ^b		+		+	
Rekombinowany IFNα	U dorosłych pacjentów tylko w przypadku niemożności zastosowania PegIFN α					
Naturalny IFN	Niepowodzenie terapeutyczne po PegIFN α lub rekombinowanym IFN α ; nietolerancja i inne działania niepożądane po stosowaniu PegIFN α lub rekombinowanego IFN; zaawansowane włóknienie lub wyrównana marskość wątroby					

a) W przypadku nawrotu zakażenia; u pacjentów u których terapia PegIFN α innego typu okazała się nieskuteczna.

b) Pacjenci z włóknieniem w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a oraz u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL28 T/T.

2.11. Rekomendacje dotyczące refundacji ze środków publicznych

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA na świecie, dotyczące finansowania leków przeciwwirusowych u pacjentów z przewlekłym WZW C. W tym celu przeszukano bazy danych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) i Francji (HAS).

Żadna z agencji nie odniosła się do zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Viekirax oraz Exviera w leczeniu dorosłych pacjentów z WZW C. NICE, zgodnie z informacją umieszczoną na stronie internetowej, jest w trakcie oceny schematu ombitaswir+parytaprewir/rytonawir+dazabuwir w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C. [68]

W tabeli poniżej przedstawiono stanowiska poszczególnych agencji (Tabela 19).

BOC i TVR

W 2012 r. Prezes AOTMiT, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, wydał pozytywną opinię dotyczącą finansowania zarówno BOC (Victrelis), jak i TVR (Incivo) w skojarzeniu z PegIFN α

oraz RBV w leczeniu przewlekłego WZW C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1 w ramach programu lekowego u chorych powyżej 18. roku życia, z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera:

- uprzednio nieleczonych o genotypie TT rs 12979869 IL28B,
- pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej (PegIFN α i RBV). [69, 70]

Wszystkie zagraniczne agencje HTA wydały pozytywne rekomendacje odnośnie do finansowania ze środków publicznych BOC i TVR w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV w leczeniu dorosłych pacjentów z genotypem 1 oraz wyrównaną czynnością wątroby, zarówno u pacjentów uprzednio nieleczonych, jak również po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. [71–81]

Zgodnie z rekomendacjami CADTH z 2013 r. terapia BOC lub TVR jest możliwa u pacjentów,

u których poziom HCV RNA był wykrywalny w ciągu ostatnich 6 mies., oraz ze stwierdzonym zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2. W przypadku BOC rekomendacja dotyczy jednego, 44-tygodniowego kursu terapii pod warunkiem obniżenia ceny, natomiast dla TVR – jednego 12-tygodniowego kursu terapii pod warunkiem obniżenia ceny leku. [77, 78]

PegIFN α w skojarzeniu z RBV

Wszystkie agencje odniosły się do zasadności finansowania PegIFN α (PegIFN α 2 a i/lub 2b) stosowanego w skojarzeniu z RBV w leczeniu przewlekłego WZW C.

W dniu 21 czerwca 2010 roku Rada Konsultacyjna AOTMiT odniosła się pozytywnie do finansowania interferonów (PegIFN α 2a i 2b, rekombinowanego IFN α 2a i α 2b oraz naturalnego) oraz RBV, jako świadczenia gwarantowanego „Leczenie przewlekłego WZW C” u pacjentów powyżej 3. roku życia spełniających następujące kryteria: obecność HCV RNA w surowicy krwi lub tkance wątrobowej, obecność przeciwciał anti-HCV oraz zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby. [82]

NICE (2010, 2013) rekomenduje finansowanie PegIFN α 2a lub PegIFN α 2b w skojarzeniu z RBV

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C (w postaci łagodnej lub umiarkowanej) uprzednio nieleczonych, jak i leczonych, po niepowodzeniu terapii dwulekowej (PegIFN α 2a/2b + RBV), lub monoterapii (PegIFN α) oraz w przypadku koinfekcji HCV i HIV. [83, 84]

Francuska agencja HAS (2010) rekomenduje finansowanie ze środków publicznych PegIFN α 2a stosowanego w skojarzeniu z RBV (Pegasys) w leczeniu chorych z przewlekłym WZW C po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia IFN α (PegIFN, IFN). Ponadto u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania RBV rekomendowane jest stosowanie PegIFN α 2a w monoterapii. Z kolei u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz z wyrównaną czynnością wątroby oraz dodatnim HCV RNA w surowicy lub wykrywalnym poziomem przeciwciał anti-HCV, HAS (2008) zaleca stosowanie PegIFN α 2b w monoterapii lub w połączeniu z RBV. [85, 86]

W 2004 roku CADTH odniosła się do zasadności finansowania ze środków publicznych terapii złożonej z PegIFN α 2a oraz RBV u dorosłych pacjentów bez marskości wątroby lub z wyrównaną czynnością wątroby. [87] Pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania terapii PegIFN α 2a / PegIFN α 2b z RBV w leczeniu WZW C wydał również PBAC (2008, 2013) i SMC (2008, 2009). [88–91]

DCV

W 2014 roku SMC wydała rekomendację odnośnie do finansowania ze środków publicznych DCV w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych DCV stosowanego w skojarzeniu z innymi lekami (DCV+SOF, DCV+PegIFN α +RBV) u pacjentów ze znacznym zwłóknieniem wątroby (wynik F3–F4 w skali METAVIR) lub u osób z wyrównaną marskością wątroby. [92]

SOF

CADTH (2014) rekomenduje finansowanie ze środków publicznych SOF w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C oraz wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), spełniających poniższe kryteria:

- genotyp 1 HCV, uprzednio nieleczeni, z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2. – SOF+PegIFN α +RBV;
- genotyp 2 lub 3, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PegIFN α +RBV lub z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN α +RBV, z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2. – SOF + RBV.

W przypadku chorych z genotypem 1 lub 2 rekomendacja dotyczy jednego, 12-tygodniowego kursu terapii pod warunkiem obniżenia ceny, natomiast dla chorych z genotypem 3 – jednego 24-tygodniowego kursu terapii pod warunkiem obniżenia ceny leku. [93]

W 2014 roku agencja SMC wydała pozytywną opinię odnośnie do finansowania SOF w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem 1–6. Ponadto pozytywna opinia została uwarunkowana pewnymi ograniczeniami odnoszącymi się do chorych z genotypem 2 (pacjenci nieleczeni, z przeciwwskazaniami lub nietolerancją PegIFN α) i 3 (pacjenci z przeciwwskazaniami lub nietolerancją PegIFN α). [94]

Australijska agencja PBAC w 2014 roku odrzuciła wniosek o finansowanie ze środków publicznych SOF w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem 1–6 i wyrównaną czynnością wątroby, ze względu na wysoki koszt oraz dużą niepewność oszacowania efektywności kosztowej. [95]

Francuska agencja HAS, w dokumencie z 2014 roku, rekomenduje finansowanie ze środków publicznych SOF stosowanego w skojarzeniu z PegIFN α +RBV w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, podkreślając wysoką skuteczność leku (niezależnie od stopnia zaawansowania uszkodzeń wątroby), jak również korzystny profil bezpieczeństwa. [96]

SMV

Kanadyjska agencja CADTH w 2014 roku wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania ze środków publicznych SMV w skojarzeniu z PegIFN α +RBV w leczeniu chorych z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 1 wirusa oraz z wyrównaną czynnością wątroby, u których poziom HCV RNA był wykrywalny w ciągu ostatnich 6 mies. oraz ze stwierdzonym zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2. W przypadku pacjentów z polimorfizmem NS3 Q80K CADTH nie rekomenduje stosowania SMV. Ponadto, CADTH wymaga, aby spełnione były następujące warunki:

- pacjenci przed rozpoczęciem leczenia powinni mieć oznaczony polimorfizm NS3 Q80K,
- pacjenci nie mogą stosować wcześniej terapii BOC lub TVR,
- obniżona została cena leku. [97]

W 2014 roku agencja SMC pozytywnie odniosła się do finansowania ze środków publicznych SMV w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C. [98]

PBAC w 2014 roku wydał pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania ze środków publicznych SMV w skojarzeniu z PegIFN α +RBV w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypie 1, wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. [99]

SOF+LDV

Żadna z agencji HTA nie odniosła się do zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Harvoni (SOF+LDV) w leczeniu dorosłych pacjentów z WZW C.

Tabela 19.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania terapii przewlekłego WZW C

Lek	AOTM	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
Boceprewir	R [70]	R [72]	R [73, 76]	R [80, 81]	R [77]	R [100]
Telaprewir	R [69]	R [71]	R [74, 75]	R [79]	R [78]	R [100]
PegIFN α 2a + RBV	R [82]	R [84, 101]	R [90]	R ^a [86]	R [87]	R [88]
PegIFN α 2b + RBV	R [82]	R [16, 21]	R [91]	R ^a [85]	BR	R [89]
Daklataswir	BR	BR	R [92]	BR	BR	BR
Simaprewir	BR	BR	R [98]	BR	R [97]	R [99]
Sofosbuwir	BR	BR	R [94]	R [96]	R [93]	NR [95]
Sofosbuwir + ledipaswir	BR	BR	BR	BR	BR	BR

R – pozytywna rekomendacja; NR – negatywna rekomendacja; BR – brak rekomendacji

a) Zalecane jest również stosowanie PegIFN α 2b w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania RBV.

3. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez produkt leczniczy Viekirax (parytaprewir/rytonawir + ombitaswir) i Exviera (dazabuwir). Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. [102]

Ponadto, wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [102]

Zgodnie z wytycznymi w Polsce i na świecie w leczeniu przewlekłego WZW C rekomendowane są obecnie schematy terapeutyczne oparte na nowych lekach z grupy DAA, do których zaliczają się: sofosbuwir, symeprewir, daklataswir. Żaden z wymienionych leków nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych, w związku z czym nie stanowią one komparatorów dla preparatów Viekirax i Exviera.

Aktualnie w Polsce w leczeniu przewlekłego WZW C dostępne są terapie oparte na interferonach (PegIFN α , rekombinowany IFN α , naturalny IFN) i RBV oraz terapia trójlekowa polegająca na dodaniu inhibitora proteazy wirusowej (BOC lub TVR) do terapii dwulekowej (PegIFN α i RBV). Spośród terapii opartych na interferonach uznanym standardem postępowania jest terapia dwulekowa złożona z PegIFN α (2a lub 2b) i RBV, która może być stosowana u wszystkich pacjentów niezależnie od genotypu wirusa. Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną PegIFN α +RBV stosuje się przede wszystkim u pacjentów nieleczonych, jak również istnieje możliwość jego stosowania u pacjentów, u których terapia PegIFN α innego typu okazała się nieskuteczna i u których obserwuje się progresję choroby. Jest to szczególnie istotne u chorych zakażonych genotypem 4 HCV, dla których w przypadku braku odpowiedzi pozostaje leczenie za pomocą naturalnego IFN o niskiej skuteczności lub leczenie objawowe. Zwraca się jednak uwagę na stosunkowo niską skuteczność ponownej terapii PegIFN α +RBV oraz wysokie ryzyko działań niepożądanych.

Zgodnie z zapisami programu lekowego terapia trójlekowa z BOC lub TVR może być stosowana wyłącznie u pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV ze stopniem zwłóknienia 2. lub więcej w skali Scheuera, którzy spełniają dodatkowo jedno z poniższych kryteriów:

- wcześniejsza nieskuteczna terapia oparta na interferonach,
- uprzednio nieleczeni, będący nosicielami wariantu TT genu dla IL28B.

Polimorfizm w genie IL28B wpływa na odpowiedź pacjenta na terapię PegIFN α . Genotyp C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia SVR niż u pacjentów o genotypie T/T oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV w porównaniu do pacjentów o genotypie T/T lub C/T. [18] Ponadto wykazano, iż dodanie boceprewiru do terapii standardowej zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów z genotypem T/T oraz C/T w porównaniu do pacjentów z genotypem C/C. [70]

W populacji pacjentów z koinfekcją HIV wszystkie wytyczne (polskie i światowe) rekomendują stosowanie identycznych terapii, jak w przypadku monoinfekcji HCV. Zgodnie obowiązującym PrL u pacjentów z koinfekcją HIV można stosować terapię dwulekową PegIFN α +RBV przez 48 tyg. oraz schematy trójlekowe z BOC lub TVR, a więc należy je uznać za komparatory.

U pacjentów z WZW C po transplantacji wątroby jedyną dostępną opcją terapeutyczną jest terapia standardowa PegIFN α +RBV, którą należy traktować jako komparator.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej odnośnie do finansowania produktów leczniczych Viekirax i Exviera ze środków publicznych będą one zastępowały aktualnie dostępne i refundowane w Polsce preparaty (Tabela 21).

Tabela 20.
Podsumowanie wyboru komparatorów

Populacja	Genotyp	Komparator
Pacjenci nieleczeni	1	PegIFN α +RBV BOC+PegIFN α + RBV ^a TVR+PegIFN α +RBV ^a
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	1	BOC+PegIFN α + RBV TVR+PegIFN α +RBV
Po transplantacji wątroby	1	PegIFN α +RBV
Koinfekcja HCV/HIV	1	PegIFN α +RBV BOC+PegIFN α + RBV TVR+PegIFN α +RBV
Pacjenci nieleczeni	4	PegIFN α +RBV
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	4	PegIFN α +RBV ^b

a) Pacjenci z genotypem TT IL28B oraz ze stopniem zwłóknienia co najmniej 2 w skali Scheuera.

b) Inny typ PegIFN α .

3.2. Określenie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe).

Populacja docelowa

Populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1. w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej

równoważnej skali, z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub genotypu 4 wirusa HCV, z wykluczeniem pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową oraz z koinfekcją WZW typu B i C. Dodatkowo populacja docelowa uwzględnia również pacjentów bez względu na stopień zaawansowania włóknienia wątroby z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem.

W ramach zdefiniowanej powyżej populacji wyodrębniono następujące podgrupy pacjentów:

- z przewlekłym WZW C uprzednio nieleczonych zakażonych genotypem 1 lub 4,
- z przewlekłym WZW C po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zakażonych genotypem 1 lub 4,
- z przewlekłym WZW C ze współistniejącym zakażeniem HCV o genotypie 1 i HIV-1,
- po przeszczepie wątroby zakażonych genotypem 1.

Interwencja

Ocenianą interwencję stanowią schematy:

- **3D±RBV** – ombitaswir + parytaprewir /rytonawir + dazabuwir ± RBV (25 mg + 150 mg/100 mg + 500 mg) stosowany przez 12 lub 24 tyg. u osób zakażonych genotypem 1 wirusa,
- **2D±RBV** – ombitaswir + parytaprewir /rytonawir + RBV (25 mg + 150 mg/100 mg) stosowany przez 12 lub 24 tyg. u osób zakażonych genotypem 4 wirusa (Tabela 21).

Komparatory

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznej dla schematów zawierających ombitaswir, parytaprewir/rytonawir oraz dazabuwir będą terapie stosowane aktualnie w ramach praktyki klinicznej. W zależności od genotypu wirusa oraz wcześniejszego leczenia schematy 3D±RBV i 2D±RBV zostaną porównane z:

- terapią dwulekową PegIFNα+RBV,
- terapiami trójlekowymi
 - BOC+PegIFNα+RBV,
 - TVR+PegIFNα+RBV.

Do niniejszej analizy włączano schematy o okresie leczenia oraz dawkach zgodnych z ChPL oraz ujętych w obowiązującym programie lekowym terapii WZW C (Tabela 21).

Punkty końcowe

Skuteczność kliniczna:

- odpowiedź wirusologiczna:
 - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) w 12 lub 24 tyg. po zakończeniu leczenia,
 - przełom wirusologiczny,
 - nawrót choroby.

Bezpieczeństwo:

- zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, szczegółowe),
- utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zgony.

Tabela 21.
Podsumowanie wyboru komparatorów

Populacja	Genotyp	Interwencja	Komparator
Genotyp 1			
Pacjenci nieleczeni	1a	bez marskości	3D+RBV
		z marskością	3D+RBV(24)
	1b	bez marskości	3D
		z marskością	3D+RBV
			PegIFNα+RBV BOC+PegIFNα+ RBV ^a TVR+PegIFNα +RBV ^a
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	1a	bez marskości	3D+RBV
		z marskością	3D+RBV(24)
	1b	bez marskości	3D
		z marskością	3D+RBV
			BOC+PegIFNα+ RBV TVR+PegIFNα +RBV
Po transplantacji wątroby	1	3D+RBV(24)	PegIFNα+RBV
Koinfekcja HCV/HIV	1a	bez marskości	3D+RBV
		z marskością	3D+RBV(24)
	1b	bez marskości	3D
		z marskością	3D+RBV
			PegIFNα+RBV BOC+PegIFNα+ RBV TVR+PegIFNα +RBV
Genotyp 4			
Pacjenci nieleczeni	4	bez marskości	3D+RBV
		z marskością	3D+RBV(24)
			PegIFNα+RBV
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	4	bez marskości	3D+RBV
		z marskością	3D+RBV(24)
			PegIFNα+RBV ^b

a) Pacjenci z genotypem TT IL28B oraz ze stopniem zwłóknienia co najmniej 2. w skali Scheuera.

b) Inny typ PegIFNα.

4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

4.1. Parytaprewir/rytonawir, ombitaswir (Viekirax)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AX67. [103]

Mechanizm działania

Terapia produktem leczniczym Viekirax w skojarzeniu z dazabuwirem łączy trzy DAA o odmiennych mechanizmach działania i niepokrywających się profilach oporności, skierowane przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) na wielu etapach jego cyklu replikacyjnego:

- ombitaswir jest inhibitorem podjednostki NS5A HCV, koniecznej dla replikacji wirusa,
- parytaprewir jest inhibitorem NS3/4A proteazy HCV, koniecznej do proteolitycznego podziału poliproteiny kodowanej przez HCV (do dojrzałych postaci białek NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B) i jest niezbędna dla replikacji wirusa,
- rytonawir – nie wykazuje działania przeciw HCV – jest inhibitorem CYP3A, który zwiększa ogólnoustrojowe narażenie na parytaprewir będący substratem CYP3A. [53]

Wskazania do stosowania

Produkt Viekirax w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, jest wskazany do leczenia przewlekłego WZW C u dorosłych. [53]

Dawkowanie i sposób podawania

Każda tabletkę produktu leczniczego Viekirax zawiera 12,5 mg ombitaswiru, 75 mg parytaprewiru i 50 mg rytonawiru. Dawkowanie zależy od genotypu i podtypu HCV, a także od obecności lub braku marskości wątroby. Wskazania dotyczące dawkowania oraz czasu leczenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22). [53]

Nie jest zalecane stosowanie produktu leczniczego Viekirax w monoterapii. W leczeniu WZW C powinien on być stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, dla których określone zostało bezpieczeństwo (dazabuwir, RBV). [53]

Tabela 22.
Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Viekirax

Populacja pacjentów		Leczenie	Czas leczenia [tyg.]	Dawkowanie	
Genotyp	obecność/brak marskości				
1b	brak marskości	Viekirax + dazabuwir	12	<ul style="list-style-type: none"> • Viekirax: 2 tabletki raz na dobę (rano) • Dasabuwir: 1 tabletki (250 mg) dwa razy na dobę (rano i wieczorem) 	
	wyrównana marskość	Viekirax + dazabuwir + RBV	12		
1a	brak marskości	Viekirax + dazabuwir + RBV	12		
	wyrównana marskość	Viekirax + dazabuwir + RBV	24		
4	brak marskości	Viekirax + RBV	12		<ul style="list-style-type: none"> • Viekirax: 2 tabletki raz na dobę (przyjmowane z jedzeniem)
	wyrównana marskość	Viekirax + RBV	24		

U pacjentów z zakażeniem wirusem o nieznanym podtypie GT1 lub z zakażeniem mieszanym GT1, należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania w zakażeniu wirusem GT1a.

U pacjentów zakażonych GT1 HCV z koinfekcją HIV-1 należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli powyżej (Tabela 22).

U pacjentów po przeszczepie wątroby, zakażonych GT1 HCV, zalecane jest stosowanie produktu Viekirax i dazabuwiru w skojarzeniu z RBV przez 24 tygodnie. W zakażeniach GT4 zalecane jest stosowanie preparatu Viekirax w skojarzeniu z RBV. W początkowym okresie może być konieczne zmniejszenie dawki, jak również indywidualne dawkowanie RBV.

Brak szczegółowych zaleceń dotyczących stosowania leku u dzieci i młodzieży, u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek lub u osób w podeszłym wieku.

Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań należą:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężka niewydolność wątroby (st. C wg klasyfikacji Child-Pugh),
- stosowanie produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol (większość złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub antykoncepcyjnych pierścieni dopochwowych),
- stosowanie w skojarzeniu z produktem Viekirax substratów lub induktorów CYP3A,
- stosowanie w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4. [53]

Działania niepożądane

Szczegółowe reakcje niepożądane na lek, o związku przyczynowym między stosowaniem produktu Viekirax w skojarzeniu z dazabuwirem z/bez RBV, o co najmniej uzasadnionej możliwości wystąpienia, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23). [53]

Tabela 23.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania produktu leczniczego Viekirax

Częstość	Działania niepożądane	
	Viekirax + dazabuwir + RBV (N=2 044) ^a	Viekirax + dazabuwir (N=588)
Bardzo często (≥1/10)	bezsenność, nudności, świąd, astenia, uczucie zmęczenia	–
Często (≥1/100 do <1/10)	niedokrwistość	świąd

a) Dane dotyczą wszystkich uczestników badań fazy II i III zakażonych wirusem o genotypie 1, w tym pacjentów z marskością wątroby.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności [53]

Nie wykazano skuteczności produktu Viekirax u pacjentów uprzednio leczonych produktem Viekirax lub produktami leczniczymi należącymi do tej samej klasy (inhibitory NS3/4A lub NS5A).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Viekirax u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, zakażonych GT4 HCV – ze względu na brak badań dla tej populacji, nie ustalono optymalnego czasu leczenia. Brak również danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu u chorych zakażonych genotypami HCV innymi niż GT1 lub 4, jak również danych dotyczących stosowania z innymi lekami przeciwwirusowymi niż dazabuwir i/lub rybawiryna. Nie są dostępne dane na temat ponownego leczenia produktem Viekirax lub leczenia po niepowodzeniu terapii lekami tej samej grupy (inhibitory NS3/4A lub NS5A).

Dane dotyczące stosowania produktu Viekirax w okresie ciąży i karmienia piersią u ludzi są ograniczone – z tego względu jego stosowanie w okresie ciąży i karmienia nie jest zalecane. W badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych nie obserwowano szkodliwych działań interwencji na reprodukcję lub rozwój płodu. W przypadku stosowania produktu leczniczego Viekirax w skojarzeniu z RBV, u pacjentek w wieku rozrodczym lub ich partnerów, należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia zajścia w ciążę, ze względu na silne działania embriotoksyczne i/lub teratogenne RBV.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Viekirax oraz lopinawiru/rytonawiru lub atazanawiru/rytonawiru (w przypadku atazanawiru, także wtedy gdy Viekirax jest stosowany bez dazabuwiru). Również ze względu na możliwość zwiększenia stężenia ryłpiwiryny nie jest zalecane jej stosowanie równoległe z opisywanym produktem.

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Victrelis został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Abbvie dnia 15 stycznia 2015 r. [53] Na terenie USA dostępny jest preparat Viekira Pak (zawierający ombitaswir+paratyprewir/rytonawir oraz dazabuwir), który uzyskał dopuszczenie do obrotu dnia 19 grudnia 2014 r. [104]

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Viekirax nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. [67]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce

- Viekirax (Abbvie Ltd).

4.2. Dasabuwir (Exviera)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AX16. [103]

Mechanizm działania

Dasabuwir jest nienukleozydowym inhibitorem zależnej od RNA polimerazy RNA HCV, kodowanej przez gen NS5B wirusa, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji genomu wirusa. [52]

Terapia dazabuwirem w skojarzeniu z produktem leczniczym Viekirax łączy trzy DAA o odmiennych mechanizmach działania i niepokrywających się profilach oporności, skierowane przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) na wielu etapach jego cyklu replikacyjnego. [52]

Wskazania do stosowania

Dasabuwir w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, jest wskazany do leczenia przewlekłego WZW C u dorosłych. [52]

Dawkowanie i sposób podawania

Każda tabletką zawiera 250 mg dazabuwiru. Wskazania dotyczące dawkowania oraz czasu leczenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24). [52]

Nie jest zalecane stosowanie dazabuwiru w monoterapii. W leczeniu WZW C powinien on być stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (Viekirax, RBV). [52]

Tabela 24.
Zalecane dawkowanie dazabuwiru

Populacja pacjentów		Leczenie ^a	Czas leczenia [tyg.]	Dawkowanie
Genotyp	obecność/brak marskości			
1b	brak marskości	dazabuwir + Viekirax	12	<ul style="list-style-type: none"> • Dasabuwir: 1 tabletkę 2 razy na dobę (rano i wieczorem) • Viekirax: 2 tabletki (ombitaswir/parytaprewir/rytonawir 12,5 mg/75 mg/50 mg) raz na dobę (rano)
	wyrównana marskość	dazabuwir + Viekirax + RBV	12	
1a	brak marskości	dazabuwir + Viekirax + RBV	12	
	brak marskości	dazabuwir + Viekirax + RBV	12	
	wyrównana marskość	dazabuwir + Viekirax + RBV	24	

a) u pacjentów z nieznanym podtypem GT1 zakażenia lub z mieszanym zakażeniem GT1, należy stosować leczenie jak dla GT1a HCV.

U pacjentów zakażonych GT1 HCV z koinfekcją HIV-1 należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli powyżej (Tabela 24).

U pacjentów po przeszczepie wątroby, zakażonych GT1 HCV, zalecane jest stosowanie produktu Viekirax i dazabuwiru w skojarzeniu z RBV przez 24 tygodnie. W początkowym okresie może być konieczne zmniejszenie dawki, jak również indywidualne dawkowanie RBV.

Brak szczegółowych zaleceń dotyczących stosowania leku u dzieci i młodzieży, u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek lub osób w podeszłym wieku.

Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań należą:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- stosowanie produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol (większość złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub antykoncepcyjnych pierścieni dopochwowych),
- podawanie dazabuwiru w skojarzeniu z produktami leczniczymi, będącymi silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP2C8 lub CYP3A – ze względu na zmniejszenie stężeń dazabuwiru w osoczu i osłabienie jego działania leczniczego,
- podawanie z produktami leczniczymi, będącymi silnymi inhibitorami CYP2C8 – mogą one zwiększać stężenie dazabuwiru w osoczu. [52]

Działania niepożądane

Szczegółowe reakcje niepożądane na lek, o związku przyczynowym między stosowaniem parytaprewiru/ombitaswiru/rytonawiru w skojarzeniu z dazabuwirem z/bez rybawiryny, o co najmniej uzasadnionej możliwości wystąpienia, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25). [52]

Tabela 25.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania dazabuwiru

Częstość	Działania niepożądane	
	Viekirax + dazabuwir + RBV (N=2 044) ^a	Viekirax + dazabuwir (N=588)
Bardzo często (≥1/10)	bezsenność, nudności, świąd, astenia, uczucie zmęczenia	–
Często (≥1/100 do <1/10)	niedokrwistość	świąd

a) Dane dotyczą wszystkich uczestników badań fazy II i III zakażonych wirusem o genotypie 1, w tym pacjentów z marskością wątroby.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności [52]

Nie wykazano skuteczności dazabuwiru u pacjentów uprzednio narażonych na dazabuwir lub produkty lecznicze o przewidywanej oporności krzyżowej.

Nie określono skuteczności dazabuwiru u chorych zakażonych genotypami HCV innymi niż GT1, jak również danych dotyczących stosowania z innymi lekami przeciwwirusowymi niż ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i/lub RBV – nie należy stosować dazabuwiru u pacjentów zakażonych innym genotypem HCV oraz w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi.

Nie są dostępne dane na temat ponownego leczenia dazabuwirem lub produktami leczniczymi o przewidywanej oporności krzyżowej.

Dane dotyczące stosowania dazabuwiru w okresie ciąży i karmienia piersią u ludzi są ograniczone, z tego względu jego stosowanie w okresie ciąży i karmienia nie jest zalecane. W badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych nie obserwowano szkodliwych działań interwencji na reprodukcję lub rozwój płodu. W przypadku stosowania dazabuwiru w skojarzeniu z RBV, u pacjentek w wieku rozrodczym lub ich partnerów, należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia zajścia w ciążę, ze względu na silne działania embriotoksyczne i/lub teratogenne RBV.

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Victrelis został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Abbvie dnia 15 stycznia 2015 r. [52] Na terenie USA dostępny jest preparat Viekira Pak (zawierający ombitaswir+paratyprewir/rytonawir oraz dazabuwir), który uzyskał dopuszczenie do obrotu dnia 19 grudnia 2014 r. [104]

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie dazabuwir nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. [67]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce

- Exviera (Abbvie Ltd).

4.3. Boceprewir (Victrelis)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy, inhibitory proteazy, kod ATC: J05AE12 [47]

Mechanizm działania

BOC jest inhibitorem proteazy HCV NS3, odwracalnie wiąże się kowalencyjnie z seryną (Ser139) w miejscu aktywnym NS3 proteazy, poprzez α -ketoamid hamuje replikację wirusa w komórkach gospodarza zainfekowanych HCV, co prowadzi do eliminacji wirusa. [47]

Wskazania do stosowania

BOC jest wskazany w leczeniu przewlekłego WZW C, wywołanego zakażeniem GT1 HCV, w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV, u pacjentów dorosłych ze skompensowaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Nie jest zalecane stosowanie boceprewiru w monoterapii. [47]

Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się podawanie BOC w dawce 800 mg, doustnie, trzy razy na dobę z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską, w przypadku przyjmowania BOC bez posiłku można spodziewać się zmniejszenia skuteczności końcowej w wyniku suboptymalnej ekspozycji ustrojowej). Maksymalna dawka dobową wynosi 2400 mg. Schemat leczenia i czas terapii zależą od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby (Tabela 26).

Terapię należy przerwać, jeśli:

- w 8. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >1000 IU/ml,
- w 12. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >100 IU/ml,
- w 24. tygodniu leczenia wykryto HCV RNA. [47]

Tabela 26.
Zalecane schematy dawkowania BOC

Poziom RNA wirusa		OI	Schemat leczenia
W 8. tyg.	w 24. tyg.		
Pacjenci wcześniej nieleczeni			
niewykrywalny	niewykrywalny	28	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV przez 4 tyg., następnie • PegIFNα + RBV + BOC do 28 tyg.
wykrywalny	niewykrywalny	48 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV przez 4 tyg., następnie • PegIFNα + RBV + BOC do 36 tyg., następnie • PegIFNα + RBV do 48 tyg.
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia			
niewykrywalny	niewykrywalny	48	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV przez 4 tyg., następnie

Poziom RNA wirusa		OI	Schemat leczenia
W 8. tyg.	w 24. tyg.		
wykrywalny	niewykrywalny		<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV + BOC do 36 tyg., następnie • PegIFNα + RBV do 48 tyg.
Pacjenci z marskością wątroby nieleczeni i niereagujący na leczenie			
–	–	48	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFNα + RBV + BOC przez 44 tygodnie (nie krócej niż 32 tygodnie) • lub w przypadku złej tolerancji leczenia: • PegIFNα + RBV + BOC przez 32 tyg. a następnie PegIFNα + RBV przez ostatnie 12 tyg.

a) Schemat leczenia oceniano jedynie u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się i wykazujących późną odpowiedź na leczenie.

Brak szczegółowych zaleceń dotyczących stosowania BOC u pacjentów w podeszłym wieku lub u dzieci i młodzieży. Nie ma również konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych na temat pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. [47]

Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań do stosowania BOC w skojarzeniu z PegIFN α i RBV należą:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- jednoczesne podawanie produktów leczniczych, których metabolizm w wysokim stopniu zależy od CYP3A4/5, i których stężenia osoczowe są związane z ciężkimi i/lub zagrażającymi życiu zdarzeniami,
- ciąża. [47]

Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w dwóch badaniach klinicznych (z udziałem pacjentów wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia) w których stosowano BOC w skojarzeniu z PegIFN α -2b oraz RBV (Tabela 27). [47]

Tabela 27.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania BOC

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	niedokrwistość ^a , neutropenia ^a , zmniejszony apetyt ^a , niepokój ^a , depresja ^a , bezsenność, drażliwość, zawroty głowy ^a , ból głowy ^a , kaszel ^a , duszność ^a , biegunka ^a , nudności ^a , wymioty ^a , suchość błon śluzowych w jamie ustnej, zaburzenia smaku, łysienie, sucha skóra, świąd, wysypka, ból stawów, ból mięśni, astenia ^a , dreszcze, zmęczenie ^a , gorączka ^a , choroba grypopodobna, zmniejszenie masy ciała

Częstość	Działania niepożądane
Często ($\geq 1/100$ do <1/10)	zapalenie oskrzeli ^a , zapalenie tkanki łącznej ^a , opryszczka, grypa, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zapalenie zatok, leukopenia ^a , małopłytkowość ^a , pancytopenia, agranulocytoza, wole, niedoczynność tarczycy, odwodnienie ^a , hiperglikemia ^a , hipertriglicydemia, hiperurykemia, niestabilność emocjonalna, pobudzenie, zaburzenia libido, zmiany nastroju, zaburzenia snu, hipoestezja ^a , parestezje ^a , omdlenia ^a , amnezja, zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, migrena, parosmia, drżenie, zawroty głowy, suche oko, wysięk podsiatkówkowy, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, szumy uszne, kołatanie, niedociśnienie tętnicze ^a , nadciśnienie tętnicze, krwawienie z nosa, zatkanie nosa, ból jamy ustnej i gardła, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, sapanie, ból brzucha ^a , ból nadbrzusza ^a , zaparcia ^a , choroba refluksowa przełyku ^a , guzki krwawicze ^a , dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia brzucha, dyskomfort odbytowo-odbytniczy, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, niestrawność, wzdęcia, ból języka, owrzodzenie jamy ustnej, ból w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenie skóry, wyprysk, rumień, nadmierne pocenie, nocne poty, obrzęk obwodowy, łuszczyca, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, zmiany skórne, ból pleców ^a , ból kończyn ^a , skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból szyi, częstomocz, zaburzenia erekcji, dyskomfort w klatce piersiowej ^a , ból w klatce piersiowej ^a , złe samopoczucie ^a , uczucie zmiany temperatury ciała, suchość śluzówek, ból,
Niezbyst często ($\geq 1/1000$ do <1/100)	zapalenie żołądka i jelit ^a , zapalenie płuc ^a , zakażenia gronkowcami ^a , zakażenia drożdżakowe, zakażenia ucha, zakażenia grzybicze skóry, zapalenie nosogardzieli, grzybica paznokci, zapalenie gardła, zakażenia dróg oddechowych, nieżyt nosa, infekcje skórne, zakażenia układu moczowego, skaza krwotoczna, limfadenopatia, limfopenia, nadczynność tarczycy, hipokaliemia ^a , zaburzenia apetytu, cukrzyca, dna moczanowa, hiperkalcemia, agresja ^a , wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi ^a , napady paniki ^a , paranoja ^a , nadużywanie leków ^a , myśli samobójcze ^a , zaburzenia zachowania, gniew, apatia, stany splątania, zmiany stanu psychicznego, niepokój ruchowy, neuropatia obwodowa ^a , zaburzenia poznawcze, hiperestezja, letarg, utrata przytomności, upośledzenie umysłowe, neuralgia, stan przedomdleniowy, niedokrwienie siatkówki ^a , retinopatia ^a , nieprawidłowe czucie w oku, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówki, ból oka, świąd oka, opuchlizna oka, obrzęk powiek, zwiększone łzawienie, przekrwienie oka, światłowstręt, głuchota ^a , ból ucha, upośledzenie słuchu, tachykardia ^a , arytmia, zaburzenia sercowo-naczyniowe, zakrzepica żył głębokich ^a , uderzenia gorąca, błądność, odczucie chłodu na obwodowych częściach ciała, ból opłucnej ^a , zator tętnicy płucnej ^a , suchość gardła, dysfonia, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, powstawanie pryszczy w jamie ustnej i gardle, ból podbrzusza ^a , zapalenie żołądka ^a , zapalenie trzustki ^a , świąd odbytu, zapalenie okrężnicy, dysfagia, przebarwienie stolca, częste oddawanie stolca, krwawienie dziąseł, ból dziąseł, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, suche usta, bolesne przełykanie, ból odbytu, krwotok odbytniczy, nadmierne wydzielanie śliny, nadwrażliwość zębów, przebarwienie języka, owrzodzenie języka, hiperbilirubinemia, reakcje nadwrażliwości na światło, owrzodzenie skóry, pokrzywka, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej ^a , zapalenie stawów, obrzęk stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, dyzuria, oddawanie moczu w nocy, brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, krwawienie maciczne, nieprawidłowe czucie, upośledzone gojenie, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, szmer sercowy, przyspieszone tętno

a) W tym AE, które mogą być ciężkie wg oceny badacza u pacjentów w badaniu klinicznym.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

U pacjentów przyjmujących BOC, w skojarzeniu z PegIFN α i RBV, obserwowano przypadki wystąpienia niedokrwistości do 4. tygodnia leczenia. Obserwowano również przypadki pancytopenii. Zalecane jest, by przed rozpoczęciem oraz w 2., 4., 8. i 12. tygodniu leczenia wykonać badanie morfologii krwi (z różnicowaniem białych krwinek) i ściśle monitorować parametry krwi w innych punktach czasowych w razie potrzeby klinicznej. W razie konieczności leczenia niedokrwistości należy zmniejszać dawkę RBV, a w razie konieczności jej odstawienia, zakończyć również stosowanie BOC i PegIFN α . [47]

W związku z włączeniem BOC do leczenia PegIFN α i RBV, obserwowano u pacjentów również wzrost częstości występowania neutropenii oraz neutropenii w st. 3–4. w porównaniu z leczeniem samym PegIFN α oraz RBV. Podobnie jak w przypadku wystąpienia niedokrwistości zalecane jest zmniejszenie dawki lub całkowite odstawienie PegIFN α , w razie wystąpienia neutropenii. [47]

Istnieje ryzyko wystąpienia nadwrażliwości o ciężkim przebiegu (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy). W przypadku wystąpienia nadwrażliwości zalecane jest natychmiastowe przerwanie leczenia i rozpoczęcie odpowiedniej terapii. [47]

Brak danych na temat stosowania BOC u pacjentów po przeszczepie wątroby lub innych narządów. Brak również danych na temat pacjentów z koinfekcją HBV lub zakażeniem HCV o genotypie innym niż 1 lub u pacjentów, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie inhibitorem proteazy HCV. Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie BOC z silnymi induktorami CYP3A4 lub alfuzosyną i sylodosyną, jak również z doksazosyną lub tamsulozyną. [47]

Ze względu na możliwe działanie proarytmiczne zaleca się szczególną ostrożność podczas stosowania BOC u pacjentów obciążonych ryzykiem wydłużenia odstępu QT. [47]

W badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych, nie obserwowano szkodliwego działania BOC na rozwój płodu, jednak ze względu na skojarzenie z PegIFN α i RBV, stosowanie BOC jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży. Należy również przedsięwziąć szczególną ostrożność, w celu uniknięcia zajścia w ciążę pacjentki lub partnerki pacjenta. Zalecane jest także przerwanie karmienia piersią lub przerwanie/wstrzymanie leczenia BOC. [47]

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Victrelis został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Ltd 18 lipca 2011 r. [47]

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Victrelis jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”. [67]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce

- Victrelis (Merck Sharp & Dohme Ltd). [105]

4.4. Telaprewir (Incivo)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AE11 [46]

Mechanizm działania

TVR jest inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A, enzymu kluczowego dla replikacji wirusa. [46]

Wskazania do stosowania

TVR, w skojarzeniu z PegIFN α i RBV, jest wskazany w leczeniu przewlekłego WZW C wywołanego przez GT1 HCV u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby):

- którzy nie byli wcześniej leczeni;
- którzy byli wcześniej leczeni IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie. [46]

Dawkowanie i sposób podawania

TVR należy podawać wyłącznie w skojarzeniu z RBV oraz PegIFN α 2a lub 2b.

Zalecane jest podawanie TVR w dawce 1125 mg (tj. trzy tabletki po 375 mg) dwa razy na dobę, doustnie razem z jedzeniem. TVR może być również przyjmowany w dawce 750 mg (dwie tabletki po 375 mg) co 8 godzin, doustnie razem z jedzeniem. Całkowita dawka dobową wynosi 2250 mg (6 tabletek). Czas trwania terapii uzależniony jest od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby (Tabela 28). [46]

Tabela 28.
Zalecane schematy dawkowania TVR

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV RNA		Schemat leczenia
	w 4. tyg.	w 12. tyg.	
Pacjenci bez marskości wątroby			
Nieleczeni i po nawrocie choroby	NIE	NIE	24 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFNα + RBV przez 12 tygodni (do 24. tygodnia)
	TAK	TAK	48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFNα + RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)
	NIE	TAK	
	TAK	NIE	
Po niepowodzeniu terapii	Bez względu na wynik		48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFNα + RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)
Pacjenci z marskością wątroby			
Nieleczeni i po nawrocie choroby	Bez względu na wynik		48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFNα + RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)

U pacjentów z z RNA HCV >1 000 j.m./ml w tyg. 4. lub tyg. 12., niezależnie od powodzenia wcześniejszego leczenia, zalecane jest przerwanie leczenia, ze względu na małe prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Dodatkowo:

- u pacjentów wcześniej niereagujących na leczenie należy rozważyć wykonanie dodatkowego badania RNA HCV pomiędzy tygodniami 4. i 12. – jeśli stężenie RNA HCV wyniesie >1 000 j.m./ml, należy przerwać leczenie,
- u pacjentów leczonych w sumie przez 48 tygodni należy przerwać leczenie PegIFN α i RBV, jeśli RNA HCV jest wykrywalne w 24. lub 36. tygodniu. [46]

Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań stosowania TVR należą:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jednoczesne podawanie z substancjami czynnymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A, i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i/lub zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych,
- jednoczesne podawanie z substancjami czynnymi, które indukują w znacznym stopniu aktywność CYP3A,
- jednoczesne podawanie produktu z lekami przeciwaritmicznymi klasy Ia lub III, z wyjątkiem lidokainy podawanej dożylnie. [46]

Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono najczęstsze działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dla TVR oraz po wprowadzeniu leku do obrotu (Tabela 29). [46]

Tabela 29.
Częstość działań niepożądanych, obserwowanych podczas stosowania TVR

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	niedokrwistość, nudności, biegunka, wymioty, żylaki odbytu, ból odbytnicy, świąd, wysypka
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	kandydoza jamy ustnej, trombocytopenia ^a , limfopenia ^a , niedoczynność tarczycy, hiperurykemia ^a , hipokaliemia ^a , zaburzenia smaku, omdlenie, świąd odbytu, krwawienie z odbytnicy, szczelina odbytu, hiperbilirubinemia, wyprysk, obrzęk twarzy, wysypka złuszcząca, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie smaku
Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	dna moczanowa, retinopatia, zapalenie odbytnicy, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), pokrzywka, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^a , azotemia przednerkowa z ostrą niewydolnością nerek lub bez ostrej niewydolności nerek

a) Częstości występowania na podstawie częstości zgłoszeń zdarzeń niepożądanych.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

W badaniach klinicznych dla TVR zgłaszano przypadki ciężkich, mogących zagrażać życiu i zakończonych zgonem, reakcji skórnych podczas skojarzonej terapii TVR. Odnotowywano również występowanie zespołu DRESS oraz zespołu Stevensa Johnsona. Wszystkie reakcje ustąpiły po odstawieniu leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji skórnej zalecane jest rozważenie odstawienia innych produktów leczniczych związanych z ciężkimi reakcjami skórnymi. [46]

W badaniach nad TVR obserwowano również zwiększenie całkowitej częstości występowania i nasilenia niedokrwistości. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny następowało po pierwszych 4 tygodniach leczenia, a najniższe wartości występowały pod koniec podawania TVR. Stężenie hemoglobiny stopniowo zwiększało się po zakończeniu podawania TVR. Zalecane jest regularne monitorowanie stężenia hemoglobiny przed rozpoczęciem i w trakcie skojarzonego TVR, a w celu leczenia niedokrwistości zmniejszanie dawki RBV. [46]

Ze względu na skojarzenie leczenia TVR z RBV zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności, aby uniknąć zaiscicia w ciążę przez pacjentki lub partnerki pacjentów stosujących RBV. Należy również zwrócić uwagę na zmniejszoną skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych w trakcie i do dwóch miesięcy po leczeniu TVR. [46]

W związku z ryzykiem wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych należy zachować ostrożność podczas stosowania TVR u pacjentów z ryzykiem wydłużenia odstępu QT lub stosowania jednocześnie z lekami przeciwartmicznymi klasy Ic (propafenonem i flekainidem) – należy prowadzić właściwą obserwację kliniczną i kontrolę EKG. Należy również zachować ostrożność podczas stosowania z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT oraz będącymi substratami CYP3A. [46]

Zalecana jest dokładniejsza obserwacja oraz szybka reakcja w razie wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby. Zalecane jest również, aby przed rozpoczęciem terapii skojarzonej TVR u każdego pacjenta wykonać morfologię krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia elektrolitów i kreatyniny w surowicy, testy czynności wątroby, TSH (ze względu na ryzyko nawrotu lub nowego zachorowania na niedoczynność tarczycy) oraz kwasu moczowego. [46]

Brak dokładnych danych oraz dodatkowych zaleceń, dotyczących stosowania TVR u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub hemodializowanych, pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub innych narządów, pacjentów z koinfekcją HIV lub HBV. Ze względu na brak dostatecznych danych, nie jest zalecane stosowanie TVR u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (również umiarkowanymi) i/lub niewyrównaną czynnością wątroby oraz u pacjentów poniżej 18. r.ż. [46]

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Incivo został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Janssen-Cilag International N.V. 19 września 2011 r. [46]

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Incivo jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”. [67]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce

- Incivo (Janssen-Cilag International N.V.) [105]

4.5. PegIFN α

4.5.1. PegIFN α 2a (Pegasys)

Grupa farmakoterapeutyczna

Immunostymulanty, interferony, kod ATC: L03AB11 [54]

Mechanizm działania

PegIFN α 2a (powstający w wyniku sprzężenia cząsteczki IFN α -2a z cząsteczką bis-monometoksyglikolu polietylenowego, PEG) wykazuje w warunkach *in vitro* działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla ludzkiego IFN α -2a. [54]

Wskazania do stosowania

PegIFN α 2a jest wskazany do stosowania w połączeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego WZW C, u dorosłych pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby. [54]

PegIFN α 2a w skojarzeniu z RBV wskazany jest w leczeniu dzieci w wieku 5 lat i starszych oraz młodzieży, chorych na przewlekłe WZW C, wcześniej nieleczonych i ze stwierdzonym HCV RNA.

Leczenie przewlekłego WZW B z obecnością antygenu otoczki HBV i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością ALAT lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem i/lub włóknieniem wątroby.

Dawkowanie i sposób podawania

Pacjenci wcześniej nieleczeni: PegIFN α 2a jest zalecany w dawce 180 μ g raz w tygodniu, podawanej w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda, w skojarzeniu z doustnie przyjmowaną RBV.

Czas leczenia skojarzonego z RBV u pacjentów przewlekłe chorych na WZW C, zależy od genotypu wirusa. Zaleca się, aby pacjenci z GT1, którzy w 4. tygodniu mają wykrywalny HCV RNA (niezależnie od wartości wirerii) przed leczeniem, byli leczeni przez 48 tyg. 24-tygodniowe leczenie może być rozważone u pacjentów zakażonych: GT1 HCV, z niskim mianem wirusa przed leczeniem ($\leq 800\,000$ j.m./ml) lub GT4 HCV, którzy w 4. i 24. tygodniu leczenia mają niewykrywalny HCV RNA. Należy jednak pamiętać, że leczenie trwające 24 tyg. może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tyg. Przed podjęciem decyzji o czasie leczenia należy wziąć pod uwagę tolerancję leczenia skojarzonego oraz dodatkowe czynniki, takie jak stopień zwłóknienia.

U pacjentów zakażonych GT1 HCV z wysokim mianem wirusa przed leczeniem ($> 800\,000$ j.m./ml), u których w 4. i 24. tyg. leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny, można rozważyć skrócenie

czasu leczenia, mając na względzie, że może to mieć znacząco negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej. [54]

Pacjenci wcześniej leczeni: zalecaną dawką PegIFN α 2a w skojarzeniu z RBV jest 180 μ g raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Zalecany całkowity czas terapii to 48 tyg. Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tyg., powinni zakończyć leczenie. U pacjentów zakażonych GT1 HCV, nieodpowiadających na poprzednie leczenie skojarzone PegIFN α 2a i RBV, zalecany całkowity czas trwania terapii to 72 tyg.

Pacjenci z koinfekcją HIV: zalecaną dawką PegIFN α 2a, stosowanego w skojarzeniu z RBV, jest 180 μ g raz w tygodniu, podskórnie przez 48 tyg – brak danych na temat krótszego okresu leczenia.

Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań do stosowania PegIFN α 2a należą:

- nadwrażliwość na substancję czynną, IFN α lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby,
- obciążenie ciężką chorobą serca w wywiadzie, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy,
- koinfekcja HIV i marskość wątroby lub zmiany ≥ 6 w skali Child Pugh, chyba że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało wywołane wyłącznie przez takie produkty lecznicze, jak atazanawir i indynawir,
- leczenie skojarzone z telbivudyną,
- noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w produkcie alkoholu benzylowego,
- u dzieci i młodzieży występowanie lub stwierdzone w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli zamobójcze lub próby samobójcze.

Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono najczęstsze działania niepożądane obserwowane podczas przyjmowania PegIFN α 2a w skojarzeniu z RBV (Tabela 30).

Tabela 30.
Częstość działań niepożądanych, obserwowanych podczas stosowania PegIFN α 2a w skojarzeniu z RBV

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	anoreksja, depresja ^a , niepokój, bezsenność ^a , ból głowy, zawroty ^a , zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka ^a , nudności ^a , ból brzucha ^a , łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze ^a , ból ^a , osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^a , drażliwość ^a

Częstość	Działania niepożądane
Często ($\geq 1/100$ do <1/10)	zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej, małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, agresja, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, omdlenia, migrena, zaburzenia pamięci, osłabienie, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, niewyraźne widzenie, ból oczu, zapalenie oczu, zeszkornienie spojówek, zawroty głowy, ból uszu, tachykardia, obrzęki obwodowe, kołatania serca, nagłe zaczerwienienie, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła, wymioty, niestrawność, utrudnienie polykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, suchość błony śluzowej jamy ustnej, łuszczyca, pokrzywka, egzema, wysypka, wzmożone pocenie się, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni, impotencja, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała

a) AE u pacjentów z przewlekłym WZW B, leczonych PegIFN α 2a w monoterapii.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

U niektórych pacjentów w czasie leczenia PegIFN α 2a, jak również po jego zakończeniu, obserwowano zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak: depresja, myśli i próby samobójcze, zachowania agresywne, zaburzenia dwubiegunowe, stan maniakalny, splątanie, zmiany stanu psychicznego.

Zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności w razie konieczności wdrożenia leczenia PegIFN α 2a u pacjentów obecnie lub w przeszłości chorujących na poważną chorobę psychiczną (zalecane jest przerwanie leczenia PegIFN α 2a, jeśli objawy ulegają pogorszeniu). U pacjentów nadużywających substancji (takich jak alkohol, czy marihuana), również zalecana jest szczególna ostrożność podczas stosowania PegIFN α 2a, w związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych lub zaostrzenia już istniejących zaburzeń psychicznych. [54]

Przed rozpoczęciem stosowania PegIFN α 2a, zalecane jest wykonanie standardowego zestawu badań hematologicznych (powtarzane po 2. i 4. tyg. leczenia) i biochemicznych (powtarzanych po 4. tyg. leczenia), ze względu na możliwość zmniejszenia całkowitej liczby leukocytów (w tym neutrofilii), jak również płytek krwi. Odnotowywano również przypadki występowania niedokrwistości. [54]

W czasie leczenia PegIFN α 2a, należy zachować szczególną ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego, dekompensacji czynności wątroby, rozwinięcia nadwrażliwości na leczenie lub zaburzeń autoimmunologicznych, jak również występowanie gorączki i zwiększenie częstości infekcji. Możliwe jest również wystąpienie zmian skórnych, zmian w płucach i narządzie wzroku oraz zaburzeń zębów i okołozębowych. W wypadku występowania zmian lub działań niepożądanych zalecana jest modyfikacja lub całkowite wstrzymanie leczenia, jak również wdrożenie odpowiednich działań, mających na celu leczenie zaburzenia. [54]

U pacjentów z koinfekcją HIV należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu leków przeciwretrowirusowych (w tym HAART), ze względu na możliwość wystąpienia zapalenia trzustki i/lub kwasicy mleczanowej, jak również na zwiększone ryzyko rozwoju niewyrównanej niewydolności wątroby i zgonu pacjentów z HIV i zaawansowaną marskością wątroby. [54]

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Pegasys został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Roche Registration Limited 20 czerwca 2002 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 20 czerwca 2007 r. [54]

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Pegasys jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”. [67]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce

- Pegasys (Roche Registration Ltd.) [105]

4.5.2. PegIFN α 2b (PegIntron, ViraferonPeg)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB10. [55, 56]

Mechanizm działania

IFN działa poprzez łączenie się ze specyficznymi receptorami błonowymi na powierzchni komórek. Po połączeniu z błoną komórkową IFN zapoczątkowuje ciąg wewnątrzkomórkowych reakcji, obejmujących indukcję niektórych enzymów. Uważa się, że proces ten wpływa na różne rodzaje komórkowych odpowiedzi na IFN – hamowanie replikacji wirusa w zakażonych komórkach, hamowanie proliferacji komórek oraz działania immunomodulujące, takie jak zmiana aktywności fagocytarnej makrofagów i nasilenie specyficznej cytotoksyczności limfocytów w stosunku do komórek docelowych.

Rekombinowany IFN α 2b hamuje także replikację wirusów w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Choć dokładny mechanizm przeciwwirusowego działania rekombinowanego IFN α 2b jest nieznan, wydaje się, że zmienia on metabolizm komórki gospodarza. Działanie to powoduje zahamowanie replikacji wirusa, a jeżeli dojdzie do replikacji – wiriony potomne nie są zdolne do opuszczenia komórki. [55, 56]

Wskazania do stosowania

PegIFN α 2b jest wskazany:

- w skojarzeniu z RBV i BOC (terapia trójlekowa) w leczeniu przewlekłego WZW C, wywołanego GT1 HCV, u pacjentów dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia,

- w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, u których stwierdza się RNA wirusa HCV, w tym pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby,
- w skojarzeniu z RBV (terapia dwulekowa) w leczeniu przewlekłego WZW C u dorosłych wcześniej nieleczonych pacjentów, w tym pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby oraz dorosłych pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie skojarzone IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym) z RBV lub leczenie IFN α w monoterapii,
- w monoterapii głównie w przypadku nietolerancji RBV lub przeciwwskazań do jej stosowania. [55, 56]

Ponadto, PegIFN α 2b wskazany jest do leczenia dzieci w wieku ≥ 3 lat i młodzieży, chorych na przewlekłe WZW C, wcześniej nieleczonych z wyrównaną funkcją wątroby i stwierdzonym HCV RNA. [55, 56]

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane jest podskórne podawanie PegIFN α 2b raz w tygodniu. Dawkowanie u dorosłych zależy od tego, czy stosuje się leczenie skojarzone (terapia dwulekowa lub trójlekowa), czy monoterapię. W skojarzeniu z RBV zalecane jest podawanie PegIFN α 2b w dawce 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./tydzień przez okres od 12 do 48 tyg., w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta. [55, 56]

U pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV zalecany czas trwania leczenia wynosi 48 tyg. w terapii dwulekowej, niezależnie od genotypu. [55, 56]

Schemat dawkowania PegIFN α 2b w terapii skojarzonej z RBV przedstawiono poniżej (Tabela 31). [55, 56]

Tabela 31.
Schemat dawkowania PegIFN α 2b w terapii skojarzonej z RBV

Leczenie skojarzone PegIFN α 2b+RBV		
Masa ciała (kg)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b (μg)	Dawka dobową RBV (mg)
<40	50	
40-50	80	800
51-64	80	
65-75	100	1000
76-80	120	
81-85	120	1200
86-105	150	
>105	150	1400

W przypadku dorosłych stosowana dawka PegIFN α 2b w monoterapii powinna wynosić 0,5 lub 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./tydzień. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu, należy kontynuować leczenie przez okres co najmniej trzech kolejnych miesięcy (tj. łącznie 6

miesiący). Decyzję o przedłużeniu leczenia do jednego roku należy podjąć w oparciu o inne czynniki prognostyczne (np. genotyp, wiek > 40 lat, płeć męska, zwłóknienie wątroby). a) Dawka dobierana indywidualnie na podstawie masy ciała pacjenta.

Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań do stosowania PegIFN α 2b należą:

- nadwrażliwość na substancję czynną, jakiegokolwiek interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich sześciu miesięcy,
- ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze,
- zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym lub inne choroby autoimmunologiczne w wywiadzie,
- ciężkie zaburzenie czynności lub zdekompensowana marskość wątroby,
- wcześniej stwierdzone choroby tarczycy niepoddające się leczeniu konwencjonalnymi metodami,
- padaczka i/lub zaburzenie czynności ośrodkowego układu nerwowego,
- pacjenci z koinfekcją HCV i HIV z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali Child-Pugh,
- skojarzone stosowanie PegIFN α -2b z telbivudyną,
- u dzieci i młodzieży występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze. [55, 56]

Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono najczęstsze działania niepożądane obserwowane podczas przyjmowania PegIFN α 2b (Tabela 32). [55, 56]

Tabela 32.
Najczęstsze działania niepożądane obserwowane podczas stosowania PegIFN α 2b

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	zakażenie wirusowe ^a , zapalenie gardła ^a , depresja, lęk ^a , labilność emocjonalna ^a , zaburzenia koncentracji, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, duszność ^a , kaszel ^a , wymioty ^a , nudności, bóle brzucha, biegunka, suche usta ^a , łysienie, świąd ^a , suchość skóry ^a , wysypka ^a , ból mięśni, ból stawów, ból kostno-mięśniowy, odczyn w miejscu wstrzyknięcia ^a , zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, astenia, drażliwość, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, ból,

Częstość	Działania niepożądane
Często (≥1/100 do <1/10)	hipokalcemia, hiperurykemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, agresja, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, zmniejszenie popędu płciowego, apatia, niezwykle sny, płaczliwość, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, splątanie, nerwoból, parestezje, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenie uwagi, drżenia, zaburzenie smaku, zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, światłowstręt, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, ból oka, suche oko, upośledzenie lub utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, dysfonia, krwawienie z nosa, zaburzenie oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej języka i warg, krwawienia z dziąseł, zaparcia, wzdęcia, guzy krwawnicowe, zapalenie warg, rozdzęcie brzuszne, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, bóle piersi, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, zaburzenie czynności seksualnych, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie

a) AE u pacjentów leczonych PegIFN α -2b w monoterapii.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

U niektórych pacjentów w czasie leczenia PegIFN α -2b, jak również po jego zakończeniu, obserwowano zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak: depresja, myśli i próby samobójcze, zachowania agresywne, zaburzenia dwubiegunowe, stan maniackalny, splątanie, zmiany stanu psychicznego. [55, 56]

Zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności w razie konieczności wdrożenia leczenia PegIFN α -2b u pacjentów obecnie lub w przeszłości chorujących na poważną chorobę psychiczną (zalecane jest przerwanie leczenia PegIFN α -2b, jeśli objawy ulegają pogorszeniu). U pacjentów nadużywających substancji (takich jak alkohol czy marihuana) również zalecana jest szczególna ostrożność podczas stosowania PegIFN α -2b, w związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych lub zaostrzenia już istniejących zaburzeń psychicznych. [55, 56]

Przed rozpoczęciem stosowania PegIFN α -2b, zalecane jest wykonanie standardowego zestawu badań hematologicznych (powtarzane po 2. i 4. tyg. leczenia) i biochemicznych (powtarzanych po 4. tyg. leczenia), ze względu na możliwość zmniejszenia całkowitej liczby leukocytów (w tym neutrofilii), jak również płytek krwi. Odnotowywano również przypadki występowania niedokrwistości. [55, 56]

W czasie leczenia PegIFN α -2b, należy zachować szczególną ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego, dekompensacji czynności wątroby, rozwinięcia nadwrażliwości na leczenie lub zaburzeń autoimmunologicznych, jak również występowanie gorączki i zwiększenie częstości infekcji. Możliwe jest również wystąpienie zmian skórnych, zmian w płucach i narządzie wzroku oraz zaburzeń zębów i okołozębowych. W wypadku występowania zmian lub działań niepożądanych, zalecana jest modyfikacja lub całkowite wstrzymanie leczenia, jak również wdrożenie odpowiednich działań, mających na celu leczenie zaburzenia. [55, 56]

U pacjentów z koinfekcją HIV należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu leków przeciwtretowirusowych (w tym HAART), ze względu na możliwość wystąpienia zapalenia trzustki i/lub

kwasicy mleczanowej, jak również na zwiększone ryzyko rozwoju niewyrównanej niewydolności wątroby i zgonu pacjentów z HIV i zaawansowaną marskością wątroby. [55, 56]

Ponadto zalecane jest odpowiednie nawodnienie z powodu ryzyka wystąpienia niedociśnienia związanego z utratą płynów. W związku z przyjmowaniem PegIFN α 2b obserwowano hipertrójglicydemię, (również ciężką) lub jej nasilenie, wobec czego zalecane jest monitorowanie stężenia lipidów. [55, 56]

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy PegIntron został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited 25 maja 2000 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 25 maja 2010 r. [55]

Produkt leczniczy ViraferonPeg został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited 29 maja 2000 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 29 maja 2010 r. [56]

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy PegIntron jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”. [67]

Produkt leczniczy ViraferonPeg nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. [67]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce

- PegIntron (Merck Sharp & Dohme Ltd.),
- ViraferonPeg (Merck Sharp & Dohme Ltd.) [105]

4.6. Rybawiryna (Copegus, Rebetol, Moderiba)

W rozdziale zawarto informacje dotyczące preparatów RBV dostępnych w Polsce i posiadających wskazanie do stosowania w leczeniu przewlekłego WZW C w terapii skojarzonej z PegIFN α (2a lub 2b). Przedstawiono jedynie dane dotyczące stosowania RBV u pacjentów dorosłych zakażonych GT1 lub 4 HCV, również z koinfekcją HIV.

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy, nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy), kod ATC: J05AB04. [57–59]

Mechanizm działania

RBV jest syntetycznym analogiem nukleozydowym, który w warunkach *in vitro* wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Mechanizm działania RBV podawanej w skojarzeniu z PegIFN α 2a lub 2b na HCV jest nieznan. [57–59]

Wskazania do stosowania

RBV jest wskazana w leczeniu przewlekłego WZW C jako część schematu leczenia skojarzonego z PegIFN α 2a [57, 58] lub PegIFN α 2b [59] (dorośli, dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież). Nie wolno stosować RBV w monoterapii. [57–59] Leczenie skojarzone z PegIFN α 2a jest również wskazane u pacjentów ze współistniejącym klinicznie stabilnym zakażeniem HIV, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby. RBV w skojarzeniu z PegIFN α 2a jest wskazane u pacjentów uprzednio nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednie leczenie IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym), stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV. [58]

Schemat trójlekowy:

Stosowanie RBV w skojarzeniu z PegIFN α 2b i BOC w ramach leczenia trójleckowego, jest wskazane u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, wywołanym przez GT1 HCV, z wyrównaną chorobą wątroby:

- wcześniej nieleczonych,
- wcześniej leczonych. [59]

Schemat dwulekowy:

W skojarzeniu z PegIFN α 2a:

Stosowanie RBV w terapii skojarzonej z PegIFN α 2a lub IFN α 2a jest wskazane u dorosłych pacjentów, u których stwierdza się w surowicy HCV RNA (w tym osób z wyrównaną marskością wątroby). Leczenie skojarzone z PegIFN α 2a jest również wskazane:

- u pacjentów ze współistniejącym klinicznie stabilnym zakażeniem HIV (również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby),
- u pacjentów uprzednio nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednie leczenie IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym), stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV. [57, 58]

W skojarzeniu z PegIFN α 2b:

Stosowanie RBV jest wskazane w leczeniu przewlekłego WZW C u dorosłych, dzieci w wieku ≥ 3 lat oraz młodzieży. Może być stosowany tylko jako część schematu leczenia skojarzonego z PegIFN α 2b lub IFN α 2b.

- Pacjenci wcześniej nieleczeni:
 - w skojarzeniu z PegIFN α 2b lub IFN α 2b, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, którzy nie byli wcześniej leczeni, bez cech dekompensacji czynności wątroby, ze zwiększoną aktywnością AIAT i obecnością HCV RNA.
 - w leczeniu przewlekłego WZW C, w skojarzeniu z PegIFN α 2b u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym zakażeniem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby.
- Pacjenci wcześniej leczeni:
 - w skojarzeniu z PegIFN α 2b w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym) stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV.
 - w skojarzeniu z IFN α -2b u pacjentów z przewlekłym, WZW C, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie IFN α stosowanym w monoterapii (pod koniec leczenia stwierdzono normalizację aktywności AIAT), i u których następnie doszło do nawrotu choroby. [59]

RBV jest wskazana, w schemacie leczenia skojarzonego z PegIFN α -2b lub IFN α -2b, w leczeniu dzieci w wieku ≥ 3 lat oraz młodzieży, chorych na przewlekłe WZW C, wcześniej nieleczonych, bez cech dekompensacji czynności wątroby i ze stwierdzonym HCV RNA. [59]

Dawkowanie i sposób podawania

RBV zaleca się podawać doustnie w trakcie posiłku, w dwóch dawkach podzielonych (rano i wieczorem). [57, 59] Ze względu na teratogenne działanie RBV tabletek nie należy łamać ani kruszyć. [57, 58]

W skojarzeniu z PegIFN α 2a: zalecana dawka RBV zależy od genotypu wirusa oraz masy ciała pacjenta, natomiast czas leczenia – od genotypu wirusa (Tabela 33, Tabela 34).

Tabela 33.
Dawkowanie RBV i czas trwania terapii skojarzonej z PegIFN α 2a [57, 58]

Genotyp	Okres leczenia	Dobowa dawka RBV	Liczba tabletek po 200 mg lub 400 mg
GT1 z niską wiremią ^a i RVR ^b GT4 z RVR ^b	24 tyg. lub 48 tyg.	<75 kg m.c.= 1000 mg	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem)
GT1 z wysoką wiremią ^a i RVR ^b GT1 lub 4 bez RVR ^b	48 tyg.	≥ 75 kg m.c.= 1200 mg	6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)
Pacjenci wcześniej leczeni			
Niezależnie od genotypu	48 tyg. ^c	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥ 75 kg m.c.= 1200 mg	bd
Pacjenci z koinfekcją HIV			
GT1	48 tyg. ^d	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥ 75 kg m.c.= 1200 mg	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)

Genotyp	Okres leczenia	Dobowa dawka RBV	Liczba tabletek po 200 mg lub 400 mg
inny niż GT1		800 mg	bd

a) Niską wiremę definiowano jako $\leq 800\,000$ j.m./ml, wysoką jako $> 800\,000$ j.m./ml.

b) RVR definiowane jako RNA wirusa niewykrywalne w 4. i 24. tyg. leczenia.

c) Leczenie należy zakończyć u pacjentów, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu, u pacjentów zakażonych GT1 HCV, nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie PegIFN i RBV, zaleca się, aby ca kowity czas leczenia wynosił 72 tygodnie.

d) Brak dostatecznych danych dotyczących leczenia krótszego niż 48 tyg.

Tabela 34.

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Moderiba w leczeniu skojarzonym z PegIFN α 2a [58]

Genotyp	Dobowa dawka RBV	OI	Liczba tabletek po 200, 400 lub 600 mg
GT1 z niską wiremą ^a i RVR ^b	<75 kg = 1000 mg	24 lub 48 tyg.	2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem) + 1 x 200 mg (1 wieczorem)
	≥ 75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
GT1 z wysoką wiremą ^a i RVR ^b	<75 kg = 1000 mg	48 tyg.	2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem) + 1 x 200 mg (1 wieczorem)
	≥ 75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
GT4 z RVR ^b	<75 kg = 1000 mg	24 lub 48 tyg.	2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem) + 1 x 200 mg (1 wieczorem)
	≥ 75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
GT1 lub 4 bez RVR ^b	<75 kg = 1000 mg	48 tyg.	2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem) + 1 x 200 mg (1 wieczorem)
	≥ 75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
Pacjenci wcześniej leczeni			
GT1 lub 4	<75 kg = 1000 mg	48 ^c tyg.	2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem) + 1 x 200 mg (1 wieczorem)
	≥ 75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
GT1 (brak odpowiedzi na PegIFN α 2a + RBV)	<75 kg = 1000 mg	72 tyg.	2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem) + 1 x 200 mg (1 wieczorem)
	≥ 75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
Pacjenci z koinfekcją HIV			
GT1	<75 kg = 1000 mg	48 tyg.	2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem) + 1 x 200 mg (1 wieczorem)
	≥ 75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
inny niż GT1	800 mg	48 ^d tyg.	2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem) + 1 x 200 mg

a) Niską wiremę definiowano jako $\leq 800\,000$ j.m./ml, wysoką jako $> 800\,000$ j.m./ml.

b) RVR definiowane jako RNA wirusa niewykrywalne w 4. i 24. tyg. leczenia.

c) Leczenie należy zakończyć u pacjentów, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu.

d) Brak dostatecznych danych dotyczących leczenia krótszego niż 48 tyg.

W razie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych lub odchyień w wynikach badań laboratoryjnych w trakcie terapii skojarzonej RBV i PegIFN α 2a lub IFN α 2a należy stopniowo zmniejszać dawki leków, aż do momentu złagodzenia reakcji niepożądanych.

- w razie utrzymywania się objawów nietolerancji konieczne może okazać się odstawienie RBV lub całkowite przerwanie terapii skojarzonej. [57, 58]

U pacjentów z niewydolnością nerek stosowanie zalecanych dawek dobowych RBV prowadzi do znaczącego zwiększenia jej stężenia w osoczu. U pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy >2 mg/dl lub klirensiem kreatyniny <50 ml/min, hemodializowanych lub nie, leczenie można stosować jedynie, jeśli jest ono niezbędne, pod warunkiem zachowania szczególnej ostrożności. [57, 58]

Nie jest zalecane stosowanie RBV w leczeniu skojarzonym z PegIFN α 2a lub IFN α 2a u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Brak szczególnych zaleceń dotyczących stosowania RBV u pacjentów z niewydolnością wątroby (przeciwwskazane jest jednak stosowanie PegIFN α 2a lub IFN α 2a) oraz u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. [57, 58]

W skojarzeniu z PegIFN α 2b: zalecana dawka RBV ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta bez względu na genotyp i zakażenie HIV (Tabela 35). RBV podaje się codziennie, doustnie, w dwóch dawkach podzielonych, podawanych (rano i wieczorem) z posiłkiem. [59]

Tabela 35.
Dawkowanie RBV w terapii skojarzonej z PegIFN α -2b

Masa ciała pacjenta (kg)	Dobowa dawka RBV	Liczba tabletek 200 mg
<65	800 mg	4 (2 rano, 2 wieczorem)
65–80	1000 mg	5 (2 rano, 3 wieczorem)
81–105	1200 mg	6 (3 rano, 3 wieczorem)
>105	1400 mg	7 (3 rano, 4 wieczorem)

Schemat trójlekowy:

W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące czasu stosowania RBV w trójlekowym schemacie leczenia, w skojarzeniu z BOC i PegIFN α -2b (Tabela 36) [47, 59]

Tabela 36.
Zalecane schematy dawkowania RBV w skojarzeniu z BOC

Poziom RNA wirusa		OI	Schemat leczenia
W 8. tyg.	w 24.tyg.		
Pacjenci wcześniej nieleczeni			
niewykrywalny	niewykrywalny	28	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα2b+RBV przez 4 tyg., następnie • PegIFNα2b+RBV + BOC do 28 tyg.
wykrywalny	niewykrywalny	48 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα-2b + RBV przez 4 tyg., następnie • PegIFNα-2b + RBV + BOC do 36 tyg., następnie • PegIFNα-2b + RBV do 48 tyg.
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia			
niewykrywalny	niewykrywalny	48	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα2b+RBV przez 4 tyg., następnie • PegIFNα2b+RBV + BOC do 36 tyg., następnie • PegIFNα2b+RBV do 48 tyg.
wykrywalny	niewykrywalny		
Pacjenci z marskością wątroby nieleczeni i niereagujący na leczenie			

Poziom RNA wirusa		OI	Schemat leczenia
W 8. tyg.	w 24.tyg.		
–	–	48	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα2b + RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFNα2b + RBV+BOC przez 44 tygodnie (nie krócej niż 32 tygodnie) • lub w przypadku złej tolerancji leczenia: • PegIFNα2b + RBV+BOC przez 32 tygodnie a następnie PegIFNα2b+RBV przez ostatnie 12 tygodni

a) Schemat leczenia oceniano jedynie u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się i wykazujących późną odpowiedź na leczenie.

Schemat dwulekowy:

U pacjentów zakażonych GT1 HCV, u których po 12 tyg. brak oznaczalnego RNA wirusa, należy kontynuować leczenie przez dalsze dziewięć miesięcy (tj. łącznie 48 tygodni).

- pacjentów, z oznaczalnym RNA wirusa po 12 tyg. leczenia (ale ze zmniejszeniem poziomu RNA o ≥ 2 log w porównaniu z wartością początkową), należy poddać ponownej ocenie w 24. tyg. leczenia.
 - Jeżeli w tym punkcie czasowym RNA będzie nieoznaczalne, należy u takiego pacjenta zastosować pełen kurs leczenia (tj. w sumie 48 tyg.).
 - jeżeli w 24. tyg. leczenia RNA wirusa będzie w dalszym ciągu oznaczalne, należy rozważyć przerwanie leczenia.
- ograniczone dane, dotyczące leczenia pacjentów zakażonych GT4 HCV wskazują, że czas leczenia z zastosowaniem schematu dwulekowego jest porównywalny z czasem leczenia dla GT1. [59]

U pacjentów zakażonych GT1 HCV z niskim mianem wirusa (<600 000 j.m./ml), u których w 4. lub 24. tyg. leczenia wynik oznaczenia RNA wirusa jest ujemny, leczenie można przerwać po 24 tyg. terapii lub przedłużyć o kolejne 24 tyg. (całkowity czas terapii 48 tyg.).

- leczenie trwające 24 tyg. może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tyg. [59]

U pacjentów z koinfekcją HIV, wcześniej nieleczonych, zalecany czas leczenia wynosi 48 tyg., niezależnie od genotypu HCV. Nie ma konieczności modyfikowania dawki RBV. [59]

Pacjenci ponownie leczeni, bez względu na genotyp, z mianem RNA wirusa poniżej granicy oznaczalności w 12. tyg. leczenia, powinni być leczeni przez 48 tyg.

- u pacjentów z nawrotem choroby (np. RNA wirusa poniżej granicy oznaczalności) w 12. tyg. leczenia, uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 48 tyg. jest mało prawdopodobne.
- brak danych dotyczących terapii skojarzonej PegIFN α -2b i RBV, stosowanej powtórnie dłużej niż 48 tyg., u pacjentów z GT1, u których nie uzyskano odpowiedzi wirusologicznej. [59]

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych w czasie leczenia skojarzonego RBV w schemacie trój- lub dwulekowym, należy w razie potrzeby, zmodyfikować dawkowanie do czasu ustąpienia działań niepożądanych. Nie jest

zalecane zmniejszanie dawki BOC. Zmniejszenie dawki RBV może mieć jednak niekorzystny wpływ na skuteczność leczenia. [59]

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy zachować szczególną ostrożność, ze względu na możliwość wystąpienia niedokrwistości. Jeżeli stężenie kreatyniny w surowicy zwiększy się do poziomu $>2,0$ mg/dl, należy przerwać leczenie RBV w skojarzeniu z PegIFN α -2b lub IFN α -2b.

- czynność nerek należy ocenić przed rozpoczęciem podawania RBV u pacjentów w wieku ≥ 65 lat [59]

Brak szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania RBV u pacjentów z niewydolnością wątroby oraz w wieku poniżej 18 lat. [59]

Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań do stosowania RBV należą:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża – nie wolno rozpoczynać leczenia RBV do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia,
- laktacja,
- ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- pacjenci z ciężkimi, wyniszczającymi chorobami zasadniczymi,
- pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek, pacjenci z klirensiem kreatyniny <50 ml/minutę i/lub pacjenci poddawani hemodializie,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Child-Pugh B lub C) lub zdekompensowana marskość wątroby,
- hemoglobinopatie (np. talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa). [57–59]

Ponadto rozpoczęcie leczenia PegIFN α -2b jest przeciwwskazane u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali Child-Pugh. [57–59]

Działania niepożądane

W tabelach poniżej przedstawiono najczęstsze zdarzenia niepożądane obserwowane podczas stosowania RBV w skojarzeniu z IFN α 2a (Tabela 37) lub IFN α 2b (Tabela 38), prowadzonego u dorosłych pacjentów. [57–59]

Tabela 37.
Działania niepożądane obserwowane podczas podawania RBV w skojarzeniu z PegIFN α 2a lub IFN α 2a

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	niedokrwistość, neutropenia, anoreksja, depresja, bezsenność, ból głowy, zawroty, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, niepokój, agresja nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenia, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, zaburzenia ostrości wzroku, ból oczu, zapalenie oczu, zeszkornienie spojówek, zawroty głowy, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienia, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosa i gardła, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, ból gardła, wymioty, niestrawność, utrudnienie polykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśniowe, impotencja, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała

Tabela 38.
Działania niepożądane obserwowane podczas podawania RBV w skojarzeniu z PegIFN α 2b lub IFN α 2b

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	zakażenie wirusowe, zapalenie gardła, niedokrwistość, neutropenia, jądłowstręt, depresja, lęk, labilność emocjonalna, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość, zmniejszenie masy ciała
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenia dróg moczowych, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokalcemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, parestezje, dysfonia, utrata smaku, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenie uwagi, drżenia, zaburzenie smaku, zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, suche oko, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie lub utrata słuchu, szum w uszach, ból ucha, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, krwawienia z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtań, suchy kaszel, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie okrężnicy, ból w prawym górnym podżebrzu, dyspepsja, refluks żołądkowo-przelykowy ^a , zapalenie języka, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, krwawienia z dziąseł, zapalenie dziąseł, luźne stolce, zaburzenia dotyczące zębów, zaparcia, wzdęcia, powiększenie wątroby, żółtaczką, hiperbilirubinemia ^a , łuszczyca, zaostrenie łuszczycy, wyprysk, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka rumieniowata, poty nocne, nadmierne pocenie się, zapalenie skóry, trądzik, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia dotyczące skóry, wybroczyny, nadmierna potliwość, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci ^a , zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, bolesne miesiączki, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, impotencja, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, zaburzenie czynności seksualnych (nieokreślone) ^a , ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, ból w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie, szmer sercowy

a) częstość AE pochodzi z badań klinicznych, w których stosowano RBV w skojarzeniu z IFN α -2b (pegylowanym lub niepegylowanym).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

U niektórych pacjentów w czasie leczenia RBV i PegIFN α 2a lub 2b, jak również po jego zakończeniu, obserwowano zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak:

- depresja,

- myśli i próby samobójcze,
- zachowania agresywne,
- zaburzenia dwubiegunowe,
- stan maniakalny,
- splątanie,
- zmiany stanu psychicznego. [57–59]

Zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności w razie konieczności wdrożenia leczenia PegIFN α u pacjentów obecnie lub w przeszłości chorujących na poważną chorobę psychiczną (zalecane jest przerwanie leczenia PegIFN α , jeśli objawy ulegają pogorszeniu). W razie utrzymywania się lub nasilenia objawów psychicznych (lub wystąpienia myśli samobójczych), zalecane jest przerwanie leczenia oraz obserwacja pacjenta i zapewnienie pomocy psychiatrycznej. [57–59]

U pacjentów nadużywających substancji takich jak alkohol czy marihuana, również zalecana jest szczególna ostrożność podczas stosowania PegIFN α , w związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych lub zaostrzenia już istniejących zaburzeń psychicznych. [59]

Ze względu na silne działanie teratogenne RBV należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia ciąży u pacjentek stosujących leczenie. Zalecane jest, aby pacjentki w wieku rozrodczym i partnerki leczonych pacjentów przez cały okres leczenia i 4 (pacjentki) lub 7 miesięcy (partnerki pacjentów) po jego zakończeniu, raz w miesiącu, wykonywały standardową próbę ciążową. [57–59]

Istnieje ryzyko wystąpienia niedokrwistości, jak również pogorszenia czynności serca i/lub nasilenie objawów choroby wieńcowej. Zaleca się ocenę czynności serca przed rozpoczęciem terapii i monitorowanie stanu klinicznego w jej trakcie, a w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów zalecane jest przerwanie leczenia. [57–59] Możliwe jest również wystąpienie ostrych reakcji nadwrażliwości na leczenie (jak np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, reakcja anafilaktyczna), objawów niewyrównanej niewydolności wątroby, niewydolności nerek oraz wystąpienie zmian w narządzie wzroku i zaburzeń zębów i okołozębowych. W razie wystąpienia zaburzeń zalecane jest przerwanie terapii i wdrożenie odpowiedniego leczenia. [57–59]

Możliwe jest rozwinięcie odwracalnej pancytopenii i hamowania czynności szpiku kostnego przy jednoczesnym leczeniu PegIFN α +RBV i azatiopryną. [59]

U pacjentów z koinfekcją HIV należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu leków przeciwretrowirusowych (w tym HAART), ze względu na możliwość wystąpienia zapalenia trzustki i/lub kwasicy mleczanowej, jak również na zwiększone ryzyko rozwoju niewyrównanej niewydolności wątroby i zgonu i pacjentów z HIV i zaawansowaną marskością wątroby. [57–59]

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Copegus został dopuszczony do obrotu na terenie Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Roche Polska Sp. z o.o. 13 grudnia 2005 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 24 października 2007 r. [57]

Produkt leczniczy Rebetol został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited 7 maja 1999 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 7 maja 2009 r. [59]

Produkt leczniczy Vilarib pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uzyskał 19 stycznia 2011 r. Na podstawie decyzji z dnia 10 kwietnia 2014 r. dokonano zmiany podmiotu odpowiedzialnego na AbbVie Polska Sp. z o.o., natomiast 7 maja 2014 r. dokonano zmiany nazwy produktu leczniczego na Moderiba. [58, 106]

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkty lecznicze Copegus i Rebetol są dostępne w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”. [67]

Produkt leczniczy Moderiba nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. [67]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce

Preparaty RBV wskazane do stosowania w terapii skojarzonej z PegIFN α :

- Copegus (Roche Polska Sp. z o.o.) [105],
- Rebetol (Merck Sharp & Dohme Ltd.) [105],
- Moderiba (AbbVie Polska Sp. z o.o.). [58]

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

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

5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

5.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C

- uprzednio nieleczeni zakażeni genotypem 1 lub 4,
- po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zakażonych genotypem 1 lub 4,
- ze współistniejącym zakażeniem HCV o genotypie 1 i HIV-1,
- po przeszczepie wątroby zakażonych genotypem 1.

Interwencja

Ocenianą interwencję stanowią schematy:

- **3D±RBV** – ombitaswir + parytaprewir /rytonawir + dazabuwir ± RBV (25 mg + 150 mg/100 mg + 500 mg) stosowany przez 12 lub 24 tyg. u osób zakażonych genotypem 1 wirusa,
- **2D±RBV** – ombitaswir + parytaprewir /rytonawir + RBV (25 mg + 150 mg/100 mg) stosowany przez 12 lub 24 tyg. u osób zakażonych genotypem 4 wirusa (Tabela 21).

Komparatory

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznej dla schematów zawierających ombitaswir, parytaprewir/rytonawir oraz dazabuwir będą terapie stosowane aktualnie w ramach praktyki klinicznej. W zależności od genotypu wirusa oraz wcześniejszego leczenia schematy 3D±RBV i 2D±RBV zostaną porównane z:

- terapią dwulekową PegIFNα+RBV,
- terapiami trójlekowymi
 - BOC+PegIFNα+RBV,
 - TVR+PegIFNα+RBV.

Do niniejszej analizy włączano schematy o okresie leczenia oraz dawkach zgodnych z ChPL oraz ujętych w obowiązującym programie lekowym terapii WZW C (Tabela 21).

Tabela 39.
Podsumowanie wyboru komparatorów

Populacja	Genotyp	Interwencja	Komparator
Genotyp 1			
Pacjenci nieleczeni	1a	bez marskości	3D+RBV
		z marskością	3D+RBV(24)
	1b	bez marskości	3D
		z marskością	3D+RBV
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	1a	bez marskości	3D+RBV
		z marskością	3D+RBV(24)
	1b	bez marskości	3D
		z marskością	3D+RBV
Po transplantacji wątroby	1	3D+RBV(24)	PegIFNα+RBV
Koinfekcja HCV/HIV	1a	bez marskości	3D+RBV
		z marskością	3D+RBV(24)
	1b	bez marskości	3D
		z marskością	3D+RBV
Genotyp 4			
Pacjenci nieleczeni	4	bez marskości	3D+RBV
		z marskością	3D+RBV(24)

Populacja	Genotyp	Interwencja	Komparator
Genotyp 1			
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	4	bez marskości	3D+RBV
		z marskością	3D+RBV(24)
			PegIFNα+RBV ^b

a) Pacjenci z genotypem TT IL28B oraz ze stopniem zwłóknienia co najmniej 2 w skali Scheuera.

b) Inny typ PegIFNα.

Punkty końcowe

Skuteczność kliniczna:

- odpowiedź wirusologiczna:
 - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) w 12 lub 24 tyg. po zakończeniu leczenia,
 - przełom wirusologiczny,
 - nawrót choroby.

Bezpieczeństwo:

- zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, szczegółowe),
- utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zgony.

W większości prac oceniających skuteczność leczenia przeciwwirusowego u pacjentów z przewlekłym WZW C pierwszym punktem końcowym jest trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), zdefiniowana jako odsetek osób z niewykrywalnym HCV RNA po 12/24 tygodniach od zakończenia terapii. SVR należy do tzw. zastępczych punktów końcowych (surogatów), gdyż opiera się wyłącznie na pomiarach laboratoryjnych. SVR jest miarą skuteczności terapii a jego uzyskanie świadczy o eliminacji wirusa z organizmu chorego, z czym wiążą się bezpośrednie konsekwencje dla chorego, co pozwala uznać SVR za klinicznie istotny punkt końcowy. SVR jest stanem stałym, a prawdopodobieństwo późnego nawrotu choroby jest niskie (<1%). [107] Wykazano również związek pomiędzy uzyskaniem SVR a redukcją powikłań odległych, takich jak wystąpienie raka wątrobowokomórkowego czy zgonu. EMA oraz FDA rekomendują SVR jako pierwszy punkt końcowy dotyczący skuteczności terapii w badaniach rejestracyjnych. Ponadto SVR stosowany jest w praktyce klinicznej do oceny efektów leczenia przewlekłego WZW C. [108, 109] Analiza korelacji pomiędzy SVR12 a SVR24 przeprowadzona przez FDA wykazała, iż wyniki dla obu punktów końcowych są zbieżne, w związku z tym, obecnie rekomendowanym pierwszym punktem końcowym jest SVR12. [108]

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- prospektywne badania nierandomizowane, w tym również prace bez grup kontrolnych oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo schematów 3D/2D±RBV,

- w przypadku PegIFN α +RBV badania porównujące: PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b lub PegIFN α 2a/2b vs inna interwencja (IFN, inhibitor proteazy, itp.).

Zgodnie z wytycznymi FDA w przypadku badań oceniających skuteczność leków z grupy DAA, stosowanych w schematach bez IFN, nie jest konieczne przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo. W przypadku badań, w których pacjenci otrzymują DAA lub placebo a następnie DAA, celem jest porównanie bezpieczeństwa, a nie odpowiedzi wirusologicznej. Wynika to z faktu, iż w przedmiotowym problemie zdrowotnym prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wirusologicznej podczas stosowania placebo jest bliskie zeru. Zgodnie z wytycznymi FDA i EMA oraz podstawowymi zasadami EBM możliwe jest oczywiście przeprowadzenie badań RCT porównujących różne schematy (różne dawki lub czas trwania terapii), jednak nie jest to konieczne do oceny skuteczności terapii. Równie dobre są badania jednoramienne typu „przed-po” (BAS) oraz porównanie ich wyników do wyników uzyskanych w historycznej grupie kontrolnej. [108, 109]

SVR jest parametrem obiektywnym i niezależnym od pacjenta, a więc wydaje się, iż zastosowanie w badaniach metody podwójnego zaślepienia nie ma większego wpływu na uzyskane wyniki. Z drugiej strony, FDA oraz EMA podkreślają, że o ile to możliwe, powinno się dążyć do prowadzenia badań podwójnie zaślepionych, gdyż brak zaślepienia może wpływać na utratę pacjentów z badania. [108, 109]

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w formie pełnych tekstów, a w przypadku badań dla schematów 3D i 2D także w postaci doniesień konferencyjnych, oraz wiarygodne raporty z badań,
- badania przeprowadzone u ludzi,
- badania, w których wyniki dotyczące skuteczności raportowano osobno dla chorych zakażonych genotypem 1 oraz 4 HCV (ze względu na możliwe różnice w skuteczności w zależności od genotypu wirusa).

5.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania, w których:

- populację badaną stanowili:
 - pacjenci z niewydolnością nerek, w tym dializowani,
 - pacjenci z chorobami współistniejącymi (depresja, anemia, trombocytopenia, itp.)
 - pacjenci z koinfekcją HBV,
 - Azjaci,
 - pacjenci z ostrym HCV,
 - wyłącznie pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub HCC,
 - *slow-responders* (pacjenci leczeni PegIFN α + RBV przez 72 tyg.),

- okres leczenia był krótszy niż 12 tygodni,
- wyniki dotyczące skuteczności raportowano łącznie dla różnych genotypów HCV,
- randomizacje przeprowadzono wśród pacjentów, u których uzyskano RVR w ramach leczenia wstępnego,
- porównywano różne czasy trwania terapii PegIFN α +RBV.

Ze względu na odmienności epidemiologiczne pomiędzy populacją azjatycką a europejską oraz różnice w prawdopodobieństwie uzyskania SVR, do niniejszej analizy nie włączano badań, w których uwzględniono wyłącznie pacjentów pochodzenia azjatyckiego.

Do niniejszej analizy nie włączano również badań dla komparatorów, które nie umożliwiały stworzenia przejść na potrzeby MTC (np. w populacji z genotypem 1 do analizy nie włączano badań porównujących terapię PegIFN α 2a+RBV vs PegIFN α 2b+RBV).

Podsumowanie kryteriów włączenia i wykluczenia dla poszczególnych pytań klinicznych przedstawiono poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Obszar	Zapytanie				
	Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Viekirax	Skuteczność i bezpieczeństwo BOC i TVR	Skuteczność i bezpieczeństwo PegIFN α +RBV	Skuteczność i bezpieczeństwo BOC, TVR oraz PegIFN α +RBV w populacji pacjentów z koinfekcją HIV	Skuteczność i bezpieczeństwo PegIFN α +RBV w populacji pacjentów po transplantacji wątroby
Kryteria włączenia					
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieleczeni zakażeni genotypem 1 lub 4, leczeni zakażeni genotypem 1 lub 4, z koinfekcją HIV zakażeni genotypem 1, po transplantacji wątroby zakażeni genotypem 1 	<p>Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieleczeni zakażeni genotypem 1, leczeni zakażeni genotypem 1 	<p>Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieleczeni zakażeni genotypem 1^b lub 4, leczeni zakażeni genotypem 1^b lub 4 	<p>Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C o genotypie 1 i koinfekcją HIV</p>	<p>Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C o genotypie 1 po transplantacji wątroby</p>
Interwencja	<p>Schemat:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3D\pmRBV (12/24 tyg.), 2D\pmRBV (12/24 tyg.) 	<p>Schemat:</p> <ul style="list-style-type: none"> BOC+PegIFNα+RBV^a TV +PegIFNα+RBV^a 	<p>Standardowa terapia dwulekowa PegIFNα+RBV (48 tyg.)</p>	<p>Schemat:</p> <ul style="list-style-type: none"> BOC+PegIFNα+RBV^a TVR + PegIFNα+RBV^a PegIFNα+RBV (48 tyg.)^a <p>Pacjenci mogli stosować terapię antyretrowirusową</p>	<p>Standardowa terapia dwulekowa PegIFNα+RBV (48 tyg.). Pacjenci mogli stosować terapię immunosupresyjną</p>
Punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź wirusologiczna: <ul style="list-style-type: none"> trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) w 12 lub 24 tyg. po zakończeniu leczenia, przełom wirusologiczny, nawrót choroby. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, szczególne), utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zgony. 				

Obszar	Zapytanie				
	Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Viekirax	Skuteczność i bezpieczeństwo BOC i TVR	Skuteczność i bezpieczeństwo PegIFN α +RBV	Skuteczność i bezpieczeństwo BOC, TVR oraz PegIFN α +RBV w populacji pacjentów z koinfekcją HIV	Skuteczność i bezpieczeństwo PegIFN α +RBV w populacji pacjentów po transplantacji wątroby
Metodyka	Badania RCT, prospektywne badania nRCT (również bez grupy kontrolnej)	Badania RCT ^b	Badania RCT (porównujące PegIFN α 2a vs PegIFN α 2b lub PegIFN α 2a/2b vs inna interwencja)	Badania RCT	Badania RCT
Kryteria wykluczenia					
Populacja	Pacjenci z niewydolnością nerek (w tym dializowani), pacjenci z chorobami współistniejącymi (depresja, anemia, trombocytopenia, itp.), pacjenci z koinfekcją HBV, populacja azjatycka, pacjenci z ostrym HCV, wyłącznie pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub HCC				
	–	Koinfekcja HIV, pacjenci przed/po transplantacji		Pacjenci przed/po transplantacji	Pacjenci z koinfekcją HIV
Metodyka	Badania, w których wyniki dotyczące skuteczności (SVR) raportowano łącznie dla różnych genotypów; badania, w których randomizację przeprowadzano wśród pacjentów, u których uzyskano RVR w ramach leczenia wstępnego.				
Pozostałe	Badania opublikowane w języku innym niż angielski, francuski, niemiecki, polski; publikacje zawierające łączną analizę kilku badań (<i>pooled analysis</i>).				

a) Schematy zgodne z ChPL i wymienione w programie lekowym.

b) Uwzględniano wyłącznie badania umożliwiające stworzenie przejść w MTC.

5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

5.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji.

W tym celu sformułowano pięć zapytań:

1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatów Viekirax i Exviera w populacji dorosłych pacjentów z WZW C zakażonych genotypem 1 lub 4;
2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej z BOC oraz TVR w populacji dorosłych pacjentów z WZW C zakażonych genotypem 1;
3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dwulekowej PegIFN α +RBV w populacji dorosłych pacjentów z WZW C zakażonych genotypem 1 lub 4;
4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej z BOC, TVR oraz terapii dwulekowej PegIFN α +RBV w populacji dorosłych pacjentów z WZW C zakażonych genotypem 1 z koinfekcją HIV;
5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dwulekowej PegIFN α +RBV w populacji dorosłych pacjentów z WZW C zakażonych genotypem 1 w populacji pacjentów po transplantacji.

Identyfikacji doniesień naukowych dla PegIFN α + RBV (zapytanie 3) oraz w populacji pacjentów z koinfekcją HIV (zapytanie 4) dokonano dwuetapowo. W pierwszym etapie korzystano z dostępnych wiarygodnych przeglądów systematycznych:

- oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii PegIFN α + RBV \pm inhibitor proteazy: Hauser 2014a, Hauser 2014b, Cooper 2013, Coppola 2012, Góralczyk 2013, Coppola 2014, Chou 2013, Park 2014 [113–120],
- oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii antywirusowej u pacjentów zakażonych HCV i HIV – Iorio 2010. [121]

Metodykę uwzględnionych przeglądów systematycznych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.5). Korzystając z referencji, zidentyfikowano badania pierwotne, które następnie kwalifikowano do niniejszej analizy zgodnie z kryteriami włączenia opisanymi w Rozdz. 5.2. W ramach wspomnianych przeglądów systematycznych przeszukaniem baz informacji medycznej objęto okres do 2011 roku (dla PegIFN α + RBV) lub do maja 2009 roku (populacja pacjentów z koinfekcją HIV). W związku z tym, w etapie drugim przeprowadzono dodatkowy, uzupełniający przegląd elektronicznych źródeł informacji medycznej z zawężeniem wyszukiwania do pozycji opublikowanych i/lub dodanych do odpowiednich baz od stycznia 2011 r. (zapytanie dla PegIFN α + RBV) lub 2009 r. (zapytanie dla populacji

z koinfekcją HIV). Dla pozostałych zapytań nie stosowano ograniczeń czasowych. Przeszukanie baz informacji medycznej przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej populacji, interwencji lub komparatorowi, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując kompletną strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa. W przypadku badań dotyczących schematów 3D±RBV i 2D±RBV do analizy kwalifikowano zarówno badania randomizowane, jak również nierandomizowane (w tym bez grupy kontrolnej), w związku z czym strategia nie zawierała słów kluczowych zawężających obszar wyszukiwania w zakresie metodyki badań. Dla komparatorów, tj. terapii dwulekowej (PegIFNα+RBV) oraz terapii trójlekowej z BOC i TVR, ze względu na fakt, iż są to opcje terapeutyczne o udowodnionej skuteczności w przedmiotowym problemie zdrowotnym oraz stosunkowo dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa, do analizy kwalifikowano wyłącznie badania randomizowane, w związku z czym zastosowano strategię zawężoną do badań RCT.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden z trzech analityków (MMi, EM, AG). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (EO). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie.

5.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [102]

W celu identyfikacji doniesień naukowych przeprowadzono przegląd następujących źródeł informacji medycznej celem odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
 - DARE (Database of Abstract of Review of Effects),
- Biomed Central (przez PubMed),
- strony internetowe towarzystw naukowych:
 - *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*,
 - *American Gastroenterological Association (AGA)*,
 - *European Association for the Study of the Liver (EASL)*,

- The International Association for the Study of the Liver (IASL),
- *The British Society of Gastroenterology* (BGS),
- *National AIDS Treatment Advocacy Project* (NATAP),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w listopadzie 2014 r. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie. W dniu 5 stycznia 2015 r. dokonano aktualizacyjnego przeszukania baz informacji medycznej.

5.3.3. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (MMi, MWa, EM, AG lub EO). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu, lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PR).

5.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad [122], według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Wiarygodność badań nierandomizowanych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). [123] Na podstawie

domen ocenianych w formularzu, współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel, kryteria włączenia i wyłączenia, definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktacje w tej kategorii przyznaje się, za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie na jej podstawie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych przedstawiono w Aneksie (Rozdz.18.3.2)

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wyłączenia z badania,
- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, BMI, poziom HCV RNA, wcześniejsze leczenie antywirusowe, genotyp wirusa, stopień zwłóknienia wątroby),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat, rodzaj produktu leczniczego, dawka, częstość dawkowania),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki badania (schemat badania, rodzaj testowanej hipotezy badawczej, obecność grupy kontrolnej, przeprowadzenie randomizacji i ukrycie kodu alokacji, zastosowanie zaślepienia i opis utraty z badania),
- analizy wyników (ITT, PP),
- typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTMiT).

5.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało czterech analityków (MMi, EO, EM, AG) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (18.4). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (MM, SS lub MK).

5.5. Analiza statystyczna wyników

5.5.1. Porównanie bezpośrednie

W pierwszej kolejności uwzględniano wyniki porównania przedstawione przez autorów badania. W przypadku ich braku wyniki obliczeń własnych dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p.

W analizie skuteczności wyniki przedstawiono osobno dla poszczególnych genotypów wirusa, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono niezależnie od genotypu wirusa, z podziałem na

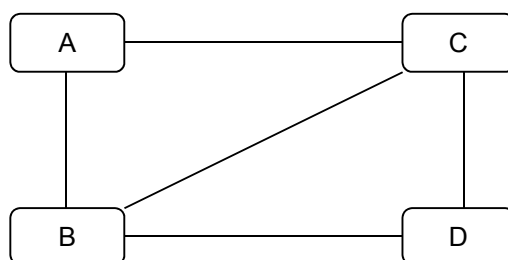
populację pacjentów nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej PegIFN α +RBV.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

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

5.5.2. Porównanie pośrednie

MTC (ang. *Mixed Treatment Comparison*) jest zaawansowaną metodą porównania pośredniego, w której porównuje się interwencje (np. A i C) poprzez wspólny komparator (B). Metoda ta pozwala uwzględnić nie tylko wyniki badań A vs B oraz C vs B, ale także badania *head-to-head* A vs C. Ponadto możliwe jest uwzględnienie więcej niż jednego wspólnego komparatora (B, D). Schemat porównań interwencji z badań uwzględnionych w MTC przedstawia się często w postaci grafu, w którym litery oznaczają interwencje / komparatory, a łączące je linie – badania.



Powyższy schemat obrazuje przykład porównania pośredniego MTC, w którym uwzględniono badania *head-to-head* dla następujących porównań: A vs C, A vs B, B vs D, B vs C oraz C vs D. Prostsza metoda porównania pośredniego, metoda Buchera, pozwoliłaby jedynie na uwzględnienie badań A vs B oraz B vs C z pominięciem dowodów na inne relacje między interwencjami.

Podstawą MTC jest model statystyczny określający zależności między zmiennymi losowymi, obejmujący: parametr oceny ryzyka w grupie referencyjnej (względnie inny parametr statystyczny, np. średnią zmianę), efekt leczenia względem grupy referencyjnej dla poszczególnych interwencji oraz czynniki losowe. Ze względu na złożoność modelu MTC obliczenia wykorzystuje się za pomocą tzw. statystyki bayesowskiej. Dla zmiennych losowych przyjmuje się rozkłady *a priori*, odpowiadające aktualnej wiedzy na temat zdarzeń uwzględnionych w analizie. Jeśli brak odpowiednich danych lub ich jakość jest niska, przyjmuje się zazwyczaj równomierny rozkład zmiennych losowych lub rozkład o wysokiej wariancji (tzw. rozkład nieinformacyjny), tzn. zakładający znaczną niepewność oszacowań dokonanych *a priori*. W trakcie symulacji dane z badań włączonych do MTC wpływają na rozkład zmiennych, kształtując rozkład *a posteriori*, który stanowi wynik analizy. Rozkład *a posteriori* określa prawdopodobieństwo wartości ocenianych parametrów (np. OR), na jego podstawie wyznacza się 95-

procentowe przedziały wiarygodności, które określają w jakim zakresie z 95-procentowym prawdopodobieństwem mieści się estymowana wartość parametru.

Podobnie jak w klasycznej metaanalizie, w MTC rozważa się modele efektów stałych (*fixed*) oraz losowych (*random*). Wyboru modelu dokonuje się w zależności od heterogeniczności badań oraz wartości parametru DIC (ang. *Deviance Information Criterion*) uwzględniającego złożoność modelu i adekwatność dopasowania. Parametr ten opisuje kompromis pomiędzy tymi dwoma aspektami. Zaleca się wybieranie modelu o niższej wartości DIC, przy czym dla małych różnic (<5) takie kryterium decyzyjne może prowadzić do błędnych wniosków. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy wartością DIC dla modelu stałego i losowego >10 zdecydowanie wyklucza model o wyższej wartości DIC, także w przypadku różnic na poziomie 5–10 przyjmuje się, że przewaga jednego modelu nad drugim jest znacząca. Jeżeli różnica między DIC jest nie większa niż 5, przy wyborze modelu należy poszukiwać się dodatkowymi informacjami, np. zgodnością wyników modeli z wynikami badań bezpośrednich. [124]

W analizie MTC zastosowano narzędzie NetMetaXL: Dichotomous Data An Excel Tool for WinBUGS v. 1.6.1. [125]

Poza porównaniem pośrednim metodą MTC przeprowadzono również porównanie pośrednie metodą jakościową (bez dostosowania), w ramach którego wyznaczono odsetek osób, u których wystąpił dany punkt końcowy. W tym celu sumowano wyniki dla poszczególnych ramion ze wszystkich badań włączonych do analiz klinicznej, a uzyskany wynik przedstawiono w postaci średniego odsetka osób uzyskujących dany punkt końcowy oraz zakresu (najniższa i najwyższa wartość z uwzględnionych badań).

W przypadku braku badań ze wspólną grupą referencyjną (np. w populacji pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV) ograniczono się do tabelarycznego zestawienia wyników dla poszczególnych interwencji oraz przeprowadzono porównanie pośrednie metodą jakościową (bez dostosowania), w ramach którego wyznaczono odsetek osób, u których wystąpił dany punkt końcowy.

5.6. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

5.7. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE, korzystając z programu GradePro. [126] Według GRADE siła dowodów naukowych może być oceniona na:

- wysoką (W),
- średnią (Ś),
- niską (N),
- bardzo niską (bN).

6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

6.1. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 3614 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych, w wyniku której do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 362 publikacje. Kryteria włączenia do analizy spełniło 39 badań opisanych w 77 publikacjach.

W toku przeszukania zidentyfikowano 2 badania (w toku) pozwalające na bezpośrednie porównanie schematu 3D±RBV z trójlekową terapią z TVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 1 HCV. Wyniki z tych badań uzyskano od Zamawiającego (dane niepublikowane). Nie zidentyfikowano prac pozwalających na przeprowadzenie porównania bezpośredniego z trójlekową terapią z BOC oraz terapią dwulekową (PegIFNα+RBV), w związku z czym przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki badań oceniających skuteczność (Rozdz. 7) i bezpieczeństwo (Rozdz. 8) schematów zawierających paratyprewir, ombitaswir i dazabuwir w poszczególnych populacjach chorych. W dalszej kolejności przedstawiono wyniki porównania pośredniego z komparatorami (Rozdz. 9).

Zestawienie odnalezionych badań przedstawiono poniżej (Tabela 41, Tabela 42). Wszystkie badania zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności, a ich szczegółowa charakterystyka znajduje się w Aneksie (Rozdz. 18.2). Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 1, Rysunek 2, Rysunek 3, Rysunek 4, Rysunek 5).

W wyniku wykonanego kontrolnie aktualizacyjnego przeszukania baz (5 stycznia 2015 r.) nie zidentyfikowano żadnych nowych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy. Zestawienie badań zweryfikowanych w toku doszukania w oparciu o pełne teksty przedstawiono w Aneksie.

Tabela 41.
Skrócona charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Grupa kontrolna	GT	Historia leczenia	Marskość [%]	N	Metodyka	OI [tyg.]	Uwagi
Viekirax, Exviera								
Lalezari 2014	Brak	1	TN: 95%	0	38	nRCT / OL		Pacjenci stosujący opioidową terapię

Badanie	Grupa kontrolna	GT	Historia leczenia	Marskość [%]	N	Metodyka	OI [tyg.]	Uwagi
								zastępczą
PEARL II	3D	1b	TE	0	186	RCT / OL	12	Tylko GT1b
PEARL III	3D+PLC	1b	TN	0	419	RCT / DB	12	Tylko GT1b
PEARL IV	3D+PLC	1a	TN	0	305	RCT / DB	12	Tylko GT1a
SAPPHIRE I	PLC	1a/1b	TN	0	631	RCT / DB	12	Brak wyn ków dotyczących skuteczności w grupie PLC
SAPPHIRE II	PLC	1a/1b	TE	0	394	RCT / DB	12	Brak wyn ków dotyczących skuteczności w grupie PLC
TURQUOISE II	3D+RBV (24)	1a/1b	TN: 41,3%	100	380	RCT / OL	12–24	–
TURQUOISE I	3D+RBV (24)	1	TN: 65%	19	63	RCT / OL	12–24	Pacjenci z koinfekcją HIV
CORAL I	Brak	1	TN: 29%	0	34	nRCT	24	Pacjenci po transplantacji wątroby
PEARL I	2D	4	TN/TE	0	135	RCT / OL	12	–
TVR								
ADVANCE	PR48	1	TN	6	730	RCT / DB	24–48	–
PROVE-1	PR48	1	TN	0	233	RCT / DB	24–48	–
PROVE-2	PR48	1	TN	0	168	RCT / DB	24–48	–
PROVE-3	PR48	1	TE	17	233	RCT / DB	24–48	–
REALIZE	PR48	1	TE	27	399	RCT / DB	48	–
Sułkowski 2013b	PR48	1	TN	5	60	RCT, DB	48	Pacjenci z koinfekcją HIV
BOC								
SPRINT-1	PR48	1	TN	7	207	RCT / OL	28–48	–
Flamm 2013	PR48	1	TE	18	201	RCT / DB	48	–
RESPOND-2	PR48	1	TE	12	202	RCT / DB	48	–
Sułkowski 2013a	PR48	1	TN	3	98	RCT, DB	48	Pacjenci z koinfekcją HIV
PR48								
Ascione 2010	PR48	4	TN	19	320	RCT / OL	48	PegIFNα2a vs PegIFNα2b
Benhamou 2013	brak	4	TN	0	8	RCT / OL	48	–
Bronowicki 2014	brak	4	TN	15	61	RCT / OL	48	–

Badanie	Grupa kontrolna	GT	Historia leczenia	Marskość [%]	N	Metodyka	OI [tyg.]	Uwagi
Fried 2002	brak	4	TN	12	453	RCT / OL	48	–
Gad 2008	brak	4	TN	17	79	RCT / OL	48	–
Hezode 2014	brak	4	TN	10	78	RCT / OL	48	–
Kamal 2011	PR48	4	TN	BD	217	RCT / OL	48	PegIFNα2a vs PegIFNα2b
Muir 2014	PR48	4	TN	0	133	RCT / OL	48	PegIFNα2a vs PegIFNα2b
PROPEL	PR48	4	TN	23	85	RCT / OL	48	PegIFNα2a vs PegIFNα2b
Rumi 2010	PR48	4	TN	28	44	RCT / OL	48	PegIFNα2a vs PegIFNα2b
Scotto 2008	PR48	4	TE	18	143	RCT / OL	48	PegIFNα2a vs PegIFNα2b
ACTG	brak	1	TN	11	66	RCT, DB	48	Pacjenci z koinfekcją HIV
APRICOT	brak	1	TN	15	289	RCT, DB	48	Pacjenci z koinfekcją HIV
Murphy 2011	brak	1	TN	BD	10	RCT, DB	48	Pacjenci z koinfekcją HIV
PARADIGM	PR48	1	TN	12	410	RCT, DB	48	Pacjenci z koinfekcją HIV; porównanie 2 dawek RBV
Carrion 2007	brak	1	BD	0	27	RCT / OL	48	Pacjenci po transplantacji wątroby
Firpi 2010	TAC+PR48	1	BD	BD	38	RCT / OL	48	Pacjenci po transplantacji wątroby; porównanie

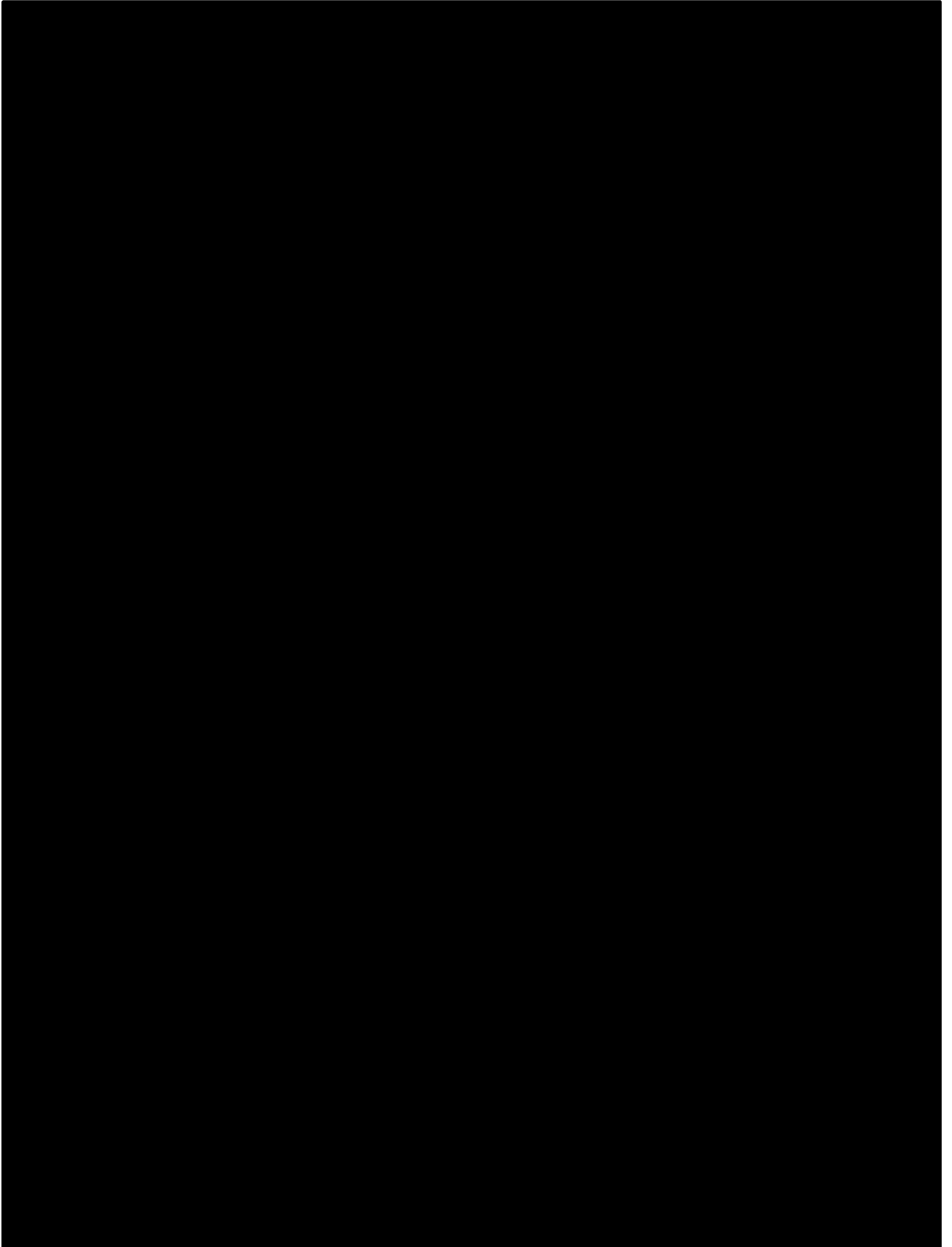
Tabela 42.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Interwencja	Badanie	Publikacje	Ref.
GT1			
Viekirax, Exviera	SAPPHIRE I	Feld 2014, Raport z badania SAPPHIRE I ^a	[127, 128]
	PEARL III	Ferenci 2014, Raport z badania PEARL III ^a	[129, 130]
	PEARL IV	Ferenci 2014, Raport z badania PEARL IV ^a	[129, 131]
	SAPPHIRE II	Zeuzem 2014, Raport z badania SAPPHIRE II ^a	[132, 133]
	PEARL II	Andreone 2014, Raport z badania PEARL II ^a	[134, 135]
	TURQUOISE II	Poordad 2014, Raport z badania TURQUOISE II ^a	[136, 137]
	MALACHITE I	Luo 2014 ^a , Raport z badania MALACHITE I ^a , Raport z CT	[138–140]
	MALACHITE II	Luo 2014 ^a , Raport z badania MALACHITE II ^a , Raport z CT	[138, 141, 142]

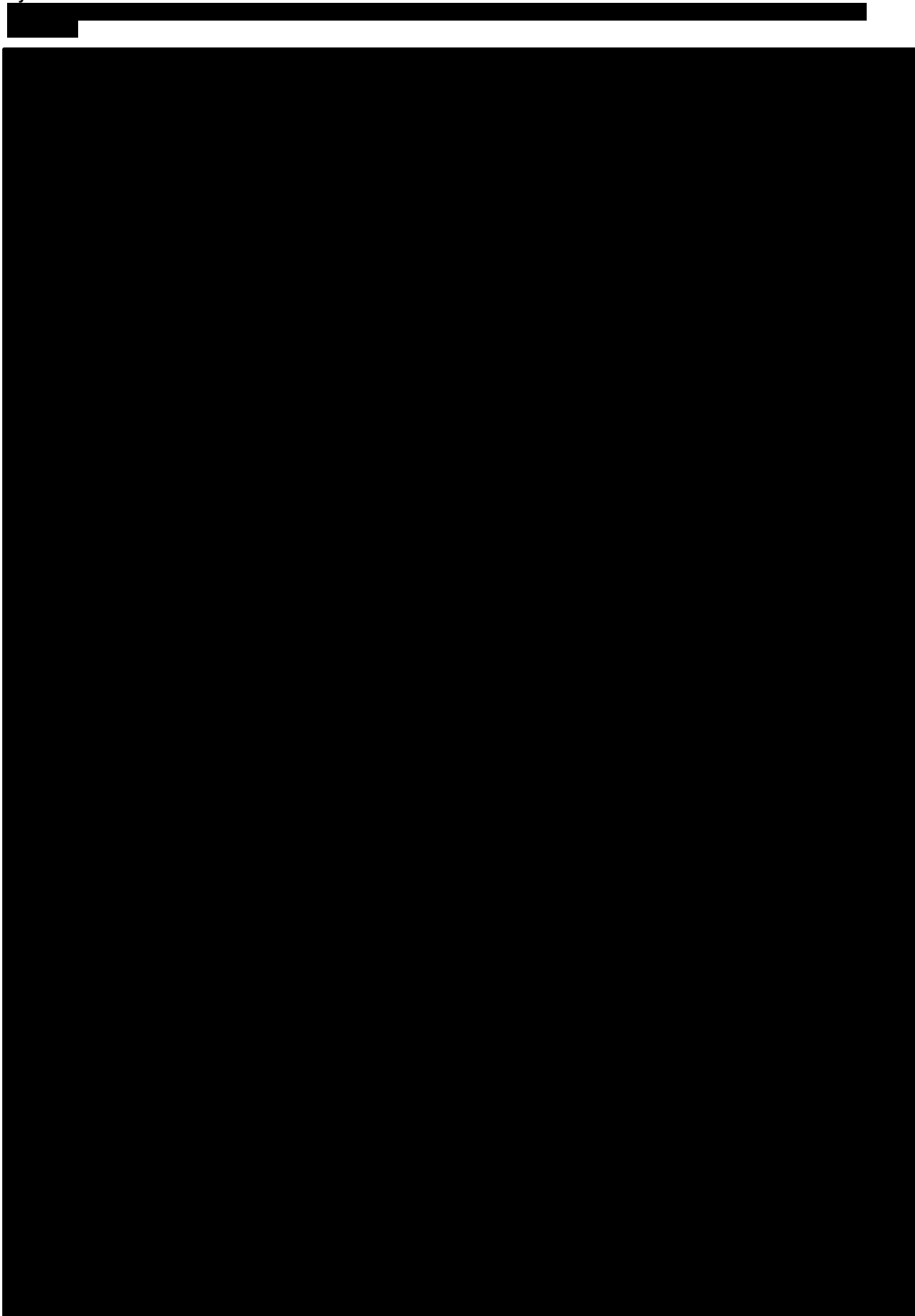
Interwencja	Badanie	Publikacje	Ref.
	Lalezari 2014	Lalezari 2014, Lalezari 2014b, Raport z badania M14-103 ^a , Raport z CT	[143–146]
BOC+PR	SPRINT-1	Kwo 2010, raport z CT	[147, 148]
	RESPOND-2	Bacon 2011, raport z CT	[149, 150]
	Flamm 2013	Flamm 2013, raport z CT	[151, 152]
TVR+PR	ADVANCE	Jacobson 2011, raport z CT	[153, 154]
	PROVE1	McHutchison 2009, raport z CT	[155, 156]
	PROVE2	Hezode 2009, raport z CT	[157, 158]
	PROVE3	McHutchison 2010, raport z CT	[159, 160]
	REALIZE	Zeuzem 2011, raport z CT	[161, 162]
GT4			
Viekirax	PEARL I	Lawitz 2014, Raport z badania PEARL I ^a , Hezode 2014, Pol 2014a, Pol 2014b, Hezode 2014, Schnell 2014	[163–169]
	Bronowicki 2014	Bronowicki 2014	[170]
	Ascione 2010	Ascione 2010	[171]
	Fried 2002	Fried 2002	[172]
	Hezode 2014	Hezode 2014	[173]
	Kamal 2011	Kamal 2011	[174]
PR	Wedemeyer 2013	Wedemeyer 2013	[175]
	Muir 2014	Muir 2014	[176]
	Benhamou 2013	Benhamou 2013, raport z CT	[177, 178]
	Rumi 2010	Rumi 2010, Prati 2012	[179, 180]
	Gad 2008	Gad 2008	[181]
	Scotto 2008	Scotto 2008a, Scotto 2008b	[182, 183]
	Pacjenci z koinfekcją HIV		
Viekirax, Exviera	TURQUOISE I	Sulkowski 2014, Wyles 2014a, Wyles 2014b	[184–186]
BOC+PR	Sulkowski 2013a	Sulkowski 2013a, raport z CT	[187, 188]
TVR+PR	Sulkowski 2013b	Sulkowski 2013b, raport z CT	[189, 190]
PR	PARADIGM	Rodriguez-Torres 2012, raport z CT	[191, 192]
	APRICOT	Torriani 2004, Opravil 2012	[193, 194]
	ACTG	Chung 2004,	[195]
	Murphy 2011	Murphy 2011, Murphy 2009	[196, 197]
Pacjenci po przeszczepieniu			
Viekirax, Exviera	CORAL I	Kwo 2014, Mantry 2014	[198, 199]
PR	Carrion 2007	Carrion 2007, Carrion 2005	[200, 201]
	Firpi 2010	Firpi 2010, Firpi 2008	[202, 203]

CT – ClinicalTrials.gov.
a) Dane poufne.

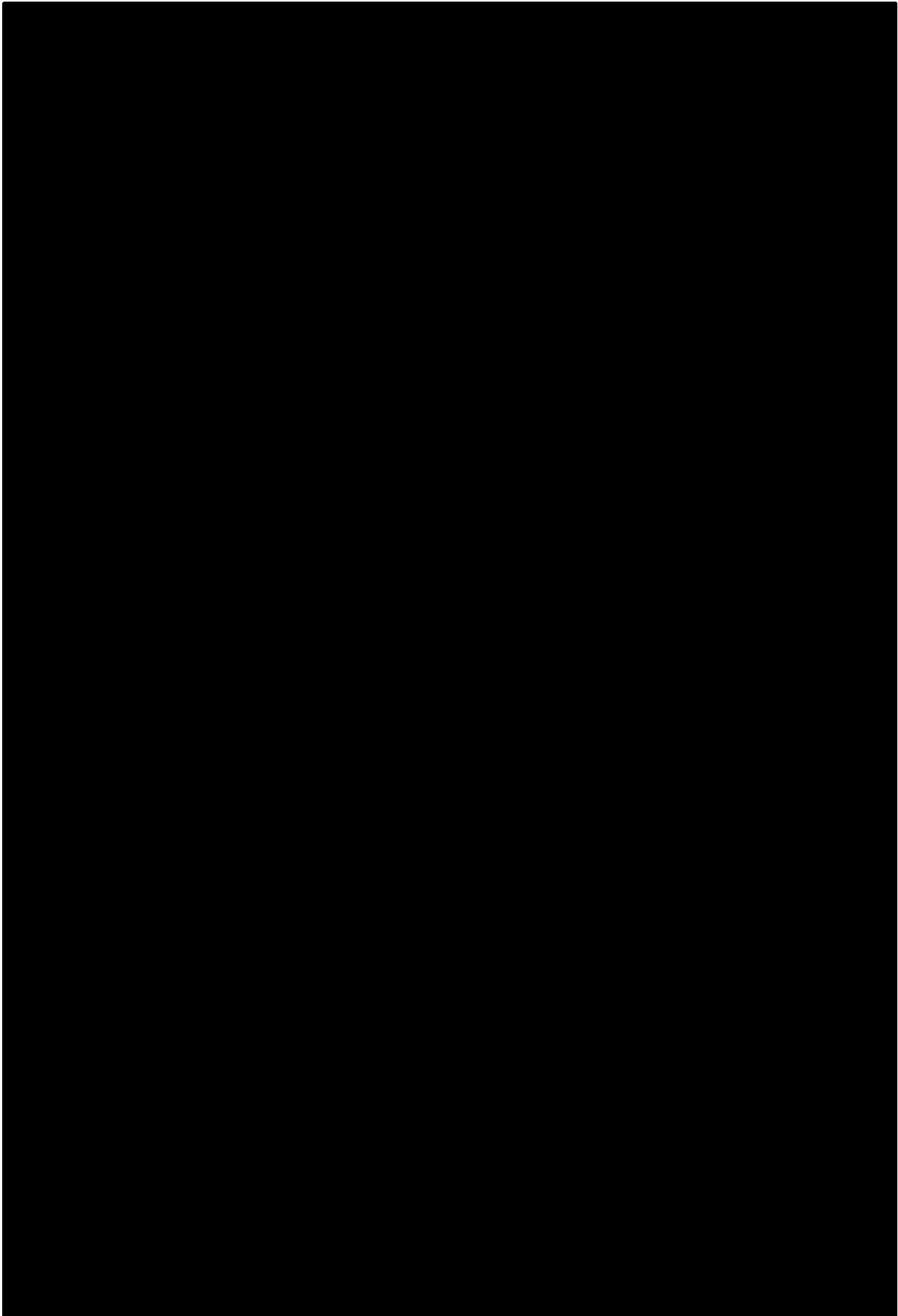
Rysunek 1.



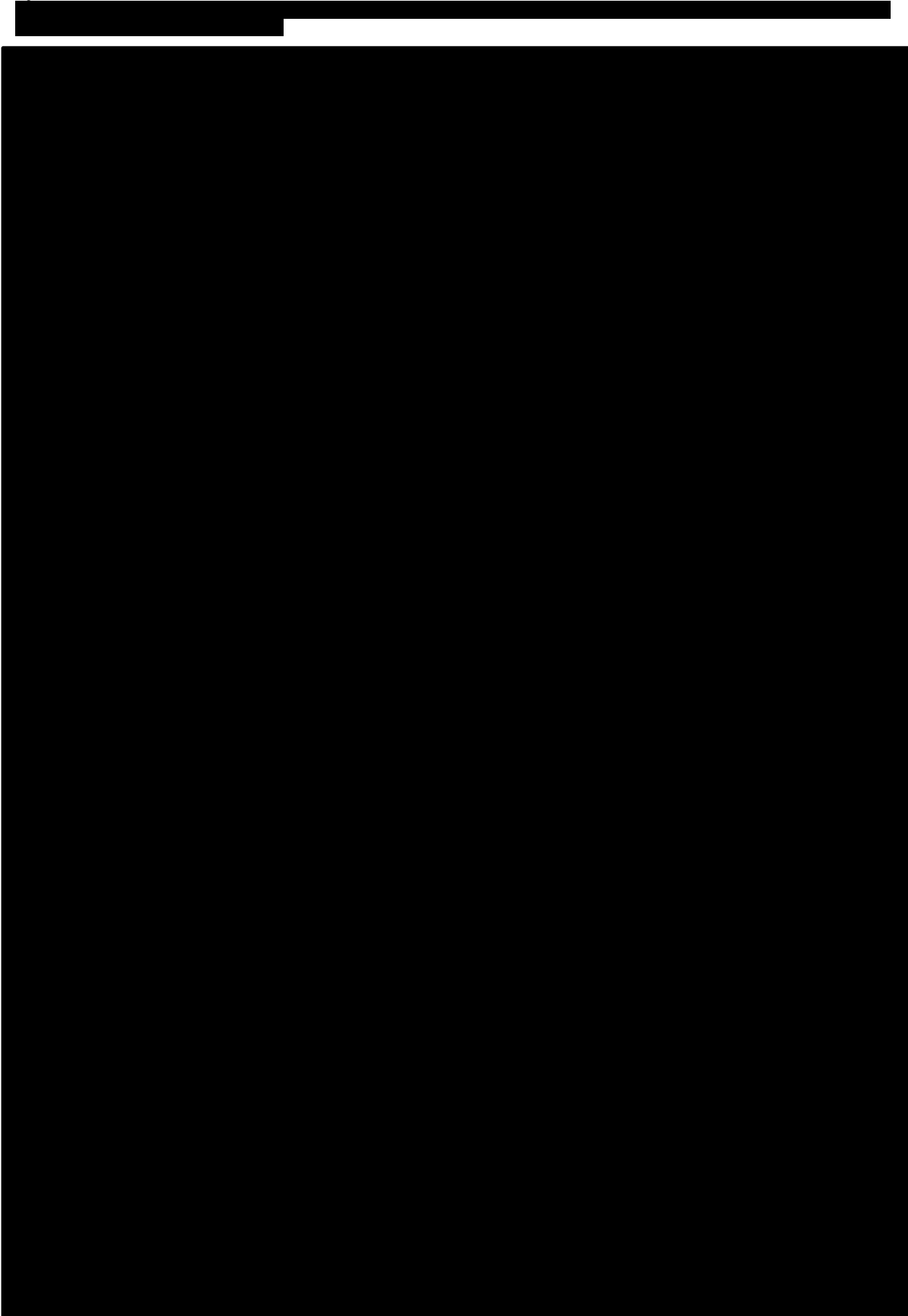
Rysunek 2.



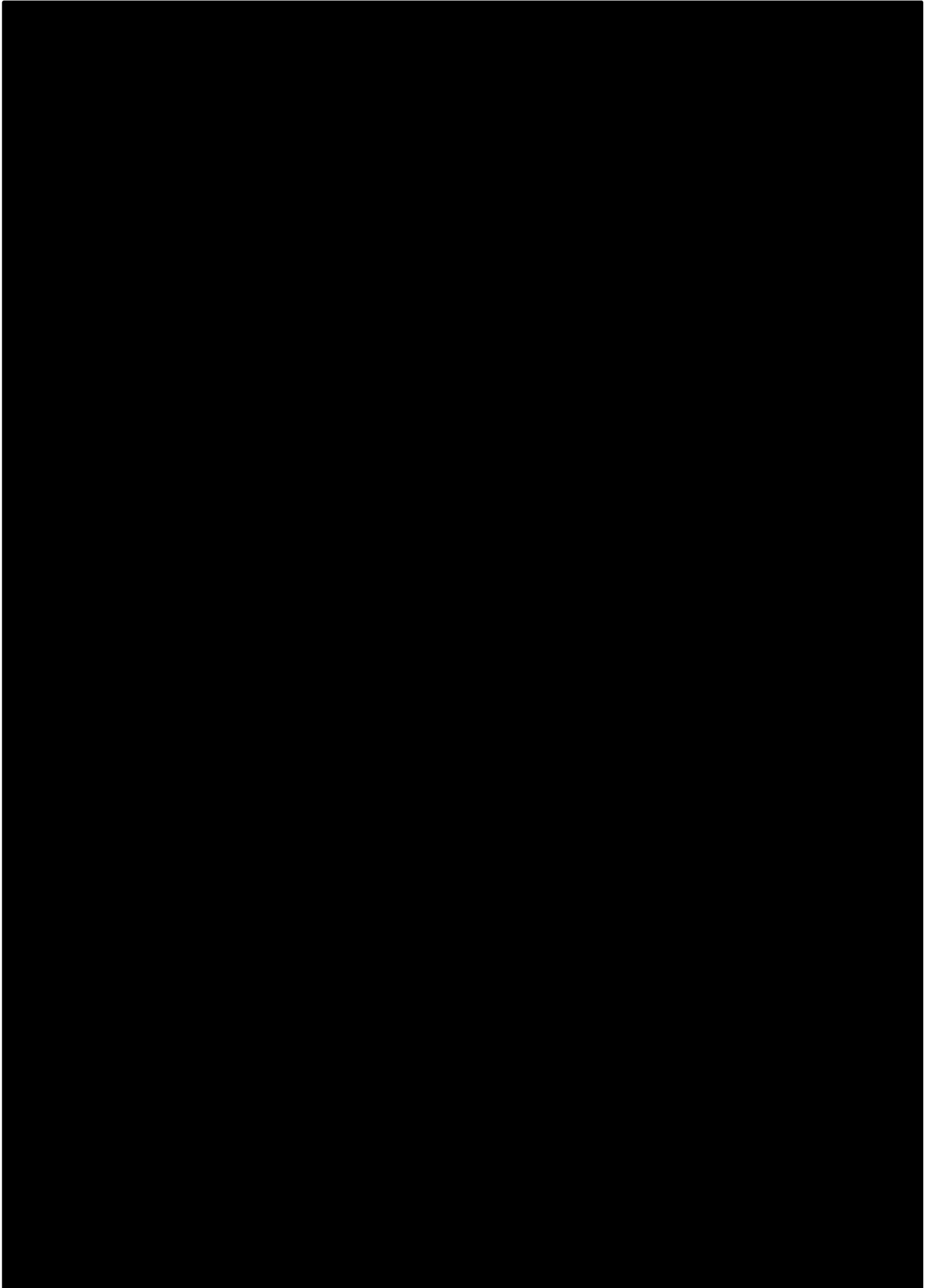
Rysunek 3.



Rysunek 4.



Rysunek 5.



6.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy

6.2.1. Badania w populacji pacjentów z genotypem 1

W populacji pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 1 wirusa zidentyfikowano **9** badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów zawierających parytaprewir/rytonawir, ombitaswir oraz dazabuwir:

- **2** badania RCT dla porównania schematu 3D+RBV vs PLC (SAPPHIRE I, SAPPHIRE II),
- **3** badania RCT dla porównania schematu 3D+RBV vs 3D (PEARL II, PEARL III, PEARL IV),
- **1** badanie RCT dla porównania schematu 3D+RBV (12 tyg.) vs 3D+RBV (24 tyg.) (TURQUOISE II),
- **2** badania RCT dla porównania schematu 3D±RBV vs TVR+PR (MALACHITE I, MALACHITE II),
- **1** badanie nRCT dla schematu 3D+RBV (Lalezari 2014).

Ponadto do analizy klinicznej włączono **8** badań umożliwiających stworzenie sieci MTC dla porównania schematu 3D±RBV względem terapii trójlekowej z TVR i BOC oraz terapii dwulekowej PegIFNα+RBV (w analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie ramiona zgodne z zarejestrowanym wskazaniem oraz wymienione w programie lekowym):

- **5** badań RCT dla porównania TVR+PR vs PR (ADVANCE, PROVE-1, PROVE-2, PROVE-3, REALIZE),
- **3** badania RCT dla porównania BOC+PR vs PR (SPRINT-1, RESPOND-2, Flamm 2013).

Badania oceniające schematy 3D±RBV

Wszystkie badania (poza badaniem Lalezari 2014, które opisano osobno) włączone do analizy klinicznej zostały zaprojektowane jako wieloośrodkowe, randomizowane (typ IIA wg AOTMiT) badania kliniczne fazy III, przeprowadzone w układzie grup równoległych. Cztery badania były podwójnie zaślepienie, natomiast pozostałe przeprowadzono metodą otwartej próby. W większości prac randomizację przeprowadzono w prawidłowy sposób, zapewniając właściwe ukrycie kodu alokacji. Jakość metodologiczną badań oceniono na 2 do 5 pkt w skali Jadad. Obniżenie punktacji było spowodowane brakiem zaślepienia, jak również brakiem informacji na temat metody randomizacji (brak publikacji pełnotekstowych dla części badań).

Pierwszorzędowym punktem końcowym we wszystkich badaniach był odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną 12 tyg. po zakończeniu terapii. Ponadto w badaniach oceniano takie punkty końcowe, jak: niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia, nawrót, przełom wirusologiczny, odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji aktywności ALT,

jakość życia. W badaniach oceniano również profil bezpieczeństwa. Wyniki z zakresu skuteczności terapii analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). W pracach porównujących schemat 3D+RBV względem PLC, wyniki dotyczące skuteczności, raportowano wyłącznie dla grupy 3D+RBV, natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa w obu grupach. [REDACTED]

[REDACTED] Badania PEARL II, PEARL III oraz PEARL IV zaprojektowano w celu wykazania, iż schemat 3D jest nie gorszy (*non-inferiority*) niż 3D+RBV. Ponadto, badania porównujące różne schematy 3D±RBV ukierunkowano na wykrycie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a historyczną grupą kontrolną stosującą schemat TVR+PR, z założoną wyjściową hipotezą, iż oceniana interwencja jest nie gorsza (*non-inferiority*) lub lepsza (*superiority*) niż TVR+PR. Sponsorem wszystkich badań była firma AbbVie.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni genotypem 1 wirusa, bez marskości: uprzednio nieleczeni (SAPPHIRE I, PEARL III, PEARL IV, MALACHITE I) lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej za pomocą PegIFN α + RBV (SAPPHIRE II, PEARL II, MALACHITE II). Do badania TURQUOISE II kwalifikowano pacjentów z marskością wątroby: nieleczonych lub po niepowodzeniu terapii dwulekowej, przy czym wyniki dotyczące skuteczności (SVR) raportowano osobno. Łącznie we wszystkich badaniach RCT udział wzięło 2774 pacjentów, z czego 1826 nie stosowało wcześniej leczenia przeciw WZW C, natomiast 948 stosowało uprzednio terapię PegIFN α +RBV. Średni wiek wahał się od 44,5 do 57,1 roku, odsetek mężczyzn od 41 do 70%, a wyjściowy poziom wirerii od 6,3 do 6,6 log₁₀ IU/ml.

Wszyscy pacjenci stosujący schemat 3D otrzymywali: parytaprewir/rytonawir/ombitaswir w dawce 150/100/25 mg na dzień oraz dazabuwir w dawce 250 mg b.i.d., oba leki podawane doustnie. U pacjentów, u których dodatkowo stosowano RBV, odpowiednią dawkę wyliczano na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała wynosiła <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała wynosiła \geq 75 kg). [REDACTED]

Badanie **Lalezari 2014** zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne fazy II typu „przed-po” (BAS), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu 3D+RBV przez 12 tyg. u pacjentów stosujących opioidową terapię zastępczą (metadon lub buprenorfina \pm nalokson²). Jakość metodologiczną badania oceniono na 5 pkt w skali NICE.

W badaniu oceniano: odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną po 4, 12 oraz 24 tyg. po zakończeniu terapii, odpowiedź wirusologiczną na koniec terapii, niepowodzenie

² Leki stosowane, jako środki substytucyjne w leczeniu osób uzależnionych od opioidów.

wirusologiczne w trakcie leczenia, nawrót, jak również oceniano profil bezpieczeństwa. Wyniki z zakresu skuteczności terapii analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania. Sponsorem badania była firma AbbVie.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni genotypem 1 wirusa, bez marskości, zarówno uprzednio nieleczeni, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej za pomocą PegIFN α + RBV, stosujący zastępczą terapię opioidami. W badaniu udział wzięło 38 pacjentów, spośród których 95% nie stosowało wcześniej terapii przeciwwirusowej.

Pacjenci otrzymywali: parytaprewir/rytonawir/ombitaswir w dawce 150/100/25 mg na dzień oraz dazabuwir w dawce 250 mg b.i.d. przez 12 tyg. w skojarzeniu z RBV, której dawkę wyliczano na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała wynosiła <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała wynosiła \geq 75 kg).

Badania dla komparatorów włączone do analizy MTC

Wszystkie badania włączone do analizy klinicznej zostały zaprojektowane jako wieloośrodkowe, randomizowane (typ IIA wg AOTMiT) badania kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych. Większość prac opisano jako podwójnie zaślepienie, a randomizację przeprowadzono w prawidłowy sposób, zapewniając prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Jakość metodologiczną badań oceniono na 3 do 5 pkt w skali Jadad. Obniżenie punktacji było spowodowane brakiem zaślepienia, jak również brakiem informacji na temat metody randomizacji oraz niejasnym opisem dotyczącym utraty pacjentów z badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym we wszystkich badaniach był odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną 24 tyg. po zakończeniu terapii. Wyniki z zakresu skuteczności terapii analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Badania zostały zaprojektowane celem wykazania przewagi (*superiority*) terapii trójlekowej (z BOC lub TVR) nad PR48.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni genotypem 1 wirusa: uprzednio nieleczeni (ADVANCE, PROVE-1, PROVE-2, SPRINT-1) lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej za pomocą PegIFN α + RBV (PROVE-3, REALIZE, Flamm 2013, RESPOND-2). Do badań kwalifikowano wyłącznie pacjentów bez marskości wątroby (PROVE-1, PROVE-2) lub dopuszczano pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (pozostałe prace). Łącznie we wszystkich badaniach dla BOC udział wzięło 812 pacjentów (ramiona uwzględnione w analizie), z czego 207 nie stosowało wcześniej leczenia przeciw WZW C, natomiast 605 stosowało uprzednio terapię PegIFN α + RBV. W badaniach dla TVR łącznie udział wzięło 1763 chorych, w tym 1131 nieleczonych oraz 632 po niepowodzeniu terapii dwulekowej PegIFN α + RBV. We wszystkich badaniach średni wiek w poszczególnych ramionach wahał się od 45 do 53,5 roku, odsetek mężczyzn

od 57 do 72%, a wyjściowy poziom wirerii od 6,3 do 6,7 log₁₀ IU/ml. Badania różniły się odsetkiem pacjentów, u których zdiagnozowano marskość w poszczególnych grupach.

Pacjenci stosujący schemat trójlekowy z BOC otrzymywali: BOC w dawce 800 mg t.i.d w skojarzeniu z PegIFN α 2a (180 μ g/tyg.) lub PegIFN α 2b (1,5 μ g/kg/tyg.) oraz RBV w dawce wyliczanej na podstawie masy ciała (600–1400 mg/dzień). W badaniach oceniających schematy z TVR pacjenci stosowali: TVR w dawce 2250 mg na dzień (750 mg co 8 godz.) w skojarzeniu z PegIFN α 2a (180 μ g/tyg.) i RBV w dawce wyliczanej na podstawie masy ciała (1000–1200 mg/dzień).

Najważniejsze informacje dotyczące badań przedstawiono poniżej (Tabela 43), natomiast szczegółowa ich charakterystyka znajduje się w Aneksie.

Tabela 43.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej w populacji pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV

Badanie	Ramię	Genotyp [%]		Historia leczenia	Marskość [%]	N	Wiek ^a	M [%]	Średnia wyjściowa wiremia (log ₁₀ IU/ml) ^a	BMI [kg/m ²] ^a	IL28B – CC [%]	Metodyka	Hipoteza	J
		1a	1b											
3D±RBV														
Lalezari 2014	3D+RBV	84	16	TN: 95%	0	38	48,2 (11,0)	65,8	6,58 (0,70)	27,0 (3,9)	31,6	nRCT / OL	BD	5/8 ^b
■■■■■	■■■■■	■	■	■	■	■	■■■■■	■	■	■■■■■	■	■■■■■		■
	■■■■■	■	■	■	■	■	■■■■■	■	■	■■■■■	■	■■■■■		■
	■■■■■	■	■	■	■	■	■■■■■	■	■	■■■■■	■	■■■■■	■■■■■	■
	■■■■■	■	■	■	■	■	■■■■■	■	■	■■■■■	■	■■■■■		■
	■■■■■	■	■	■	■	■	■■■■■	■	■	■■■■■	■	■■■■■		■
■■■■■	■■■■■	■	■	■	■	■	■■■■■	■	■	■■■■■	■	■■■■■	■■■■■	■
	■■■■■	■	■	■	■	■	■■■■■	■	■	■■■■■	■	■■■■■		■
PEARL II	3D+RBV	2	98	TE	0	91	54,2 (10,9)	49,5	6,56 (0,56)	26,2 (4,1)	11,0	RCT / OL	Non-inferiority / Superiority ^c	3/5
	3D	1	98	TE	0	95	54,2 (10,5)	60,0	6,48 (0,53)	27,5 (4,3)	7,4	RCT / OL	Non-inferiority / Superiority ^c	3/5
PEARL III	3D+RBV	0	100	TN	0	210	48,4 (11,9)	50,5	6,29 (0,77)	25,8 (3,8)	21,0	RCT / DB	Non-inferiority / Superiority ^c	5/5
	3D+PLC	0	100	TN	0	209	49,2 (12,0)	41,1	6,33 (0,67)	26,1 (4,2)	21,1	RCT / DB	Non-inferiority / Superiority ^c	5/5
PEARL IV	3D+RBV	100	0	TN	0	100	51,6 (11,0)	70,0	6,64 (0,50)	26,9 (4,0)	31,0	RCT / DB	Non-inferiority / Superiority ^c	5/5
	3D+PLC	99,5	0,5	TN	0	205	51,4 (10,6)	62,9	6,53 (0,68)	26,7 (4,3)	30,7	RCT / DB	Non-inferiority / Superiority ^c	5/5
SAPPHIRE I	3D+RBV	69	32	TN	0	473	49,4 (18-70) ^d	57,3	6,40 (0,62)	25,7 (18,0-38,4) ^d	30,4	RCT / DB	Non-inferiority / Superiority ^c	5/5
	PLC	67	33	TN	0	158	51,2 (21-70) ^d	46,2	6,47 (0,65)	26,2 (18,5-39,4) ^d	31,6	RCT / DB	Non-inferiority / Superiority ^c	5/5
SAPPHIRE II	3D+RBV	58	41	TE	0	297	51,7 (19,0-71,0) ^d	56,2	6,55 (4,61-7,70) ^d	26,3 (18,1-38,1) ^d	11,4	RCT / DB	Non-inferiority / Superiority ^c	5/5

Badanie	Ramię	Genotyp [%]		Historia leczenia	Marskość [%]	N	Wiek ^a	M [%]	Średnia wyjściowa wiremia (log ₁₀ IU/ml) ^a	BMI [kg/m ²] ^a	IL28B – CC [%]	Metodyka	Hipoteza	J
		1a	1b											
	PLC	59	41	TE	0	97	54,9 (30,0-69,0) ^d	61,9	6,52 (5,20-7,55) ^d	26,4 (18,5-36,7) ^d	7,2	RCT / DB	Superiority ^c	5/5
TURQUOISE II	3D+RBV (12 tyg.)	67	33	TN: 41,3%	100	208	57,1 (7,0)	70,2	6,41 (0,62)	27,9 (4,1)	16,8	RCT / OL	Non-inferiority / Superiority ^c	3/5
	3D+RBV (24 tyg.)	70	30	TN: 43%	100	172	56,5 (7,9)	70,3	6,53 (0,52)	27,9 (4,3)	19,8	RCT / OL		3/5
TVR+PR														
ADVANCE	T12PR24-48	59	41	TN	6	365 ^c	49 (19-69) ^e	59	6,3 (0,7)	25,7 (18-47) ^e	BD	RCT / DB	Superiority	4/5
	PR48	58	42	TN	6	365 ^c	49 (18-69) ^e	58	6,3 (0,7)	26,4 (17-48) ^e	BD	RCT / DB	Superiority	4/5
PROVE-1	T12PR24	67	22	TN	0	79	49 (21-61) ^e	68	6,54 (0,72)	26,9 (18-41) ^e	BD	RCT / DB	Superiority	4/5
	T12PR48	61	34	TN	0	79	50 (26-61) ^e	61	6,47 (0,6)	25,8 (19-44) ^e	BD	RCT / DB	Superiority	4/5
	PR48	67	27	TN	0	75	49 (24-59) ^e	57	6,68 (0,49)	26,9 (19-38) ^e	BD	RCT / DB	Superiority	4/5
PROVE-2	T12PR24	38	62	TN	0	83 ^c	46 (19-65) ^e	67	6,5 (0,6)	24 (17-35) ^e	BD	RCT / DB	Superiority	3/5
	PR48	43	55	TN	0	85 ^c	45 (18-64) ^e	56	6,4 (0,6)	24 (17-35) ^e	BD	RCT / DB	Superiority	3/5
PROVE-3	T12PR24	60	29	TE	17	116 ^c	51 (22-65) ^e	68	6,7 (0,5)	27 (19-47) ^e	BD	RCT / DB	Superiority	3/5
	PR48	62	30	TE	11	117 ^c	50 (18-65) ^e	67	6,6 (0,5)	28 (17-44) ^e	BD	RCT / DB	Superiority	3/5
REALIZE	T12PR48	44	45	TE	27	266	51 (23-69) ^d	69	6,6 (0,03)	28 (5,0)	BD	RCT / DB	Superiority	5/5
	PR48	45	45	TE	23	133 ^c	50 (21-69) ^d	67	6,6 (0,05)	27 (4,6)	BD	RCT / DB	Superiority	5/5
BOC+PR														
Flamm 2013	PR4/PRB44	56	41	TE	18	134	52,0	72	BD	28,2 (4,5)	20	RCT / DB	Superiority	4/5
	PR48	57	40	TE	13	67	53,5	64	BD	28,6 (4,6)	20	RCT / DB	Superiority	4/5

Badanie	Ramię	Genotyp [%]		Historia leczenia	Marskość [%]	N	Wiek ^a	M [%]	Średnia wyjściowa wiremia (log ₁₀ IU/ml) ^a	BMI [kg/m ²] ^a	IL28B – CC [%]	Metodyka	Hipoteza	J
		1a	1b											
RESPOND-2	PR4/PRB44	60	38	TE	14	162 ^c	52,3	70	BD	28,2 (4,6)	BD	RCT / DB	Superiority	4/5
	PR4/PRB32+ PR12	58	41	TE	10	162	52,9	60	BD	28,8 (4,6)	BD	RCT / DB	Superiority	4/5
	PR48	58	42	TE	12	80	52,9	72	BD	28,2 (4,3)	BD	RCT / DB	Superiority	4/5
SPRINT-1	PR4/PRB24	51	36	TN	7	103	47,7 (7,4)	50	6,53	BD	BD	RCT / OL	Superiority	2/5
	PR48	51	40	TN	8	104	48,3 (6,9)	67	6,53	BD	BD	RCT / OL	Superiority	2/5

a) Dane zaprezentowano w postaci średniej (SD).

b) W skali NICE.

c) Szczegóły zaprezentowano w Aneksie.

d) Dane zaprezentowane w postaci średniej (zakres).

e) Dane zaprezentowane w postaci mediany (zakres).

6.2.1.1. Analiza homogeniczności

Ze względu na planowane porównanie pośrednie metodą MTC przeprowadzono ocenę homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej w populacji pacjentów z genotypem 1 HCV. W ramach oceny homogeniczności analizowano zgodność badań w obszarze metodyki, charakterystyki populacji, stosowanych schematów terapeutycznych, komparatorów oraz raportowanych punktów końcowych.

Analiza homogeniczności wykazała, iż porównanie pośrednie metodą MTC będzie możliwe w populacji pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV:

- nieleczonych, w której uwzględniono następujące badania i porównania:
 - █
 - █
 - 3D+RBV vs 3D (PEARL III, PEARL IV),
 - 3D+RBV vs 3D+RBV (24 tyg.) (TURQUOISE II),
 - T12PR24-48 vs PR48 (ADVANCE),
 - T12PR24 vs T12PR48 vs PR48 (PROVE-1),
 - T12PR24 vs PR48 (PROVE-2),
 - PR4/PRB24 vs PR48 (SPRINT-1);
- po niepowodzeniu terapii dwulekowej, w której uwzględniono następujące badania:
 - █
 - 3D+RBV vs 3D (PEARL II),
 - 3D+RBV vs 3D+RBV (24 tyg.) (TURQUOISE II),
 - T12PR24 vs PR48 (PROVE-3),
 - T12PR48 vs PR48 (REALIZE),
 - PR4/PRB44 vs PR48 (Flamm 2013),
 - PR4/PRB44 vs PR4/PR32-44 + B32 vs PR48 (RESPOND-2).

W populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej, ze względu na brak badań porównujących schemat T12PR24-48 względem PR48, zdecydowano się zsumować wyniki uzyskane w badaniu REALIZE oraz PROVE-3 w ramionach T12PR24 oraz T12PR48, w celu stworzenia przejścia w sieci MTC.

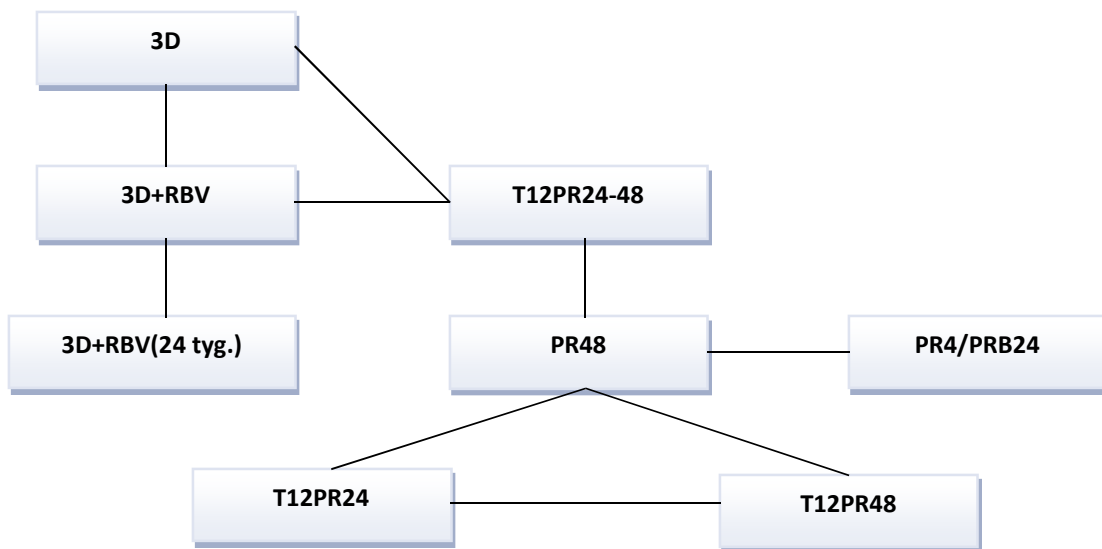
W badaniach włączonych do analizy klinicznej stwierdzono pewną heterogeniczność w zakresie populacji, która dotyczyła odsetka pacjentów z marskością. Niemniej, rozbieżności oceniono jako akceptowalne i zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC. MTC jest jedyną dostępną metodą pozwalającą na przeprowadzenie porównania pomiędzy schematem 3D±RBV a terapią trójlekową z BOC.

W związku z istnieniem pewnej heterogeniczności zdecydowano, iż konieczne będzie przeprowadzenie w miarę możliwości analizy wrażliwości, z uwzględnieniem badań, w których część pacjentów miała marskość (badania dla BOC i TVR) oraz bez badania TURQUOISE II, do którego kwalifikowano wyłącznie pacjentów z marskością, jak również w populacji pacjentów bez marskości.

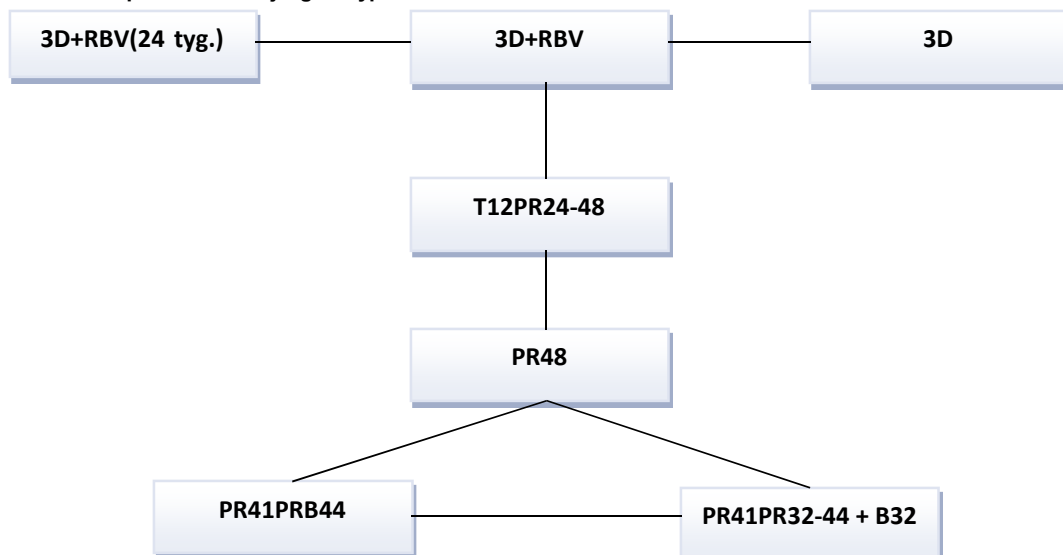
Analiza wykazała również, iż w odniesieniu do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej, w populacji pacjentów nieleczonych możliwe będzie przeprowadzenie analizy w podgrupie pacjentów bez marskości, jak również w podgrupie pacjentów z genotypem 1a oraz 1b.

Schematy porównań bezpośrednich w uwzględnionych pracach, w populacji pacjentów nieleczonych oraz po niepowodzeniu terapii dwulekowej, przedstawiono poniżej (Schemat 4, Schemat 5).

Schemat 4.
Schemat porównań bezpośrednich w badaniach włączonych do analizy klinicznej w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV



Schemat 5.
Schemat porównań bezpośrednich w badaniach włączonych do analizy klinicznej w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV



6.2.2. Badania w populacji pacjentów z genotypem 4

W populacji pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 4 wirusa zidentyfikowano:

- 1 badanie RCT dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów zawierających parytaprewir/rytonawir, ombitaswir (PEARL I),
- 11 badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii dwulekowej PegIFN α +RBV (Ascione 2010, Benhamou 2013, Bronowicki 2014, Fried 2002, Gad 2008, Hezode 2014, Kamal 2011, Muir 2014, PROPEL, Rumi 2010, Scotto 2008).

Badania oceniające schematy 3D \pm RBV

Badanie PEARL I zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, randomizowane (typ IIA wg AOTMiT) badanie kliniczne fazy II, przeprowadzone w układzie grup równoległych. Pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV, uprzednio nieleczonych, przydzielano w sposób losowy do jednego z dwóch ramion: 2D lub 2D+RBV. Ponadto do badania kwalifikowano także pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej, którzy otrzymywali terapię w schemacie 2D+RBV.³ Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby. Ze względu na brak publikacji pełnotekstowej, nie były dostępne informacje na temat metody randomizacji oraz utraty pacjentów z badania – w związku z czym jakość metodologiczną badania oceniono na 1 pkt w skali Jadad.

W badaniu był odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną 12 tyg. po zakończeniu terapii. Ponadto w badaniu oceniano odsetek pacjentów, u których doszło do nawrotu, przełomu wirusologicznego, odsetek pacjentów u których stwierdzono SVR4, RVR, jak również oceniano profil bezpieczeństwa. Wyniki z zakresu skuteczności terapii analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Sponsorem badania była firma AbbVie.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni genotypem 4 wirusa, bez marskości: uprzednio nieleczeni (86 pacjentów) lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej za pomocą PegIFN α +RBV (49 pacjentów). Średni wiek wynosił 48 lat, odsetek mężczyzn 65%, a wyjściowy średni poziom wirerii wahał się w poszczególnych ramionach od 6,1 do 6,3 log₁₀ IU/ml.

Wszyscy pacjenci otrzymywali: parytaprewir/rytonawir/ombitaswir w dawce 150/100/25 mg na dzień podawane doustnie. U pacjentów, u których dodatkowo stosowano RBV, odpowiednią dawkę wyliczano na podstawie masy ciała (1000–1200 mg/dzień).

Badania dla PegIFN α +RBV

Wszystkie badania włączone do analizy klinicznej zostały zaprojektowane jako randomizowane (typ IIA wg AOTMiT) badania kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych. W czterech

³ Do badania kwalifikowano także pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, którzy stosowali schemat 2D, a więc niezgodny z zarejestrowanym. W związku z tym w analizie klinicznej nie uwzględniono tych ramion.

pracach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo PegIFN α 2a+RBV względem PegIFN α 2b+RBV (Ascione 2010, Kamal 2011, Rumi 2010, Scotto 2008), natomiast w pozostałych pracach porównywano standardową terapię dwulekową PegIFN α +RBV względem m.in. TVR, asunaprewiru, daklataswiru, IFN α , PegIFN α w monoterapii – w takim przypadku w analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie ramiona dla PR48 w dawkach zgodnych z ChPL oraz zapisami programu lekowego.

Część badań opisano jako podwójnie zaślepienie (Benhamou 2013, Bronowicki 2014, Fried 2002, Hezode 2014, Muir 2014, PROPEL), natomiast pozostałe przeprowadzono metodą otwartej próby. Jakość metodologiczną badań oceniono na 1 do 4 pkt w skali Jadad. Obniżenie punktacji było spowodowane brakiem zaślepienia, jak również brakiem informacji na temat metody randomizacji oraz niejasnym opisem dotyczącym utraty pacjentów z badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w większości badań był odsetek pacjentów uzyskujących SVR mierzoną 24 tyg. po zakończeniu terapii. Wyniki z zakresu skuteczności terapii analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (analiza mITT).

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C uprzednio nieleczeni, a w badaniu Scotto 2008 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonowej. Łącznie we wszystkich badaniach udział wzięło 1621 pacjentów (ramiona uwzględnione w analizie). We wszystkich badaniach średni wiek w poszczególnych ramionach wahał się od 40 do 51 lat, odsetek mężczyzn od 50 do 88%, a wyjściowy średni poziom wirerii od 5,5 do 6,4 log₁₀ IU/ml, przy czym w części badań nie podano informacji na temat wyjściowego poziomu wirerii. Badania różniły się odsetkiem pacjentów, u których zdiagnozowano marskość w poszczególnych grupach.

Pacjenci stosowali: PegIFN α 2a w dawce 180 μ g/tyg. lub PegIFN α 2b w dawce 1,5 μ g/kg/tyg. oraz RBV w dawce wyliczanej na podstawie masy ciała (600–1400 mg/dzień).

Najważniejsze informacje dotyczące badań przedstawiono poniżej (Tabela 44), natomiast szczegółowa ich charakterystyka znajduje się w Aneksie.

Tabela 44.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej w populacji pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV

Badanie	Ramię	Genotyp 4 [%]	Historia leczenia	Marskość [%]	N	Wiek ^a	M [%]	Średnia wyjściowa wiremia (log ₁₀ IU/ml) ^a	BMI [kg/m ²] ^a	IL28B – CC [%]	Metodyka	Hipoteza	J
2D±RBV													
PEARL I	2D+RBV	100	TN	0	42	44,2 (12,7)	66,7	6,11 (0,59)	24,8 (3,6)	26,2	RCT / OL	BD	1/5
	2D	100	TN	0	44	48,9 (10,0)	54,5	6,10 (0,58)	24,9 (3,8)	27,3	RCT / OL	BD	1/5
	2D+RBV	100	TE	0	49	50,9 (10,1)	73,5	6,27 (0,49)	26,8 (3,7)	12,2	RCT / OL	BD	1/5
PR48													
Ascione 2010	PegIFNα2a + RBV	2,5 ^f	TN	21	160 ^f	51,3 (10,3)	50,6	5,6 (2,6-6,9) ^b	25,5 (3,1)	BD	RCT / OL	BD	3/5
	PegIFNα2b + RBV	0,6 ^f	TN	16	160 ^f	48,9 (11,3)	58,8	5,8 (2,3-7,0) ^b	25,3 (3,0)	BD	RCT / OL	BD	3/5
Benhamou 2013	PR48	100	TN	0	8	46 (30–56) ^b	50	5,9 (5-7) ^b	BD	BD	RCT / DB	BD	3/5
Bronowicki 2014	PR48	12 ^f	TN	15 ^c	61 ^f	48,0	68,9	6,4 (0,56)	BD	32,8	RCT / DB	BD	4/5
Fried 2002	PR48	3 ^f	TN	12	453 ^f	42,8 (10,1)	72	6,0 (7,3)	26,8 (5,0)	BD	RCT / DB	<i>Superiority</i>	3/5
Gad 2008	PR48	100	TN	17	79	40,2 (8,6)	77,2	5,5 (5,2-5,8) ^c	27,5 (3,7)	BD	RCT / OL	BD	1/5
Hezode 2014	PR48	8 ^f	TN	10 ^d	78 ^f	51 (25–66) ^b	70,5	6,4	BD	29,5	RCT / DB	<i>Superiority</i>	4/5
Kamal 2011	PegIFNα2a + RBV	100	TN	BD	109	41,83 (7,60)	54,1	5,9 (4,4-6,6) ^g	28,62 (2,26)	BD	RCT / OL	BD	2/5
	PegIFNα2b + RBV	100	TN	BD	108	41,02 (7,50)	44,4	5,9 (5,0-6,3) ^g	28,01 (2,22)	BD	RCT / OL	BD	2/5
Muir 2014	PR48	5 ^f	TN	0	133 ^f	47,5	61,7	6,46	27,1	21,1	RCT / DB	<i>Superiority</i>	4/5
PROPEL	PR48	8 ^f	TN	23 ^e	85 ^f	48 (22–65) ^f	61	6,4 (0,7)	26,2 (3,9)	BD	RCT / DB	BD	4/5
Rumi 2010	PegIFNα2a + RBV	9	TN	28	18	43 (6,7)	83	BD	26,4 (3,6)	BD	RCT / OL	BD	1/5
	PegIFNα2b + RBV	18	TN	27	26	43 (8,9)	88	BD	25,6 (3,2)	BD	RCT / OL	BD	1/5

Badanie	Ramię	Genotyp 4 [%]	Historia leczenia	Marskość [%]	N	Wiek ^a	M [%]	Średnia wyjściowa wiremia (log ₁₀ IU/ml) ^a	BMI [kg/m ²] ^a	IL28B – CC [%]	Metodyka	Hipoteza	J
Scotto 2008	PegIFNa2a + RBV	17 ^f	TE	18	71 ^f	45,86 (9,33)	59,2	6,4	BD	BD	RCT / OL	BD	1/5
	PegIFNa2b + RBV	15 ^f	TE	18	72 ^f	47,82 (9,61)	55,6	6,3	BD	BD	RCT / OL	BD	1/5

a) Dane zaprezentowano w postaci średniej (SD).

b) Dane zaprezentowano w postaci mediany (zakres).

c) Dane zaprezentowano w postaci mediany (rozstęp kwartylny).

d) Marskość wątroby odnotowano u pacjentów zakażonych WZW C o genotypie 1.

e) Marskość lub niekompletna marskość wątroby.

f) Charakterystyka dotyczy wszystkich pacjentów włączonych do badania, natomiast w analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów z genotypem 4.

g) Dane zaprezentowano w postaci średniej (zakres).

6.2.3. Badania w populacji pacjentów z koinfekcją HIV

W populacji pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 1 wirusa z koinfekcją HIV zidentyfikowano:

- 1 badanie RCT dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów zawierających parytaprewir/rytonawir, ombitaswir (TURQUOISE I),
- 1 badanie RCT dla porównania BOC + PR vs PR (Sulkowski 2013a),
- 1 badanie RCT dla porównania TVR + PR vs PR (Sulkowski 2013b),
- 4 badania RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii dwulekowej PegIFN α + RBV (ACTG, APRICOT, Murphy 2011, PARADIGM).

Badania oceniające schematy 3D+RBV

Badanie TURQUOISE I zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, randomizowane (typ IIA wg AOTMiT) badanie kliniczne fazy II / III, przeprowadzone w układzie grup równoległych, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 tyg. vs 24 tyg. Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby. Ze względu na brak publikacji pełnotekstowej nie były dostępne informacje na temat metody randomizacji oraz utraty pacjentów z badania – w związku z czym jakość metodologiczną badania oceniono na 2 pkt w skali Jadad.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną 12 tyg. po zakończeniu terapii. Ponadto w badaniu oceniano RVR, EOT, SVR4, jak również oceniano profil bezpieczeństwa. Wyniki z zakresu skuteczności terapii analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Sponsorem badania była firma AbbVie.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni genotypem 1 wirusa, bez marskości lub z wyrównaną marskością, uprzednio nieleczeni (44 pacjentów) lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej za pomocą PegIFN α +RBV (21 pacjentów). Średni wiek wynosił 51 lat, odsetek mężczyzn 29%, a odsetek pacjentów z marskością wynosił 19%.

Wszyscy pacjenci otrzymywali: parytaprewir/rytonawir/ombitaswir w dawce 150/100/25 mg na dzień oraz dazabuwir w dawce 250 mg b.i.d., podawane doustnie w skojarzeniu z RBV (1000–1200 mg/dzień) przez 12 tyg. lub 24 tyg. Ponadto pacjenci stosowali terapię antyretrowirusową (atazanawir lub raltegrawir).

Badania dla PegIFN α +RBV

Wszystkie badania włączone do analizy klinicznej zostały zaprojektowane jako randomizowane (typ IIA wg AOTMiT) badania kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych. W dwóch pracach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej z inhibitorem proteazy (BOC lub TVR)

w skojarzeniu z PegIFN α +RBV (Sulkowski 2013a, Sulkowski 2013b), w jednej porównywano dwie różne dawki RBV (800 vs 1000–1200 mg) dodaną do PegIFN α (PARADIGM), natomiast pozostałe prace ukierunkowano na porównanie standardowej terapii dwulekowej PegIFN α +RBV względem IFN α +RBV lub PegIFN α w monoterapii. W analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie ramiona dla PR48 w dawkach zgodnych z ChPL oraz zapisami programu lekowego.

Większość badań opisano jako podwójnie zaślepienie. Jakość metodologiczną większości badań oceniono na 4 lub 5 pkt w skali Jadad. Pierwszorzędowym punktem końcowym w większości badań był odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną 24 tyg. po zakończeniu terapii. Wyniki z zakresu skuteczności terapii analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (analiza mITT).

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni genotypem 1 HCV, uprzednio nieleczeni przeciw WZW C, z koinfekcją HIV. Łącznie we wszystkich badaniach udział wzięło 931 pacjentów (ramiona uwzględnione w analizie). We wszystkich badaniach średni wiek w poszczególnych ramionach wahał się od 40 do 51 lat, odsetek mężczyzn od 72 do 94%, a wyjściowy średni poziom wirerii od 5,8 do 6,6 log₁₀ IU/ml, przy czym w części badań nie podano informacji na temat wyjściowego poziomu wirerii. Badania różniły się odsetkiem pacjentów, u których zdiagnozowano marskość w poszczególnych grupach.

Pacjenci stosowali: PegIFN α 2a w dawce 180 μ g/tyg. lub PegIFN α 2b w dawce 1,5 μ g/kg/tyg. oraz RBV w dawce wyliczanej na podstawie masy ciała (600–1200 mg/dzień).

Najważniejsze informacje dotyczące badań przedstawiono poniżej (Tabela 45), natomiast szczegółowa ich charakterystyka znajduje się w Aneksie.

Tabela 45.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej w populacji pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV z koinfekcją HIV

Badanie	Ramię	Genotyp [%]		Historia leczenia	Marskość [%]	N	Wiek ^a	M [%]	Średnia wyjściowa wiremia (log ₁₀ IU/ml) ^a	BMI [kg/m ²] ^a	IL28B – CC [%]	Metodyka	Hipoteza	J
		1a	1b											
3D+RBV														
TURQUOISE I	3D+RBV (12 tyg.)	87	13	TN: 65%	19	31	50,9 (6,0)	94	6,54 (0,57)	BD	16	RCT / OL	BD	2/5 ^b
	3D+RBV (24 tyg.)	91	9	TN: 69%	19	32	50,9 (8,3)	91	6,60 (0,78)	BD	22	RCT / OL	BD	
TVR + PR														
Sułkowski 2013b	TVR12PR48 ^b	71	29	TN	5	38	46 (31–59) ^c	92	6,5 (0,7)	25 (21–37) ^c	BD	RCT / DB	BD	5/5
	PR48 ^b	64	27	TN	0	22	44 (26–65) ^c	82	6,4 (0,6)	26 (19–37) ^c	BD	RCT / DB	BD	
BOC + PR														
Sułkowski 2013a	PR4/PRB44	80	19	TN	3	64	42,9 (8,3)	72	BD	BD	25	RCT / DB	BD	5/5
	PR48	74	26	TN	3	34	45,1 (9,8)	65	BD	BD	18	RCT / DB	BD	
PR														
ACTG	PR48	77		TN	11	66	45	79	6,2 (0,4)	BD	BD	RCT / BD	<i>Superiority</i>	1/5
APRICOT	PR48	61		TN	15 ^e	289	39,7 (7,9)	80	BD	24,2 (4,1)	BD	RCT / DB	BD	4/5
Murphy 2011	PR48	80	20	TN	BD	10	48 (37–55) ^d	90	5,84 (4,8–6,6) ^c	BD	20	RCT / BD	BD	1/5
PARADIGM	PR48 (800)	79	21	TN	12	135	45,2 (8,4)	79	6,4 (0,8)	25,8 (4,0)	BD	RCT / DB	BD	4/5
	PR48 (1000-1200)	78	20	TN	11	275	45,5 (8,2)	81	6,5 (0,9)	25,9 (4,7)	BD	RCT / DB		

a) Dane zaprezentowano w postaci średniej (SD).

b) W skali NICE.

c) Dane zaprezentowane w postaci mediany (zakres).

d) Dane zaprezentowane w postaci średniej (zakres).

e) Marskość lub włóknienie pomostowe.

6.2.4. Badania w populacji pacjentów z HCV, po transplantacji wątroby

W populacji pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, po transplantacji wątroby zidentyfikowano:

- 1 badanie nRCT dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów zawierających parytaprewir/rytonawir i ombitaswir (CORAL I),
- 2 badania RCT dla terapii dwulekowej PegIFN α + RBV (Carrion 2007, Firpi 2010).

Badania oceniające schematy 3D+RBV

Badanie CORAL I zostało zaprojektowane jako wielośrodkowe, jednoramienne, nierandomizowane badanie kliniczne fazy II, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu 2D+RBV stosowanego przez 24 tyg. u pacjentów po transplatacji wątroby. Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby. Jakość metodologiczną badania oceniono na 5/8 pkt w skali NICE.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną 12 tyg. po zakończeniu terapii. Ponadto w badaniu oceniano odsetek pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym, odsetek pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie SVR24 lub nawrotu, jak również oceniano profil bezpieczeństwa. Wyniki z zakresu skuteczności terapii analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Sponsorem badania była firma AbbVie.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV, bez marskości, u których przeprowadzono transplantację wątroby z powodu przewlekłego WZW C co najmniej 12 mies. przed włączeniem do badania. Większość pacjentów włączonych do badania wcześniej stosowała terapię dwulekową PegIFN α +RBV (24 pacjentów). Średni wiek pacjentów wynosił 60 lat, odsetek mężczyzn 79%, a wyjściowy poziom wirerii wynosił 6,6 log₁₀ IU/ml.

Wszyscy pacjenci otrzymywali: parytaprewir/rytonawir/ombitaswir w dawce 150/100/25 mg na dzień, podawane doustnie w skojarzeniu z RBV (1000–1200 mg/dzień) przez 12 tyg. lub 24 tyg. Ponadto pacjenci stosowali terapię immunosupresyjną (takrolimus lub cyklosporyna).

Badania dla PegIFN α

Badania włączone do analizy klinicznej zostały zaprojektowane jako randomizowane (typ IIA wg AOTMiT) badania kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych. W pracy Carrion 2007 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo standardowej terapii dwulekowej PegIFN α +RBV stosowanej przez 48 tyg. względem braku leczenia (w analizie uwzględniono wyłącznie ramię PR48), natomiast w badaniu Firpi 2010 pacjenci stosowali PegIFN α +RBV oraz takrolimus lub cyklosporynę. Oba badania przeprowadzono metodą otwartej próby. Jakość metodologiczną badań oceniono na 2 pkt w skali Jadad.

W badaniach oceniano m.in. odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną 24 tyg. po zakończeniu terapii, odpowiedź histologiczną oraz profil bezpieczeństwa. Wyniki z zakresu skuteczności terapii analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (analiza mITT).

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci zakażeni HCV niezależnie od genotypu, po transplantacji wątroby. W analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV. Łącznie w obu badaniach udział wzięło 92 pacjentów (ramiona uwzględnione w analizie). Średni wiek w poszczególnych ramionach wahał się od 52 do 62 lat, odsetek mężczyzn od 48 do 90%, a wyjściowy poziom wirerii od 6,4 do 6,9 log₁₀ IU/ml.

W badaniu Carrion 2007 pacjenci stosowali: PegIFNα2b w dawce 1,5 µg/kg/tyg. oraz RBV w dawce 800–1200 mg/dzień w zależności od klirensu kreatyniny. W pracy Firpi 2010 wszyscy pacjenci otrzymywali: PegIFNα2a w dawce 135 µg/tyg. oraz RBV w dawce 400–600 mg/dzień przez pierwsze dwa tyg., a następnie PegIFNα2a w dawce 180 µg/tyg. oraz RBV w dawce wyliczanej na podstawie masy ciała (800–1200 mg/dzień).

Najważniejsze informacje dotyczące badań przedstawiono poniżej (Tabela 46), natomiast szczegółowa ich charakterystyka znajduje się w Aneksie.

Tabela 46.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy w populacji pacjentów po przeszczepie wątroby

Badanie	Ramię	Genotyp [%]		Historia leczenia	Marskość [%]	N	Wiek ^a	M [%]	Średnia wyjściowa wiremia (log ₁₀ IU/ml) ^a	BMI [kg/m ²] ^a	IL28B – CC [%]	Metodyka	Hipoteza	J
		1a	1b											
3D+RBV(24)														
CORAL I	3D+RBV(24)	85	15	TN: 29%	0	34	59,6 (6,6)	79	6,6 (0,5)	29,7 (4,5)	24	nRCT / OL	Niejasne	5/8 ^b
PR48														
Carrion 2007	PR48	85		BD	0	27	58 (44-69) ^b	78	6,4 (4,8-7,5) ^c	BD	BD	RCT / OL	<i>Superiority</i>	2/5
Firpi 2010	CsA + PR48	94,4	5,6	BD	BD	18	52,2 (6,4)	72	6,9	28,1 (5,6)	BD	RCT / OL	<i>Superiority</i>	2/5
	TAC + PR48	85	15	BD	BD	20	54,4 (5,4)	90	6,5	32 (7,9)	BD	RCT / OL	<i>Superiority</i>	2/5

- a) Dane zaprezentowano w postaci średniej (SD).
b) Dane zaprezentowane w postaci średniej (zakres).
c) Dane zaprezentowane w postaci mediany (zakres).

7. OCENA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PREPARATU VIEKIRAX I EXVIERA

7.1. Populacja pacjentów z genotypem 1 HCV bez marskości

7.1.1. Pacjenci nieleczeni

Genotyp 1a

[REDACTED]

W populacji pacjentów z genotypem 1a bez marskości wątroby skuteczność schematu **3D+RBV** stosowanego przez 12 tygodni, wyrażona jako SVR12, była wysoka i wynosiła 95–97% (Tabela 48). Odsetek pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po zakończeniu terapii schematem 3D+RBV był niewielki i wynosił 0–1,9%, [REDACTED]

W przypadku schematu **3D** bez RBV odsetek pacjentów zakażonych genotypem 1a wirusa, uzyskujących SVR12, wynosił 90% i był niższy niż dla chorych leczonych schematem 3D+RBV. Jednocześnie w tej grupie chorych obserwowano więcej nawrotów (5,2%).

W badaniu SAPPHERE I oraz PEARL IV w odniesieniu do SVR wykazano przewagę schematu 3D+RBV nad historyczną grupą kontrolną stosującą TVR+PR. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.5).

Genotyp 1b

[REDACTED]

W populacji pacjentów z genotypem 1b bez marskości wątroby skuteczność schematu **3D** (bez RBV) stosowanego przez 12 tyg., wyrażona jako SVR12, wynosiła 98–99% (Tabela 48). U żadnego z pacjentów nie obserwowano nawrotu po zakończeniu terapii za pomocą schematu 3D.

W przypadku schematu **3D+RBV**, odsetek pacjentów zakażonych genotypem 1b uzyskujących SVR12 wynosił ok. 99%, a nawrót raportowano u 1 pacjenta. [REDACTED]

W badaniu SAPPHERE I oraz PEARL III, w odniesieniu do SVR, wykazano przewagę schematu 3D+RBV oraz 3D nad historyczną grupą kontrolną stosującą TVR+PR. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.5).

Włóknienie łagodne (F0–F1)

[REDACTED]

Włóknienie umiarkowane (F2–F3)

[REDACTED]

Tabela 47.

[REDACTED]

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



* – wykazano *noninferiority* względem TVR + PR.

a) Wartość p raportowana w badaniu w oparciu o wyniki regresji logistycznej.

b) 12 tyg. po zakończeniu leczenia.

c) Dane poufne.

Tabela 48.

Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV bez marskości dla schematu 3D±RBV

Badanie	Marskość	Ramię	n/N (% [95%CI])			G
			GT1	GT1a	GT1b	
SVR12						
SAPHIRE I ^a	Brak	3D+RBV	██████████	██████████	██████████	W
	Brak	3D+RBV	█	█	██████████	W
PEARL III	Brak	3D	█	█	██████████	W
		3D+RBV vs 3D	█	█	██████████	W
PEARL IV	Brak	3D+RBV	█	██████████	█	W
	Brak	3D	█	██████████	█	W
		3D+RBV vs 3D	█	██████████	█	W
Przełom wirusologiczny						
SAPHIRE I	Brak	3D+RBV	██████████	██████████	██████████	█
	Brak	3D+RBV	█	█	██████████	█
PEARL III	Brak	3D	█	█	██████████	█
		3D+RBV vs 3D	█	█	██████████	█
PEARL IV	Brak	3D+RBV	█	██████████	█	█
	Brak	3D	█	██████████	█	█
		3D+RBV vs 3D	█	██████████	█	█

Badanie	Marskość	Ramię	n/N (% [95%CI])			G
			GT1	GT1a	GT1b	
Nawrót^b						
SAPPHIRE I	Brak	3D+RBV	██████████	██████████	██████████	Ś
	Brak	3D+RBV	█	█	██████████	Ś
PEARL III	Brak	3D	█	█	██████████	Ś
		3D+RBV vs 3D	█	█	████	Ś
PEARL IV	Brak	3D+RBV	█	██████████	█	Ś
	Brak	3D	█	██████████	█	Ś
		3D+RBV vs 3D	█	██████████	█	Ś

* – wykazano *superiority* względem historycznej grupy kontrolnej TVR + PR.

a) Wyniki dla PLC niedostępne.

b) Definiowany jako pojawienie się wirerii po etapie niewykrywalnego poziomu HCV RNA obserwowane w ciągu 12 tyg. po zakończeniu leczenia.

Tabela 49.

Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV bez marskości, w zależności od stopnia włóknienia wątroby

Badanie	GT	Ramię	F0–F1	F2–F3
SAPPHIRE I	1	3D+RBV	██████████	██████████
		3D+RBV	██████████	██████████
PEARL III	1b	3D	██████████	██████████
		3D+RBV vs 3D	██████████	██████████
PEARL IV	1a	3D+RBV	██████████	██████████
		3D	██████████	██████████
		3D+RBV vs 3D	██████████	██████████

7.1.2. Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Genotyp 1a

██
 ██
 ██████████

Skuteczność schematu **3D+RBV** stosowanego przez 12 tyg., wyrażona jako SVR12, wynosiła ██████████
 ██████████. Odsetek pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po zakończeniu terapii schematem
 3D+RBV, wyniósł ██████████ chorych.

W badaniu SAPPHIRE II w odniesieniu do SVR wykazano przewagę schematu 3D+RBV nad historyczną grupą kontrolną stosującą TVR+PR. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.5).

Genotyp 1b

[Redacted text]

W populacji pacjentów z genotypem 1b bez marskości wątroby skuteczność schematu **3D** (bez RBV) stosowanego przez 12 tyg., wyrażona jako SVR12, wynosiła [Redacted] a u żadnego z pacjentów nie obserwowano nawrotu.

W badaniu SAPPHIRE II oraz PEARL II, w odniesieniu do SVR, wykazano przewagę schematu 3D+RBV nad historyczną grupą kontrolną stosującą TVR+PR. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.5).

Włóknienie łagodne (F0–F1)

[Redacted text]

Włóknienie umiarkowane (F2–F3)

[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]

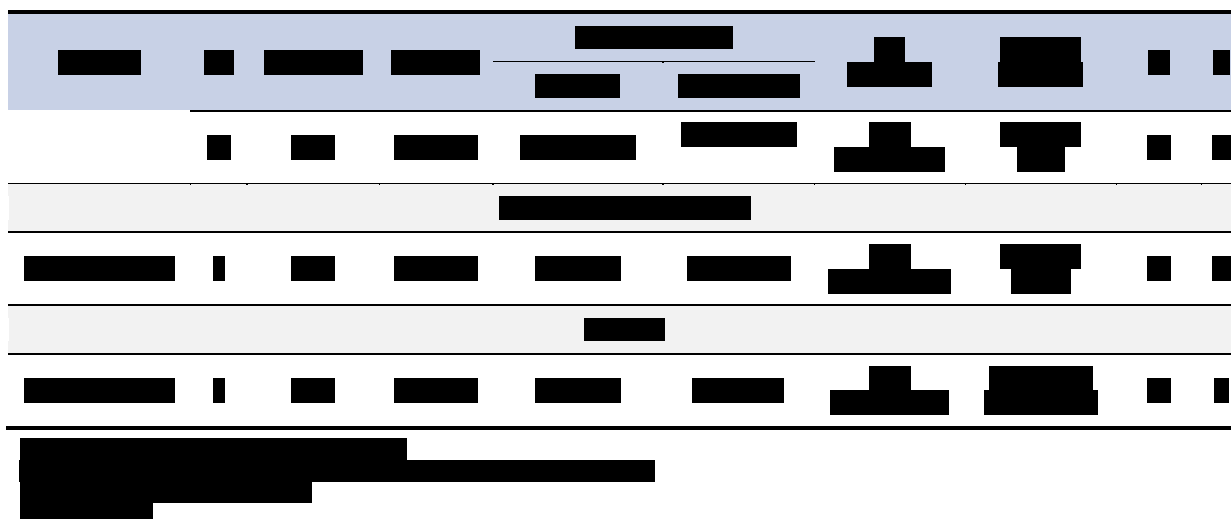


Tabela 51.
Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV bez marskości

Badanie	Marskość	Ramię	n/N (% [95%CI])			G
			GT1	GT1a	GT1b	
SVR12						
SAPPHIRE II	Brak	3D+RBV				
	Brak	3D+RBV				
PEARL II	Brak	3D				
		3D+RBV vs 3D				
Przełom wirusologiczny						
SAPPHIRE II	Brak	3D+RBV				
	Brak	3D+RBV				
PEARL II	Brak	3D				
		3D+RBV vs 3D				
Nawrót^a						
SAPPHIRE II	Brak	3D+RBV				
	Brak	3D+RBV				
PEARL II	Brak	3D				
		3D+RBV vs 3D				

* – wykazano *superiority* względem historycznej grupy kontrolnej TVR +PR.

a) Definiowany jako pojawienie się wiremii po etapie niewykrywalnego poziomu HCV RNA obserwowane w ciągu 12 tyg. po zakończeniu leczenia.

Tabela 52.

Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV bez marskości, w zależności od stopnia zwłóknienia wątroby

Badanie	GT	Ramię	F0–F1	F2–F3
SAPPHIRE II	1	3D+RBV	██████████	██████████
		3D+RBV	██████████	██████████
PEARL II	1b	3D	██████████	██████████
		3D+RBV vs 3D	██████████	██████████
MALACHITE II ^a	1	3D+RBV	██████████	██████████
		T12PR24-48	██████████	██████████
		3D+RBV vs T12PR24-48	██████████	██████████

a) Dane poufne.

7.1.3. Populacja pacjentów stosujących opioidy

W badaniu Lalezari 2014 pacjenci poza terapią antywirusową stosowali również terapię opioidową, dlatego też wyniki uzyskane w tej grupie pacjentów przedstawiono osobno.

W populacji pacjentów z genotypem 1 bez marskości, stosującej poza leczeniem antywirusowym również terapię opioidową, odsetek pacjentów uzyskujących SVR wynosił ██████. U żadnego z pacjentów nie wystąpił przełom wirusologiczny, nie obserwowano również nawrotu. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 53).

Tabela 53.

Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV bez marskości

Badanie	Marskość	Ramię	n/N (% [95%CI])			G
			GT1	GT1a	GT1b	
SVR12						
Lalezari 2014	Brak	3D+RBV	██████████	█	█	█
Lalezari 2014	Brak	3D+RBV	██████████	█	█	█
Lalezari 2014	Brak	3D+RBV	██████████	█	█	█

a) Definiowany jako pojawienie się wirerii po etapie niewykrywalnego poziomu HCV RNA obserwowane w ciągu 12 tyg. po zakończeniu leczenia.

7.2. Populacja pacjentów z genotypem 1 HCV z marskością

7.2.1. Pacjenci nieleczeni

Genotyp 1a

W grupie pacjentów z genotypem 1a z marskością wątroby skuteczność schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 oraz 24 tyg. była zbliżona i wynosiła odpowiednio [REDACTED]. Odsetek pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po zakończeniu terapii, wynosił [REDACTED] odpowiednio dla schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 i 24 tyg. [REDACTED]

Genotyp 1b

W grupie pacjentów z genotypem 1b z marskością wątroby skuteczność schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 oraz 24 tyg. była taka sama i wynosiła odpowiednio [REDACTED] [REDACTED]

W badaniu TURQUOISE II w populacji pacjentów z genotypem 1 wykazano przewagę schematu 3D+RBV stosowanego zarówno przez 12, jak i przez 24 tyg. nad historyczną grupą kontrolną stosującą TVR+PR. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.5).

Tabela 54.
Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV z marskością

Badanie	Marskość	Ramię	n/N (% [95%CI])			G
			GT1	GT1a	GT1b	
SVR12						
TURQUOISE II	100%	3D+RBV	██████████	██████████	██████████	█
	100%	3D+RBV(24)	██████████	██████████	██████████	█
	3D+RBV vs 3D+RBV(24)		██████████	█	█	█
Przełom wirusologiczny						
TURQUOISE II	100%	3D+RBV	██████████	██████████	██████████	█
	100%	3D+RBV(24)	██████████	██████████	██████████	█
	3D+RBV vs 3D+RBV(24)		█	█	█	█
Nawrót^b						
TURQUOISE II ^b	100%	3D+RBV	██████████	██████████	██████████	█
	100%	3D+RBV(24)	██████████	██████████	██████████	█
	3D+RBV vs 3D+RBV(24)		██████████	██████████	█	█

* – wykazano *superiority* względem historycznej grupy kontrolnej TVR + PR.

a) Wyniki dla PLC niedostępne.

b) Definiowany jako pojawienie się wirerii po etapie niewykrywalnego poziom HCV RNA obserwowane w ciągu 12 tyg. po zakończeniu leczenia.

7.2.2. Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Genotyp 1a

W grupie pacjentów z genotypem 1a z marskością wątroby skuteczność schematu 3D+RBV w stosowanego przez 24 tyg. była istotnie statystycznie wyższa niż schematu stosowanego przez 12 tyg. i wynosiła odpowiednio ██████████. Odsetek pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po zakończeniu terapii trwającej 12 tyg., wynosił ██████████ natomiast po terapii trwającej 24 tyg. u żadnego z pacjentów nie obserwowano nawrotu. ██████████ (Tabela 55).

Genotyp 1b

W grupie pacjentów z genotypem 1b z marskością wątroby skuteczność schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 oraz 24 tyg. była porównywalna i wynosiła odpowiednio 98% i 100%. U żadnego z pacjentów nie obserwowano nawrotu, ██████████. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 55).

W badaniu TURQUOISE II w populacji pacjentów z genotypem 1 wykazano przewagę schematu 3D+RBV stosowanego zarówno przez 12, jak i przez 24 tyg. nad historyczną grupą kontrolną stosującą TVR+PR. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.5).

Tabela 55.
Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV z marskością

Badanie	Marskość	Ramię	n/N (% [95%CI])			G
			GT1	GT1a	GT1b	
SVR12						
TURQUOISE II	100%	3D+RBV	██████████	██████████	██████████	█
	100%	3D+RBV(24)	██████████	██████████	██████████	█
	3D+RBV vs 3D+RBV(24)		██████████	██████████	██████████	█
Nawrót^a						
TURQUOISE II	100%	3D+RBV	██████████	██████████	██████████	█
	100%	3D+RBV(24)	██████████	██████████	██████████	█
	3D+RBV vs 3D+RBV(24)		██████████	██████████	██████████	█

* – wykazano *superiority* względem historycznej grupy kontrolnej TVR +PR.

a) Definiowany jako pojawienie się wiremii po etapie niewykrywalnego poziomu HCV RNA obserwowane w ciągu 12 tyg. po zakończeniu leczenia.

7.3. Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV bez marskości

7.3.1. Pacjenci nieleczeni

Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskało ██████ pacjentów z grupy stosującej schemat 2D+RBV oraz ██████ w przypadku terapii bez RBV. W ciągu 12 tyg. od zakończenia terapii nawrót obserwowano ████████████████████ z grupy leczonej schematem 2D oraz nie obserwowano u żadnego pacjenta z ramienia 2D+RBV, natomiast przełom wirusologiczny wystąpił u jednego pacjenta z grupy stosującej terapię 2D (Tabela 56).

Tabela 56.
Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 4 HCV

Badanie	GT	Marskość	n/N (%)		2D+RBV vs 2D		G
			2D+RBV	2D	RR [95%CI]	RD [95%CI]	
SVR12							
PEARL I	4	Brak	██████████	██████████	██████████	██████████	■
██							
PEARL I	4	Brak	██████████	██████████	██████████	██████████	■
██							
PEARL I	4	Brak	██████████	██████████	██████████	██████████	■

7.3.2. Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskało 100% pacjentów leczonych schematem 2D+RBV. W ciągu 12 tyg. od zakończenia terapii u żadnego z pacjentów nie raportowano nawrotu (Tabela 56).

Tabela 57.
Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 4 HCV

Badanie	GT	Marskość	n/N (%)		G
			2D+RBV		
SVR12					
PEARL I	4	Brak	██████████		■
Nawrót					
PEARL I	4	Brak	██████████		■

7.4. Populacja pacjentów z koinfekcją HIV

Ocenę skuteczności klinicznej schematu 3D+RBV w populacji pacjentów z koinfekcją HIV stosowanego przez 12 lub 24 tyg. przeprowadzono w jednym badaniu RCT (TURQUOISE I), do którego włączano pacjentów zarówno nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej. Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskało więcej chorych leczonych przez 12 tyg. niż 24 tyg. (██████████), aczkolwiek różnica nie była istotna statystycznie. Nawrót choroby po zakończeniu terapii obserwowano u jednego pacjenta w ramieniu 3D+RBV (12 tyg.) (Tabela 58).

Tabela 58.
Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów z koinfekcją HIV z genotypem 1 HCV

Badanie	Marskość	Ramię	n/N (% [95%CI])			G
			GT1	GT1a	GT1b	
SVR12						
TURQUOISE I						
Przełom wirusologiczny						
TURQUOISE I						
Nawrót						
TURQUOISE I						
		3D+RBV vs 3D+RBV(24)				

7.5. Populacja pacjentów po transplantacji

Ocenę skuteczności klinicznej schematu 3D+RBV w populacji pacjentów z nawrotem zakażenia HCV po transplantacji wątroby stosowanego przez 24 tyg. przeprowadzono w badaniu jednoramiennym (CORAL I), do którego włączano pacjentów po przeszczepie wątroby, który wykonano na 12 mies. przed skринingiem. Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskało [redacted] pacjentów. U 1 pacjenta raportowano nawrót po 3 dniach od zakończenia terapii (Tabela 56).

Tabela 59.
Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów po transplantacji wątroby z genotypem 1 HCV

Badanie	Marskość	Ramię	n/N (% [95%CI])			G
			GT1	GT1a	GT1b	
SVR24						
CORAL I	Brak	3D+RBV(24 tyg.)				
SVR12						
CORAL I	Brak	3D+RBV(24 tyg.)				
Nawrót						
CORAL I	Brak	3D+RBV(24 tyg.)				

8. WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA PREPARATU VIEKIRAX I EXVIERA

Analizę bezpieczeństwa poszczególnych schematów zawierających parytaprewir/rytonawir, ombitaswir oraz dazabuwir przeprowadzono odrębnie w populacji pacjentów nieleczonych oraz po niepowodzeniu terapii dwulekowej, bez względu na genotyp. W analizie osobno zaprezentowano wyniki z badań dla porównania schematu: 3D+RBV vs placebo, 3D±RBV vs TVR+PR, jak również przedstawiono wyniki pozostałych badań, w których oceniano bezpieczeństwo schematów 3D/2D±RBV.

W analizie osobno przedstawiono również bezpieczeństwo schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 lub 24 tyg. w specjalnych populacjach, tzn. w populacji pacjentów z koinfekcją HIV oraz po transplantacji wątroby.

8.1. Analiza bezpieczeństwa dla porównania schematu 3D+RBV vs placebo

Profil bezpieczeństwa schematu 3D w porównaniu z placebo oceniano w dwóch badaniach, w których populację badaną stanowili pacjenci nieleczeni (SAPPHIRE I) lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej (SAPPHIRE II), zakażeni genotypem 1 wirusa. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz szczegółowe zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów, jak również najważniejsze parametry oceniające wpływ terapii na wątrobę.

8.1.1. Pacjenci nieleczeni

Częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych ogółem była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej schemat 3D+RBV w porównaniu z placebo (RR = 1,19 [1,08; 1,32]). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również przerwania terapii z powodu AE.

Analiza szczegółowych AE, wykazała że w trakcie terapii 3D+RBV znamienne statystycznie częściej niż w grupie PLC występowały: nudności, bezsenność, biegunka, świąd, i astenia.

W trakcie terapii 3D+RBV odsetek pacjentów, u których obserwowano wzrost stężenia ALT w stopniu 3. lub 4. był istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 60).

Tabela 60.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania schematu 3D+RBV vs placebo w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV bez marskości

Punkt końcowy	Badanie	3D+RBV n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95%CI]	NNH/RD [95%CI]	p ^a
AE ogółem	SAPPHIRE I	414/473 (87,5%)	116/158 (73,4%)	1,19 [1,08; 1,32]	NNH = 7 [4; 15]	<0,001
SAE ogółem	SAPPHIRE I	10/473 (2,1%)	0/158 (0,0%)	7,04 [0,42; 119,53]	NNH = 47 [27; 189]	0,074
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	SAPPHIRE I	3/473 (0,6%)	1/158 (0,6%)	1,00 [0,10; 9,56]	RD = 0,00001 [-0,01; 0,01]	NS
Szczegółowe AE (≥10% pacjentów)						
Zmęczenie	SAPPHIRE I	164/473 (34,7%)	45/158 (28,5%)	1,22 [0,92; 1,60]	RD = 0,06 [-0,02; 0,14]	NS
Ból głowy	SAPPHIRE I	156/473 (33%)	42/158 (26,6%)	1,24 [0,93; 1,66]	RD = 0,06 [-0,02; 0,14]	NS
Nudności	SAPPHIRE I	112/473 (23,7%)	21/158 (13,3%)	1,78 [1,16; 2,74]	NNH = 9 [5; 25]	0,005
Świąd	SAPPHIRE I	80/473 (16,9%)	6/158 (3,8%)	4,45 [1,98; 10,01]	NNH = 7 [5; 11]	<0,001
Bezsennosc	SAPPHIRE I	66/473 (14%)	12/158 (7,6%)	1,84 [1,02; 3,31]	NNH = 15 [8; 84]	0,036
Biegunka	SAPPHIRE I	65/473 (13,7%)	11/158 (7,0%)	1,97 [1,07; 3,64]	NNH = 14 [8; 57]	0,024
Astenia	SAPPHIRE I	57/473 (12,1%)	6/158 (3,8%)	3,17 [1,40; 7,22]	NNH = 12 [8; 24]	0,002
Wysypka	SAPPHIRE I	51/473 (10,8%)	9/158 (5,7%)	1,89 [0,95; 3,76]	NNH = 19 [10; 193]	NS
Ból mięśni	SAPPHIRE II	23/297 (7,7%)	10/97 (10,3%)	0,75 [0,37; 1,52]	RD = -0,03 [-0,09; 0,04]	NS
Wpływ na wątrobę						
ALT w stopniu 3. lub 4.	SAPPHIRE I	4/469 (0,9%)	7/158 (4,4%)	0,19 [0,06; 0,65]	NNT = 28 [15; 381]	0,007
AST w stopniu 3. lub 4.	SAPPHIRE I	3/469 (0,6%)	3/158 (1,9%)	0,34 [0,07; 1,65]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]	bd
Bilirubina całkowita w stopniu 3. lub 4.	SAPPHIRE I	13/469 (2,8%)	0/158 (0,0%)	9,13 [0,55; 152,77]	NNH = 36 [22; 97]	0,046

GRADE – średni

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

8.1.2. Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Częstość raportowanych AE ogółem była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej schemat 3D+RBV w porównaniu z placebo (RR = 1,11 [1,00; 1,22]) (Tabela 60).

Analiza szczegółowych AE wykazała w trakcie terapii 3D+RBV znamienne statystycznie częstsze niż w grupie PLC występowanie świądu. W odniesieniu do pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią 3D+RBV a placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 61).

Tabela 61.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania schematu 3D+RBV vs placebo w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV bez marskości

Punkt końcowy	Badanie	3D+RBV n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95%CI]	NNH/RD [95%CI]	p ^a
AE ogółem	SAPPHIRE II	271/297 (91,2%)	80/97 (82,5%)	1,11 [1,00; 1,22]	NNH = 11 [5; 181]	0,023
SAE ogółem	SAPPHIRE II	6/297 (2,0%)	1/97 (1,0%)	1,96 [0,24; 16,08]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	NS
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	SAPPHIRE II	3/297 (1,0%)	0/97 (0,0%)	2,30 [0,12; 44,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Szczegółowe AE (≥10% pacjentów)						
Zmęczenie	SAPPHIRE II	99/297 (33,3%)	22/97 (22,7%)	1,47 [0,98; 2,19]	NNH = 9 [4; 134]	0,057
Ból głowy	SAPPHIRE II	108/297 (36,4%)	34/97 (35,1%)	1,04 [0,76; 1,41]	RD = 0,01 [-0,10; 0,12]	NS
Nudności	SAPPHIRE II	60/297 (20,2%)	17/97 (17,5%)	1,15 [0,71; 1,88]	RD = 0,03 [-0,06; 0,12]	NS
Świąd	SAPPHIRE II	41/297 (13,8%)	5/97 (5,2%)	2,68 [1,09; 6,59]	NNH = 11 [6; 36]	0,027
Bezsenna noc	SAPPHIRE II	42/297 (14,1%)	7/97 (7,2%)	1,96 [0,91; 4,22]	NNH = 14 [7; 234]	0,078
Biegunka	SAPPHIRE II	39/297 (13,1%)	12/97 (12,4%)	1,06 [0,58; 1,94]	RD = 0,01 [-0,07; 0,08]	NS
Astenia	SAPPHIRE II	47/297 (15,8%)	11/97 (11,3%)	1,40 [0,75; 2,58]	RD = 0,04 [-0,03; 0,12]	NS
Duszność	SAPPHIRE II	37/297 (12,5%)	10/97 (10,3%)	1,21 [0,62; 2,34]	RD = 0,02 [-0,05; 0,09]	NS
Ból mięśni	SAPPHIRE II	23/297 (7,7%)	10/97 (10,3%)	0,75 [0,37; 1,52]	RD = -0,03 [-0,09; 0,04]	NS
Kaszel	SAPPHIRE II	32/297 (10,8%)	5/97 (5,2%)	2,09 [0,84; 5,21]	RD = 0,06 [-0,0002; 0,11]	NS
Wpływ na wątrobę						
ALT w stopniu 3. lub 4.	SAPPHIRE II	5/296 (1,7%)	3/96 (3,1%)	0,54 [0,13; 2,22]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	NS
AST w stopniu 3. lub 4.	SAPPHIRE II	3/296 (1%)	1/96 (1%)	0,97 [0,10; 9,24]	RD = -0,0003 [-0,02; 0,02]	NS
Bilirubina całkowita w stopniu 3. lub 4.	SAPPHIRE II	7/296 (2,4%)	0/96 (0,0%)	4,90 [0,28; 84,99]	NNH = 42 [21; 1229]	NS

GRADE – średni

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

8.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania schematu 3D±RBV vs TVR+PR

[Redacted text block]

8.2.1. Pacjenci nieleczeni

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Genotyp	Dotychczasowe leczenie	Stwierdzone przeciwciała	Współczynnik	Dotychczasowe leczenie	Stwierdzone przeciwciała	Współczynnik	Współczynnik	
Wskazanie do leczenia											

8.2.2. Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy, astenia, nudności, biegunka oraz drażliwość (Tabela 64).

W grupie stosującej schemat 3D+RBV odsetek pacjentów, u których obserwowano wzrost stężenia bilirubiny w stopniu 3. lub 4. był mniejszy niż w grupie 2D+RBV.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w schematach 3D±RBV oraz 2D±RBV w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych, bez marskości

Punkt końcowy	Badanie	OI	GT	Marskość	3D+RBV [n/N (%)]	3D [n/N (%)]	3D+RBV vs 3D		2D+RBV [n/N (%)]	2D [n/N (%)]	2D+RBV vs 2D	
							RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]			RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE ogółem	PEARL IV	12	1a	Brak	92/100 (92,0%)	169/205 (82,4%)	1,12 [1,02; 1,22]	NNH = 10 [5; 47]	-	-	-	-
	PEARL III	12	1b	Brak	168/210 (80,0%)	140/209 (67,0%)	1,19 [1,06; 1,34]	NNH = 7 [4; 21]	-	-	-	-
	PEARL I	12	4	Brak	-	-	-	-	37/42 (88,1%)	34/44 (77,3%)	1,14 [0,94; 1,39]	RD = 0,11 [-0,05; 0,27]
SAE ogółem	PEARL IV	12	1a	Brak	3/100 (3,0%)	1/205 (0,5%)	6,15 [0,65; 58,38]	RD = 0,03 [-0,01; 0,06]	-	-	-	-
	PEARL III	12	1b	Brak	4/210 (1,9%)	4/209 (1,9%)	1,00 [0,25; 3,93]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	-	-	-	-
	PEARL I	12	4	Brak	-	-	-	-	0/42 (0,0%)	1/44 (2,3%)	0,35 [0,01; 8,33]	RD = -0,02 [-0,08; 0,04]
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	PEARL IV	12	1a	Brak	0/100 (0,0%)	2/205 (1,0%)	0,41 [0,02; 8,42]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	-	-	-	-
	PEARL III	12	1b	Brak	0/210 (0,0%)	0/209 (0,0%)	ND	ND	-	-	-	-
	PEARL I	12	4	Brak	-	-	-	-	0/42 (0,0%)	0/44 (0,0%)	ND	ND
Szczegółowe AE (≥10% pacjentów)^a												
Zmęczenie	PEARL IV	12	1a	Brak	46/100 (46,0%)	72/205 (35,1%)	1,31 [0,99; 1,74]	RD = 0,11 [-0,01; 0,23]	-	-	-	-
	PEARL III	12	1b	Brak	45/210 (21,4%)	48/209 (23,0%)	0,93 [0,65; 1,34]	RD = -0,02 [-0,09; 0,06]	-	-	-	-
	PEARL I	12	4	Brak	-	-	-	-	5/42 (11,9%)	3/44 (6,8%)	1,75 [0,44; 6,85]	RD = 0,05 [-0,07; 0,17]
Ból głowy	PEARL IV	12	1a	Brak	25/100 (25,0%)	58/205 (28,3%)	0,88 [0,59; 1,32]	RD = -0,03 [-0,14; 0,07]	-	-	-	-

Punkt końcowy	Badanie	OI	GT	Marskość	3D+RBV [n/N (%)]	3D [n/N (%)]	3D+RBV vs 3D		2D+RBV [n/N (%)]	2D [n/N (%)]	2D+RBV vs 2D	
							RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]			RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
	PEARL III	12	1b	Brak	51/210 (24,3%)	49/209 (23,4%)	1,04 [0,74; 1,46]	RD = 0,01 [-0,07; 0,09]	-	-	-	-
	PEARL I	12	4	Brak	-	-	-	-	14/42 (33,3%)	13/44 (29,5%)	1,13 [0,60; 2,11]	RD = 0,04 [-0,16; 0,23]
	PEARL IV	12	1a	Brak	21/100 (21,0%)	28/205 (13,7%)	1,54 [0,92; 2,57]	RD = 0,07 [-0,02; 0,17]	-	-	-	-
Nudności	PEARL III	12	1b	Brak	23/210 (11,0%)	9/209 (4,3%)	2,54 [1,21; 5,37]	NNH = 15 [8; 62]	-	-	-	-
	PEARL I	12	4	Brak	-	-	-	-	7/42 (16,7%)	4/44 (9,1%)	1,83 [0,58; 5,81]	RD = 0,08 [-0,07; 0,22]
	PEARL IV	12	1a	Brak	10/100 (10,0%)	12/205 (5,9%)	1,71 [0,76; 3,82]	RD = 0,04 [-0,03; 0,11]	-	-	-	-
Świąd	PEARL III	12	1b	Brak	25/210 (11,9%)	11/209 (5,3%)	2,26 [1,14; 4,48]	NNH = 15 [8; 75]	-	-	-	-
	PEARL I	12	4	Brak	-	-	-	-	1/42 (2,4%)	2/44 (4,5%)	0,52 [0,05; 5,56]	RD = -0,02 [-0,1; 0,06]
	PEARL IV	12	1a	Brak	17/100 (17,0%)	16/205 (7,8%)	2,18 [1,15; 4,13]	NNH = 10 [5; 103]	-	-	-	-
Bezsenność	PEARL III	12	1b	Brak	19/210 (9,0%)	7/209 (3,3%)	2,7 [1,16; 6,29]	NNH = 17 [9; 89]	-	-	-	-
	PEARL I	12	4	Brak	-	-	-	-	4/42 (9,5%)	2/44 (4,5%)	2,10 [0,40; 10,84]	RD = 0,05 [-0,06; 0,16]
	PEARL IV	12	1a	Brak	14/100 (14,0%)	33/205 (16,1%)	0,87 [0,49; 1,55]	RD = -0,02 [-0,11; 0,06]	-	-	-	-
Biegunka	PEARL III	12	1b	Brak	9/210 (4,3%)	13/209 (6,2%)	0,69 [0,30; 1,58]	RD = -0,02 [-0,06; 0,02]	-	-	-	-
	PEARL I	12	4	Brak	-	-	-	-	6/42 (14,3%)	2/44 (4,5%)	3,14 [0,67; 14,71]	RD = 0,10 [-0,03; 0,22]
Astenia	PEARL IV	12	1a	Brak	3/100 (3,0%)	2/205 (1,0%)	3,08 [0,52; 18,11]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]	-	-	-	-

Punkt końcowy	Badanie	OI	GT	Marskość	3D+RBV [n/N (%)]	3D [n/N (%)]	3D+RBV vs 3D		2D+RBV [n/N (%)]	2D [n/N (%)]	2D+RBV vs 2D	
							RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]			RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
	PEARL III	12	1b	Brak	22/210 (10,5%)	11/209 (5,3%)	1,99 [0,99; 4,00]	NNH = 19 [9; 1209]	-	-	-	-
	PEARL I	12	4	Brak	-	-	-	-	10/42 (23,8%)	11/44 (25,0%)	0,95 [0,45; 2,01]	RD = -0,01 [-0,19; 0,17]
	PEARL IV	12	1a	Brak	8/100 (8,0%)	14/205 (6,8)	1,17 [0,51; 2,70]	RD = 0,01 [-0,05; 0,08]	-	-	-	-
Drażliwość	PEARL III	12	1b	Brak	0/210 (0,0%)	1/209 (0,5%)	0,33 [0,01; 8,10]	RD = 0,00 [-0,02; 0,01]	-	-	-	-
	PEARL I	12	4	Brak	-	-	-	-	6/42 (14,3%)	3/44 (6,8%)	2,10 [0,56; 7,84]	RD = 0,07 [-0,05; 0,20]
Wpływ na wątrobę												
	PEARL IV	12	1a	Brak	1/100 (1,0%)	1/205 (0,5%)	2,05 [0,13; 32,44]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]	-	-	-	-
ALT w stopniu ≥3.	PEARL III	12	1b	Brak	2/210 (1,0%)	0/209 (0,0%)	4,98 [0,24; 103,03]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	-	-	-	-
	PEARL I	12	4	Brak	-	-	-	-	0/42 (0,0%)	0/43 (0,0%)	ND	ND
	PEARL IV	12	1a	Brak	0/100 (0,0%)	0/205 (0,0%)	ND	ND	-	-	-	-
AST w stopniu ≥3.	PEARL III	12	1b	Brak	0/210 (0,0%)	0/209 (0,0%)	ND	ND	-	-	-	-
	PEARL I	12	4	Brak	-	-	-	-	0/42 (0,0%)	1/43 (2,3%)	0,34 [0,01; 8,14]	RD = -0,02 [-0,08; 0,04]
	PEARL IV	12	1a	Brak	3/100 (3,0%)	1/205 (0,5%)	6,15 [0,65; 58,38]	RD = 0,03 [-0,01; 0,06]	-	-	-	-
Bilirubina całkowita w stopniu ≥3.	PEARL III	12	1b	Brak	12/210 (5,7%)	1/209 (0,5%)	11,94 [1,57; 91,02]	NNH = 19 [11; 51]	-	-	-	-
	PEARL I	12	4	Brak	-	-	-	-	0/42 (6,1%)	0/43 (0,0%)	ND	ND

GRADE – średni

a) W co najmniej jednym badaniu.

8.3.2. Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem było wyższe u pacjentów leczonych za pomocą schematów zawierających RBV (79% i 88%, odpowiednio dla schematu 3D+RBV i 2D+RBV) niż bez RBV (78% dla schematu 3D). Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych było niewielkie i wynosiło ok 2% dla schematu 3D±RBV oraz 0% dla schematu 2D+RBV (Tabela 65).

U pacjentów stosujących terapię 3D+RBV najczęściej raportowano zmęczenie, ból głowy, nudności, świąd, bezsenność, biegunkę oraz astenię. Terapia schematem 3D bez RBV wiązała się z wysokim ryzykiem wystąpienia zmęczenia, bólu głowy oraz biegunki. Z kolei podczas terapii 2D+RBV do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy, astenia, zmęczenie oraz bezsenność.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 65).

Tabela 65.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w schematach 3D±RBV oraz 2D+RBV w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Punkt końcowy	Badanie	OI	GT	Marskość	[n/N (%)]		3D+RBV vs 3D		2D+RBV
					3D+RBV	3D	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
AE ogółem	PEARL II	12	1b	Brak	72/91 (79,1%)	74/95 (77,9%)	1,02 [0,87; 1,18]	RD = 0,01 [-0,11; 0,13]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	43/49 (87,8%)
SAE ogółem	PEARL II	12	1b	Brak	2/91 (2,2%)	2/95 (2,1%)	1,04 [0,15; 7,26]	RD = 0,00 [-0,04; 0,04]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	0/49 (0,0%)
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	PEARL II	12	1b	Brak	2/91 (2,2%)	0/95 (0,0%)	5,22 [0,25; 107,22]	RD = 0,02 [-0,01; 0,06]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	0/49 (0,0%)
Szczegółowe AE (≥10% pacjentów)									
Zmęczenie	PEARL II	12	1b	Brak	29/91 (31,9%)	15/95 (15,8%)	2,02 [1,16; 3,51]	NNH = 6 [3; 24]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	9/49 (18,4%)
Ból głowy	PEARL II	12	1b	Brak	22/91 (24,2%)	22/95 (23,2%)	1,04 [0,62; 1,75]	RD = 0,01 [-0,11; 0,13]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	14/49 (28,6%)
Nudności	PEARL II	12	1b	Brak	19/91 (20,9%)	6/95 (6,3%)	3,31 [1,38; 7,90]	NNH = 6 [4; 20]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	6/49 (12,2%)

Punkt końcowy	Badanie	OI	GT	Marskość	[n/N (%)]		3D+RBV vs 3D		2D+RBV
					3D+RBV	3D	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Świąd	PEARL II	12	1b	Brak	13/91 (14,3%)	8/95 (8,4%)	1,70 [0,74; 3,90]	RD = 0,06 [-0,03; 0,15]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	–
Bezsenność	PEARL II	12	1b	Brak	13/91 (14,3%)	3/95 (3,2%)	4,52 [1,33; 15,35]	NNH = 8 [5; 32]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	8/49 (16,3%)
Biegunka	PEARL II	12	1b	Brak	12/91 (13,2%)	12/95 (12,6%)	1,04 [0,49; 2,20]	RD = 0,01 [-0,09; 0,10]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	–
Astenia	PEARL II	12	1b	Brak	11/91 (12,1%)	7/95 (7,4%)	1,64 [0,67; 4,05]	RD = 0,05 [-0,04; 0,13]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	16/49 (32,7%)
Anemia	PEARL II	12	1b	Brak	10/91 (11,0%)	0/95 (0,0%)	21,91 [1,30; 368,58]	NNH = 9 [5; 23]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	–
Wpływ na wątrobę									
Hemoglobina w stopniu 3. lub 4.	PEARL II	12	1b	Brak	0/91 (0,0%)	0/95 (0,0%)	ND	ND	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	0/49 (0,0%)
ALT w stopniu ≥3.	PEARL II	12	1b	Brak	0/91 (0,0%)	0/95 (0,0%)	ND	ND	–
	PEARL I	12	1b	Brak	–	–	–	–	0/49 (0,0%)
AST w stopniu ≥3.	PEARL II	12	1b	Brak	0/90 (0,0%)	1/95 (1,1%)	0,35 [0,01; 8,52]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	0/49 (0,0%)
Całkowita bilirubina w stopniu ≥3.	PEARL II	12	1b	Brak	8/91 (8,8%)	0/95 (0,0%)	17,74 [1,04; 302,95]	NNH = 11 [6; 38]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	3/49 (6,1%)

GRADE – średni

a) Stężenie hemoglobiny w stopniu 3.

8.3.3. Niezależnie od wcześniejszego leczenia

W badaniu TURQUOISE II, jak również w badaniu Lalezari 2014, zdarzenia niepożądane raportowano łącznie dla pacjentów nieleczonych oraz po niepowodzeniu terapii dwulekowej.

W badaniu TURQUOISE II ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem było zbliżone u pacjentów stosujących terapię 3D+RBV przez 12 tyg. lub 24 tyg. i wynosiło 91–92%. Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiło 6% i 5%, odpowiednio w grupie leczonej przez 12 i 24 tyg.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych podczas terapii 3D+RBV stosowanej przez 12 tyg. lub 24 tyg. należały: zmęczenie, ból głowy, nudności, świąd, bezsenność, biegunka, astenia oraz wysypka.

Odsetek pacjentów, u których obserwowano wzrost stężenia bilirubiny oraz ALT w stopniu 3. lub 4., był wyższy w trakcie 12 tyg. terapii w porównaniu z 24 tyg. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 66).

W badaniu Lalezari 2014 ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów stosujących terapię 3D+RBV przez 12 tyg. wynosiło 92%, z kolei ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiło 5%.

Tabela 66.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 lub 24 tyg. w populacji pacjentów nieleczonych oraz po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV, z marskością

Punkt końcowy	Badanie	GT	Marskość	3D+RBV [n/N (%)]	3D+RBV (24) [n/N (%)]	3D+RBV vs 3D+RBV (24)	
						RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
AE ogółem	TURQUOISE II	1	100%	191/208 (91,8%)	156/172 (90,7%)	1,01 [0,95; 1,08]	RD = 0,01 [-0,05; 0,07]
SAE ogółem	TURQUOISE II	1	100%	13/208 (6,3%)	8/172 (4,7%)	1,34 [0,57; 3,17]	RD = 0,02 [-0,03; 0,06]
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	TURQUOISE II	1	100%	4/208 (1,9%)	4/172 (2,3%)	0,83 [0,21; 3,26]	RD = -0,004 [-0,03; 0,03]
Szczegółowe AE (≥10%)							
Zmęczenie	TURQUOISE II	1	100%	68/208 (32,7%)	80/172 (46,5%)	0,70 [0,55; 0,90]	NNT = 8 [5; 25]
Ból głowy	TURQUOISE II	1	100%	58/208 (27,9%)	53/172 (30,8%)	0,90 [0,66; 1,24]	RD = -0,03 [-0,12; 0,06]
Nudności	TURQUOISE II	1	100%	37/208 (17,8%)	35/172 (20,3%)	0,87 [0,58; 1,32]	RD = -0,03 [-0,11; 0,05]
Świąd	TURQUOISE II	1	100%	38/208 (18,3%)	33/172 (19,2%)	0,95 [0,63; 1,45]	RD = -0,01 [-0,09; 0,07]
Bezsenność	TURQUOISE II	1	100%	32/208 (15,4%)	31/172 (18,0%)	0,85 [0,54; 1,34]	RD = -0,03 [-0,10; 0,05]
Biegunka	TURQUOISE II	1	100%	30/208 (14,4%)	29/172 (16,9%)	0,86 [0,54; 1,37]	RD = -0,02 [-0,09; 0,05]
Astenia	TURQUOISE II	1	100%	29/208 (13,9%)	22/172 (12,8%)	1,09 [0,65; 1,83]	RD = 0,01 [-0,06; 0,08]

Punkt końcowy	Badanie	GT	Marskość	3D+RBV [n/N (%)]	3D+RBV (24) [n/N (%)]	3D+RBV vs 3D+RBV (24)	
						RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Wysypka	TURQUOISE II	1	100%	23/208 (11,1%)	25/172 (14,5%)	0,76 [0,45; 1,29]	RD = -0,03 [-0,10; 0,03]
Kaszel	TURQUOISE II	1	100%	24/208 (11,5%)	19/172 (11,0%)	1,04 [0,59; 1,84]	RD = 0,00 [-0,06; 0,07]
Drażliwość	TURQUOISE II	1	100%	15/208 (7,2%)	21/172 (12,2%)	0,59 [0,31; 1,11]	RD = -0,05 [-0,11; 0,01]
Anemia	TURQUOISE II	1	100%	16/208 (7,7%)	18/172 (10,5%)	0,74 [0,39; 1,40]	RD = -0,03 [-0,09; 0,03]
Duszność	TURQUOISE II	1	100%	12/208 (5,8%)	21/172 (12,2%)	0,47 [0,24; 0,93]	NNT = 16 [9; 164]
Wpływ na wątrobę							
ALT w stopniu ≥3.	TURQUOISE II	1	100%	6/208 (2,9%)	0/172 (0,0%)	10,76 [0,61; 189,67]	NNH = 34 [18; 250]
AST w stopniu ≥3.	TURQUOISE II	1	100%	1/208 (0,5%)	0/172 (0,0%)	2,48 [0,10; 60,57]	RD = 0,00 [-0,01; 0,02]
Bilirubina całkowita w stopniu ≥3.	TURQUOISE II	1	100%	28/208 (13,5%)	9/172 (5,2%)	2,57 [1,25; 5,30]	NNH = 12 [7; 39]

GRADE – średni

Tabela 67.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla schematu 3D+RBV w populacji pacjentów nieleczonych oraz po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV, bez marskości (Lalezari 2014)

Punkt końcowy	Badanie	GT	Marskość	3D+RBV (12 tyg.) [n/N (%)]
AE ogółem	Lalezari 2014	1	Brak	35/38 (92,1%)
SAE ogółem	Lalezari 2014	1	Brak	2/38 (5,3%)
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	Lalezari 2014	1	Brak	1/38 (2,6%)
Szczegółowe AE (≥10%)				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
Wpływ na wątrobę				
■	■	■	■	■

Punkt końcowy	Badanie	GT	Marskość	3D+RBV (12 tyg.) [n/N (%)]

GRADE – niski

8.4. Analiza bezpieczeństwa w populacji pacjentów z HIV

Profil bezpieczeństwa schematu 3D+RBV w populacji pacjentów z koinfekcją HIV oceniano w jednym badaniu (TURQUOISE I).

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiło 90% w trakcie 12 tyg. terapii oraz 88% dla 24 tyg. terapii. U żadnego z pacjentów nie obserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. W obu grupach do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie, bezsenność, ból głowy i nudności.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 68).

Tabela 68.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w schemacie 3D+RBV w populacji pacjentów z koinfekcją HIV zakażonych GT1 WZW C

Punkt końcowy	Badanie	OI	GT	[n/N (%)]		3D+RBV vs 3D+RBV (24)	
				3D+RBV	3D+RBV (24)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
AE ogółem	TURQUOISE I	12/24	1	28/31 (90,3%)	28/32 (87,5%)	1,03 [0,87; 1,23]	0,03 [-0,13; 0,18]
SAE ogółem	TURQUOISE I	12/24	1	0/31 (0,0%)	0/32 (0,0%)	ND	ND
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	TURQUOISE I	12/24	1	0/31 (0,0%)	0/32 (0,0%)	ND	ND
Szczegółowe AE							
Zmęczenie	TURQUOISE I	12/24	1	18/31 (58,1%)	12/32 (37,5%)	1,55 [0,90; 2,65]	0,21 [-0,04; 0,45]
Ból głowy	TURQUOISE I	12/24	1	6/31 (19,4%)	4/32 (12,5%)	1,55 [0,48; 4,96]	0,07 [-0,11; 0,25]
Nudności	TURQUOISE I	12/24	1	5/31 (16,1%)	6/32 (18,8%)	0,86 [0,29; 2,53]	-0,03 [-0,21; 0,16]
Świąd	TURQUOISE I	12/24	1	6/31 (19,4%)	2/32 (6,3%)	3,1 [0,68; 14,19]	0,13 [-0,03; 0,29]
Bezsenność	TURQUOISE I	12/24	1	5/31 (16,1%)	7/32 (21,9%)	0,74 [0,26; 2,08]	-0,06 [-0,25; 0,14]
Infekcja górnych dróg oddechowych	TURQUOISE I	12/24	1	4/31 (12,9%)	5/32 (15,6%)	0,83 [0,24; 2,79]	-0,03 [-0,2; 0,15]
Zażółcenie oczu	TURQUOISE I	12/24	1	5/31 (16,1%)	1/32 (3,1%)	5,16 [0,64; 41,71]	0,13 [-0,01; 0,27]
Biegunka	TURQUOISE I	12/24	1	1/31 (3,2%)	4/32 (12,5%)	0,26 [0,03; 2,18]	-0,09 [-0,22; 0,04]

Punkt końcowy	Badanie	OI	GT	[n/N (%)]		3D+RBV vs 3D+RBV (24)	
				3D+RBV	3D+RBV (24)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Kaszel	TURQUOISE I	12/24	1	2/31 (6,5%)	5/32 (15,6%)	0,41 [0,09; 1,97]	-0,09 [-0,24; 0,06]
Wpływ na wątrobę							
ALT w stopniu ≥ 3 .	TURQUOISE I	12/24	1	0/31 (0,0%)	0/32 (0,0%)	ND	ND
Całkowita bilirubina w stopniu ≥ 3 .	TURQUOISE I	12/24	1	11/31 (35,5%)	6/32 (18,8%)	1,89 [0,80; 4,49]	0,17 [-0,05; 0,38]

GRADE – niski

ALT w stopniu ≥ 3 . oznacza ≥ 5 -krotne przekroczenie górnej granicy wartości prawidłowych (ULN) stężenia AST / ALT.Całkowita bilirubina w stopniu ≥ 3 . oznacza ≥ 3 -krotne przekroczenie górnej granicy wartości prawidłowych (ULN) stężenia bilirubiny.

8.5. Analiza bezpieczeństwa w populacji pacjentów po transplantacji wątroby

Profil bezpieczeństwa schematu 3D+RBV w populacji pacjentów po transplantacji wątroby oceniano w jednym badaniu (CORAL I).

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiło 97%, z kolei ciężkich zdarzeń niepożądanych 6%. W tej grupie pacjentów najczęściej raportowano takie zdarzenia niepożądane, jak: zmęczenie, ból głowy, kaszel, nudności, bezsenność, biegunka, anemia oraz skurcz mięśni. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 69).

Tabela 69.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w schemacie 3D+RBV w populacji pacjentów po transplantacji wątroby zakażonych GT1

Punkt końcowy	Badanie	OI	GT	3D+RBV [n/N (%)]
AE ogółem	CORAL I	24	1	33/34 (97,1%)
SAE ogółem	CORAL I	24	1	2/34 (5,9%)
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	CORAL I	24	1	1/34 (2,9%)
Szczegółowe AE ($\geq 10\%$ pacjentów)				
Zmęczenie	CORAL I	24	1	17/34 (50%)
Ból głowy	CORAL I	24	1	15/34 (44,1%)
Kaszel	CORAL I	24	1	11/34 (32,4%)
Nudności	CORAL I	24	1	8/34 (23,5%)
Bezsenna	CORAL I	24	1	9/34 (26,5%)
Biegunka	CORAL I	24	1	9/34 (26,5%)
Astenia	CORAL I	24	1	8/34 (23,5%)
Anemia	CORAL I	24	1	10/34 (29,46%)

Punkt końcowy	Badanie	OI	GT	3D+RBV [n/N (%)]
Skurcz mięśni	CORAL I	24	1	7/34 (20,6%)
Wysypka	CORAL I	24	1	7/34 (20,6%)
Ból pleców	CORAL I	24	1	6/34 (17,6%)
Zawroty głowy	CORAL I	24	1	6/34 (17,6%)
Obrzęk odwodowy	CORAL I	24	1	6/34 (17,6%)
Katar	CORAL I	24	1	6/34 (17,6%)
Ból brzucha	CORAL I	24	1	5/34 (14,7%)
Gorączka	CORAL I	24	1	5/34 (14,7%)
Niepokój	CORAL I	24	1	5/34 (14,7%)
Duszność wysiłkowa	CORAL I	24	1	5/34 (14,7%)
Ból w nadbrzuszu	CORAL I	24	1	4/34 (11,8%)
Wymioty	CORAL I	24	1	4/34 (11,8%)
Drażliwość	CORAL I	24	1	4/34 (11,8%)
Infekcja dróg moczowych	CORAL I	24	1	4/34 (11,8%)
Zmniejszenie apetytu	CORAL I	24	1	4/34 (11,8%)
Depresja	CORAL I	24	1	4/34 (11,8%)
Ból gardła	CORAL I	24	1	4/34 (11,8%)
Wpływ na wątrobę				
Hemoglobina w stopniu ≥ 3 . ^a	CORAL I	24	1	1/34 (2,9%)
ALT w stopniu ≥ 3 .	CORAL I	24	1	0/34 (0,0%)
AST w stopniu ≥ 3 .	CORAL I	24	1	0/34 (0,0%)
Całkowita bilirubina w stopniu >3 . ^a	CORAL I	24	1	2/34 (5,8%)
ALP $>1,5$ x ULN	CORAL I	24	1	5/34 (14,7%)

GRADE – niski

ALT / AST w stopniu ≥ 3 . oznacza ≥ 5 -krotne przekroczenie górnej granicy wartości prawidłowych (ULN) stężenia AST / ALT.

Całkowita bilirubina w stopniu >3 . oznacza >3 -krotne przekroczenie górnej granicy wartości prawidłowych (ULN) stężenia bilirubiny.

ALP – fosfataza alkaliczna

a) Odnotowano w stopniu 3.

9. PORÓWNANIE POŚREDNIE

Porównanie pośrednie przeprowadzono w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną po 12–24 tyg. od zakończenia terapii. W ramach porównania pośredniego analizowano również bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, utratę z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, jak również najczęstsze szczegółowe zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem inhibitorów proteazy i interferonów (anemia, neutropenia, leukopenia, wysypka, świąd, nudności, biegunka). [120, 204]

W populacji pacjentów z genotypem 1 HCV dotychczas nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej porównanie pośrednie przeprowadzono metodą MTC. Wyniki porównania pośredniego dla PegIFN α przedstawiono łącznie, bez rozbijania danych dla PegIFN α 2a i PegIFN α 2b. Podejście takie nie stanowi ograniczenia niniejszej analizy, gdyż wyniki przeglądu Hauser 2014, ukierunkowanego na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PegIFN α wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo obu typów interferonów. [113]

Ponadto w populacji pacjentów z genotypem 1, jak również w pozostałych populacjach chorych, tj. w populacji chorych z genotypem 4, z koinfekcją HIV oraz po transplantacji wątroby przeprowadzono porównanie pośrednie metodą jakościową (bez dostosowania), w którym wyznaczono średni odsetek osób u których wystąpił dany punkt końcowy dla poszczególnych interwencji (z uwzględnieniem wszystkich badań). W tym celu sumowano wyniki dla poszczególnych ramion ze wszystkich badań włączonych do analiz klinicznej, a uzyskany wynik przedstawiono w postaci średniego odsetka osób uzyskujących dany punkt końcowy oraz zakresu (najniższa i najwyższa wartość z uwzględnionych badań). Wyniki tego porównania przedstawiono w Rozdz. 9.5.

9.1. Populacja pacjentów z genotypem 1 HCV

9.1.1. Pacjenci nieleczeni

9.1.1.1. SVR

[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]

9.1.1.2. Bezpieczeństwo

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

9.1.2.2. Bezpieczeństwo

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

9.2. Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV

W związku z brakiem badań bezpośrednio oceniających skuteczność i bezpieczeństwo schematu 2D±RBV względem standardowej terapii dwulekowej PegIFNα+RBV w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 4 HCV, jak również brakiem badań ze wspólną grupą referencyjną, porównanie przeprowadzono metodą jakościową (bez dostosowania) na drodze tabelarycznego zestawienia wyników oraz wyznaczenia średniego odsetka osób u których wystąpił dany punkt końcowy.

9.2.1. Pacjenci nieleczeni

9.2.1.1. SVR

W populacji pacjentów uprzednio nieleczonych wyniki porównania wskazują na wyższą efektywność kliniczną schematu 2D±RBV niż standardowej terapii dwulekowej. W grupie stosującej terapię schematem 2D+RBV 100% pacjentów uzyskało SVR12, natomiast w grupie leczonej schematem 2D – ■■■■■ chorych, podczas gdy średni odsetek pacjentów uzyskujących SVR24 w grupie stosującej PegIFNα+RBV wynosił 56%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 78).

Tabela 78.
Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV

Badanie	Schemat	TN/TE	Marskość [%]	N	SVR12	SVR24
2D±RBV						
PEARL I	2D+RBV	TN	Brak	42	■■■■■	■
	2D	TN	Brak	44	■■■■■	■
PegIFNα2a+RBV						
Ascione 2010	PR48	TN	bd	4	–	0%
Bronowicki 2014	PR48	TN	Brak	7	29%	43%
Fried 2002	PR48	TN	bd	13	–	77%
Hezode 2014	PR48	TN	bd	6	50%	50%
Kamal 2011	PR48	TN	bd	109	–	71%
Wedemeyer 2013	PR48	TN	bd	7	–	43%
Muir 2014	PR48	TN	Brak	6	–	33%
Benhamou 2013	PR48	TN	Brak	8	63%	63%
Rumi 2010	PR48	TN	28% ^a	18	–	44%

Badanie	Schemat	TN/TE	Marskość [%]	N	SVR12	SVR24
PegIFNα2b+RBV						
Ascione 2010	PR48	TN	bd	1	–	100%
Kamal 2011	PR48	TN	bd	108	–	55%
Rumi 2010	PR48	TN	27% ^a	26	–	31%
Gad 2008	PR48	TN	17% ^b	79	–	53%

a) 5–6 pkt w skali Ishak.

b) F4 w skali Metavir.

9.2.1.2. Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa schematu 2D±RBV jest korzystniejszy niż PegIFNα. Zarówno zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, jak również szczegółowe zdarzenia niepożądane, takie jak: anemia, wysypka, świąd oraz nudności występowały częściej w trakcie terapii PegIFNα+RBV niż 2D±RBV (Tabela 79).

Tabela 79.

Zestawienie wyników badań dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV wcześniej nieleczonych

Badanie	Schemat	n/N (%)
AE ogółem		
PEARL I	2D+RBV	37/42 (88,1)
PEARL I	2D	34/44 (77,3)
Benhamou 2013		8/8 (100)
Wedemeyer 2013		84/84 (100) ^a
Ascione 2010	PegIFNα2a+RBV	84/93 (90,3) ^a
Bronowicki 2014		57/61 (93,4) ^a
Ascione 2010	PegIFNα2b+RBV	86/93 (92,5) ^a
SAE ogółem		
PEARL I	2D+RBV	0/42 (0)
PEARL I	2D	1/44 (2,3)
Benhamou 2013		2/8 (25,0)
Wedemeyer 2013		7/84 (8,3) ^a
Hezode 2014		6/78 (7,7) ^a
Rumi 2010	PegIFNα2a+RBV	2/212 (0,9) ^b
Muir 2014		7/103 (6,8) ^a
Ascione 2010		0/93 (0) ^a
Bronowicki 2014		3/61 (4,9) ^a
Rumi 2010	PegIFNα2b+RBV	1/219 (0,5) ^b
Ascione 2010		0/93 (0) ^a

Badanie	Schemat	n/N (%)
Utrata z powodu AE		
PEARL I	2D+RBV	0/42 (0)
PEARL I	2D	0/44 (0)
Benhamou 2013		1/8 (12,5)
Kamal 2011		1/109 (0,9)
Hezode 2014		8/78 (10,3) ^a
Rumi 2010		16/212 (7,5) ^b
Ascione 2010	PegIFNa2a+RBV	3/93 (3,2) ^a
Muir 2014		12/103 (11,7) ^a
Bronowicki 2014		3/61 (4,9) ^a
Fried 2002		32/453 (7,1) ^b
Kamal 2011		1/108 (0,9)
Rumi 2010	PegIFNa2b+RBV	17/219 (7,8) ^b
Ascione 2010		8/93 (8,6) ^a
Anemia		
PEARL I	2D+RBV	1/42 (2,4)
PEARL I	2D	0/44 (0)
Benhamou 2013	PegIFNa2a+RBV	2/8 (25,0)
Wysypka		
PEARL I	2D+RBV	2/42 (4,8)
PEARL I	2D	2/44 (4,5)
Benhamou 2013		3/8 (37,5)
Wedemeyer 2013		16/84 (19,0) ^a
Hezode 2014	PegIFNa2a+RBV	25/78 (32,1) ^a
Muir 2014		25/103 (24,3) ^a
Świąd		
PEARL I	2D+RBV	1/42 (4,2)
PEARL I	2D	2/44 (4,5)
Benhamou 2013		5/8 (62,5)
Wedemeyer 2013		28/84 (33,3) ^a
Fried 2002		101/453 (22,3) ^b
Hezode 2014		26/78 (33,3) ^a
Ascione 2010	PegIFNa2a+RBV	15/93 (16,1) ^a
Muir 2014		30/103 (29,1) ^a
Bronowicki 2014		16/61 (26,2) ^a
Ascione 2010	PegIFNa2b+RBV	16/93 (17,2) ^a

Badanie	Schemat	n/N (%)	
Biegunka			
PEARL I	2D+RBV	6/42 (14,3)	
PEARL I	2D	2/44 (4,5)	
Wedemeyer 2013	PegIFNα2a+RBV	17/84 (20,2) ^a	31/162 (19)
Hezode 2014		14/78 (17,9) ^a	
Nudności			
PEARL I	2D+RBV	7/42 (16,7)	
PEARL I	2D+RBV (24 tyg.)	4/44 (9,1)	
Benhamou 2013	PegIFNα2a+RBV	2/8 (25,0)	
Wedemeyer 2013		26/84 (31,0) ^a	
Fried 2002		130/453 (28,7) ^b	
Hezode 2014		20/78 (25,6) ^a	
Ascione 2010		10/93 (10,8) ^a	
Muir 2014		31/103 (30,1) ^a	
Ascione 2010		PegIFNα2b+RBV	12/93 (12,9) ^a

a) Pacjenci z genotypem 1 lub 4 HCV.

b) Pacjenci z genotypem 1 / 2 / 3 / 4 HCV.

9.2.2. Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej

9.2.2.1. SVR

W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wyniki porównania wskazują na wyższą efektywność kliniczną schematu 2D niż standardowej terapii dwulekowej. Odsetek pacjentów uzyskujących SVR wynosił 100% w grupie leczonej schematem 2D+RBV oraz 9% u pacjentów stosujących PegIFNα+RBV.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 80).

Tabela 80.

Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV

Badanie	Schemat	TN/TE	Marskość [%]	N	SVR12	SVR24
PEARL I	2D+RBV	TE	Brak	49	83,7%	–
PegIFNα2a						
Scotto 2008	PR48	TE	bd	12	–	8%
PegIFNα2b						
Scotto 2008	PR48	TE	bd	11	–	9%

a) Pacjenci po niepowodzeniu terapii IFNα + RBV.

9.2.2.2. Bezpieczeństwo

W populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe, ze względu na fakt, iż w badaniu dla PegIFN α +RBV nie oceniano punktów końcowych uwzględnionych w analizie.

9.3. Populacja pacjentów z koinfekcją HIV

9.3.1. Odpowiedź wirusologiczna

W populacji pacjentów z koinfekcją HIV wyniki porównania wskazują na wyższą efektywność kliniczną schematu 3D niż standardowej terapii dwulekowej i terapii trójlekowej z BOC lub TVR. W grupie stosującej schemat 3D+RBV [redacted] pacjentów uzyskało SVR, podczas gdy średni odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 wynosił 34%, 63% i 74% odpowiednio w grupach stosujących PegIFN α +RBV, BOC i TVR, natomiast SVR24 wynosił odpowiednio 24%, 63% i 74% (Tabela 81).

Tabela 81.
Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów zakażonych GT1 WZW C z koinfekcją HIV

Badanie	Schemat	TN/TE	Marskość [%]	N	SVR12 [%]			SVR24 [%]		
					GT1	GT1a	GT1b	GT1	GT1a	GT1b
TURQUOISE I	3D+RBV	TN i TE	19%	31	■	■	■	■	■	■
	3D+RBV (24)	TN i TE	19%	32	■	■	■	■	■	■
TVR + PR										
Sulkowski 2013b	T12PR48	TN	0%	38	73,7% ^a	–	–	73,7% ^a	–	–
BOC + PR										
Sulkowski 2013a	PR4/PRB44	TN	3%	64	63%	–	–	63% ^b	62,7%	58,3%
PR48										
Sulkowski 2013b	PR48	TN	0%	22	45,5%	–	–	45,5% ^b	–	–
PARADIGM	PR48 (800)	TN	12%	135	–	–	–	19%	–	–
	PR48 (1000-1200)	TN	11%	275	–	–	–	22%	–	–
APRICOT	PR48	TN	14%	176	–	–	–	29%	–	–
ACTG	PR48	TN	bd	51	–	–	–	14%	–	–

Badanie	Schemat	TN/TE	Marskość [%]	N	SVR12 [%]			SVR24 [%]		
					GT1	GT1a	GT1b	GT1	GT1a	GT1b
Murphy 2011	PR48	bd	bd	10	–	–	–	50%	–	–
Sulkowski 2013a	PR48	TN	3%	34	27%	–	–	29%	–	–
Łącznie				703	34%	–	–	24%	–	–

a) SVR uzyskało 71,4% pacjentów, którzy podczas badania nie przyjmowali dodatkowej terapii przeciwwirusowej, 80% pacjentów, którzy dodatkowo przyjmowali terapię wzmocnioną rytonawirem, składającą się z atazanawiru, tenofowiru, emtrycytabiny lub lamiwudyny oraz 68,8% pacjentów, którzy dodatkowo przyjmowali efawirenz, tenofowir i emtrycytabinę.

a) SVR 24 uzyskało 33,3% pacjentów, którzy podczas badania nie przyjmowali dodatkowej terapii przeciwwirusowej, 50% pacjentów, którzy dodatkowo przyjmowali terapię wzmocnioną rytonawirem, składającą się z atazanawiru, tenofowiru, emtrycytabiny lub lamiwudyny oraz 50% pacjentów, którzy dodatkowo przyjmowali efawirenz, tenofowir i emtrycytabinę.

9.3.2. Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 lub 24 tyg. jest korzystniejszy niż terapii trójlekowej z BOC oraz TVR, jak również terapii dwulekowej PegIFN α +RBV. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały częściej w trakcie terapii PegIFN α + RBV oraz terapii z TVR lub BOC. W trakcie leczenia za pomocą schematu 3D+RBV nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, podczas gdy dla BOC ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano u 17%, dla TVR – u 18%, natomiast dla PR48 u 17% chorych.

Analiza szczegółowych zdarzeń niepożądanych wykazała, iż w trakcie terapii 3D+RBV odsetek pacjentów, u których raportowano nudności oraz biegunkę był niższy niż w trakcie terapii z TVR, BOC czy PR48.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 82).

Tabela 82.

Zestawienie wyników badań dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów zakażonych WZW C z koinfekcją HIV

Badanie	Schemat	n/N (%)
AE ogółem		
TURQUOISE I	3D+RBV	28/31 (90,3%)
	3D+RBV (24)	28/32 (87,5%)
Sulkowski 2013a	PR4/PRB44	63/64 (98,4%)
Sulkowski 2013b	T12PR48	38/38 (100%)
Sulkowski 2013b		22/22 (100%)
APRICOT		276/288 (95,8%) ^b
PARADIGM	PR48	132/135 (97,8%) ^f
		264/275 (96%) ^g
Sulkowski 2013a		34/34 (100%)
		728/754 (97%)

Badanie	Schemat	n/N (%)
SAE ogółem		
TURQUOISE I	3D+RBV	0/31 (0,0%)
	3D+RBV (24)	0/32 (0,0%)
Sulkowski 2013a	PR4/PRB44	11/64 (17,2%)
Sulkowski 2013b	T12PR48	7/38 (18,4%)
Sulkowski 2013b		2/22 (9,1%)
APRICOT		50/288 (17,4%) ^b
PARADIGM	PR48	21/135 (15,6%) ^f
		46/274 (16,8%) ^{a, g}
Sulkowski 2013a		7/34 (20,6%)
Utrata z powodu AE		
TURQUOISE I ^c	3D+RBV	0/31 (0,0%)
	3D+RBV (24)	0/32 (0,0%)
Sulkowski 2013a ^c	PR4/PRB44	13/64 (20,3%)
Sulkowski 2013b ^c	T12PR48	3/38 (7,9%)
Murphy 2011 ^c		2/10 (20%)
Sulkowski 2013b ^c		0/22 (0,0%)
APRICOT	PR48	34/288 (11,8%)
PARADIGM		33/135 (24,4%) ^f
		67/275 (24,4%) ^g
Sulkowski 2013a ^c		3/34 (8,8%)
Świąd		
TURQUOISE I	3D+RBV	6/31 (19,4%)
	3D+RBV (24)	2/32 (6,3%)
Sulkowski 2013a	PR4/PRB44	12/64 (18,8%)
Sulkowski 2013b	T12PR48	15/38 (39,5%)
Sulkowski 2013b		2/22 (9,1%)
PARADIGM	PR48	5/135 (3,7%) ^a
		21/274 (7,7%) ^a
Sulkowski 2013a		3/34 (8,8%)
Biegunka		
TURQUOISE I	3D+RBV	1/31 (3,2%)
	3D+RBV (24)	4/32 (12,5%)
Sulkowski 2013a	PR4/PRB44	18/64 (28,1%)
Sulkowski 2013b	T12PR48	9/38 (23,7%) ^a
Sulkowski 2013b		4/22 (18,2%) ^a
APRICOT	PR48	81/288 (28,1%) ^b

Badanie	Schemat	n/N (%)	
PARADIGM		31/135 (23%) ^f	
		60/275 (21,8%) ^g	
Sulkowski 2013a		6/34 (17,6%)	
Nudności			
TURQUOISE I	3D+RBV	5/31 (16,1%)	
	3D+RBV (24)	6/32 (18,8%)	
Sulkowski 2013a	PR4/PRB44	26/64 (40,6%)	
Sulkowski 2013b	T12PR48	13/38 (34,2%) ^a	
Sulkowski 2013b		5/22 (22,7%) ^a	
APRICOT		85/288 (29,5%) ^b	
PARADIGM	PR48	35/135 (25,9%) ^f	205/754 (27%)
		69/275 (32,3%) ^g	
Sulkowski 2013a		11/34 (32,4%)	

a) Dane z Clinical Trials.

b) Pacjenci zakażeni genotypem 1 / 2 / 3 / 4 / inne WZW–C.

c) W badaniu raportowano przerwanie leczenia z powodu AE.

d) Pacjenci z anemią stopnia 4. (hemoglobina <6,5 dL).

e) Pacjenci z neutropenią stopnia 4. (<500 µL).

f) Pacjenci otrzymywali RBV w dawce 800 mg.

g) Pacjenci otrzymywali RBV w dawce 1000–1200 mg.

9.4. Populacja pacjentów po transplantacji wątroby

9.4.1. Odpowiedź wirusologiczna

W populacji pacjentów po transplantacji wątroby wyniki porównania wskazują na wyższą efektywność kliniczną schematu 3D+RBV stosowanego przez 24 tyg. niż standardowej terapii dwulekowej. W grupie stosującej terapię schematem 3D+RBV [REDACTED] pacjentów uzyskało SVR, podczas gdy odsetek pacjentów uzyskujących SVR w grupie stosującej terapię dwulekową wynosił od 29% do 35% (Tabela 83).

Tabela 83.

Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV po transplantacji

Badanie	Schemat	TN/TE	Marskość [%]	N	SVR12	SVR24
CORAL I	3D+RBV(24 tyg.)	TN i TE ^a	Brak	34	[REDACTED]	[REDACTED]
PegIFNα2a						
Firpi 2010	PR48 + CsA	TN	Brak	17	–	35%
Firpi 2010	PR48 + TAC	TN	Brak	17	–	29%
PegIFNα2b						
Carrion 2007	PR48	Bd	Brak	50	–	32%

a) 71% pacjentów było wcześniej leczonych

9.4.2. Bezpieczeństwo

Porównanie profilu bezpieczeństwa schematu 3D+RBV względem terapii dwulekowej (PR48) było możliwe wyłącznie w odniesieniu do anemii oraz nudności. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono występowanie anemii był niższy w trakcie terapii schematem 3D+RBV niż w grupie leczonej schematem PR48 (29% vs 78–94%). Odsetek pacjentów u których raportowano nudności był nieznacznie niższy wśród pacjentów stosujących terapię 3D+RBV niż PR48. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 84).

Tabela 84.
Zestawienie wyników badań dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV po transplantacji wątroby

Punkt końcowy	3D+RBV (CORAL I)	PR48 + CsA (Firpi 2010)	PR48 + TAC (Firpi 2010)	PR48 (Carrion 2007)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem	33/34 (97,1%)	–	–	–
SAE ogółem	2/34 (5,9%)	–	–	–
Utrata z powodu AE	1/34 (2,9%)	–	–	–
Anemia	10/34 (29,4%)	14/18 (77,8%) ^a	18/20 (90,0%) ^a	51/54 (94,4%) ^b
Wysypka	7/34 (20,6%)	–	–	–
Biegunka	9/34 (26,5%)	–	–	–
Nudności	8/34 (23,5%)	5/18 (27,8%) ^a	6/20 (30,0%) ^a	–

a) Pacjenci zakażeni genotypem 1 / 3 HCV.

b) Pacjenci zakażeni genotypem 1 / 2 / 3 / 4 HCV.

9.5. Podsumowanie

Pacjenci z genotypem 1 HCV

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pacjenci z genotypem 4 HCV

Na podstawie dostępnych badań stwierdzono, iż odsetek pacjentów uzyskujących SVR zarówno w populacji pacjentów nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zakażonych genotypem 4 HCV jest wyższy dla schematów 2D+RBV oraz 2D niż dla terapii dwulekowej (PR48), a różnica jest istotna klinicznie ([REDACTED]).

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach porównania pośredniego wykazała, iż w populacji pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV stosowanie schematów 2D+RBV oraz 2D jest bezpieczne i dobrze tolerowane, a częstość zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również częstość występowania:

biegunki, nudności, świądu oraz wysypki jest mniejsza niż w trakcie terapii dwulekowej PR48 oraz terapii trójlekowej z BOC lub TVR (██████████).

Pacjenci z koinfekcją HIV

Na podstawie dostępnych badań stwierdzono, iż odsetek pacjentów uzyskujących SVR w populacji pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV i HIV jest istotnie klinicznie wyższy dla schematów 3D+RBV oraz 3D+RBV(24) niż dla terapii dwulekowej (PR48) oraz terapii trójlekowej z BOC i TVR (██████████).

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach porównania pośredniego wykazała, iż w populacji pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV stosowanie schematów 2D+RBV oraz 2D jest bezpieczne i dobrze tolerowane, a częstość zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również częstość występowania: biegunki, nudności oraz świądu jest mniejsza niż w trakcie terapii dwulekowej PR48 oraz terapii trójlekowej z BOC lub TVR (██████████).

Pacjenci po transplantacji wątroby

Na podstawie dostępnych badań stwierdzono, iż odsetek pacjentów uzyskujących SVR w populacji pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, po transplantacji wątroby jest wyższy dla schematu 3D+RBV(24) w porównaniu do terapii dwulekowej (PR48), a obserwowana różnica jest istotna klinicznie (██████████).

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach porównania pośredniego wykazała, iż w tej grupie chorych w trakcie terapii 3D+RBV(24) nudności oraz anemia występowały rzadziej niż podczas stosowania terapii PR48 (██████████).

[Redacted header text]

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

[Redacted footer text]

[Redacted]												
[Redacted]												
[Redacted]												

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

[REDACTED]						[REDACTED]					[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

■ IS [REDACTED]

■ IS [REDACTED]

[Redacted]												
[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]				[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[Redacted]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[Redacted]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[Redacted]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[Redacted]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[Redacted]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[Redacted]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[Redacted]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[Redacted]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[Redacted]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[Redacted]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[Redacted]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]

- IS [Redacted]
- IS [Redacted]

10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatu Viekirax (parytaprewir/rytonawir, omitaswir) oraz Exviera (dazabuwir), jak również BOC, TVR, RBV oraz PegIFN α . W tym celu przeszukano następujące strony internetowe:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

W wyniku przeszukiwania stron internetowych agencji i urzędów zidentyfikowano łącznie 17 dokumentów, w tym:

- 3 komunikaty dotyczące PegIFN α [205–208],
- 4 komunikaty dotyczące TVR [209–212],
- 4 komunikaty dotyczące BOC [213–216],
- 6 komunikatów dotyczących RBV [217–222].

Nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa dotyczących bezpieczeństwa preparatów Viekirax oraz Exviera. W ChPL podane są natomiast specjalne środki ostrożności, które przedstawiono w Rozdz. 4.1 i 4.2.

BOC

MHRA oraz FDA w alerte bezpieczeństwa informują o istotnych interakcjach pomiędzy preparatem Victrelis (BOC) a inhibitorami proteazy (atazanawir, darunawir, lopinawir) wzmocnionymi rytonawirem, stosowanymi w leczeniu HIV. Jednoczesne stosowanie wymienionych preparatów może doprowadzić do obniżenia ich skuteczności. [213, 216] 26 kwietnia 2012 roku, FDA poinformowała, iż stosowanie tych dwóch terapii w tym samym czasie jest nierekomendowane. [214]

W 2014 roku FDA zaakceptowała dodatkową informację umieszczoną na preparacie Victrelis, dotyczącą poważnych przypadków pancytopenii odnotowanych wśród osób stosujących BOC w skojarzeniu z RBV i PegIFN α . [215]

TVR

Zarówno FDA, MHRA jak i URPL informują o ciężkich, skórnych działaniach niepożądanych mogących występować podczas stosowania preparatu Incivo/Incivek (TVR) w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV. Ostrzeżenia zawierają informację o dwóch przypadkach, w tym jednym prowadzącym do

zgonu, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka u Japończyków stosujących terapię trójlekową. W związku z powyższymi doniesieniami FDA zobowiązało producenta Incivek do umieszczenia na ulotce informacji dotyczącej zaprzestania terapii TVR + PegIFN α + RBV w przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki lub wysypki z towarzyszącymi objawami ogólnoustrojowymi. [209–212] W 2013 roku FDA poinformowała także o zmianach ulotki tego samego preparatu dotyczących przeciwwskazań oraz interakcji z innymi lekami (karbamazepiną oraz fenytoiną), a także zarekomendowała przeprowadzenie analiz hematologicznych i chemicznych przed oraz w 2., 4., 8. oraz 12. tyg. terapii. [223]

PegIFN α

W alertie bezpieczeństwa agencji MHRA z 2010 roku, poinformowano o kilku partiach produktu IntronA (rekombinowany PegIFN α 2b) z 18 mies. terminem przydatności. Z uwagi na fakt, iż trwałość produktu po 15 mies. jest niepewna, wymienione partie powinny zostać zwrócone producentowi. [206] FDA wydała 3 komunikaty dotyczące zmiany treści ulotki leków PegIFN α . Pierwszy z nich dotyczył preparatu IntronA (IFN α 2a), do którego dopisano ostrzeżenie przed możliwością wystąpienia zaburzeń krążenia mózgowego oraz problemów z narządami.[205] Druga zmiana informowała kobiety stosujące PegIntron (PegIFN α 2b), będące w ciąży lub planujące ciążę o ryzyku uszkodzenia płodu podczas stosowania terapii. [207] Trzeci komunikat, umieszczony na preparacie Pegasys (PegIFN α 2a), zawierał m.in. dodatkowe informacje o przeciwwskazaniach do stosowania Pegasys z RBV oraz innymi lekami antywirusowymi do leczenia WZW C, a także informację dla pacjentów po przeszczepie narządów, dla których skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii tym preparatem nie zostały dokładnie określone, w związku z tym istnieje ryzyko odrzucenia przeszczepu wątroby lub nerek wśród pacjentów. [208]

RBV

Na stronie internetowej FDA odnaleziono 6 komunikatów dotyczących zmian w ulotkach preparatów zawierających RBV. W 2013 roku FDA zaakceptowała dodatkową informację na ulotce leku Rebetol (RBV), która dotyczyła konieczności poinformowania lekarza o ciąży w trakcie stosowania terapii lub w ciągu 6 mies. po jej zaprzestaniu. [220]

W 2010 roku, FDA zobowiązała producenta preparatu Copegus do umieszczenia dodatkowej informacji dotyczącej osób z przewlekłym WZW C z marskością wątroby stosujących IFN α , wśród których może wystąpić ryzyko dekompensacji czynności wątroby oraz śmierci. Dodatkowo, pacjenci z WZW C, z marskością wątroby oraz HIV, stosujący terapię antyretrowirusową HAART (*highly active antiretroviral therapy*) wraz z IFN α 2a z lub bez RBV, mają większe ryzyko dekompensacji czynności wątroby w porównaniu z pacjentami niestosującymi HAART. Dodane zostały też informacje o ryzyku odrzucenia przeszczepu wątroby i nerek, wystąpieniu czystej aplazji czerwonych krwinek i pancytopenii [221, 222]

W 2009 zaakceptowana przez FDA została modyfikacja ulotki leku Copegus- β (RBV) mówiąca o dodatkowym działaniu niepożądanym (surowicze odwarstwienie siatkówki) w wyniku stosowania preparatu w skojarzeniu z Pegasys- β (PegIFN α 2a) [219]

Zmiany ulotek preparatów z RBV, zaakceptowane przez FDA w 2008 roku, dotyczyły dodatkowego wpisu o działaniu niepożądanym – dehydratacji, podczas terapii lekiem Copegus (RBV) oraz ryzyka wystąpienia problemów związanych z narządami przy stosowaniu preparatu Rebetol (RBV) w skojarzeniu z PegIntron (PegIFN α 2b). [217, 218]

11. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W toku przeszukania baz informacji medycznej oraz dodatkowo przeprowadzonego przeszukania sieci internet zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne spełniające kryteria przeglądu systematycznego, w którym uwzględniono schematy zawierające paratyprewir/rytonawir, ombitaswir oraz dazabuwir.

Charakterystykę odnalezonego przeglądu systematycznego oraz najważniejsze wnioski wyciągnięte przez autorów opracowania przedstawiono poniżej (Tabela 90).

Tabela 90.
Charakterystyka zidentyfikowanego opracowania wtórnego

Obszar	Charakterystyka
ICER 2014 [224]	
Cel	Porównanie skuteczności klinicznej bezinterferonowych terapii lekami z grupy DAA w leczeniu przewlekłego WZW C (genotyp 1); ocena efektywności kosztowej nowych opcji terapeutycznych
Metodyka	Przeszukane bazy: <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE, • EMBASE, • Cochrane clinical trial database, • Cochrane reviews database, • DARE, • Web of Science, • BIOSIS <p>Data przeszukania: 10 wrzesień 2014</p> <p>Analiza danych: jakościowa i ilościowa</p>
Populacja	Pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni genotypem 1 HCV z marskością lub bez marskości, nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii dwulekowej
Uwzględnione interwencje	SMV, SOF, LDV/SOF, DCV, PR, RBV, 3D
Liczba włączonych badań	54
Liczba pacjentów	5050
Wyniki i wnioski	<p>W populacji pacjentów uprzednio nieleczonych, bez marskości odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 dla SMV lub SOF w połączeniu z PegINF ± RBV wynosi 75–90%, zaś dla pacjentów z marskością 55–80%. W przypadku terapii skojarzonej ≥2 DAA (np. SMV/SOF, LDV/SOF, DCV/SOF, 3D) SVR12 jest porównywalny i wynosi 95–100% (pacjenci bez marskości) lub 67–95% (pacjenci z marskością). W populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej (bez względu na marskość) odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 dla terapii SMV i SOF+PegINF±RBV wynosi ok 75%, zaś terapii skojarzonej ≥2 DAA 95–100%.</p> <p>Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących DAA oraz brak badań ze wspólnym komparatorem, wykazanie przewagi jednego leku z grupy DAA nad innymi jest trudne.</p>

12. WNIOSKI KOŃCOWE

12.1. Populacja pacjentów z genotypem 1 HCV

Porównanie bezpośrednie

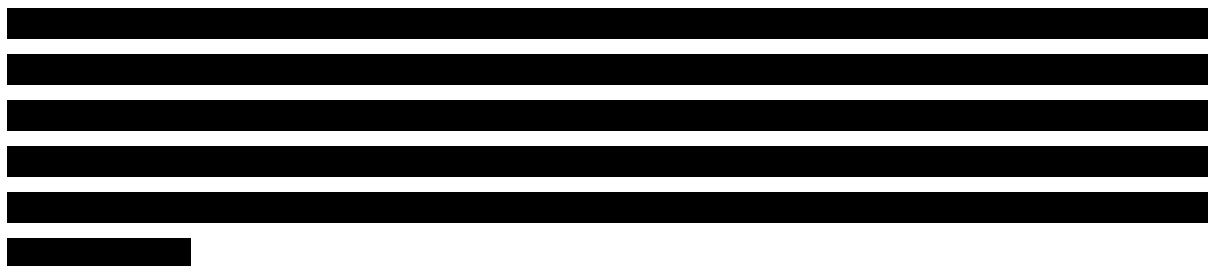
W populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 1 wirusa, uprzednio nieleczonych, wyniki badań RCT wskazują, iż preparaty Viekirax i Exviera stosowane w schematach w skojarzeniu lub bez RBV, są skuteczną opcją terapeutyczną w tej grupie chorych, która pozwala uzyskać trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) u 90–100% pacjentów. Leczenie schematem 3D+RBV oraz 3D istotnie statystycznie i klinicznie zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących SVR w porównaniu z terapią trójlekową z TVR. Dostępne dowody naukowe wskazują, iż terapia pozwala uzyskać odpowiedź wirusologiczną niemal u wszystkich pacjentów zakażonych genotypem 1a lub 1b, niezależnie od obecności lub braku wyrównanej marskości wątroby.

Badania przeprowadzone u pacjentów zakażonych genotypem 1, nieskutecznie leczonych terapią dwulekową PegIFN α +RBV, wskazują na wysoką skuteczność preparatu Viekirax i Exviera stosowanych w schematach w skojarzeniu lub bez RBV, która pozwala uzyskać SVR u 86–100% chorych. Leczenie schematem 3D+RBV istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących SVR w porównaniu z terapią trójlekową z TVR.

Wyniki badań wskazują, iż preparat Viekirax i Exviera stosowane w schematach 3D+RBV, 3D oraz 3D+RBV(24), są stosunkowo bezpieczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną. Terapia 3D+RBV w porównaniu z placebo w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia, zdarzeń niepożądanych ogółem, nudności, bezsenności, biegunki, świądu czy astenii. Z kolei u pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych terapia 3D+RBV wiązała się z istotnie statystycznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz świądu.

Stosowanie schematów zawierających RBV w porównaniu do schematów bez RBV wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, aczkolwiek dodanie RBV nie przyczynia się do wzrostu ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Porównanie pośrednie



12.2. Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV

W populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 4 wirusa, zarówno nieleczonych jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, wyniki badań RCT wskazują, iż terapia za pomocą preparatu Viekirax jest skuteczną opcją terapeutyczną. Najwyższą skuteczność w tej grupie chorych wykazano dla schematu 2D+RBV, który pozwala uzyskać SVR u [REDACTED] pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność terapii 2D wynosiła [REDACTED] natomiast dla PegIFN α +RBV wynosiła 56%. Profil bezpieczeństwa schematu 2D \pm RBV jest korzystniejszy niż PegIFN α , a częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była numerycznie niższa w trakcie terapii 2D \pm RBV.

12.3. Populacja pacjentów z koinfekcją HIV

W populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 1 wirusa oraz HIV, wyniki badań RCT wskazują, iż preparaty Viekirax i Exviera stosowane w skojarzeniu z RBV są skuteczną opcją terapeutyczną, która pozwala uzyskać SVR u [REDACTED]. Skuteczność terapii standardowej wynosiła jedynie 24%, natomiast terapii trójlekowej z TVR – 74%, a z BOC – 63%. Profil bezpieczeństwa schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 lub 24 tyg. jest korzystniejszy niż terapii trójlekowej z BOC oraz TVR, jak również terapii dwulekowej PegIFN α +RBV. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały częściej w trakcie terapii PegIFN α +RBV oraz terapii z TVR lub BOC.

12.4. Populacja pacjentów po transplantacji

W populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 1 wirusa, po transplantacji wątroby wyniki badań wskazują, iż terapia za pomocą preparatu Viekirax i Exviera w skojarzeniu z RBV przez 24 tyg. jest skuteczną opcją terapeutyczną, która pozwala uzyskać SVR u [REDACTED] pacjentów, podczas gdy skuteczność terapii standardowej wynosiła jedynie 32%. Profil bezpieczeństwa schematu 3D+RBV wydaje się korzystniejszy niż terapii dwulekowej, aczkolwiek ze względu na ograniczoną dostępność danych porównanie profilu bezpieczeństwa w tej grupie chorych było możliwe jedynie w odniesieniu do anemii oraz nudności.

13. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak badań bezpośrednio porównujących schematy zawierające parytaprewir/rytonawir, ombitaswir oraz dazabuwir z terapią trójlekową z BOC oraz standardową terapią dwulekową (PegIFN α +RBV) i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego. W populacji pacjentów z genotypem 4, z koinfekcją HIV oraz po transplantacji wątroby ze względu na brak badań ze wspólną grupą referencyjną porównanie pośrednie ograniczono do tabelarycznego zestawienia wyników z poszczególnych badań.
2. Głównym punktem końcowym był odsetek pacjentów uzyskujących SVR, który nie stanowi bezpośredniej korzyści dla pacjenta, aczkolwiek świadczy o eliminacji wirusa z organizmu. SVR jest stanem stałym, a prawdopodobieństwo późnego nawrotu choroby jest niskie (<1%) – w związku z tym przyjmuje się, iż SVR jest efektem klinicznie znaczącym stałym markerem zwalczania wirusa. Wykazano również związek między uzyskaniem SVR a redukcją ryzyka wystąpienia powikłań odległych, takich jak wystąpienie raka wątrobowokomórkowego czy zgonu.
3. W pracach oceniających preparaty Viekirax i Exviera pierwszym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), zdefiniowanej jako brak wirerii w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia, podczas gdy w innych pracach włączonych do porównania pośredniego skuteczność oceniano zazwyczaj w 24. tygodniu po skończonej terapii. Jednakże ze względu na fakt, iż SVR12 posiada wysoką pozytywną (98%) oraz negatywną (99%) wartość predykcyjną uzyskania SVR24 u chorych zakażonych GT1, różnice w definicji skuteczności leczenia wydają się mieć ograniczony wpływ na wyniki.
4. Różnice pomiędzy badaniami włączonymi do analizy MTC, dotyczące głównie odsetka pacjentów z wyrównaną marskością.
5. W części badań nie podano informacji dotyczącej średniej wirerii na początku badania, która jest jednym z podstawowych czynników niekorzystnej odpowiedzi na leczenie.
6. Niewielka liczebność prób w badaniach dla schematu 3D+RBV w populacji pacjentów z koinfekcją HIV (łącznie 63 pacjentów) oraz w populacji pacjentów po transplantacji wątroby (34 pacjentów).

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

14. DYSKUSJA

Analiza kliniczna miała za zadanie ocenę skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa preparatów Viekirax (parytaprewir/rytonawir + ombitaswir) i Exviera (dazabuwir) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C), z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1. w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali, z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub genotypu 4 wirusa HCV, z wykluczeniem pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową oraz z koinfekcją HCV i HBV. Dodatkowo populacja docelowa uwzględnia również pacjentów bez względu na stopień zaawansowania włóknienia wątroby z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem. W ramach analizy klinicznej wyodrębniono następujące podgrupy pacjentów: uprzednio nieleczeni zakażeni genotypem 1 lub 4, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zakażeni genotypem 1 lub 4, po transplantacji wątroby zakażeni genotypem 1, z koinfekcją HCV i HIV zakażeni genotypem 1. Przedmiotem oceny była terapia za pomocą schematu 3D±RBV stosowanego przez 12 lub 24 tyg. u osób zakażonych genotypem 1 wirusa oraz schematu 2D+RBV stosowanego przez 12 lub 24 tyg. u osób zakażonych genotypem 4 wirusa, zgodnie z zalecanymi schematami. Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o analizę problemu decyzyjnego, która wykazała, że komparatorami będą terapie stosowane aktualnie w Polsce w ramach praktyki klinicznej – w przypadku chorych zakażonych genotypem 1 wirusa (również z koinfekcją HIV) – terapia dwulekowa PegIFN α +RBV oraz terapia trójlekowa z boceprewirem (BOC+PegIFN α +RBV) lub telaprewirem (TVR+PegIFN α +RBV), a w przypadku chorych zakażonych genotypem 4 wirusa wyłącznie terapia dwulekowa PegIFN α +RBV. W przypadku pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, po transplantacji wątroby komparatorem była terapia dwulekowa PegIFN α +RBV. Dla komparatorów w analizie klinicznej uwzględniono schematy zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz wymienione w obowiązującym programie lekowym. Należy podkreślić fakt, iż RBV, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, może być stosowana w skojarzeniu z PegIFN α oraz w terapii trójlekowej w skojarzeniu z PegIFN α i BOC. [57–59] W pozostałych przypadkach, również w schematach będących przedmiotem niniejszej analizy, RBV stosowana jest *soft-label* (poza wskazaniami rejestracyjnymi, aczkolwiek istnieją dowody na efektywność kliniczną danego schematu).

WZW C to choroba o dużym stopniu zróżnicowania, co wynika z dużego zróżnicowania w obrębie czynnika etiologicznego, tj. – HCV, który występuje w postaci 6 głównych wariantów (genotyp 1–6 HCV), różniących się m.in. rozpowszechnieniem w populacji, jak również odpowiedzią na terapię. Generalnie genotyp 2 i 3 HCV charakteryzuje się stosunkowo dużą podatnością na leczenie standardową terapią z wykorzystaniem PegIFN α i RBV, a odsetek pacjentów uzyskujących trwałe wyleczenie (SVR24) szacuje się na 87% i 77% pacjentów odpowiednio dla genotypu 2 i 3. Tymczasem u pacjentów zakażonych genotypem 1 lub 4 odsetek trwałych odpowiedzi na leczenie jest znacznie niższy i wynosi odpowiednio 45% i 56%. Przez długi czas standardowa terapia PegIFN α

z RBV była jedyną dostępną opcją terapeutyczną dla pacjentów z WZW C. Nowe terapie trójlekowe z BOC lub TVR, dostępne od 2011 r., zwiększają prawdopodobieństwo wyleczenia do poziomu 61–75% dla TVR w populacji pacjentów nieleczonych i 51–66% w grupie pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej PegIFN α +RBV oraz 54–75% i 59–67% dla BOC odpowiednio w populacji pacjentów nieleczonych i po niepowodzeniu terapii PegIFN α +RBV. [120] Ponadto, BOC i TVR mogą być stosowane wyłącznie u pacjentów zakażonych genotypem 1 wirusa. [46, 47] Terapie rekomendowane w najnowszych wytycznych oraz zarejestrowane w UE pozwalają uzyskać SVR rzędu 90–100%. Do terapii o tak wysokiej skuteczności należą preparaty Viekirax i Exviera stosowane w zalecanych schematach.

Dostępność danych i zastosowane metody

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury, zgodnie z wytycznymi AOTMiT. [102] W toku przeszukania zidentyfikowano 12 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo schematów 3D lub 2D, w tym 2 badania pozwalające na bezpośrednie porównanie schematu 3D \pm RBV z terapią trójlekową opartą na TVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 1 HCV. Nie zidentyfikowano prac pozwalających na przeprowadzenie porównania bezpośredniego z terapią dwulekową (PegIFN α +RBV), jak również ze schematem zawierającym BOC. W związku z czym przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC. W populacji pacjentów zakażonych genotypem 4 wirusa oraz w populacji pacjentów z genotypem 1 HCV po transplantacji wątroby lub z koinfekcją HIV nie zidentyfikowano badań ze wspólną grupą referencyjną, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem.

Do analizy klinicznej włączono w sumie 39 badań klinicznych. Większość zidentyfikowanych badań oceniających skuteczność schematów zawierających preparat Viekirax i Exviera zostało zaprojektowanych jako badania RCT porównujące schematy z/bez RBV lub różny czas trwania terapii (12 tyg. vs 24 tyg.). Jedynie w dwóch pracach [redacted] porównywano schemat 3D \pm RBV względem terapii trójlekowej z TVR. W dwóch kolejnych pracach (SAPPHIRE I i SAPPHIRE II) schemat 3D+RBV porównywano z placebo, przy czym celem porównania było wykazanie bezpieczeństwa terapii, co wynika z faktu, iż w przedmiotowym problemie zdrowotnym, prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej podczas stosowania placebo, jest bliskie zeru. Podejście takie jest zgodne z wytycznymi FDA, EMA odnośnie do przeprowadzania badań klinicznych w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C, jak również z podstawowymi zasadami EBM. Jednocześnie należy podkreślić fakt, iż przeprowadzanie badań RCT nie jest wymagane do wykazania skuteczności terapii – równie dobre są badania jednoramienne typu „przed-po” oraz porównanie uzyskanych wyników do wyników w historycznej grupie kontrolnej, co wynika ze specyfiki problemu zdrowotnego. [108] W większości badań oceniających skuteczność preparatów Viekirax i Exviera zaplanowano porównanie względem historycznej grupy kontrolnej, stosującej terapię trójlekową z TVR w celu wykazania przewagi (*superiority*) i/lub nie gorszej skuteczności (*non-inferiority*).

Większość badań włączonych do analizy klinicznej została przeprowadzona metodą otwartej próby, a więc bez zaślepienia. Jednakże ze względu na fakt, iż w badaniach tych pierwszorzędowym punktem końcowym było uzyskanie SVR, która jest obiektywnym punktem końcowym jednoznacznie potwierdzającym eliminację wirusa z organizmu wydaje się, iż zastosowanie podwójnego zaślepienia nie ma w tym przypadku większego wpływu na uzyskiwane wyniki.

Uzyskane wyniki

Analiza kliniczna wykazała, iż w populacji pacjentów z genotypem 1 HCV uprzednio nieleczonych skuteczność schematu 3D±RBV była wysoka i wynosiła w przypadku chorych zakażonych genotypem 1a 92–97% oraz 98–100% u chorych z genotypem 1b. Co istotne, wysoki odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 obserwowano zarówno w grupie chorych bez marskości (z łagodnym oraz umiarkowanym włóknieniem wątroby), jak i z wyrównaną marskością wątroby. We wszystkich pracach wykazano przewagę ocenianych schematów względem historycznej grupy kontrolnej stosującej terapię trójlekową z TVR (pacjenci z badań ADVANCE i ILLUMINATE). Ponadto, w badaniu

Również w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej (PegIFNα+RBV) odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 był wysoki i wynosił [redacted] u chorych z genotypem 1a oraz [redacted] w przypadku infekcji genotypem 1b HCV. Porównanie z historyczną grupą kontrolną wykazało przewagę (*superiority*) schematu 3D±RBV nad terapią trójlekową z TVR (pacjenci z badania REALIZE). [redacted]

W Polsce dominuje – rokujący najniższą odpowiedź na leczenie – genotyp 1 HCV, w obrębie którego przeważa podtyp 1b (97% spośród chorych zakażonych wirusem o genotypie 1). [37, 225] Warto podkreślić fakt, iż w grupie pacjentów zakażonych genotypem 1b HCV wykazano wysoką skuteczność schematu 3D±RBV, zarówno w populacji pacjentów nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej PegIFNα+RBV.

Tylko w jednym badaniu RCT oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 i 24 tyg. uwzględniono chorych z wyrównaną marskością wątroby (TURQUOISE II) zarówno uprzednio nieleczonych, jak i po niepowodzeniu terapii dwulekowej. W analizie łącznej, obejmującej wszystkich włączonych pacjentów wykazano, że skuteczność schematu stosowanego przez 12 tyg. wynosiła [redacted] i była zbliżona do skuteczności schematu stosowanego przez 24 tyg., w przypadku którego odsetek SVR12 oszacowano na [redacted]. Zaobserwowano jednak istotną klinicznie przewagę terapii 24-tygodniowej u pacjentów uzyskujących SVR12 u pacjentów zakażonych genotypem 1a wirusa nieodpowiadających na wcześniejszą terapię

dwulekową (*null responders*), u których trwałą odpowiedź uzyskiwało 80% chorych po 12 tyg. leczenia i 93% chorych leczonych przez 24 tygodnie. Jednocześnie, u pozostałych chorych zakażonych genotypem 1a wirusa, skuteczność obu schematów była zbliżona, a w grupie pacjentów z genotypem 1b nieodpowiadających na wcześniejszą terapię dwulekową (*null responders*) SVR12 obserwowano u wszystkich pacjentów.

Zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego programu lekowego leczenia przewlekłego WZW C, u pacjentów z genotypem 1 uprzednio nieleczonych, trójlekowa terapia z BOC lub TVR może być stosowana wyłącznie w przypadku chorych u których stwierdza się genotyp T/T w genie IL28B (polimorfizm rs12979860). Gen IL28B koduje interleukinę 28, która odgrywa istotną rolę w immunologicznej odpowiedzi przeciwwirusowej. Polimorfizm w genie IL28B jest silnym predyktorem odpowiedzi na leczenie, szczególnie u pacjentów zakażonych genotypem 1 i 4 HCV. W polimorfizmie dla miejsca rs12979860 mogą występować 3 genotypy: C/C, C/T oraz T/T. Genotyp C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia SVR niż u pacjentów o genotypie T/T oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV w porównaniu do pacjentów o genotypie C/T oraz T/T. [18] W przypadku terapii bez IFN, do których zalicza się terapię za pomocą preparatów Viekirax i Exviera, polimorfizm w genie IL28B ma mniejsze znaczenie. W badaniach oceniających skuteczność schematu 3D±RBV odsetek pacjentów uzyskujących SVR był zbliżony w grupie pacjentów o genotypie C/C oraz nie-C/C (C/T i T/T).

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję ze standardową terapią dwulekową oraz terapią trójlekową z BOC, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC. Ze względu na dostępność danych analizę MTC przeprowadzono w populacji pacjentów z genotypem 1 HCV uprzednio nieleczonych oraz po niepowodzeniu terapii dwulekowej. Wyniki porównania pośredniego w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych zakażonych genotypem 1 HCV wskazują na istotnie statystycznie wyższą korzyść stosowania schematu 3D±RBV nad terapią dwulekową PegIFNα+RBV, jak również nad terapią trójlekową z BOC lub TVR. Również w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii PegIFNα+RBV wskazują one na istotnie statystycznie wyższą korzyść stosowania schematu 3D±RBV nad terapią dwulekową PegIFNα+RBV, jak również nad terapią trójlekową z BOC lub TVR. W badaniach włączonych do analizy klinicznej stwierdzono pewną heterogeniczność w zakresie populacji, która dotyczyła przede wszystkim odsetka pacjentów z marskością, który wynosił od 0% (badanie ██████████, ██████████, PEARL II, PEARL III, PEARL IV, PROVE-1, PROVE-2) do 100% (badanie TURQUOISE II). Niemniej, pomimo istnienia rozbieżności, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC ze względu na fakt, że jest to jedyna dostępna metoda pozwalająca na przeprowadzenie porównania pomiędzy schematem 3D±RBV a terapią trójlekową z BOC. Z racji tego, iż marskość wątroby może wpływać na uzyskiwane efekty terapeutyczne, przeprowadzono również analizę wrażliwości z uwzględnieniem wyłącznie pacjentów bez marskości wątroby oraz analizę bez uwzględnienia badania, w którym marskość wątroby występowała u wszystkich pacjentów. Wyniki analizy wrażliwości były spójne z wynikami dla populacji

ogólnej, a zatem różnice dotyczące odsetka pacjentów z marskością wątroby nie miały istotnego wpływu na wyniki.

Ze względu na fakt, iż skuteczność leczenia zależy od genotypu wirusa, przeprowadzono również analizę MTC w podgrupie pacjentów zakażonych genotypem 1a oraz 1b. W grupie pacjentów nieleczonych zakażonych genotypem 1a wyniki MTC wskazują na istotną statystycznie przewagę schematu 3D+RBV nad terapią dwulekową PegIFN α +RBV, jak również terapią trójlekową z TVR oraz z BOC oraz schematu 3D+RBV(24) nad terapią dwulekową PegIFN α +RBV, jak również terapią trójlekową z BOC. W przypadku chorych o genotypie 1b wyniki MTC wskazują na istotną statystycznie przewagę schematu 3D oraz 3D+RBV nad terapią dwulekową PegIFN α +RBV, jak również terapią trójlekową z BOC.

W populacji pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 4, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, preparat Viekirax w skojarzeniu lub bez RBV należy stosować przez 12 tyg. lub 24 tyg., w zależności od występowania wyrównanej marskości wątroby. Skuteczność preparatu Viekirax (schemat 2D \pm RBV) u pacjentów z genotypem 4 HCV oceniano wyłącznie w jednym badaniu (PEARL I), przy czym do badania kwalifikowano wyłącznie pacjentów bez marskości. W badaniu wykazano, iż zarówno u pacjentów nieleczonych, jak i po niepowodzeniu terapii PegIFN α +RBV, schemat 2D+RBV jest skuteczną opcją terapeutyczną – pozwala uzyskać [redacted] SVR, a efekty terapeutyczne są lepsze niż w trakcie terapii standardowej, która stanowi jedyną dostępną dotąd opcję terapeutyczną dla pacjentów z infekcją HCV o genotypie 4.

Skuteczność schematu 3D+RBV wykazano również w specjalnych populacjach pacjentów, a mianowicie w populacji pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV oraz HIV oraz w grupie chorych zakażonych genotypem 1 HCV po transplantacji wątroby. W przypadku chorych po transplantacji wątroby, u których stwierdza się obecność HCV, progresja choroby jest zwykle szybsza – u 20% chorych następuje przyspieszony proces zapalenia wątroby prowadzący do jej włóknienia i marskości już po 5 latach. [12] Ze względu na fakt, iż skuteczność terapii PegIFN α +RBV (jedyniej dostępnej w Polsce formy terapii w tej grupie chorych) jest niska, istnieje silna potrzeba wprowadzenia nowych, skutecznych opcji terapeutycznych. [109] Terapia schematem 3D+RBV stosowanym przez 24 tyg. pozwala uzyskać SVR [redacted] pacjentów, podczas gdy odsetek pacjentów uzyskujących SVR w grupie stosującej terapię dwulekową PegIFN α +RBV wynosi zaledwie 32%. Ze względu na podobne drogi zakażenia często obserwuje się współzakażenie HCV oraz HIV. Co istotne, zakażenie HIV pogarsza rokowanie dotyczące przebiegu zakażenia HCV – szybciej i częściej rozwijają się powikłania, takie jak marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy. Ponadto, u osób z koinfekcją HCV i HIV obserwuje się wyższą wiramię HCV w porównaniu z osobami zakażonymi wyłącznie HCV, a odpowiedź na leczenie PegIFN α +RBV jest niższa. [226, 227] W populacji pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV oraz HIV wyniki porównania wskazują na wyższą efektywność kliniczną schematu 3D+RBV niż terapii PegIFN α +RBV i terapii trójlekowej z BOC lub TVR. W grupie stosującej schemat 3D+RBV [redacted] pacjentów uzyskało SVR, podczas gdy średni

odsetek pacjentów uzyskujących SVR w grupach stosujących PegIFN α +RBV wynosił 24%, a w grupach stosujących BOC i TVR odpowiednio 63% i 74%.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż preparaty Viekirax i Exviera charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a obserwowane w trakcie terapii zdarzenia niepożądane miały głównie łagodny i umiarkowany charakter. Należy również podkreślić, iż odsetek pacjentów wymagających przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych był niski. Wyniki porównania bezpośredniego wskazują, iż stosowanie schematu 3D+RBV w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, nudności, bezsenności, biegunki, świądu oraz astenii. [redacted]

[redacted] Zarówno w populacji pacjentów nieleczonych, jak i po niepowodzeniu terapii dwulekowej ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem było wyższe u chorych leczonych za pomocą schematów zawierających RBV niż bez RBV, aczkolwiek ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych było niskie i porównywalne w obu grupach. Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż schematy 3D+RBV, 3D oraz 3D+RBV(24) są bezpieczniejszą opcją terapeutyczną w porównaniu z terapią dwulekową PegIFN α +RBV oraz terapią trójlekową z BOC oraz TVR, zarówno w populacji pacjentów nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej.

Ograniczeniem niniejszej analizy jest fakt, iż ocenę skuteczności klinicznej oparto na tzw. zastępczym punkcie końcowym – SVR. SVR jest miarą skuteczności terapii a jego uzyskanie świadczy o eliminacji wirusa z organizmu chorego, z czym wiążą się bezpośrednio konsekwencje dla chorego, co pozwala uznać SVR za klinicznie istotny punkt końcowy. EMA oraz FDA rekomendują SVR jako pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności terapii w badaniach rejestracyjnych. W przypadku WZW C do istotnych klinicznie punktów końcowych zalicza się wystąpienie raka wątrobowokomórkowego, niewyrównanej marskości wątroby, zgon z przyczyn wątrobowych oraz konieczność transplantacji. Jednakże ze względu na fakt, iż powikłania te rozwijają się zwykle przez długi okres (nawet 20–40 lat), nie są uwzględniane w badaniach RCT ze względu na zbyt krótki okres obserwacji. W przeglądzie 26 badań kohortowych (Singal 2010) wykazano, iż w grupie chorych uzyskujących SVR w porównaniu do grupy bez SVR obserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego, wystąpienia niewyrównanej funkcji wątroby oraz ryzyko zgonu z przyczyn wątrobowych. [228] Ponadto, wykazano iż u pacjentów uzyskujących SVR poprawie ulega jakość życia, szczególnie w aspekcie zdrowia fizycznego. [229]

Pewnym ograniczeniem niniejszej analizy jest również fakt, iż w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo schematów 3D oraz 2D SVR zdefiniowano jako brak wykrywalnej wirerii w 12 tyg. po zakończeniu terapii, podczas gdy w badaniach dla BOC, TVR oraz PegIFN α +RBV skuteczność oceniano w 24 tyg. po skończonej terapii. Jednakże ze względu na fakt, iż SVR12 posiada wysoką pozytywną (98%) oraz negatywną (99%) wartość predykcyjną uzyskania SVR24

u chorych zakażonych GT1, różnice w definicji skuteczności leczenia wydają się mieć ograniczony wpływ na uzyskiwane wyniki. [230] Stanowisko to zostało przyjęte również przez FDA. [108]

Wyniki porównania pośredniego dla PegIFN α +RBV przedstawiono łącznie, bez rozbijania danych dla PegIFN α 2a i PegIFN α 2b. Wyniki przeglądu Hauser 2014, ukierunkowanego na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PegIFN α wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo obu typów interferonów, dlatego też podejście takie nie jest ograniczeniem niniejszej analizy. [113] Podobne podejście zastosowano w innych przeglądach systematycznych, a przeprowadzone w nich analizy wrażliwości wskazują, iż rodzaj PegIFN α nie wpływa istotnie na uzyskiwane wyniki. [115, 231] Podejście takie jest również zgodne z zaleceniami praktyki klinicznej oraz zapisami programu lekowego, które traktują obie postaci PegIFN α równorzędnie.

Z uwagi na rosnącą liczbę osób z przewlekłym WZW C, wymagających terapii, istnieje potrzeba wprowadzania nowych opcji terapeutycznych o wysokiej skuteczności. W ostatnim czasie wprowadzono szereg nowych leków z grupy DAA (daklataswir, sofosbuwir, symeprewir, ledipaswir/sofosbuwir), które można stosować zarówno w skojarzeniu z PegIFN α +RBV, jak również w schematach bez IFN. Skuteczność nowych leków jest wysoka i waha się w granicach od 80% do nawet 100%. Warto podkreślić, iż dla tych leków dane odnośnie do skuteczności klinicznej w populacji m.in. pacjentów z genotypem 1 uprzednio leczonych czy chorych zakażonych genotypem 4 HCV, są ograniczone, a badania przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej grupie chorych. W większości badań również liczba pacjentów zakażonych genotypem 1b była stosunkowo niewielka (Tabela 91).

W przeglądzie systematycznym ICER 2014, w którym oceniano skuteczność kliniczną schematów opartych na nowych lekach z grupy DAA w populacji pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV wykazano, iż w grupie chorych uprzednio nieleczonych, bez marskości odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 dla SMV lub SOF w połączeniu z PegIFN α ±RBV wynosi 75–90%, zaś dla pacjentów z marskością 55–80%. W przypadku terapii skojarzonej ≥ 2 DAA (np. SMV/SOF, LDV/SOF, DCV/SOF, 3D) SVR12 jest porównywalny i wynosi 95–100% (pacjenci bez marskości) lub 67–95% (pacjenci z marskością). W populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej (bez względu na marskość) odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 dla terapii SMV i SOF+PegIFN α ±RBV wynosi ok. 75%, zaś terapii skojarzonej ≥ 2 DAA 95–100%. [224]

Podsumowując, Viekirax i Exviera są skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 1 lub 4, zarówno nieleczonych, jak i po niepowodzeniu terapii dwulekowej PegIFN α oraz u pacjentów z koinfekcją HIV oraz po transplantacji wątroby. Ponadto, ze względu na fakt, iż oba preparaty są stosowane w schematach niezawierających interferonu mogą być stosowane u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu.

Tabela 91.
Odsetek pacjentów uzyskujących SVR w badaniach klinicznych dla nowych leków z grupy DAA na podstawie ChPL
poszczególnych produktów [48–51]

Populacja	Badanie	Schemat leczenia	Genotyp [SVR12 (%)]							
			GT1	GT1a	GT1b	GT4				
SOF										
TN	NEUTRINO	SOF+PR (12 tyg.)	N = 292	90%	N = 225	92%	N = 66	83%	N = 28	96%
TN	QUANTUM, 11-1-0258	SOF+RBV (24 tyg.)	N = 159	65%	N = 121	69%	N = 38	53%	–	–
DCV										
TN	AI444040	DCV+SOF (12 lub 24 tyg.) ^e	N = 70	100%	–	–	–	–	–	–
		DCV+SOF+RBV (12 lub 24 tyg.) ^e	N = 56	98%	–	–	–	–	–	–
TE	AI444040	DCV+SOF (12 lub 24 tyg.) ^e	N = 21	100%	–	–	–	–	–	–
		DCV+SOF+RBV (12 lub 24 tyg.) ^e	N = 20	100%	–	–	–	–	–	–
TN	AI444010	DCV+PR (12, 24 lub 48 tyg.) ^f	bd	64%	bd	54%	bd	84%	N = 12	100%
		PR (12, 24 lub 48 tyg.) ^f	bd	36%	–	–	–	–	N = 6	50%
TN	AI444042	DCV+PR (24 lub 48 tyg.) ^f	–	–	–	–	–	–	N = 82	82%
		PR (24 lub 48 tyg.) ^f	–	–	–	–	–	–	N = 42	43%
SMV										
TN	QUEST 1 (C208)	SMV+PR (12, 24 lub 48 tyg.) ^f	N = 264	80%	N = 147	71%	N = 117	90%	–	–
		PR (12, 24 lub 48 tyg.) ^f	N = 130	50%	N = 74	49%	N = 56	52%	–	–
TN	QUEST 2 (C216)	SMV+PR (12, 24 lub 48 tyg.) ^f	N = 257	81%	N = 107	80%	N = 150	82%	–	–
		PR (12, 24 lub 48 tyg.) ^f	N = 134	50%	N = 57	46%	N = 77	53%	–	–
TE	PROMISE (HPC3007)	SMV+PR (12, 24 lub 48 tyg.) ^f	N = 260	79%	N = 111	70% ^a	N = 149	86%	–	–
		PR (12, 24 lub 48 tyg.) ^f	N = 133	36%	N = 54	28% ^a	N = 79	43%	–	–
TN/TE ^c	COSMOS (HPC2002)	SMV+SOF+RBV (12 tyg.)	N = 27	93%	N = 22	91%	N = 5	100%	–	–
		SMV+SOF (12 tyg.)	N = 14	93%	N = 11	91%	N = 3	100%	–	–
TE ^d	COSMOS (HPC2002)	SMV+SOF+RBV (12 tyg.)	N = 27	96%	N = 21	95%	N = 6	100%	–	–
		SMV+SOF (12 tyg.)	N = 14	93%	N = 10	90%	N = 4	100%	–	–
TE	ASPIRE (C206)	SMV+PR (48 tyg.) ^g	69/51 ^b	75%/51% ^b	–	–	–	–	–	–
		PR (48 tyg.)	23/16 ^b	9%/19% ^b	–	–	–	–	–	–

Populacja	Badanie	Schemat leczenia	Genotyp [SVR12 (%)]							
			GT1		GT1a		GT1b		GT4	
TN/TE	RESTORE (HPC3011)	SMV+PR (24 lub 48 tyg.) ^h	–	–	–	–	–	–	61	85%
LDV/SOF										
TN	ION-1	LDV/SOF (12 tyg.)	N = 231	99%	145	98%	N = 67	100%	–	–
		LDV/SOF+RBV (12 tyg.)	N = 217	97%	148	97%	N = 68	99%	–	–
		LDV/SOF (24 tyg.)	N = 217	98%	146	99%	N = 69	97%	–	–
		LDV/SOF+RBV (24 tyg.)	N = 217	99%	143	99%	N = 72	100%	–	–
TE	ION-2	LDV/SOF (12 tyg.)	N = 109	94%	86	95%	N = 23	87%	–	–
		LDV/SOF+RBV (12 tyg.)	N = 111	96%	88	95%	N = 23	100%	–	–
		LDV/SOF (24 tyg.)	N = 109	99%	85	99%	N = 24	100%	–	–
		LDV/SOF+RBV (24 tyg.)	N = 111	99%	88	99%	N = 23	100%	–	–
TN	ION-3	LDV/SOF (8 tyg.)	N = 215	93%	171	93%	N = 43	98%	–	–
		LDV/SOF +RBV (8 tyg.)	N = 216	94%	N = 172	92%	N = 44	95%	–	–
		LDV/SOF (12 tyg.)	N = 216	96%	N = 172	96%	N = 44	98%	–	–

a) Pacjenci zakażeni GT1a lub innym.

b) SVR24: wcześniejsza częściowa odpowiedź / brak odpowiedzi.

c) Pacjenci nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi i zwłóknieniem wątroby w stopniu F3-4 w skali METAVIR.

d) Pacjenci z brakiem odpowiedzi i zwłóknieniem wątroby w stopniu F0-2 w skali METAVIR.

e) Czas trwania leczenia wynosił 12 tyg., u 82 pacjentów TN i 24 tyg. u pozostałych pacjentów w badaniu.

f) Czas leczenia zależał od odpowiedzi na leczenie w 4. i 12 tyg.

g) W grupie pacjentów otrzymujących dawkę 150 mg SMV.

h) Czas leczenia zależał od zdefiniowanych w protokole kryteriów odpowiedzi na leczenie oraz od wcześniejszej odpowiedzi lub jej braku.

15. BIBLIOGRAFIA

1. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2014.
2. Gupta G, Qin H, Song J. Intrinsically unstructured domain 3 of hepatitis C Virus NS5A forms a „fuzzy complex” with VAPB-MSP domain which carries ALS-causing mutations. *PloS One*. 2012; 7(6):e39261.
3. Op De Beeck A, Dubuisson J. Topology of hepatitis C virus envelope glycoproteins. *Reviews in Medical Virology*. 2003; 13(4):233–241.
4. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nature Reviews. Microbiology*. 2007; 5(6):453–463.
5. Zeisel MB, Barth H, Schuster C, i in. Hepatitis C virus entry: molecular mechanisms and targets for antiviral therapy. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*. 2009; 14:3274–3285.
6. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International Journal of Medical Sciences*. 2006; 3(2):47–52.
7. Nakano T, Lau GMG, Lau GML, i in. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012; 32(2):339–345.
8. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, i in. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2014; 59(1):318–327.
9. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf.
10. Bogucki M, Flisiak R, Halota W, i in. Diagnostyka i terapia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (wirusem HCV) w Polsce. Report Instytutu Ochrony Zdrowia, rekomendacje 2013-2014. <http://ioz.warski.com.pl/?pageId=12&pid=4>.
11. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, i in. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV-2011. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2012; 66(1):83–88.
12. Pawłowska J, Teisseyre M, Jankowska I, i in. Wstępne wyniki i ocena powikłań leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u pacjentów po transplantacji wątroby. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2006; 60(4):677–683.
13. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, i in. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008; 48(2):418–431.
14. Guido M, Mangia A, Faa G, i in. Chronic viral hepatitis: the histology report. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2011; 43 Suppl 4:S331–343.
15. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, i in. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011; 18 Suppl 1:1–16.
16. El-Serag HB, Kramer JR, Chen GJ, i in. Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. *Gut*. 2011; 60(7):992–997.
17. Madaliński K, Flisiak R, Halota W, i in. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Roboczej 2012/2013. *Diagnostyka Laboratoryjna*. 2013; 49(1):65–70.
18. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, i in. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461(7262):399–401.
19. Desmet VJ, Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis [Hepatology 1981;1:431-435]. *Journal of Hepatology*. 2003; 38(4):382–386.
20. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2000; 31(1):241–246.
21. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, i in. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*. 1995; 22(6):696–699.
22. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *Journal of Hepatology*. 1991; 13(3):372–374.
23. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Modern Pathology*. 2007; 20(1s):S3–S14.

24. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, i in. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2013; 57(4):1333–1342.
25. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal of Hepatology*. 2008; 48(1):148–162.
26. Godzik P, Kołakowska A, Madaliński K, i in. Rozpowszechnienie przeciwciał anti-HCV wśród osób dorosłych w Polsce – wyniki badania przekrojowego w populacji ogólnej. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2012; 66(4):575–580.
27. Flisiak R, Halota W, Horban A, i in. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2011; 23(12):1213–1217.
28. Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym, stan w dniu 30 VI 2013 r. http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/L_ludnosc_stan_struktura_30-06-2013.pdf.
29. W Polsce dwukrotnie mniej zakażonych wirusem HCV niż sądzono - Rynek Zdrowia. <http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Zakazenia-Szpitalne/WPolsce-dwukrotnie-mniej-zakazonych-wirusem-HCV-niz-sadzono,138875,1015.html>. (21.10.2014).
30. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV-2014. *Przegl. Epid.* 2014; 68:571–576.
31. Godała M, Szatko F. Zgłaszalność chorób zakaźnych. Cz. I. Ocena świadomości lekarzy dotycząca zgłaszania chorób zakaźnych do inspekcji sanitarnej. *Problemy Higieny i Epidemiologii*. 2010; 91(2):198–205.
32. Zakład epidemiologii NIZP PZH - Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadsozu epidemiologicznego - wersja robocza, styczeń 2014. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_3.pdf.
33. NIZP PZH. Meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01 (23.10.2014).
34. Rosińska M, Parda N, Stepien M. Hepatitis C in Poland in 2011. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2013; 67(2):247–251, 353–356.
35. Rosińska M, Czarkowski MP. Hepatitis C in Poland in 2005. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2007; 61(2):281–286.
36. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2013; 67(1):11–16, 99–103.
37. Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, i in. Changing HCV genotypes distribution in Poland—relation to source and time of infection. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2008; 42(2):156–159.
38. Kaczor MP, Pawlik D, Wójcik R, i in. Peg3 Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 in Poland – Real-Life Data. *Value in Health*. 2012; 15(7):A326.
39. Juszczyk J. Pegylowany interferon α -2a z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2005; 59:651–660.
40. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, i in. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005; 192(6):992–1002.
41. Omata M, Kanda T, Yu M-L, i in. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatology International*. 2012; 6(2):409–435.
42. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, i in. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 49(4):1335–1374.
43. Thompson JR. Emerging therapeutic options for the management of hepatitis C infection. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014; 20(23):7079–7088.
44. Shah N, Pierce T, Kowdley KV. Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2013; 22(9):1107–1121.
45. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, i in. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014; 34 Suppl 1:69–78.
46. ChPL. Telaprewir (Incivo). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf.
47. ChPL. Boceprewir (Victrelis). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
48. ChPL. Daklataswir (Daklinza). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.
49. ChPL. Sofosbuwir (Sovaldi). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.

50. ChPL. Symeprewir (Olysio). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf.
51. ChPL. Ledipaswir/sofosbuwir (Harvoni). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf.
52. ChPL. Exviera (dazabuwir).
53. ChPL. Viekirax.
54. ChPL. PegIFN α 2a (Pegasys). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
55. ChPL. PegIFN α 2b (PegIntron). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf.
56. ChPL. PegIFN α 2b (ViraferonPeg). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000329/WC500051384.pdf.
57. ChPL. Rybawiryne (Copegus). http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/Copegus_200_.pdf.
58. ChPL. Rybawiryne (Moderiba). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23430>.
59. ChPL. Rybawiryne (Rebetol). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf.
60. AASLD. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>.
61. Myers R, Ramji A, Bilodeau M. CASL. An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol.* 2012; 26(6):359–375.
62. EASL. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. http://www.easl.eu/assets/application/files/easl_recommendations_hcv_2014_full.pdf.
63. Miller MH, Agarwal K, Austin A, i in. Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2014; 39(12):1363–1375.
64. Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, i in. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2012; 35(6):647–662.
65. SIGN. Management of hepatitis C. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf>.
66. STOP!HCV. <http://www.stophcv.pl/?pageId=3> (12.1.2015).
67. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-grudnia-2014-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-stycznia-2015-r>.
68. NICE. Hepatitis C (chronic) - ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (with or without dasabuvir). ID731. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG483>.
69. Rekomendacja nr 116/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 listopada 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo (telaprewir), 375 mg, tabletki powlekane, 42 sztuki kod EAN 5909990916436 w ramach programu lekowego o: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2). http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/089/REK/RP_116_2012_Incivo.pdf.
70. Rekomendacja nr 107/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Victrelis (boceprewir) w przewlekłym WZW-C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 w ramach wniosku o program lekowego. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/REK/RP_107_2012_Victrelis.pdf.
71. NICE. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta252/resources/guidance-telaprevir-for-the-treatment-of-genotype-1-chronic-hepatitis-c-pdf>.
72. Rekomendacje NICE dotyczące finansowania boceprewiru (Victrelis) w leczeniu przewlekłego WZW-C, genotyp 1. Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. (TA 253). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta253/resources/guidance-boceprevir-for-the-treatment-of-genotype1-chronic-hepatitisc-pdf>.
73. Rekomendacja SMC (NHS Scotland) dotycząca finansowania boceprewiru (Victrelis) w przewlekłym WZW-C, genotyp 1, pacjenci wcześniej nie lečení. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Naive_Patients_FINAL_September_2011_for_website_revised_311010.pdf.

74. Rekomendacja SMC (NHS Scotland) dotycząca finansowania telaprewiru (Incivek) w przewlekłym WZW-C, genotyp 1, u pacjentów uprzednio leczonych. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Exp_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf.
75. Rekomendacja SMC (NHS Scotland) dotycząca finansowania telaprewiru (Incivek) w przewlekłym WZW-C, genotyp 1, u pacjentów uprzednio nie leczonych. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Naive_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf.
76. Rekomendacja SMC (NHS Scotland) dotycząca finansowania boceprewiru (Victrelis) w przewlekłym WZW-C, genotyp 1, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Experienced_Patients_FINAL_September_2011_for_website.pdf.
77. Rekomendacja CADTH dotycząca finansowania boceprewiru (Victrelis) w przewlekłym WZW-C, genotyp 1. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SF0312-Victrelis_RFA_June-14-13.pdf.
78. Rekomendacja CADTH dotycząca finansowania telaprewiru (Incivek) w przewlekłym WZW-C, genotyp 1. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Incivek%20RFA-SR0311-June-14-13.pdf.
79. Rekomendacja HAS dotycząca finansowania telaprewiru (Incivo) w przewlekłym WZW-C. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/incivo_ct_11500.pdf.
80. Rekomendacja HAS dotycząca finansowania boceprewiru (Victrelis) w przewlekłym WZW-C (2011). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/victrelis_ct_11493.pdf.
81. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania boceprewiru (Victrelis) w przewlekłym WZW-C (2014). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13126_VICTRELIS_REEV_Avis2_CT13126.pdf.
82. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 43/13/2010 z dnia 21 czerwca 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie przewlekłego WZW typu C” jako świadczenia gwarantowanego. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R33-2010-przewlekly%20WZW%20C/stanowisko_RK_AOTM_43_13_2010_WZW_C.pdf.
83. NICE. Interferon alfa (pegylated and nonpegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. TA 75. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta75/resources/guidance-interferon-alfa-pegylated-and-nonpegylated-and-ribavirin-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-c-pdf>.
84. NICE. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta200/resources/guidance-peginterferon-alfa-and-ribavirin-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-c-pdf>.
85. Rekomendacja HAS dotycząca finansowania PegINF alfa 2b w przewlekłym WZW-C. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/viraferonpeg_ct_5474.pdf.
86. Rekomendacja HAS dotycząca finansowania PegINF alfa 2a w przewlekłym WZW-C. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/pegasys_-_ct-7395.pdf.
87. Rekomendacja CADTH dotycząca finansowania PegINF alfa 2a z RBV w przewlekłym WZW-C. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Pegasys_10_14_04.pdf.
88. Rekomendacje PBAC dotycząca finansowania PegINF alfa 2a w WZW-C. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-03/positive-recommendations>.
89. Rekomendacja PBAC dotycząca finansowania RBV + PegINF alfa 2b w WZW-C. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2008-07/positive-recommendations>.
90. Rekomendacja SMC (NHS Scotland) dotycząca finansowania PegINF alfa 2a (Pegasys) w przewlekłym WZW-C. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/Microsoft_Word_-_peginterferon_alfa_2a_Pegasys_FINAL_July_2009_for_website.pdf.
91. Rekomendacja SMC (NHS Scotland) dotycząca finansowania PegINF alfa 2b z RBV w przewlekłym WZW-C. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/pegylated_interferon_2b_ViraferonPeg_plus_Rebetol_FINAL_July_2008.doc_for_website.pdf.
92. Rekomendacja SMC (NHS Scotland) dotycząca finansowania daklataswiru (Daklinza) w przewlekłym WZW-C. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/daclatasvir_Daklinza_FINAL_Oct_2014_Updated_30.10.14_for_website.pdf.
93. Rekomendacja CADTH dotycząca finansowania sofosbuwiru (Sovaldi) w przewlekłym WZW-C. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_sovaldi_august_20_2014.pdf.
94. Rekomendacja SMC (NHS Scotland) dotycząca finansowania sofosbuwiru (Sovaldi) w przewlekłym WZW-C. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/964_14_sofosbuvir_Sovaldi/sofosbuvir_Sovaldi.
95. Rekomendacje PBAC dotycząca finansowania sofosbuwiru (Sovaldi) w przewlekłym WZW-C. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-07>.

96. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania sofosbuwiru (Sovaldi) w przewlekłym WZW-C (2014). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1743036/fr/sovaldi-sofosbuvir-antiviral-a-action-directe?xtmc=&xtr=172.
97. Rekomendacja CADTH dotycząca finansowania simeprewiru (Galexos) w przewlekłym WZW-C, genotyp 1. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0347_complete_Galexos-Jun-20-14.pdf.
98. Rekomendacja SMC (NHS Scotland) dotycząca finansowania simaprewiru (Olysio) w przewlekłym WZW-C. https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/988_14_simeprevir_Olysio/simeprevir_Olysio.
99. Rekomendacje PBAC dotycząca finansowania simaprewiru (Olysio) w przewlekłym WZW-C. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-07>.
100. Rekomendacja PBAC dotycząca finansowania boceprewiru, telaprewiru w przewlekłym WZW-C. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-07/2012-08-24-positive-recommendations>.
101. NICE. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C. TA 106. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta106/resources/guidance-peginterferon-alfa-and-ribavirin-for-the-treatment-of-mild-chronic-hepatitis-c-pdf>.
102. AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
103. WHO. ATC/DDD Classification (Temporary). *WHO Drug Information*. 2014; 28(4):482–484.
104. FDA. Viekira Pak. 2014. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (8.1.2015).
105. Załączniki do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r.: Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. <http://www.urpl.gov.pl/urzedowy-wykaz-produktow-leczniczych-2014>.
106. Decyzja w sprawie zmiany podmiotu odpowiedzialnego na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (Vilarib) z dnia 10 kwietnia 2014 r.
107. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011; 52(7):889–900.
108. FDA. Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct- Acting Antiviral Drugs for Treatment. Draft guidance. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf>.
109. EMA. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf.
110. Hu K-Q, Freilich B, Brown RS, i in. Impact of Hispanic or Asian ethnicity on the treatment outcomes of chronic hepatitis C: results from the WIN-R trial. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011; 45(8):720–726.
111. Yip B, Nguyen L, Nguyen MH. Management of Chronic Hepatitis C among Asian Americans. *The North American Journal of Medicine and Science*. 2014; 7(1):38–45.
112. Yan K-K, Guirgis M, Dinh T, i in. Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008; 14(21):3416–3420.
113. Hauser G, Awad T, Thorlund K, i in. Peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b for chronic hepatitis C. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 2:CD005642.
114. Hauser G, Awad T, Brok J, i in. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 2:CD005441.
115. Cooper C, Lester R, Thorlund K, i in. Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2013; 106(2):153–163.
116. Coppola N, Pisaturo M, Tonziello G, i in. Efficacy of pegylated interferon α -2a and α -2b in patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2012; 12(1):357.
117. Goralczyk AD, Cameron S, Amanzada A. Treatment of chronic HCV genotype 1 infection with telaprevir: a Bayesian mixed treatment comparison of fixed-length and response-guided treatment regimens in treatment-naïve and –experienced patients. *BMC Gastroenterology*. 2013; 13:148.
118. Coppola N, Pisaturo M, Sagnelli C, i in. 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.
119. Chou R, Hartung D, Rahman B, i in. Comparative Effectiveness of Antiviral Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. 2013; 158(2):114–123.
120. Park C, Jiang S, Lawson KA. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2014; 39(1):14–24.
121. Iorio A, Marchesini E, Awad T, i in. Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; (1):CD004888.

122. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials*. 1996; 17(1):1–12.
123. NICE. Quality of case series form. [zotero://attachment/6595/](http://www.nice.org.uk/attachment/6595/) (8.12.2014).
124. DIC | MRC Biostatistics Unit. <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/software/bugs/the-bugs-project-dic/> (8.12.2014).
125. NetMetaXL. <http://www.netmetaxl.com/index.html> (8.12.2014).
126. Brozek J. GRADEpro v. 3.2.2.
127. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, i in. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 370(17):1594–1603.
128. Feld JJ. Raport do badania SAPPHIRE I (dane pufne dostępne w AbbVie Polska). AbbVie Inc.
129. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, i in. ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(21):1983–1992.
130. Ferenci P. Raport do badania PEARL III (dane pufne dostępne w AbbVie Polska). AbbVie Inc.
131. Bernstein D. Raport do badania PEARL IV (dane pufne dostępne w AbbVie Polska). AbbVie Inc.
132. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, i in. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 370(17):1604–1614.
133. Zeuzem S. Raport do badania SAPPHIRE II (dane dostępne w AbbVie Polska). AbbVie Inc.
134. Andreone P. Raport do badania PEARL II (dane pufne dostępne w AbbVie Polska). AbbVie Inc.
135. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, i in. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014; 147(1528-0012 (Electronic)):359–365.
136. Poordad F. Raport do badania TURQUISE II (dane dostępne w AbbVie Polska). AbbVie Inc.
137. Poordad F, Hezode C, Trinh R, i in. ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(21):1973–1982.
138. Luo Y. Malachite SVR4 results. (Dane pufne dostępne w AbbVie Polska). AbbVie Inc.
139. Raport do badania MALACHITE I (dane pufne dostępne w AbbVie Polska).
140. NCT01854697, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) in People With Hepatitis C Virus Infection Who Have Not Had Treatment Before (MALACHITE 1). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854697?term=malachite&rank=1>.
141. Raport do badania MALACHITE II (dane pufne dostępne w AbbVie Polska).
142. NCT01854528, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) for Treatment of Chronic Hepatitis C Infection in Treatment-experienced Adults. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854528?term=malachite&rank=2>.
143. Lalezari J, Sullivan G, Varunok P. Abbvie 3D Regimen in HCV Genotype 1-Infected Patients on Methadone or Buprenorphine. *Abbvie 3D Regimen in HCV Genotype 1-Infected Patients on Methadone or Buprenorphine. 20th International AIDS Conference*; lipiec 2014; Melbourn, Australia. 1–7.
144. Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, i in. IFN-Free 3 DAA Regimen in HCV Genotype 1-Infected Patients On Methadone or Buprenorphine. *Topics in Antiviral Medicine*. 2014; 22:329.
145. Lalezari J. Raport do publikacji Lalezari 2014 (dane dostępne w AbbVie Polska). AbbVie Inc.
146. NCT01911845, An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 HCV Infection Taking Methadone or Buprenorphine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01911845>.
147. Kwo P, Lawitz E, McCone J, i in. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010; (376):705–16.
148. NCT00423670, Safety and Efficacy of SCH 503034 in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1 (Study P03523). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00423670?term=nct00423670&rank=1>.
149. Bacon B, Gordon S, Lawitz E, i in. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011; (364):1207–17.
150. NCT00708500, Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (Study P05101AM3). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00708500?term=nct00708500&rank=1>.
151. Flamm S, Lawitz E, Jacobson I, i in. Boceprevir With Peginterferon Alfa-2a–Ribavirin Is Effective for Previously Treated Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013; (11):81–87.
152. NCT00845065, Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (Study P05685AM2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00845065?term=nct00845065&rank=1>.

153. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, i in. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(25):2405–2416.
154. NCT00627926 - A Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Pegasys® and Copegus® in Treatment-Naive Subjects With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00627926> (29.11.2014).
155. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, i in. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 360(18):1827–1838.
156. NCT00336479 Phase 2 Study of VX-950, Pegasys®, and Copegus® in Hepatitis C. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00336479> (29.11.2014).
157. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, i in. Telaprevir and Peginterferon with or without Ribavirin for Chronic HCV Infection. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360(18):1839–1850.
158. NCT00372385 - Phase 2 Study of VX-950, Pegasys® With and Without Copegus® in Hepatitis C. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00372385> (29.11.2014).
159. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, i in. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(14):1292–1303.
160. NCT00420784 A Study of Telaprevir (VX-950), Pegasys and Copegus in Hepatitis C (PROVE3). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00420784> (29.11.2014).
161. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, i in. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(25):2417–2428.
162. NCT00703118- A Safety and Effectiveness Study of Telaprevir in Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Patients That Failed Previous Standard Treatment. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00703118> (29.11.2014).
163. Raport do badania PEARL I (dane pufne dostępne w AbbVie Polska). AbbVie Inc.
164. Schnell G, Tripathi R, Beyer J, i in. Identification and treatment of multiple subtypes of HCV genotype 4 in the PEARL-I study with ombitasvir and ABT-450/r + ribavirin. *Hepatology*. 2014; 60:1146A–1147A.
165. Hezode C, Marcellin P, Pol S, i in. Results from the phase 2 pearl-i study: Interferon-free regimens of ABT-450/R + ABT-267 with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection. *Journal of hepatology*. 2014; 60:S24.
166. Pol S, Reddy KR, Hezode C. Interferon-Free Regimens of Ombitasvir and ABT-450/r With or Without Ribavirin in Patients With HCV Genotype 4 Infection: PEARL-I Study Results. *Interferon-Free Regimens of Ombitasvir and ABT-450/r With or Without Ribavirin in Patients With HCV Genotype 4 Infection: PEARL-I Study Results*. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; listopad 2014; Boston, USA. .
167. Hezode C. Results from phase 2 PEARL I study: Interferon-free regimens of ABT-450/r + ABT-267 with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection. *Results from phase 2 PEARL I study: Interferon-free regimens of ABT-450/r + ABT-267 with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection*. EASL- The International Liver Congress 2014 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; kwiecień 2014; Londyn, UK. 1–10.
168. Pol S, Reddy KR, Baykal T, i in. Interferon-free regimens of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection: PEARL-I study results. *Hepatology*. 2014; 60(1129A-1130A):
169. Lawitz E, Hezode C, Varunok P, i in. Concordance of SVR12 with SVR4 and SVR24 in patients with chronic HCV genotype 1b treated with the interferon-and ribavirin-free ABT-450/r and ABT-267 regimen. *Hepatol Int*. 2014; 8:S169–170.
170. Bronowicki J-P, Ratziu V, Gadano A, i in. Randomized trial of asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin for previously untreated genotype 1 or 4 chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2014; 61(6):1220–1227.
171. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, i in. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010; 138(1):116–122.
172. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, i in. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 347(13):975–982.
173. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, i in. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut*. 2014;
174. Kamal SM, Ahmed A, Mahmoud S, i in. 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(3):401–411.
175. Wedemeyer H, Jensen D, Herring R, i in. PROPEL: a randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2013; 58(2):524–537.

176. Muir AJ, Arora S, Everson G, i in. A randomized phase 2b study of peginterferon lambda-1a for the treatment of chronic HCV infection. *Journal of Hepatology*. 2014; 61(6):1238–1246.
177. Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V, i in. Telaprevir activity in treatment-naive patients infected hepatitis C virus genotype 4: a randomized trial. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013; 208(6):1000–1007.
178. NCT00580801, An Exploratory Study of Telaprevir in Treatment-Naive Participants With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00580801?term=NCT00580801&rank=1>.
179. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, i in. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2010; 138(1):108–115.
180. Prati GM, Aghemo A, Rumi MG, i in. Hyporesponsiveness to PegIFNalpha2B plus ribavirin in patients with hepatitis C-related advanced fibrosis. *J Hepatol*. 2012; 56(1600-0641 (Electronic)):341–347.
181. Gad RR, Males S, El Makhzangy H, i in. Predictors of a sustained virological response in patients with genotype 4 chronic hepatitis C. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2008; 28(8):1112–1119.
182. Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, i in. Peg-Interferon Alpha-2a versus Peg-Interferon Alpha-2b in Nonresponders with HCV Active Chronic Hepatitis: A Pilot Study. *Jurnal of Interferon & Cytokine Research*. 2008; 28:623–630.
183. Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, i in. Early and sustained virological response in non-responders with chronic hepatitis C: a randomized open-label study of pegylated interferon-alpha-2a versus pegylated interferon-alpha-2b. *Drugs*. 2008; 68(6):791–801.
184. Wyles D, Sulkowski MS, Eron JJ. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 Co-infected Patients Treated with ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir and Ribavirin. *TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 Co-infected Patients Treated with ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir and Ribavirin. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*; listopad 2014; Boston, USA. .
185. Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ, i in. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. *Hepatology*. 2014; 60:1136A–1137A.
186. Sulkowski M. High Response Rates with Triple-DAA Regimen in People with HCV and HIV: Abbvie 3D-ABT-450/ritonavir, ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *High Response Rates with Triple-DAA Regimen in People with HCV and HIV: Abbvie 3D-ABT-450/ritonavir, ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. 20th International AIDS Conference*; lipiec 2014; Melbourne, Australia. .
187. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, i in. 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. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2013; 13(7):597–605.
188. NCT00959699, A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C (P05411 AM4). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00959699>.
189. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, i in. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2013; 159(2):86–96.
190. NCT00983853, Safety and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Subjects Co-Infected With Hepatitis C Virus (HCV) and HIV. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00983853>.
191. Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, i in. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV clinical trials*. 2012; 13(3):142–152.
192. NCT00353418, A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus COPEGUS (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Genotype 1 and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-infection. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00353418>.
193. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, i in. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 351(5):438–450.
194. Opravil M, Rodriguez-Torres M, Rockstroh J, i in. The dose-response relationship of peginterferon alfa-2a and ribavirin in the treatment of patients coinfecting with HIV-HCV. *HIV clinical trials*. 2012; 13(1):33–45.
195. Chung RT, Andersen J, Volberding P, i in. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 351(5):451–459.
196. Murphy AA, Herrmann E, Osinusi AO, i in. Twice-weekly pegylated interferon- α -2a and ribavirin results in superior viral kinetics in HIV/hepatitis C virus co-infected patients compared to standard therapy. *AIDS (London, England)*. 2011; 25(9):1179–1187.
197. Murphy AA, Polis MA, Neumann AU. Twice weekly Peg IFN-Alpha-2a with Ribavirin improves early viral kinetics over standard therapy among HIV/HCV co-infected African American patients. *Hepatology*. 2009; 50(4):731A.
198. Mantry P. CORAL I (M12-999): ABT-450/r/OMBITASVIR (ABT-267) + DASABUVIR (ABT-333) + RIBAVIRIN IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS WITH RECURRENT HCV GENOTYPE 1 INFECTION. *CORAL I (M12-999): ABT-450/r/OMBITASVIR (ABT-267) + DASABUVIR (ABT-333) + RIBAVIRIN IN LIVER*

- TRANSPLANT RECIPIENTS WITH RECURRENT HCV GENOTYPE 1 INFECTION. World Transplant Congress; lipiec 2014; San Francisco, USA. .*
199. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, i in. An Interferon-free Antiviral Regimen for HCV after Liver Transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 2014;
 200. Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, i in. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2007; 132(0016-5085 (Print)):1746–1756.
 201. Carrion JA, Garcia RM, Navasa M, i in. Efficacy and safety of antiviral therapy in liver transplant recipients with chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2005; 42:46–47.
 202. Firpi RJ, Soldevila PC, Morelli G, i in. Cyclosporine helps to achieve a higher SVR in patients receiving peg-interferon/ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation: final analysis of a randomized-controlled study. *Journal of hepatology*. 2008; 48:S82.
 203. Firpi RJ, Soldevila-Pico C, Morelli GG, i in. The use of cyclosporine for recurrent hepatitis C after liver transplant: a randomized pilot study. *Dig.Dis Sci*. 2010; 55(1573-2568 (Electronic)):196–203.
 204. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, i in. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*. 2014; 312(6):631–640.
 205. Alert FDA (Intron A). Safety Labeling Changes. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm119291.htm>.
 206. Alert MHRA (IntronA). Class 3 Drug Alert (Action within 5 days): Schering-Plough Ltd - IntronA 18, 30 and 60 million IU solution for injection (Recombinant interferon alfa-2b) - EL (10)A/02. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/is-md/documents/websiteresources/con068579.pdf>.
 207. Alert FDA (PegIntron). Safety Labeling Changes. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm311124.htm>.
 208. Alert FDA (Pegasys). Safety Labeling Changes. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm247047.htm>.
 209. Alert FDA (Incivek). FDA Drug Safety Communication: Serious skin reactions after combination treatment with the Hepatitis C drugs Incivek (telaprevir), peginterferon alfa, and ribavirin. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332731.htm>.
 210. Alert URPL (Incivo). Komunikat do fachowych pracowników opieki zdrowotnej w sprawie postępowania z ciężkimi skórnymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Incivo (telaprewir). http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4292/original/DHCPL_INCIVO.pdf?1366102708.
 211. Alert MHRA. Direct Healthcare Professional Communication Management of severe cutaneous adverse reactions (SCAR) with Incivo (telaprevir). <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con270716.pdf>.
 212. Alert FDA (Incivek). Safety Labeling Changes. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm299625.htm>.
 213. Alert FDA (Victrelis). FDA Drug Safety Communication: Important drug interactions between Victrelis (boceprevir) and ritonavir-boosted human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitor drugs. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm291119.htm>.
 214. Alert FDA (Victrelis). FDA Drug Safety Communication: Updated information on drug interactions between Victrelis (boceprevir) and certain boosted HIV protease inhibitor drugs. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm301616.htm>.
 215. Alert FDA (Victrelis). Safety Labeling Changes. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303600.htm>.
 216. Alert MHRA. Direct Healthcare Professional Communication on drug interactions of Victrelis (boceprevir) with ritonavir-boosted HIV protease inhibitors. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con146861.pdf>.
 217. Alert FDA (Copegus). Safety Labeling Changes. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm117818.htm>.
 218. Alert FDA (Rebetol i PegIntron). Safety Labeling Changes. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm116475.htm>.
 219. Alert FDA (Copegasus). Safety Labeling Changes. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm155402.htm>.
 220. Alert FDA (Rebetol). Safety Labeling Changes. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm233679.htm>.
 221. Alert FDA (Copegus). Safety Labeling Changes. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm218877.htm>.

222. Alert FDA (Copegus). Safety Labeling Changes.
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm207396.htm>.
223. Alert FDA (Incivek). Safety Labeling Changes.
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm352014.htm>.
224. Institute for Clinical and Economic Review. The comparative clinical effectiveness and value of novel combination therapies for the treatment of patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection. A Technology Assessment. Draft Report.
http://www.ctaf.org/sites/default/files/assessments/CTAF_Draft_Report_111814R.pdf.
225. Leczenie - akademiawzwc.pl. <http://akademiawzwc.pl/o-wzwc/hcv-w-polsce/leczenie/> (13.1.2015).
226. Jabłonowska E. Współzakażenie HIV i HCV - aspekty epidemiologiczne, diagnostyczne, kliniczne i terapeutyczne. *Przegl. Epid.* 2004; 58:621–628.
227. Dhillon R, Rossi S, Herrine SK. Pegylated interferon 2a and 2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV infected patients. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2008; 4(4):789–796.
228. Singal AG, Volk ML, Jensen D, i in. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association.* 2010; 8(3):280–288, 288.e1.
229. Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, i in. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2005; 41(4):790–800.
230. Chen J, Florian J, Carter W, i in. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology.* 2013; 144(7):1450–1455.
231. Druyts E, Lorenzi M, Toor K, i in. Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon-ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. *QJM.* 2014; (1460-2393 (Electronic)):
232. Hezode C, Marcellin P, Pol S, i in. Results from the phase 2 PEARL-I study: Interferon-free regimens of ABT-450/R + ABT-267 with or without Ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection. *Journal of Hepatology.* 2014; 60:S23–S44.
233. Andreone P, Colombo M, Enejosa JV, i in. Pearl-II: Randomized phase 3 trial of interferon-free, 12-week regimen of ABT-450/R/ABT-267, ABT-333 with or without ribavirin in hepatitis C virus genotype 1B-infected, treatment-experienced patients. *Gastroenterology.* 2014; 146:s159.
234. Badri P, Parikh A, Coakley E, i in. Pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus, following coadministration with the direct acting antiviral combination, ABT-450/r, ombitasvir and dasabuvir, in liver transplant patients with genotype-1 HCV infection. *Hepatology.* 2014; 60(4):1149A.
235. Badri P, Dutta S, Rodrigues J, i in. Pharmacokinetics of ABT-450/r and ABT-267 in treatment-experienced HCV subgenotype 1b-and genotype 2-infected Japanese subjects. *Hepatology Int.* 2014; 8:s164.
236. Baran RW, Anderson RT, Dietz B, i in. Minimal important difference (MID) of response to the hepatitis-c virus patient reported outcomes (HCV-PRO) instrument in a trial of pegylated interferon/ribavirin (PEGIFN/RBV) and direct-acting-antivirals (DAA). *Value in Health.* 2013; 16(A362-A363):
237. Baran RW, Xie W, Liu Y, i in. Health-related quality of life (HRQoL), health state, function and wellbeing of chronic HCV patients treated with interferon-free, oral DAA Regimens: Patient Reported Outcome (PRO) results from the AVIATOR study. *Hepatology.* 2013; 58:750A–751A.
238. Bernstein DE, Marinho RT, Cohen DE, i in. Adherence to prescribed doses of ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir, and ribavirin in the phase 3 PEARL-II, PEARL-III, and PEARL-IV trials. *Hepatology.* 2014; 60:1146A.
239. Bernstein DE, Luo Y, Lalezari JP, i in. PEARL-IV trial: Subgroup analysis of genotype 1a-infected patients treated with ABT-450/r/ombitasvir with dasabuvir with or without ribavirin. *Hepatology.* 2014; 60:1132A–1133A.
240. Bernstein D, Lalezari J, Luo Y, i in. Pearl-IV: A 12-week regimen of ABT-450/R/ABT-267 and ABT-333, with or without ribavirin achieves SVR12 rates >90% in treatment-naive adults infected with hepatitis C virus genotype 1a. *Gastroenterology.* 2014; 146:S977–S978.
241. Bourliere M, Poordad F, Vrijens B, i in. High medication adherence in HCV-infected patients taking a triple-DAA regimen for 12 weeks. *Hepatology.* 2013; 58:740A.
242. Chayama K, Notsumata K, Kurosaki M, i in. Interferon-and ribavirin-free regimen of ABT-450/r and ABT-267 in treatment-experienced Japanese patients infected with HCV genotype 1b or genotype 2. *Hepatology Int.* 2014; 8:s168.
243. Cohen DE, Xie W, Larsen L, i in. Safety of ribavirin-containing regimens of ABT-450/r, ABT-333, and ABT-267 for the treatment of HCV genotype 1 infection and efficacy in subjects with ribavirin dose reductions. *Hepatology.* 2013; 58(4):754A–755A.
244. Colombo M, Weiland O, Cohen DE, i in. SVR12 rate of 98.6% in 992 HCV genotype 1b-infected patients treated with ABT-450/r/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin. *Hepatology.* 2014; 60(4):1131A.

245. Everson GT, Dusheiko G, Coakley E, i in. Integrated efficacy analysis of four phase 3 studies in HCV genotype 1a-infected patients treated with ABT-450/r/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin. *Hepatology*. 2014; 60(4):239A–240A.
246. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, i in. Sapphire i: Phase 3 placebo-controlled study of interferon-free, 12-week regimen of ABT-450/R/ABT-267, ABT-333, and ribavirin in 631 treatment-naive adults with hepatitis C virus genotype 1. *Journal of Hepatology*. 2014; 60:s25.
247. Ferenci P, Nyberg A, Enayati P, i in. PEARL-III: 12 weeks of ABT-450/R/267 + ABT-333 achieved SVR in >99% of 419 treatment-naive HCV genotype 1B-infected adults with or without ribavirin. *Journal of Hepatology*. 2014; 60(1):s527.
248. Ferenci P, Nyberg A, Bernstein D, i in. PEARL III: SVR >99% After 12 Wks of ABT-450/r/267 + ABT-333 + RBV in Treatment Naive HCV GT1b Infection. *Topics in Antiviral Medicine*. 2014; 22:16.
249. Flamm SL, Gane EJ, DuFour J-F, i in. Safety of ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir with or without ribavirin in HCV genotype 1-infected patients >65 years of age: Results from phase 2 and 3 trials. *Hepatology*. 2014; 60(4):1157A.
250. Fried MW, Forns X, Reau N, i in. Turquoise-II: Regimens of ABT-450/r/ombitasvir and dasabuvir with ribavirin achieve high SVR12 rates in HCV genotype 1-infected patients with cirrhosis, regardless of baseline characteristics. *Hepatology*. 2014; 60:238A.
251. Fried MW, Di Bisceglie AM, Vierling JM, i in. Safety of ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir with or without ribavirin in HCV genotype 1-infected patients: Results from phase 2 and phase 3 trials. *Hepatology*. 2014; 60(4):1145A.
252. Jacobson IM, Forns X, Zeuzem S, i in. Characteristics of HCV-infected patients with cirrhosis requiring ribavirin dose reduction during treatment with direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2014; 60(4):1160A.
253. Jacobson IM, DuFour J-F, Enejosa J, i in. SVR12 rate of 95.7% in 209 HCV genotype 1-infected null responders treated with ABT-450/r/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin. *Hepatology*. 2014; 60(4):1133A.
254. Jacobson IM, Zeuzem S, Baykal T, i in. Sapphire II: Phase 3 placebo-controlled study of interferon-free, 12-week regimen of ABT-450/R/ABT-267, ABT-333, and ribavirin in 394 treatment-experienced adults with hepatitis C virus genotype 1. *Gastroenterology*. 2014; 146:S–904.
255. King M, Xie W, Cohen DE, i in. HCV RNA „Target detected” after „target not detected” during IFN-Free treatment: Time to worry or not?. *Hepatology*. 2013; 58(4):
256. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, i in. A 12-week interferon-free treatment regimen with ABT-450/r, ABT-267, ABT-333 and ribavirin achieves SVR12 rates (observed data) of 99% in treatment-naive patients and 93% in prior null responders with HCV genotype 1 infection. *Hepatology*. 2012; 56(6):1515A.
257. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, i in. Safety and efficacy of interferon-free regimens of ABT-450/r, ABT-267, ABT-333 +/- ribavirin in patients with chronic HCV GT1 infection: Results from the aviator study. *Journal of Hepatology*. 2013; 58(S2):
258. Kowdley K, Lawitz E, Poordad F, i in. Safety and efficacy of interferon-free regimens of ABT-450/r, ABT-267, ABT-333 + ribavirin in patients with chronic HCV GTI infection: Results from the aviator study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013; 108(364):
259. Kowdley KV, Poordad F, Trinh R, i in. Turquoise-II: SVR12 rates of 92%–96% in 380 hepatitis C virus genotype 1-infected adults with compensated cirrhosis treated with ABT-450/R/ABT-267 and ABT-333 plus ribavirin (3D+RBV). *Gastroenterology*. 2014; 146:s–903.
260. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, i in. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 370(3):222–232.
261. Kowdley KV, Feld JJ, Coakley E, i in. Sapphire I: Phase 3 placebo-controlled study of interferon-free, 12-week regimen of ABT-450/R/ABT-267, ABT-333, and ribavirin in 631 treatment-naive adults with hepatitis C virus genotype 1. *Gastroenterology*. 2014; 146(5):S912–S913.
262. Krishnan P, Tripathi R, Schnell G, i in. Pooled analysis of resistance in patients treated with ombitasvir/ABT-450/r and dasabuvir with or without ribavirin in Phase 2 and Phase 3 clinical trials. *Hepatology*. 2014; 60(4):1134A–1135A.
263. Krishnan P, Tripathi R, Irvin M, i in. Lack of impact of baseline resistance-associated variants (RAVs) on treatment outcome in the aviator study with ABT-450/R, ABT-333 and ABT-267, +/-ribavirin. *Journal of Hepatology*. 2014; 60:s498.
264. Kwo P, Mantry P, Coakley E, i in. Results of the phase 2 study M12-999: Interferon-free regimen of ABT-450/R/ABT-267 + ABT-333 + ribavirin in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection. *Journal of Hepatology*. 2014; 60:s47.
265. Lalezari JP, Pruitt R, Luo Y, i in. Safety of ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir with or without ribavirin in HCV genotype 1-infected patients: Results from PEARL II, PEARL III, and PEARL IV. *Hepatology*. 2014; 60(4):
266. Lawitz E, Hezode C, Varunok P, i in. Interferon-and ribavirin-free regimen of ABT-450/r + ABT-267 in HCV genotype 1b-infected treatment-naive patients and prior null responders.

267. Lawitz E, Sullivan G, Rodriguez-Torres M, i in. A 12-week trial of interferon-free regimens containing ABT-450/r and ABT-267 +/-ribavirin (RBV) in treatment-naive patients with HCV genotypes 1-3. *Hepatol Int.* 2013; 7:s358.
268. Lawitz E, Poordad F, Kowdley KV, i in. A phase 2a trial of 12-week interferon-free therapy with two direct-acting antivirals (ABT-450/r, ABT-072) and ribavirin in IL28B C/C patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Journal of Hepatology.* 2013; 59:18–23.
269. Lawitz E, Sullivan G, Rodriguez-Torres M, i in. Exploratory trial of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin for HCV genotype 1, 2, and 3 infection. *J Infect.* 2014; (1532-2742 (Electronic)):
270. Macias J, Neukam K, Merchante N, i in. Latest pharmacotherapy options for treating hepatitis C in HIV-infected patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2014; 15(13):1837–1848.
271. Mantry PS, Kwo PY, Coakley E, i in. High sustained virologic response rates in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection receiving ABT-450/r/ombitasvir+dasabuvir plus ribavirin. *Hepatology.* 2014; 60(4):298A–299A.
272. Mantry P, Kwo P, Coakley E, i in. M12-999:ABT-450/R/ABT-267+ABT-333+ribavirin in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection. *Transplantation.* 2014; 98:3–4.
273. Martel-Laferrriere V. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin eliminates viraemia in most patients with HCV infection with cirrhosis. *Evid.Based Med.* 2014; (1473-6810 (Electronic)):
274. Menon R, Kapoor M, Dumas E, i in. Multiple-dose pharmacokinetics and safety following coadministration of ABT-450/r, ABT-267 and ABT-333 in caucasian, Japanese and chinese subjects. *Hepatol Int.* 2013; 7:s400.
275. Nelson DR, Reddy KR, Di Bisceglie AM, i in. ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir with or without ribavirin in HCV genotype 1-infected patients with history of depression or bipolar disorder: Pooled analysis of efficacy and safety in phase 3 trials. *Hepatology.* 2014; 60(4):1159A.
276. NIHR HSC. ABT-450/ritonavir/ABT-267 in combination with ABT-333 for chronic genotype-1 hepatitis C infection (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database.* 2013;
277. Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, i in. 12-Week interferon-free regimen of ABT-450/R +ABT-333 +ribavirin achieved SVR12 in more than 90% of treatment-naive HCV genotype-1-infected subjects and 47% of previous non-responders. *Journal of Hepatology.* 2012; 56:s549–s550.
278. Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, i in. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *The New England Journal of Medicine.* 2013; 368(1):45–53.
279. Poordad F, Agarwal K, Younes Z, i in. Low relapse rate leads to high concordance of SVR4 and SVR12 with SVR24 after treatment with ABT-450/r, ABT-267, ABT-333 + ribavirin in patients with chronic HCV genotype 1 infection in the AVIATOR study. *Hepatology.* 2013; 58(4):735A–736A.
280. Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, i in. Interferon-free regimens of ABT-450/r, ABT-267, ABT-333 +/-ribavirin achieve High SVR12 rates in patients with chronic HCV genotype 1b. *Hepatol Int.* 2013; 7:s359.
281. Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, i in. 12-week interferon-free regimen of ABT-450/r + ABT- 333 + ribavirin achieved SVR12 in >90% of treatment-naive HCV genotype 1-infected patients and 47% of previous Nonresponders. *Hepatol Int.* 2013; 7:s359–s360.
282. Poordad F, Hezode C, Trinh R, i in. Turquoise-II: SVR12 rates of 92-96% in 380 hepatitis C virus genotype 1-infected adults with compensated cirrhosis treated with ABT-450/R/ABT-267 and ABT-333 plus ribavirin (3D+RBV). *Journal of Hepatology.* 2014; 60:s523.
283. Puoti M, Cooper C, Sulkowski MS, i in. ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir with or without ribavirin in HCV genotype 1-infected patients receiving stable opioid substitution treatment: Pooled analysis of efficacy and safety in phase 2 and phase 3 trials. *Hepatology.* 2014; 60(4):1135A.
284. Rodriguez-Torres M, Nunes F, Cohen D, i in. Interferon-free regimens of ABT-450/R, ABT-267, ABT-333, and ribavirin achieve high sustained virologic response 4 weeks post-treatment (SVR4) rates in patients with chronic HCV genotype 1 regardless of race, ethnicity, or other baseline characteristics. *Gastroenterology.* 2013; 144(5):S–949.
285. Shiffman ML, Kowdley KV, Zeuzem S, i in. TURQUOISE-II: Trends in liver fibrosis testing, hepatic synthetic function, and platelet counts at baseline and 12 weeks after treatment with ABT-450/r/ombitasvir and dasabuvir with ribavirin in HCV genotype 1-infected patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2014; 60(4):1152A.
286. Sulkowski MS, Fried MW, Ozaras R, i in. Time to viral suppression is not related to achievement of SVR12 in HCV GT1-infected patients treated with ABT-450/r/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin. *Hepatology.* 2014; 60:1144A.
287. Szeinbach SL, Baran RW. Treatment satisfaction in clinical trial (AVIATOR) patients treated with interferon-free, oral DAA regimens: External validation of the hepatitis C virus (HCV) treatment satisfaction (HCVTSat) instrument. *Hepatology.* 2014; 58:750A–751A.
288. Vierling JM, Puoti M, Bernstein DE, i in. Efficacy by race or geographic region in HCV genotype 1-infected patients treated with ABT-450/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin. *Hepatology.* 2014; 60(4):1156A–1157A.

289. Zeuzem S, Jacobson I, Baykal T, i in. Sapphire II: Phase 3 placebo-controlled study of interferon-free, 12-week regimen of ABT-450/R/ABT-267, ABT-333, and ribavirin in treatment-experienced adults with hepatitis C virus genotype 1. *Journal of Hepatology*. 2014; 60:S1.
290. Alberti A, Zeuzem S, Sulkowski MS, i in. Long-term FU of patients with CHC treated with telaprevir in combination with PEG-IFN alfa-2a and RBV: Interim analysis of the EXTEND study. *Digestive and liver disease*. 2011; (43):s85.
291. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, i in. HCV RESPOND-2 final results: high sustained virologic response among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir plus PEGINTRON (peginterferon alfa-2b)/ribavirin. *Hepatology*. 2010; 52:430A.
292. Bacon BR, Poordad F, Bronowicki J-P, i in. Virologic response rates are similar in previously untreated and previously treated and relapsed patients receiving boceprevir triple therapy: A retrospective analysis. *Journal of Hepatology*. 2013; 58:s322.
293. Berg T, Andreone P, Pol S, i in. Predictors of virologic response with telaprevir-based combination treatment in hcv genotype 1-infected patients with prior peginterferon/ribavirin treatment failure: post-hoc analysis of the phase III realize study. *Hepatology*. 2011; 54:375A–376A.
294. Bisceglie AM, Muir AMJ, Adda N, i in. SVR results of PROVE3, a phase 2B clinical trial assessing safety and efficacy of telaprevir in hepatitis C genotype-1-infected patients with prior non-response, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and ribavirin therapy. *DDW*. 2009;751d.
295. Brass C, Barnard RJO, Howe JA, i in. Sustained virologic response and boceprevir resistance-associated variants observed in patients infected with HCV genotype 1a/1b when treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin. *Journal of hepatology*. 2011; 54:S471–S472.
296. Bronowicki J, McCone J, Bacon BR, i in. Response-guided therapy (RGT) with boceprevir (BOC) + peginterferon alfa-2b/ribavirin (P/R) for treatment-naïve patients with hepatitis C virus (HCV) genotype (G) 1 was similar to a 48-wk fixed-duration regimen with BOC + P/R in SPRINT-2. *Hepatology*. 2010; 52:881A.
297. Bruno S, Vierling JM, Esteban R, i in. Boceprevir in addition to standard of care enhanced SVR in hepatitis C virus (HCV) genotype-1 with advanced fibrosis/cirrhosis: subgroup analysis of sprint-2 and respond-2 studies. *Journal of hepatology*. 2011; 54:S4–S5.
298. Bruno S, Vierling JM, Esteban R, i in. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. *J Hepatol*. 2013; 58(1600-0641 (Electronic)):479–487.
299. Burney T, Dusheiko G. Overview of the PROVE studies evaluating the use of telaprevir in chronic hepatitis C genotype 1 patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9(1744-8336 (Electronic)):151–160.
300. Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, i in. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2014; 146(1528-0012 (Electronic)):744–753.
301. Colombo M, Rumi MG, Carosi G, i in. Telaprevir (TVR) q8h or q12h combined with either peginterferon (PEG-IFN, P) alfa-2a or alfa-2b and ribavirin (RBV, r) in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: Final results of the randomized, open-label, multicenter phase 2 study C208. *Digestive and Liver Disease*. 2010; 42:s6.
302. Cooper C, Lester R, Thorlund K, i in. Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis. *QJM*. 2013; 106(1460-2393 (Electronic)):153–163.
303. Davitkov P, Hirsch A, Chandar A, i in. Boceprevir-associated resource use is less per SVR achieved compared to telaprevir—a pragmatic head-to-head randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2014; 146:S–982.
304. Dusheiko GM, Hezode C, Pol S, i in. Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir (TVR) in combination with peginterferon-alfa-2a with or without ribavirin: further interim analysis results of the PROVE2 study. *Journal of hepatology*. 2008; 48:S26.
305. Dusheiko GM, Bengtsson L, Adda N, i in. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: Final results of phase 3 advance study. *Gut*. 2011; 60:A32.
306. Everson GT, Dusheiko GM, Ferenci P, i in. Telaprevir, peginterferon alfa - 2a and ribavirin improved rates of sustained virologic response (SVR) in «Difficult-to-Cure» patients with chronic hepatitis C (CHC): a pooled analysis from the PROVE1 and PROVE2 trials. *Hepatology*. 2009; 50:1025A.
307. Everson GT, Gordon SC, Jacobson I, i in. PROVE 1: Subgroup analysis of a phase 2 study of telaprevir with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with hepatitis C. *Hepatol Int*. 2009; 3:167.
308. Ferenci P, Marcellin P, Goser T, i in. Telaprevir (TVR) q8h or q12h in combination with either peginterferon alfa-2a or alfa-2b and ribavirin (RBV, R) in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: Interim results of the open-label phase II study C208. *Hepatol Int*. 2009; 3:49.
309. Flamm S, Lawitz E, Jacobson I, i in. High sustained virologic response (SVR) among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir (BOC) plus peginterferon alfa-2a/ribavirin. *Journal of hepatology*. 2011; 54:S541–S542.
310. Flamm S, Lawitz EJ, Jacobson IM, i in. High sustained virologic response (SVR) among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir (BOC) plus peginterferon alfa-2A/ribavirin. *Gastroenterology*. 2011; 140:S145.

311. Forns X, Marcellin P, Goeser T, i in. Phase 2 study of telaprevir administered q8h or q12h with peginterferon-alfa-2a or -alfa-2b and ribavirin in treatment-naive subjects with genotype 1 hepatitis C: week 4 interim results. *Hepatology*. 2008; 48:1136A–1137A.
312. Foster GF, Dusheiko G, Hezode C, i in. Final results from telaprevir phase II studies in Genotype 1 treatment-naive or experienced subjects with chronic hepatitis C. *Gut*. 2010; 59:A5.
313. Foster G, Zeuzem S, Andreone P, i in. Telaprevir-based therapy in G1 HCV-infected patients with prior null response, partial response or relapse to peginterferon/ribavirin: Realize trial final results. *Gut*. 2011; 60:A50–A51.
314. Foster GR, Pol S, Aerssens J, i in. Similar SVR rates in IL28B CC, CT or TT prior relapser, partial-or null-responder patients treated with telaprevir/peginterferon/ribavirin: Retrospective analysis of the realize study. *Gut*. 2011; 60:A55.
315. Foster GR, Zeuzem S, Andreone P, i in. 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(1600-0641 (Electronic)):488–494.
316. George J, Jacobson IM, Bartels DJ, i in. Futility rules in telaprevir combination treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 27:165.
317. Goralczyk AD, Cameron S, Amanzada A. Treatment of chronic HCV genotype 1 infection with telaprevir: a Bayesian mixed treatment comparison of fixed-length and response-guided treatment regimens in treatment-naive and -experienced patients. *BMC Gastroenterol*. 2013; 13(1471-230X (Electronic)):148.
318. Gordon SC, Sulkowski MS, Jacobson-IMVierling JM, i in. Reasons for screen failure in 2 phase III studies of boceprevir with peginterferon/ribavirin in patients with chronic HCV genotype 1 infection (SPRINT-2 and RESPOND-2). *Hepatology*. 2011; 54:848A–849A.
319. Gordon SC, Yoshida EM, Lawitz EJ, i in. Adherence to assigned dosing regimen and sustained virological response among chronic hepatitis C genotype 1 patients treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin. *Aliment.Pharmacol Ther*. 2013; 38(1365-2036 (Electronic)):16–27.
320. Hezode C, Ferenci P, Dusheiko GM. PROVE-2: Phase II study of VX950 (Telaprevir) in combination with peginterferon alfa2a with or without ribavirin in subjects with Chronic Hepatitis C, first Interim Analysis. *Hepatology*. 2007; 46:268A–269A.
321. Hiramane S, Ogawa E, Furusyo N, i in. Virological response at week 6 of telaprevir-based triple therapy is the most effective predictor of chronic hepatitis C treatment outcome. *Journal of Hepatology*. 2014; 60:S474.
322. Howe JA, Ogert RA, Barnard RJ, i in. Analysis of sustained viral response and boceprevir resistance following combination treatment with boceprevir plus peginterferon alfa-2A/ribavirin in HCV genotype 1 prior relapsers and non-responders. *Hepatology*. 2011; 54:443A.
323. Isakov V, Nikitin I, Chulanov VP, i in. Boceprevir plus peginterferon alfa-2B and ribavirin in russian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: Treatment week 8 interim analysis. *Hepatology*. 2013; 58:1140A.
324. Jacobson IM, Everson GT, Gordon SC, i in. Interim analysis results from a phase 2 study of telaprevir with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive subjects with hepatitis C. *Hepatology*. 2007; 46:315A–316A.
325. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, i in. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naive patients: final results of phase 3 ADVANCE study. *Hepatology*. 2010; 52:427A.
326. Jacobson IM, Marcellin P, Zeuzem S, i in. Refinement of stopping rules during treatment of hepatitis C genotype 1 infection with boceprevir and peginterferon/ribavirin. *Hepatology*. 2012; 56(1527-3350 (Electronic)):567–575.
327. Jacobson IM, Bartels DJ, Gritz L, i in. Futility rules in telaprevir combination treatment. *Journal of Hepatology*. 2012; 56:s24.
328. Kieffer TL, Bartels DJ, Sullivan J, i in. Clinical virology results from telaprevir phase 3 study advance. *Hepatology*. 2010; 52:879A.
329. Kwo P, Lawitz E, McCone J, i in. HCV sprint-1 final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus peginterferon (peginterferon ALFA-2B)/ribavirin in treatment-naive subjects with genotype-1 chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2009; 50:S4.
330. Lang L. Interim results presented at EASL from PROVE 1 clinical trial of investigational drug telaprevir in patients with genotype 1 hepatitis C. *Gastroenterology*. 2007; 132(0016-5085 (Print)):2283–2284.
331. Manns MM. Telaprevir in hepatitis C genotype-1-infected patients with prior non-response, viral breakthrough or relapse to peginterferon/alfa-2A/B and ribavirin therapy: SVR results of the PROVE3 study. *Journal of hepatology*. 2009; 50:S379.
332. Manns MP, Muir AJ, Adda N, i in. Efficacy and safety of telaprevir-based regimen and 1-year durability of SVR in PROVE3 study of hepatitis C genotype 1-infected patients who have not responded to prior peginterferon-alfa-2a/B and ribavirin therapy. *Hepatol Int*. 2010; 4:60.

333. Manns MP, McCone J, Davis M, i in. Safety benefits of response-guided therapy with boceprevir (BOC) plus peginterferon alfa-2B/ribavirin (PR) in previously untreated patients with HCV genotype 1 infection. *Hepatology*. 2011; 54:813A.
334. Manns MP, Poordad F, Bacon-BR Bruno SE, i in. Response-guided therapy with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin reduces duration in naive and peginterferon alfa-2b/ribavirin previous treatment-failure patients with HCV genotype 1. *Journal of hepatology*. 2011; 54:S182–S183.
335. Marcellin P, Forns X, Goeser T, i in. Virological analysis of patients receiving telaprevir administered q8h or q12h with peginterferon-alfa-2a or -alfa- 2b and ribavirin in treatment - naive patients with genotype 1 hepatitis C: study C208. *Hepatology*. 2009; 50:395A.
336. Marcellin P, Forns X, Goser T, i in. Telaprevir Q8H or Q12H combined with either peginterferon (PEG-IFN, P) alfa-2a or alfa-2b and ribavirin (RBV, R) in treatment-naive genotype 1 hepatitis C patients: Final results of the randomized, open-label, multicenter phase 2 study C208. *Hepatology Int*. 2010; 4:61.
337. Marcellin P, Forns X, Goeser T, i in. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011; 140(1528-0012 (Electronic)):459–468.
338. Marcellin P, Vierling JM, Alric L, i in. Efficacy among North American and European HCV genotype-1 treatment-naive and previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin. *Journal of hepatology*. 2011; 54:S184.
339. Mathurin P, Sarrazin C, Reesink HW, i in. Treatment with telaprevir-based therapy after exposure to PEG-IFN/RBV in the realize study: Results from the phase IIIB C219 rollover study. *Journal of Hepatology*. 2013; 58:s356.
340. McCone J, Jacobson IM, Bacon BR, i in. Treatment-naive black patients treated with boceprevir combined with peginterferon alfa-2b + ribavirin: results from HCV sprint-2. *Hepatology*. 2011; 54:822A–823A.
341. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, i in. PROVE1: results from a phase 2 study of telaprevir with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive subjects with hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2008; 48:S4.
342. McHutchison JG, Manns MP, Muir A, i in. PROVE3 final results and 1-year durability of SVR with telaprevir-based 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; 50:334A–335A.
343. De MS, Dierynck I, Ghys A, i in. Characterization of telaprevir treatment outcomes and resistance in patients with prior treatment failure: results from the REALIZE trial. *Hepatology*. 2012; 56(1527-3350 (Electronic)):2106–2115.
344. Pawlotsky J, Kieffer T, Zhou Y, i in. Evaluation of viral variants during a phase 2 study (PROVE2) of telaprevir with peginterferon alfa-2A and ribavirin in treatment-naïve HCV genotype 1-infected patients. *Hepatology*. 2007; 46:862A.
345. 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*. 2014; 59(1527-3350 (Electronic)):71–77.
346. Pol S, Roberts SK, Andreone P, i in. Efficacy and safety of telaprevir-based regimens in cirrhotic patients with HCV genotype 1 and prior peginterferon/ribavirin treatment failure: subanalysis of the realize phase III study. *Hepatology*. 2011; 54:374A–375A.
347. Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, i in. Limited impact of IL28B genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure. *J Hepatol*. 2013; 58(1600-0641 (Electronic)):883–889.
348. Poordad F, McCone J, Bacon BR, i in. Boceprevir (BOC) combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin (P/R) for treatment-naive patients with hepatitis C virus (HCV) genotype (G) 1: SPRINT-2 final results. *Hepatology*. 2010; 52:402A.
349. Poordad F, Vierling JM, Esteban R, i in. Hemoglobin decline during lead-in phase as an early predictor of anemia after the addition of boceprevir: a retrospective analysis of HCV SPRINT-1. *Hepatology*. 2010; 52:770A.
350. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, i in. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(1533-4406 (Electronic)):1195–1206.
351. Poordad F, McCone J, Bacon B, i in. Boceprevir combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C virus (HCV) genotype-1: SPRINT-2 final results. *Hepatology Int*. 2011; 5:267.
352. Poordad F, Bruno S, Flamm S, i in. Predictors of sustained virological response (SVR) among poor interferon (INF) responders when boceprevir (BOC) added to peg-interferon alfa-2b/ribavirin (PR). *Hepatology Int*. 2012; 6:166.
353. Roberts SK, Andreone P, Pol S, i in. Impact of anemia and ribavirin dose reduction on SVR to a telaprevir-based regimen in patients with HCV genotype 1 and prior peginterferon/ribavirin treatment failure in the phase III realize study. *Hepatology*. 2011; 54:1007A–1008A.
354. Roberts S, Sulkowski MS, Afdhal N, i in. Ribavirin dose modification in treatment-naive and previously treated patients who received telaprevir combination treatment: No impact on sustained virologic response in Phase 3 studies. *Journal of Gastroenterology*. 2012; 27:179.

355. Schiff E, Poordad F, Jacobson I, i in. Boceprevir (B) combination therapy in null responders (NR): response dependent on interferon responsiveness. *Journal of hepatology*. 2008; 48:S46.
356. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, i in. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naive genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of phase 3 ILLUMINATE study. *Hepatology*. 2010; 52:401A.
357. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, i in. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl.J Med*. 2011; 365(1533-4406 (Electronic)):1014–1024.
358. Shiffman M, Berg T, Muir A, i in. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 hcv treatment-naive patients, prior relapsers and prior non-responders: Pooled analysis of prove1, prove2, prove3 and study 107. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010; 105:s102.
359. Stephan C. Virological efficacy and safety of antiretroviral therapy-switch to atazanavir-based regimen: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13(1744-7666 (Electronic)):2355–2367.
360. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, i in. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology*. 2013; 57(1527-3350 (Electronic)):974–984.
361. Suzuki F, Suzuki Y, Sezaki H, i in. 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(1386-6346 (Print)):691–701.
362. Vera-Llonch M, Martin M, Aggarwal J, i in. Health-related quality of life in genotype 1 treatment-naive chronic hepatitis C patients receiving telaprevir combination treatment in the ADVANCE study. *Aliment.Pharmacol Ther*. 2013; 38(1365-2036 (Electronic)):124–133.
363. Vierling JM, Kwo PY, Lawitz E, i in. Frequencies of resistance-associated amino acid variants following combination treatment with boceprevir plus peginterferon alfa-2B/ribavirin in patients with chronic hepatitis C (CHC), genotype 1 (G1). *Hepatology*. 2010; 52(4):702A–703A.
364. Younossi ZM, Aggarwal J, Martin M, i in. Health-related quality-of-life among genotype 1 treatment-naive chronic hepatitis c patients receiving telaprevir combination treatment: Post-hoc analyses of data from the advance trial. *Gastroenterology*. 2012; 142:S955.
365. Younossi Z, Aggarwal J, Martin M, i in. Health-related quality-of-life among genotype 1 treatment-naive chronic Hepatitis C patients receiving telaprevir combination treatment: Post-hoc analyses of data from the advance trial. *Journal of hepatology*. 2012; 56:S462–S463.
366. Younossi Z, Negro F, Serfaty L, i in. Homeostasis model assessment of insulin resistance does not seem to predict response to telaprevir in chronic hepatitis C in the REALIZE trial. *Hepatology*. 2013; 58(1527-3350 (Electronic)):1897–1906.
367. Zeuzem S, Sarrazin C, Wagne F, i in. The HCV NS3 protease inhibitor SCH 503034 in combination with PEG-INFalfa in the treatment of HCV-1 PEG-INFalfa-2b non-responders: antiviral activity and HCV variant analysis. *Journal of hepatology*. 2005; 44:S35.
368. Zeuzem S, Hezode C, Ferenci P, i in. Telaprevir in combination with peginterferon-alfa-2a with or without ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: final results of the PROVE2 study. *Hepatology*. 2008; 48:418A–419A.
369. Zeuzem S, Sulkowski MS, Zoulim F, i in. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with telaprevir in combination with peginterferon ALFA-2A and ribavirin: Interim analysis of the extend study. *Hepatology*. 2010; 52:436A.
370. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, i in. Realize trial final results: telaprevir-based regimen for genotype 1 hepatitis C virus infection in patients with prior null response, partial response or relapse to peginterferon/ribavirin. *Journal of hepatology*. 2011; 54:S3.
371. Zeuzem S, Barnard RJ, Howe JA, i in. Boceprevir resistance-associated variants (RAVS) are observed more frequently in HCV (GT1)-infected patients with poor response to peginterferon alfa-2B/ribavirin. *Journal of hepatology*. 2011; 54:S4–S5.
372. Zeuzem S, DeMasi R, Baldini A, i in. Risk factors predictive of anemia development during telaprevir plus peginterferon/ribavirin therapy in treatment-experienced patients. *Journal of hepatology*. 2014; 60:1112–1117.
373. Aljumah AA, Murad MH. Pegylated versus standard interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Res*. 2013; 43(1386-6346 (Print)):1255–1263.
374. Anderson RT, Baran RW, Erickson P, i in. Psychometric evaluation of the hepatitis C virus patient-reported outcomes (HCV-PRO) instrument: validity, responsiveness, and identification of the minimally important difference in a phase 2 clinical trial. *Qual Life Res*. 2014; 23(1573-2649 (Electronic)):877–886.
375. Berak H, Laskus T, Kolakowska-Rzadzka A, i in. Peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b combined with ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C: Results of a prospective single-centre study. *Adv Med Sci*. 2014; 59(1898-4002 (Electronic)):261–265.

376. Bota S, Sporea I, Sirli R, i in. Role of interleukin-28B polymorphism as a predictor of sustained virological response in patients with chronic hepatitis C treated with triple therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2013; 33(1179-1918 (Electronic)):325–331.
377. Bruijne J, Vliet A, Weegink CJ, i in. Rapid decline of viral RNA in chronic hepatitis C patients treated once daily with IDX320: a novel macrocyclic HCV protease inhibitor. *Antiviral therapy.* 2012; 17:633–642.
378. Chen Y, Xu HX, Wang LJ, i in. Meta-analysis: IL28B polymorphisms predict sustained viral response in HCV patients treated with pegylated interferon-alpha and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36(1365-2036 (Electronic)):91–103.
379. Chou R, Hartung D, Rahman B, i in. Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults. *AHRQ.* 2012; 76:
380. Cure S, Diels J, Gavart S, i in. Efficacy of telaprevir and boceprevir in treatment-naïve and treatment-experienced genotype 1 chronic hepatitis C patients: an indirect comparison using Bayesian network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(1473-4877 (Electronic)):1841–1856.
381. Dang SS, Wang WJ, Wang XF, i in. Telaprevir for chronic hepatitis C with genotype 1: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2012; 59(0172-6390 (Print)):461–468.
382. De MS, Ghys A, Dierynck I, i in. Virologic characterization of genotype 4 hepatitis C virus variants in patients treated with telaprevir. *Virology journal.* 2014; 11(1):
383. Di Bisceglie AM, Sulkowski M, Gane E, i in. VX-222, a non-nucleoside NS5B polymerase inhibitor, in telaprevir-based regimens for genotype 1 hepatitis C virus infection. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2014; 26(7):761–773.
384. Dogan UB, Atabay A, Akin MS, i in. The comparison of the efficacy of pegylated interferon alpha-2a and alpha-2b in chronic hepatitis C patients with genotype 1. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 25(1473-5687 (Electronic)):1082–1085.
385. Dore GJ, Lawitz E, Hezode C, i in. Daclatasvir plus Peginterferon and Ribavirin is Non-inferior to Peginterferon and Ribavirin Alone, and Reduces Duration of Treatment for HCV Genotype 2 or 3 Infection. *Gastroenterology.* 2014; (1528-0012 (Electronic)):
386. Druyts E, Mills EJ, Nachega J, i in. Differences in clinical outcomes among hepatitis C genotype 1-infected patients treated with peginterferon alpha-2a or peginterferon alpha-2b plus ribavirin: a meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2012; 5(1178-7023 (Electronic)):11–21.
387. Everson G, Cooper C, Hezode C, i in. DAUPHINE: a randomized phase II study of danoprevir/ritonavir plus peginterferon alpha-2a/ribavirin in HCV genotypes 1 or 4. *Liver Int.* 2014; (1478-3231 (Electronic)):
388. Fabris P, Carlotto A, Del BT, i in. Therapy of chronic hepatitis C with PEG-IFN alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 2 or 3: 16 versus 24 weeks, clinical outcome and direct cost analyses. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 25(1473-5687 (Electronic)):1396–1401.
389. Feng B, Yang R-F, Xie Q, i in. Hepatitis C virus core antigen, an earlier and stronger predictor on sustained virological response in patients with genotype 1 HCV infection. *BMC gastroenterology.* 2014; 14(1):
390. Fernandez-Rodriguez CM, Morillas RM, Masnou H, i in. Randomized clinical trial comparing high versus standard dose of ribavirin plus peginterferon alfa-2a in hepatitis C genotype 3 and high viral load. Dargen-3 study. *Gastroenterol Hepatol.* 2014; 37(0210-5705 (Print)):1–8.
391. Flori N, Funakoshi N, Duny Y, i in. Pegylated interferon-alpha2a and ribavirin versus pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Drugs.* 2013; 73(0012-6667 (Print)):263–277.
392. Forestier N, Larrey D, Marcellin P, i in. Antiviral activity of danoprevir (ITMN-191/RG7227) in combination with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in patients with hepatitis C. *Journal of infectious diseases.* 2011; 204:601–608.
393. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, i in. 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.
394. Francioso S, Almerighi C, Forte P, i in. A simple rule to personalize standard dual therapy across all genotypes in naïve chronic hepatitis C patients: the TT4 randomized trial. *Dig Liver Dis.* 2014; 46(1878-3562 (Electronic)):164–169.
395. Fried MW, Buti M, Dore GJ, i in. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology.* 2013; 58(1527-3350 (Electronic)):1918–1929.
396. Gardner S, Cutrell A, Elko-Simms C, i in. A double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the safety, antiviral activity and pharmacokinetics of GSK2336805 when given as monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C virus genotype 1-infected treatment-naïve subjects. *Liver Int.* 2014; 34(1478-3231 (Electronic)):e89–e95.
397. Hotho DM, de BJ, Spaan M, i in. Sustained virologic response after therapy with the HCV protease inhibitor narlaprevir in combination with peginterferon and ribavirin is durable through long-term follow-up. *J Viral Hepat.* 2013; 20(1365-2893 (Electronic)):e78–e81.
398. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, i in. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *New England journal of medicine.* 2013; 368(20):1867–1877.

399. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, i in. 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; 384(9941):403–413.
400. Koff RS. Review article: The efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 39(5):478–487.
401. Koretz RL, Pleguezuelo M, Arvaniti V, i in. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 1(1469-493X (Electronic)):CD003617.
402. Lanini S, Mammone A, Puro V, i in. Triple therapy for hepatitis C improves viral response but also increases the risk of severe infections and anaemia: a frequentist meta-analysis approach. *New Microbiol*. 2014; 37(1121-7138 (Print)):263–276.
403. Larrey D, Lohse AW, de L V, i in. Rapid and strong antiviral activity of the non-nucleosidic NS5B polymerase inhibitor BI 207127 in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin. *J Hepatol*. 2012; 57(1600-0641 (Electronic)):39–46.
404. Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Stoehr A, i in. A phase 2B study of MK-7009 (vaniprevir) in patients with genotype 1 HCV infection who have failed previous pegylated interferon and ribavirin treatment. *J Hepatol*. 2013; 59(1600-0641 (Electronic)):11–17.
405. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, i in. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 368(20):1878–1887.
406. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, i in. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(1474-4457 (Electronic)):401–408.
407. Lindh M, Arnholm B, Bjorkman P, i in. Dynamic tailoring of treatment durations improves efficiency of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin. *J Viral Hepat*. 2013; 20(1365-2893 (Electronic)):e82–e89.
408. Liu T, Sha K, Yang L, i in. IL-28B polymorphisms correlated with treatment response in HCV-4 mono-infected patients: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(3):
409. Mach TH, Ciesla A, Warunek W, i in. Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C caused by hepatitis C virus genotype 1b. *Pol Arch Med Wewn*. 2011; 121(1897-9483 (Electronic)):434–439.
410. Manns M, Zeuzem S, Sood A, i in. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2011; 55:554–563.
411. Manns M, Reesink H, Berg T, i in. Rapid viral response of once-daily TMC435 plus pegylated interferon/ribavirin in hepatitis C genotype-1 patients: a randomized trial. *Antiviral therapy*. 2011; 16:1021–1033.
412. Manns MP, Gane E, Rodriguez-Torres M, i in. Vaniprevir with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C: a randomized phase II study. *Hepatology*. 2012; 56(1527-3350 (Electronic)):884–893.
413. Manns MP, Markova AA, Calle SB, i in. Phase III results of Boceprevir in treatment naive patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Liver Int*. 2012; 32 Suppl 1(1478-3231 (Electronic)):27–31.
414. Manns M, Marcellin P, Poordad F, i in. 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; 384(9941):414–426.
415. Marcellin P, Fornis X, Goeser T, i in. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011; 140:459–468.
416. Marcellin P, Cooper C, Balart L, i in. Randomized controlled trial of danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive patients with hepatitis c virus genotype 1 infection. *Gastroenterology*. 2013; 145(4):790–800.
417. Marcellin P, Craxi A, Brandao-Mello CE, i in. 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. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47(1539-2031 (Electronic)):786–793.
418. Meyer S, Dierynck I, Ghys A, i in. Characterization of telaprevir treatment outcomes and resistance in patients with prior treatment failure: results from the REALIZE trial. *Hepatology*. 2012; 56:2106–2115.
419. Moghaddam A, Melum E, Reinton N, i in. IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Hepatology*. 2011; 53:746–754.
420. Nelson DR, Zeuzem S, Andreone P, i in. Balapiravir plus peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin in a randomized trial of hepatitis C genotype 1 patients. *Ann Hepatol*. 2012; 11(1665-2681 (Print)):15–31.
421. Pockros PJ, Jensen D, Tsai N, i in. 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(1527-3350 (Electronic)):514–523.

422. Pol S, Ghalib RH, Rustgi VK, i in. Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12(1474-4457 (Electronic)):671–677.
423. Qin H, Li H, Zhou X, i in. Safety of telaprevir for chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig*. 2012; 32(1179-1918 (Electronic)):665–672.
424. Rangnekar AS, Fontana RJ. IL-28B polymorphisms and the response to antiviral therapy in HCV genotype 2 and 3 varies by ethnicity: a meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2013; 20(1365-2893 (Electronic)):377–384.
425. Rodriguez TM, Lawitz E, Kowdley KV, i in. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. *Journal of hepatology*. 2013; 58:663–668.
426. Rodriguez TM, Stoehr A, Gane EJ, i in. Combination of Vaniprevir With Peginterferon and Ribavirin Significantly Increases the Rate of SVR in Treatment-Experienced Patients With Chronic HCV Genotype 1 Infection and Cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2014; 12:1029–1037.
427. Rodriguez-Torres M, Yoshida EM, Marcellin P, i in. A phase 2 study of filibuvir in combination with pegylated IFN alfa and ribavirin for chronic HCV. *Ann Hepatol*. 2014; 13(1665-2681 (Print)):364–375.
428. Romero-Gomez M, Planas R, Ampuero J, i in. Meta-analysis: pegylated interferon alpha-2a achieves higher early virological responses than alpha-2b in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37(1365-2036 (Electronic)):1065–1073.
429. Rotman Y, Nouredin M, Feld JJ, i in. Effect of ribavirin on viral kinetics and liver gene expression in chronic hepatitis C. *Gut*. 2014; 63(1468-3288 (Electronic)):161–169.
430. Saibara T, Enomoto N, Kaneko S, i in. Clinical efficacy of combination therapy with ME3738 and pegylated interferon-alpha-2a in patients with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology research*. 2014; 44:410–419.
431. Scherzer TM, Hofer H, Staettermayer AF, i in. Early virologic response and IL28B polymorphisms in patients with chronic hepatitis C genotype 3 treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Journal of hepatology*. 2011; 54:866–871.
432. Scott J, Rosa K, Fu M, i in. 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(1471-2334 (Electronic)):465.
433. Shoeb D, Dearden J, Weatherall A, i in. Extended duration therapy with pegylated interferon and ribavirin for patients with genotype 3 hepatitis C and advanced fibrosis: Final results from the STEPS trial. *J Hepatol*. 2014; 60(1600-0641 (Electronic)):699–705.
434. Sitole M, Silva M, Spooner L, i in. Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials. *Clin Ther*. 2013; 35(1879-114X (Electronic)):190–197.
435. Sood A, Midha V, Goyal O. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 early responders with 36 week pegylated interferon and ribavirin therapy. *Ann Hepatol*. 2014; 13(1665-2681 (Print)):503–509.
436. Stepanova M, Nader F, Cure S, i in. Patients' preferences and health utility assessment with SF-6D and EQ-5D in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir regimens. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40(1365-2036 (Electronic)):676–685.
437. Su S-S, He H, Kong L-B, i in. Regulatory phenotype, PD-1 and TLR3 expression in T cells and monocytes from HCV patients undergoing antiviral therapy: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2014; 9(4):
438. Sulkowski MS, Bourliere M, Bronowicki JP, i in. Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse: SILEN-C2 trial. *Hepatology*. 2013; 57(1527-3350 (Electronic)):2155–2163.
439. Sulkowski MS, Asselah T, Lalezari J, i in. Faldaprevir combined with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype 1 HCV: SILEN-C1 trial. *Hepatology*. 2013; 57(1527-3350 (Electronic)):2143–2154.
440. Sun X, Patnode CD, Williams C, i in. Interventions To Improve Patient Adherence to Hepatitis C Treatment: Comparative Effectiveness. *AHRQ*. 2012; (91):
441. Tatum H, Thuluvath P, Lawitz E, i in. A phase 2a study of BMS-791325, an NS5B polymerase inhibitor, with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection. *Journal of hepatology*. 2012; 56:S450.
442. Terrault N, Cooper C, Balart LA, i in. High sustained virologic response (SVR24) rates with response-guided danoprevir (DNV; RG7227) plus Peglfn alpha-2A (40KD) and ribavirin (P/R) in treatment-naïve HCV genotype 1 (G1) patients: results from the atlas study. *Hepatology*. 2011; 54:398A–399A.
443. Thorlund K, Druyts E, Mills EJ. SVR12 is higher than SVR24 in treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon plus ribavirin. *Clin Epidemiol*. 2014; 6(1179-1349 (Electronic)):49–58.
444. Tong X, Le PS, Li L, i in. In vivo emergence of a novel mutant L159F/L320F in the NS5B polymerase confers low-level resistance to the HCV polymerase inhibitors mericitabine and sofosbuvir. *J Infect Dis*. 2013; 209(1537-6613 (Electronic)):668–675.

445. Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, i in. KIR3DL1-HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C. *Human immunology*. 2014; 75:822–826.
446. Wagner F, Thompson R, Kantaridis C, i in. Antiviral activity of the hepatitis C virus polymerase inhibitor filibuvir in genotype 1-infected patients. *Hepatology*. 2011; 54:50–59.
447. Wang X, Liu F, Wei F, i in. Efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 6: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(6):
448. Wyles DL, Rodriguez TM, Lawitz E, i in. All-oral combination of ledipasvir, vedoprevir, tegobuvir, and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 HCV infection. *Hepatology*. 2014; 60:56–64.
449. Yang Z, Zhuang L, Yang L, i in. Efficacy and Tolerability of Peginterferon alpha -2a and Peginterferon alpha -2b, Both plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterol Res Pract*. 2013; 2013(1687-6121 (Print)):739029.
450. Yang D, Liang HJ, Li D, i in. The efficacy and safety of telaprevir-based regimens for treating chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a meta-analysis of randomized trials. *Intern.Med*. 2013; 52(1349-7235 (Electronic)):653–660.
451. Yee BE, Nguyen NH, Zhang B, i in. Meta-analysis: influence of host and viral factors in patients with chronic hepatitis C genotype 4 treated with pegylated interferon and ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 26(1473-5687 (Electronic)):1189–1201.
452. Zeuzem S, Berg T, Gane E, i in. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology*. 2014; 146(1528-0012 (Electronic)):430–441.
453. Angeli E, Mainini A, Cargnel A, i in. Predictability of sustained virological response to pegylated interferon alpha-2b Plus ribavirin therapy by week-8 viral response in HIV-positive patients with chronic hepatitis C virus infection. *Curr HIV Res*. 2009; 7(1873-4251 (Electronic)):447–455.
454. Bansal S, Shoreibah MG, McGuire BM, i in. Impact of latest direct antiviral agents (DAAs) on the cure rate and cost of hepatitis C infection treatment: A meta-analysis. *Hepatology*. 2014; 60(4):675A.
455. Barreiro P, Tuma P, Cervantes M, i in. Length of peginterferon-ribavirin therapy according to HCV genotype and rapid virological response in HIV/HCV coinfecting patients: the EXTENT trial. *Hepatology*. 2010; 52:753A–754A.
456. Bhattacharya D, Umbleja T, Carrat F, i in. Women experience higher rates of adverse events during hepatitis C virus therapy in HIV infection: a meta-analysis. *J Acquir.Immune Defic.Syndr*. 2010; 55(1944-7884 (Electronic)):170–175.
457. Brandao-Mello C, Cheinquer H, Barone A. 72 Weeks treatment duration reduces Relapse rate in HCV/HIV co-infected patients with end of treatment response. *Hepatology*. 2010; 52(4):785A.
458. Chapplain JM, Bellissant E, Guyader D, i in. The effects of a maintenance therapy with peg-interferon alpha-2a on liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients: a randomized controlled trial. *J Infect*. 2013; 67(1532-2742 (Electronic)):313–321.
459. Dayyeh BK, Gupta N, Sherman KE, i in. IL28B alleles exert an additive dose effect when applied to HCV-HIV coinfecting persons undergoing peginterferon and ribavirin therapy. *PLoS One*. 2011; 6(1932-6203 (Electronic)):e25753.
460. Gidding HF, Law MG, Amin J, i in. Hepatitis C treatment outcomes in Australian clinics. *The Medical journal of Australia*. 2012; 196(10):633–637.
461. Glud LL, Marchesini E, Iorio A. Peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(1572-0241 (Electronic)):2335–2341.
462. Gori A, Doroana M, Chernova O, i in. Telaprevir Treatment of HIV/HCV G1 Patients With Severe Fibrosis: Efficacy Results To Week 16. *Topics in Antiviral Medicine*. 2014; 22:329.
463. Herrmann E, Subramanian M, Polis MA, i in. Comparative safety, tolerability, viral and pharmacodynamic efficacy of pegylated-interferons and albinterferon alfa-2b in HIV/HCV genotype-1 infected patients. *Hepatology*. 2009; 50:714A.
464. Kemmer N, Hua L, Andersen JW, i in. Health-related quality of life in subjects with HCV/HIV coinfection: results from ACTG 5178 study. *J Viral Hepat*. 2012; 19(1365-2893 (Electronic)):792–800.
465. Krastinova E, Bani-Sadr F, Fromentin D, i in. Re-treatment of chronic HCV infection in HIV co-infected patients and predictors of sustained viral response. *J Infect*. 2014; 68(1532-2742 (Electronic)):462–466.
466. Labarga P, Vispo ME, Guardiola JM, i in. Sustained virological response in HIV/HCV coinfecting patients without rapid virological response (RVR) on peginterferon-ribavirin therapy. *Journal of the International AIDS Society*. 2010; 13:208.
467. Labarga P, Barreiro P, da SA, i in. Comparison of high ribavirin induction versus standard ribavirin dosing, plus peginterferon-alpha for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PERICO trial. *J Infect Dis*. 2012; 206(1537-6613 (Electronic)):961–968.

468. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Jimenez-Jimenez L, i in. Influence of IL28B polymorphisms on response to a lower-than-standard dose peg-IFN-alpha 2a for genotype 3 chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *PLoS One*. 2012; 7(1):
469. Mallolas J, Pol S, Rivero A, i in. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients: End of treatment (week 48) interim results. *Journal of Hepatology*. 2012; 56:s22.
470. Mira JA, Rivero A, De LS-G I, i in. Hepatitis C virus genotype 4 responds better to pegylated interferon with ribavirin than genotype 1 in HIV-infected patients. *AIDS*. 2012; 26(13):1721–1724.
471. Montes M, Nelson M, Girard M, i in. Telaprevir combination therapy in treatment-naive and experienced patients co-infected with HCV and HIV. *Hepatology*. 2013; 58(4):225A–226A.
472. Montes ML, Ortega E, Horban A, i in. Final efficacy and safety of telaprevir, Peg-IFN-alfa-2a, and ribavirin in combination with darunavir/ritonavir-based HAART in HCV/HIV-1 co-infected patients (INSIGHT substudy). *Hepatology*. 2014; 60:708A–709A.
473. Montes ML, Nelson M, Girard P-M, i in. Telaprevir combination therapy in treatment-naive and -experienced patients co-infected with HCV/HIV (INSIGHT STUDY): Sustained virologic response at 12 weeks final analysis. *Hepatology*. 2014; 60:678A.
474. Osinusi A, Rasimas JJ, Bishop R, i in. HIV/hepatitis C virus-coinfected virologic responders to pegylated interferon and ribavirin therapy more frequently incur interferon-related adverse events than nonresponders do. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2010; 53(3):357–363.
475. Pol S, Cooper C, Fainboim H, i in. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV Co-infected patients: Follow up week 12 (SVR 12) interim results. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012; 27:15.
476. Poordad F, Sulkowski M, Mallolas J, i in. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients: Interim results. *Hepatol Int*. 2012; 6:4.
477. Porrino L, Bagaglio S, Morsica G, i in. Dynamic changes of hepatitis C virus genotype may influence the anti-HCV treatment response in HIV/HCV infected individuals. *Infection*. 2010; 38:89–90.
478. Rodriguez TM, Slim J, Bhatti L, i in. Standard versus high dose ribavirin in combination with peginterferon alfa-2a (40KD) in genotype 1 (G1) HCV patients coinfecting with HIV: final results of the PARADIGM study. *Hepatology*. 2009; 50:1022A–1023A.
479. Rodriguez-Torres M, Torriani F, Rockstroh J, i in. Degree of viral decline early in treatment predicts sustained virological response in HCV-HIV coinfecting patients treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *HIV Clin Trials*. 2010; 11(1528-4336 (Print)):1–10.
480. Rotman Y, Liang TJ. Coinfection with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: Virological, immunological, and clinical outcomes. *Journal of Virology*. 2009; 83(15):7366–7374.
481. Sherman KE, Andersen JW, Butt AA, i in. Sustained long-term antiviral maintenance therapy in HCV/HIV-coinfected patients (SLAM-C). *J Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2010; 55(1944-7884 (Electronic)):597–605.
482. Sherman KE, -Rockstroh, -JK, i in. Telaprevir combination with peginterferon alfa-2A/ribavirin in HCV/HIV coinfected patients: 24-week treatment interim analysis. *Hepatology*. 2011; 54:1431A–1432A.
483. Sulkowski MS, Slim J, Sterling RK, i in. Sustained virologic response (SVR) rates in HIV-HCV G1 co-infected patients according to the magnitude of HCV RNA decrease at week 4 of treatment with peginterferon (PegIFN) alfa-2a (40KD) plus ribavirin (RBV) in the PARADIGM study. *Hepatology*. 2010; 52:762A–763A.
484. Sulkowski MS, Sherman KE, Soriano V, i in. Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in HCV/HIV Co-infected patients: SVR24 final study results. *Hepatology*. 2012; 56:219A.
485. Tural C, Sola R, Alvarez NP, i in. Effect of an induction period of pegylated interferon-alpha2a and ribavirin on early virological response in HIV-HCV-coinfected patients: results from the CORAL-2 study. *Antivir. Ther*. 2011; 16(2040-2058 (Electronic)):833–841.
486. Vogel M, Ahlenstiel G, Hintsche B, i in. The influence of HAART on the efficacy and safety of pegylated interferon and ribavirin therapy for the treatment of chronic HCV infection in HIV-positive Individuals. *Eur J Med Res*. 2010; 15(0949-2321 (Print)):102–111.
487. Angelico M, Petrolati A, Lionetti R, i in. A randomized study on Peg-interferon alfa-2a with or without ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol*. 2007; 46(0168-8278 (Print)):1009–1017.
488. Aql B, Koning L, Charlton M, i in. Multicenter preliminary experience utilizing boceprevir with pegylated interferon and ribavirin for treatment of recurrent hepatitis c genotype 1 after liver transplantation. *Hepatology*. 2012; 56:530A.
489. Belli L, Volpes R, Graziadei I, i in. PEG-IFN-alfa 2b with ribavirin for the treatment of mild-moderate recurrent hepatitis C after liver transplantation (LT): impact on fibrosis progression. A multicenter randomized controlled study. *Hepatology*. 2009; 50:394A–395A.
490. Belli LS, Volpes R, Graziadei I, i in. Antiviral therapy and fibrosis progression in patients with mild-moderate hepatitis C recurrence after liver transplantation. A randomized controlled study. *Dig. Liver Dis*. 2012; 44(1878-3562 (Electronic)):603–609.

491. Burton JR, O'Leary JG, Verna EC, i in. A Multicenter study of protease inhibitor-triple therapy in HCV-infected liver transplant recipients: Report from the CRUSH-C group. *Hepatology*. 2012; 56(4):297A.
492. Brown KA, Fontana RJ, Russo MW, i in. Twice-daily telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in genotype 1 HCV liver transplant recipients: Interim week 16 safety and efficacy results of the prospective, multicenter REFRESH study. *Hepatology*. 2013; 58(4):209A.
493. Burton J, O'Leary JG, Verna EC, i in. A US multicenter study of hepatitis C treatment of liver transplant recipients with protease-inhibitor triple therapy. *Journal of hepatology*. 2014; 61(3):508–514.
494. Bzowej NH, Nelson D, Terrault N, i in. A randomized controlled trial of the efficacy, tolerability, and safety of prophylactic treatment with peginterferon alfa-2a plus ribavirin after orthotopic liver transplantation (OLT) for hepatitis C: The PHOENIX Study. *Hepatology*. 2009; 50:547A.
495. Bzowej N, Nelson DR, Terrault NA, i in. PHOENIX: A randomized controlled trial of peginterferon alfa-2a/ribavirin prophylactic treatment after liver transplant for hepatitis C. *Liver transplantation*. 2010; 16:S118.
496. Bzowej N, Nelson DR, Terrault NA, i in. PHOENIX: A randomized controlled trial of peginterferon alfa-2a plus ribavirin as a prophylactic treatment after liver transplantation for hepatitis C virus. *Liver Transpl*. 2011; 17(1527-6473 (Electronic)):528–538.
497. Castells L, Vargas V, Allende H, i in. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol*. 2005; 43(0168-8278 (Print)):53–59.
498. Calmus Y, Samuel D, Pageaux G, i in. Multicenter randomized trial in HCV-infected patients treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin and followed by ribavirin alone after liver transplantation: 18-month report. *Hepatology*. 2006; 44:189A.
499. Calmus Y, Duvoux C, Pageaux G, i in. Multicenter randomized trial in HCV-infected patients treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin followed by ribavirin alone after liver transplantation: Final report. *Hepatology*. 2007; 46:473A–474A.
500. Calmus Y, Duvoux C, Pageaux G, i in. Treatment of recurrent HCV infection following liver transplantation: results of a multicenter, randomized, versus placebo, trial of ribavirin alone as maintenance therapy after one year of PegIFNalpha-2a plus ribavirin. *J Hepatol*. 2012; 57(1600-0641 (Electronic)):564–571.
501. Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P, i in. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. *Hepatology*. 2005; 41(0270-9139 (Print)):289–298.
502. Charlton MR, Bzowej N, Rossi S, i in. Prophylactic peginterferon alfa-2a/ribavirin vs no prophylaxis following orthotopic liver transplantation (OLT) for hepatitis C: 24-week virologic and safety responses. *Hepatology*. 2007; 46:244A.
503. Dall'Agata M, Gramenzi A, Biselli M, i in. Hepatitis C virus reinfection after liver transplantation: is there a role for direct antiviral agents?. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(2219-2840 (Electronic)):9253–9260.
504. Dumortier J, Scoazec J-Y, Chevallier P, i in. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: A pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *Journal of Hepatology*. 2004; 40:669–674.
505. Duvoux C, Samuel D, Pageaux G, i in. Multicenter randomized trial of HCV treatment with peginterferon-alpha 2a and ribavirin in liver transplant patients with established recurrent hepatitis C: interim analysis. *Journal of hepatology*. 2005; 44:S3.
506. Everson GT, Terrault N, Lok AS, i in. Interim analysis of a controlled trial of pre - transplant peginterferon alfa - 2b/ribavirin (PEG/RBV) to prevent recurrent hepatitis C virus (HCV) infection after liver transplantation (LT) in the adult-to-adult liver transplantation (A2ALL) Study. *Hepatology*. 2009; 50:302A.
507. Everson GT, Terrault NA, Lok AS, i in. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 2013; 57(1527-3350 (Electronic)):1752–1762.
508. Ferenci P, Peck RM, Vogel W, i in. 40 KDA Peginterferon Alfa-2A (PEGASYS) in post-liver transplant recipients with established recurrent hepatitis C: Preliminary results of a randomized multicenter trial (abstract). *Hepatology*. 2001; 34:406A.
509. Firpi RJ, Soldevila PC, Morelli GJ, i in. A randomized controlled trial of cyclosporine vs tacrolimus immunosuppression in patients receiving pegylated interferon and ribavirin for recurrence hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology*. 2006; 44:421A.
510. Firpi R, Duvoux C, Villamil F, i in. Sustained virological response with cyclosporine and tacrolimus in maintenance liver transplant recipients with recurrent hepatitis C: Results from the SUSTAIN study. *Transplantation*. 2014; 98:708–709.
511. Fontana RJ, Qiu R, Russo MW, i in. Twice-daily telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in genotype 1 HCV liver transplant recipients: Interim week 16 calcineurin inhibitor, telaprevir, and ribavirin pharmacokinetics from the prospective multicenter REFRESH study. *Hepatology*. 2013; 58(4):1043A.
512. Forns X, Samuel D, Mutimer D, i in. Interim SVR12 results from the telaprevir phase 3B replace study in treatment-naive stable liver transplant patients with genotype 1 HCV infection. *Journal of Hepatology*. 2014; 60:s481.

513. Ghalib R, Levine C, McClelland T, i in. Factors predictive of 24 week viral response to peg ifn alfa-2B plus ribavirin in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 2004; 40:358A.
514. Ghalib R, Levine C, Hollinger FB, i in. Impact of HCV treatment on liver histology in post liver transplant patients. *Liver transplantation*. 2008; 14:S181.
515. -Evaluation-of-week-. GhalibR, Levine C, Hollinger B, Stribling R, Box T, Hutson W, Post A, Joshi S, Weinstein J, Mejia A, Cheng S. *Liver transplantation*. 2008; 14:S181–S182.
516. Ghalib R, Levine C, Hollinger B, i in. Increased LFTS/clinical liver failure in post OLT patients being treated with Peg-IFN alfa- 2b plus ribavirin for recurrent hepatitis C. *Liver transplantation*. 2009; 15:s186.
517. Gordon FD, Morin D, Davis C, i in. High sustained virological response (SVR) in HCV treatment with peginterferon-alfa 2B (PEG) and ribavirin (RBV) after liver transplantation (LT). *American journal of transplantation*. 2005; 5:181.
518. Guillouche P, Feray C. Systematic review: anti-viral therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Aliment.Pharmacol Ther*. 2011; 33(1365-2036 (Electronic)):163–174.
519. Gurusamy KS, Tsochatzis E, Davidson BR, i in. Antiviral prophylactic intervention for chronic hepatitis C virus in patients undergoing liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1469-493X (Electronic)):CD006573.
520. Gurusamy KS, Tsochatzis E, Toon CD, i in. Antiviral prophylaxis for the prevention of chronic hepatitis C virus in patients undergoing liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 12(1469-493X (Electronic)):CD006573.
521. Gurusamy KS, Tsochatzis E, Toon CD, i in. Antiviral interventions for liver transplant patients with recurrent graft infection due to hepatitis C virus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 12(1469-493X (Electronic)):CD006803.
522. Kato T, Yoshida H, Sadfar K, i in. Steroid-free induction and preemptive antiviral therapy for liver transplant recipients with hepatitis C: a preliminary report from a prospective randomized study. *Transplant Proc*. 2005; 37(0041-1345 (Print)):1217–1219.
523. Levy G, Villamil FG, Nevens F, i in. Refine: A randomized trial comparing cyclosporine a and tacrolimus on fibrosis after liver transplantation for hepatitis C. *American journal of transplantation*. 2014; 14:635–646.
524. Lodato F, Berardi S, Gramenzi A, i in. Clinical trial: peg-interferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of genotype-1 hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Aliment.Pharmacol Ther*. 2008; 28(1365-2036 (Electronic)):450–457.
525. Manzarbeitia C, Tepermann L, Chalasani N, i in. 40 KDA Peginterferon Alfa-2A (PEGASYS) as a prophylaxis against hepatitis C infection recurrence after liver transplantation (LT): Preliminary results of a randomized multicenter trial (abstract). *Hepatology*. 2001; 34:406A.
526. Mukherjee S. Pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005; 37(0041-1345 (Print)):4403–4405.
527. Nair S, Lipscomb J, Malloy H, i in. Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation: randomized controlled trial of peg interferon alpha 2b and ribavirin vs. peg interferon alpha 2b, ribavirin and amantadine. *Gastroenterology*. 2004; 126:A699.
528. Nair S, Lipscomb J, Eason J. Efficacy of interferon based antiviral therapy for recurrent hepatitis C in patients who received steroid free immunosuppression for liver transplantation. *Transplantation*. 2008; 86(0041-1337 (Print)):418–422.
529. O'Leary J, Verna E, Burton J, i in. A high rate of eRVR with protease inhibitor-triple HCV therapy in liver transplant recipients: A multicenter study from crush-c. *American journal of transplantation*. 2013; 13(32):
530. Ortiz C, Xavier-Lopez LF, Canada R, i in. Prospective randomized study of antiviral therapy post-transplantation: effect of the type of pegylated IFN and baseline immunosuppression. *Hepatology*. 2008; 48:873A.
531. Petrolati A, Lionetti R, Donato F, i in. Peginterferon alfa-2a (40KD) with or without ribavirin in the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: preliminary report of a randomized study [EASL abstract]. *Journal of hepatology*. 2004; 40:38.
532. Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, i in. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2007; 46:459–465.
533. Rabie RN, Mumtaz K, Renner EL. Is interferon (IFN) based combination therapy for recurrent hepatitis C virus (HCV) infection post liver transplant (LT) more effective on cyclosporine a (CSA) than on tacrolimus (TAC)? A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2011; 54:804A.
534. Redondo I, Oton E, Barcena R, i in. Hepatitis C virus sensitivity to combined antiviral therapy in liver transplant versus immunocompetent patients. *Transplant Proc*. 2009; 41(1873-2623 (Electronic)):2195–2196.
535. Shergill AK, Khalili M, Straley S, i in. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005; 5(1600-6135 (Print)):118–124.

536. Shiffman ML, Morishima C, Lindsay KL, i in. Suppression of serum HCV RNA levels during maintenance peginterferon (pegifn) alfa-2a therapy and clinical outcomes in the HALT-C trial. *Journal of hepatology*. 2008; 48:S62.
537. Verna EC, Burton JR, O'Leary JG, i in. A multicenter study of protease inhibitor-triple therapy in HCV-infected liver transplant recipients: Report from the crush-C group. *Journal of hepatology*. 2013; 58:S10–S11.
538. Vogel W, Ferenci P, Fontana R, i in. Peginterferon alfa-2A (40 kd) (PEGASYS) in liver transplant recipients with established recurrent hepatitis C: interim results of an ongoing randomized multicenter trial [abstract]. *Hepatology*. 2002; 36:312A.
539. Wang CS, Ko HH, Yoshida EM, i in. Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis. *Am J Transplant*. 2006; 6(1600-6135 (Print)):1586–1599.
540. Xirouchakis E, Triantos C, Manousou P, i in. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies. *J Viral Hepat*. 2008; 15(1365-2893 (Electronic)):699–709.
541. Yedibela S, Demir R, Melling N, i in. Antiviral re-treatment of IFN-ribavirin non-responders for recurrent post-transplantation hepatitis C. *Clin Transplant*. 2011; 25(1399-0012 (Electronic)):131–135.
542. Chalansani N, Manzarbeitia C, Ferenci P, i in. Does peginterferon ALFA-2A have an impact on hepatitis C recurrence after orthotopic liver transplantation?. *Gastroenterology*. 2005; 6(2):61–62.
543. Castells L, Rimola A, Manzardo C. Pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: A prospective cohort study. *Journal of Hepatology*. 2014; 62(1):92–100.
544. Eron J, Lalezari J, Slim J. Safety and efficacy of ombitasvir - 450/r and dasabuvir and ribavirin in HCV/HIV-1 co-infected patients receiving atazanavir or raltegravir ART regimens. *J Int AIDS Soc*. 2014; 17(4 Suppl 3):
545. Klein M, Lee T, Brouillette M. Citalopram for the prevention of depression and its consequences in HIV-hepatitis c coinfecting individuals initiating pegylated interferon/Ribavirin therapy: A multicenter Randomized double-blind placebo-controlled trial. *HIV clinical trials*. 2014; 15:161–175.
546. Shehab H, Elbaz T, Deraz D. Nitazoxanide plus pegylated interferon and ribavirin in the treatment of genotype 4 chronic hepatitis C, a randomized controlled trial. *Liver international*. 2014; 34:259–265.
547. Wedemeyer H, Forns X, Craxi A. Safety comparison of 12- and 24-week treatments in HCV genotype 1-infected patients with cirrhosis: Results from TURQUOISE-II. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2014; 29:155.

16. SPIS TABEL

Tabela 1.	Podsumowanie wyboru komparatorów.....	22
Tabela 2.	Interpretacja testów wykonywanych podczas diagnostyki WZW C	32
Tabela 3.	Skala oceny zmian w obrazie histologicznym wg Knodella [20]	33
Tabela 4.	Skala oceny zmian w obrazie histologicznym wg Ishaka [21].....	34
Tabela 5.	Skala oceny zmian w obrazie histologicznym wg Scheuera [22].....	34
Tabela 6.	Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg skali METAVIR [23]	35
Tabela 7.	Skale oceny zwłóknienia wątroby [21, 22].....	35
Tabela 8.	Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów HCV w Polsce [36].....	39
Tabela 9.	Definicje odpowiedzi wirusologicznej w leczeniu WZW C [41, 42]	40
Tabela 10.	Zestawienie leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW C dopuszczonych do obrotu w Polsce.....	42
Tabela 11.	Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu przewlekłego WZW C	44
Tabela 12.	Czas trwania terapii z wykorzystaniem BOC, TVR oraz DCV wg PGE HCV z 2014 roku [30]	46
Tabela 13.	Przeciwwskazania i kryteria nietolerancji INF α [30].....	47
Tabela 14.	Schematy terapeutyczne zalecane w leczeniu WZW C u pacjentów z genotypem 1 lub 4 wg PGE HCV (2014) [30]	48
Tabela 15.	Schematy terapeutyczne zalecane w leczeniu WZW typu C dla pacjentów z genotypem 1 lub 4 wg wytycznych AASLD [60].....	49
Tabela 16.	Schematy terapeutyczne zalecane w leczeniu WZW C u pacjentów z genotypem 1/4 wg konsensusu ekspertów brytyjskich [63, 64]	51
Tabela 17.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia przewlekłego WZW C.....	54
Tabela 18.	Zestawienie schematów finansowanych w leczeniu WZW C w poszczególnych populacjach w ramach Programu Lekowego [67].....	59
Tabela 19.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania terapii przewlekłego WZW C.....	62
Tabela 20.	Podsumowanie wyboru komparatorów.....	64
Tabela 21.	Podsumowanie wyboru komparatorów.....	66
Tabela 22.	Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Viekirax.....	68
Tabela 23.	Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania produktu leczniczego Viekirax.....	69
Tabela 24.	Zalecane dawkowanie dazabuwiru.....	71
Tabela 25.	Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania dazabuwiru	72
Tabela 26.	Zalecane schematy dawkowania BOC	73
Tabela 27.	Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania BOC.....	74
Tabela 28.	Zalecane schematy dawkowania TVR	77
Tabela 29.	Częstość działań niepożądanych, obserwowanych podczas stosowania TVR	78
Tabela 30.	Częstość działań niepożądanych, obserwowanych podczas stosowania PegIFN α 2a w skojarzeniu z RBV	81
Tabela 31.	Schemat dawkowania PegIFN α 2b w terapii skojarzonej z RBV	84
Tabela 32.	Najczęstsze działania niepożądane obserwowane podczas stosowania PegIFN α 2b	85
Tabela 33.	Dawkowanie RBV i czas trwania terapii skojarzonej z PegIFN α 2a [57, 58]	89
Tabela 34.	Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Moderiba w leczeniu skojarzonym z PegIFN α 2a [58].....	90
Tabela 35.	Dawkowanie RBV w terapii skojarzonej z PegIFN α -2b	91
Tabela 36.	Zalecane schematy dawkowania RBV w skojarzeniu z BOC	91
Tabela 37.	Działania niepożądane obserwowane podczas podawania RBV w skojarzeniu z PegIFN α 2a lub IFN α 2a	94

Tabela 38.	Działania niepożądane obserwowane podczas podawania RBV w skojarzeniu z PegIFN α 2b lub IFN α 2b	94
Tabela 39.	Podsumowanie wyboru komparatorów.....	98
Tabela 40.	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	102
Tabela 41.	Skrócona charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.....	111
Tabela 42.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej	113
Tabela 43.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej w populacji pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV	124
Tabela 44.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej w populacji pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV	131
Tabela 45.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej w populacji pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV z koinfekcją HIV	135
Tabela 46.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy w populacji pacjentów po przeszczepie wątroby.....	138
Tabela 47.	140
Tabela 48.	Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV bez marskości dla schematu 3D \pm RBV	141
Tabela 49.	Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV bez marskości, w zależności od stopnia włóknienia wątroby	142
	143
Tabela 51.	Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV bez marskości	144
Tabela 52.	Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV bez marskości, w zależności od stopnia zwłóknienia wątroby.....	145
Tabela 53.	Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV bez marskości.....	145
Tabela 54.	Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV z marskością.....	147
Tabela 55.	Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV z marskością	148
Tabela 56.	Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 4 HCV	149
Tabela 57.	Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 4 HCV	149
Tabela 58.	Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów z koinfekcją HIV z genotypem 1 HCV	150
Tabela 59.	Wyniki analizy klinicznej dla odpowiedzi wirusologicznej w populacji pacjentów po transplantacji wątroby z genotypem 1 HCV.....	150
Tabela 60.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania schematu 3D+RBV vs placebo w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV bez marskości.....	152
Tabela 61.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania schematu 3D+RBV vs placebo w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV bez marskości	153
	155
	157
Tabela 64.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w schematach 3D \pm RBV oraz 2D \pm RBV w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych, bez marskości.....	160

Tabela 65.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w schematach 3D±RBV oraz 2D+RBV w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej.....	163
Tabela 66.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 lub 24 tyg. w populacji pacjentów nieleczonych oraz po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV, z marskością.....	165
Tabela 67.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla schematu 3D+RBV w populacji pacjentów nieleczonych oraz po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV, bez marskości (Lalezari 2014).....	166
Tabela 68.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w schemacie 3D+RBV w populacji pacjentów z koinfekcją HIV zakażonych GT1 WZW C.....	167
Tabela 69.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w schemacie 3D+RBV w populacji pacjentów po transplantacji wątroby zakażonych GT1.....	168
	172
	174
	174
	175
	176
	178
	178
	179
Tabela 78.	Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV.....	180
Tabela 79.	Zestawienie wyników badań dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV wcześniej nieleczonych.....	181
Tabela 80.	Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV.....	183
Tabela 81.	Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów zakażonych GT1 WZW C z koinfekcją HIV.....	184
Tabela 82.	Zestawienie wyników badań dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów zakażonych WZW C z koinfekcją HIV.....	185
Tabela 83.	Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV po transplantacji.....	187
Tabela 84.	Zestawienie wyników badań dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV po transplantacji wątroby.....	188
	192
	193
	193
	197
	198
Tabela 90.	Charakterystyka zidentyfikowanego opracowania wtórnego.....	202

Tabela 91. Odsetek pacjentów uzyskujących SVR w badaniach klinicznych dla nowych leków z grupy DAA na podstawie ChPL poszczególnych produktów [48–51]	213
.....	246
.....	246
.....	247
.....	248
.....	249
.....	251
.....	252
.....	253
.....	254
.....	254
.....	256
.....	258
.....	260
.....	262
.....	264
.....	266
Tabela 108. Formularz oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad	342
Tabela 109. Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych w skali NICE	342
Tabela 110. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	343
Tabela 111. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	343
Tabela 112. Wyniki dla SVR12 dla porównania schematu 3D±RBV względem historycznej grupy kontrolnej TVR+PR	344
Tabela 113. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SVR12/24 w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych	347
Tabela 114. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SVR12/24 w populacji pacjentów uprzednio leczonych	348
Tabela 115. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do wysypki w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych	348
Tabela 116. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do wysypki w populacji pacjentów uprzednio leczonych	349
Tabela 117. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do anemii w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych	350
Tabela 118. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do anemii w populacji pacjentów uprzednio leczonych	351
Tabela 119. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do nudności w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych	352
Tabela 120. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do nudności w populacji pacjentów uprzednio leczonych	353
Tabela 121. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do świądu w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych	353
Tabela 122. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do świądu w populacji pacjentów uprzednio leczonych	354
Tabela 123. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do biegunki w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych	355
Tabela 124. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do biegunki w populacji pacjentów uprzednio leczonych	356
Tabela 125. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do AE prowadzących do utraty z badania w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych	357
Tabela 126. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do AE prowadzących do utraty z badania w populacji pacjentów uprzednio leczonych	358
Tabela 127. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SAE ogółem w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych	358

Tabela 128. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SAE ogółem w populacji pacjentów uprzednio leczonych	359
Tabela 129. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do neutropenii w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych	360
Tabela 130. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do neutropenii w populacji pacjentów uprzednio leczonych	361
Tabela 131. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do leukopenii występującej w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych.....	362
Tabela 132. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do leukopenii występującej w populacji pacjentów uprzednio leczonych	362
Tabela 133. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do AE ogółem występujących w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych.....	363
Tabela 134. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do AE ogółem występujących w populacji pacjentów uprzednio leczonych	364
Tabela 135. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SVR12/24 w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem 1a.....	364
Tabela 136. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SVR12/ w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem 1b.....	365
Tabela 137. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SVR12/24 w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych bez marskości.....	365
.....	366
.....	368
.....	369
.....	370
.....	371
.....	372
.....	373
.....	373
.....	375
.....	376
Tabela 148. Charakterystyka przeglądu systematycznego Hauser 2014a.....	377
Tabela 149. Charakterystyka przeglądu systematycznego Hauser 2014b.....	377
Tabela 150. Charakterystyka przeglądu systematycznego Cooper 2013.....	378
Tabela 151. Charakterystyka przeglądu systematycznego Coppola 2012.....	379
Tabela 152. Charakterystyka przeglądu systematycznego Góralczyk 2013	379
Tabela 153. Charakterystyka przeglądu systematycznego Coppola 2014.....	380
Tabela 154. Charakterystyka przeglądu systematycznego Chou 2013.....	381
Tabela 155. Charakterystyka przeglądu systematycznego Park 2014	382
Tabela 156. Charakterystyka przeglądu systematycznego Iorio 2010	382
Tabela 157. Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu.....	384
Tabela 158. Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu.....	387
Tabela 159. Badania dotyczące preparatu Viekirax wykluczone z analizy klinicznej	390
Tabela 160. Badania dla BOC i TVR wykluczone z analizy klinicznej.....	391

Tabela 161. Badania dla PegIFN α + RBV wykluczone z analizy klinicznej	394
Tabela 162. Badania w populacji z koinfekcją HIV wykluczone z analizy klinicznej	397
Tabela 163. Badania w populacji pacjentów po transplantacji wykluczone z analizy klinicznej.....	398
Tabela 164. Pozycje niedostępne	400
Tabela 165. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – publikacje z doszukiwania aktualizacyjnego	401

17. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 . Liczba zachorowań na WZW C w Polsce w latach 1997–2013 raportowana przez NIZP PZH.....	38
--	----

18.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy

18.2.1. Badania w populacji pacjentów z genotypem 1 HCV

SAPPHIRE I [127, 128]		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) w połączeniu z rybawiryną u pacjentów uprzednio nieleczonych z WZW C o genotypie 1, bez marskości wątroby.		
Kryteria włączenia		
1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe WZW C o genotypie 1; 3) stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4) uprzednio nieleczeni przeciw WZW C; 5) kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny); aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej; po menopauzie przez ≥2 lata przed skринingiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub będące z partnerem po wazektomii; kobiety w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skринingu oraz wyraziły zgodę na stosowanie co najmniej dwóch skutecznych metod antykoncepcji począwszy od dnia 1. terapii do 7. miesięcy po odstawieniu badanego leku); 6) mężczyźni aktywni seksualnie (chirurgicznie sterylni lub będący z partnerem płci męskiej lub płci żeńskiej, gdzie partnerka wyraziła zgodę na stosowanie dwóch efektywnych formy kontroli urodzeń); 7) wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed / w trakcie skринingu wykazująca brak marskości (<3 pkt w skali METAVIR lub <4 pkt. w skali Ishaka) lub wynik badania F brotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wyn k badania F broScan <9,6 kPa.		
Kryteria wykluczenia		
1) pozytywny wyn k testu na obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skринingu; 2) nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; 3) niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skринingu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nie inwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; 4) obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby tj. wodobrzusze lub żylaki przełyku lub wynik biopsji wskazujący na marskość wątroby (>3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka); 5) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT >5 x ULN; AST >5 x ULN; klirens kreatyniny <60 mL/min, stężenie albumin < LLN, PT/INR >1,5; Hb < LLN; płytki krwi <120 000 komórek/mm ³ ; ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/ μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego, o czarnym kolorze skóry); stężenie bilirubiny pośredniej >1,5 x ULN i stężenie bilirubiny bezpośredniej > ULN.		
POPULACJA	3D+RVB	PLC
Liczebność grup	473	158
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)	49,4 (18–70)	51,2 (21–70)
Mężczyźni [n (%)]	271 (57,3)	73 (46,2)
Średni BMI [kg/m ²] (zakres)	25,7 (18,0–38,4)	26,2 (18,5–39,4)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	6,40 (0,62)	6,47 (0,65)
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE 100%	100%

SAPPHIRE I [127, 128]			
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd	nd
	Brak odpowiedzi	nd	nd
	Nawrót	nd	nd
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	68,1	66,5
	1b	31,9	33,5
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B [%]	CC	30,4	31,6
	■	■	■
	■	■	■
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		0%	0%
Odsetek pacjentów ze zwłóknieniem wątroby ≥ 2 F ^a [%]		23,3	26,6
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania	3D+RBV vs PLC → 3D+RBV (pacjenci z grupy PLC) Badanie składało się z 2 faz: 1) <i>double blind</i> pacjenci po randomizacji przez 12 tyg. otrzymywali 3D+RBV lub PLC; 2) <i>open label</i> pacjenci z grupy PLC przez 12 tyg. otrzymywali 3D+RBV.		
Interwencje	ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d. Dasabuwir: 250 mg b.i.d RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥ 75 kg)		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji	3D+RBV: 12 tyg. 3D+RBV OI / 60 tyg. OB PLC: 12 tyg. PLC, 12 tyg. 3D+RBV OI / 72 tyg. OB		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Non-inferiority i superiority</i> (w odniesieniu do historycznej grupy TVR + PR)		
Randomizacja (2/2 pkt)	TAK, randomizacja centralna za pomocą systemu IRT, 3:1 ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV (1a vs nie 1a) i genotyp IL28B (CC vs nie CC)		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie (2/2 pkt)	TAK, podwójne		
Analiza wyników	mITT, w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku podczas fazy <i>double blind</i>		
Utrata z badania (1/1 pkt)	Tak, przyczyny opisane prawidłowo • 3D+RBV: 9/473 (1,9%) w tym 3 (0,6%) – z powodu AE, 2 (0,4%) brak <i>compliance</i> , 3 (0,6%) wycofało świadomą zgodę na udział w badaniu, 1 (0,2%) z innego powodu, 2 (0,4%) utrata z okresu <i>follow-up</i> (podczas fazy <i>double blind</i>) • PLC: 1/157 (0,6%) z powodu AE (podczas fazy <i>double blind</i>)		
Ocena w skali Jadad	5/5		
Sponsor badania	AbbVie		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe		

SAPPHIRE I [127, 128]**Parametry podlegające ocenie w badaniu****Skuteczność:**Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- odsetek pacjentów z SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończeniu leczenia (SVR12),

Drugorzędowy punkt końcowy:

- odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji aktywności ALT,
- odsetek pacjentów z SVR12 z genotypem 1a i 1b,
- niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia,
- nawrót choroby po terapii,
- jakość życia.

Bezpieczeństwo: AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE.

a) Wg skali Metavir.

SHAPPHIRE II [132, 133]

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir + rybawiryra) u pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypie 1 bez marskości wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej (PegINF+RBV).

Kryteria włączenia

1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe WZW C o genotypie 1 (pozytywny wynik na obecność przeciwciała anti-HCV / HCV RNA na 6 mies. przed / w czasie skriningu oraz dodatkowo wynik biopsji wątroby potwierdzający przewlekłe WZW C), 3) stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4) pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na 12. tyg. leczenie PegINF+RBV i nie stwierdzono u nich spadku wirerii o minimum 2 log₁₀ IU w 12 tyg. lub otrzymywali przez co najmniej 4 tyg. PegINF+RBV i osiągnęli spadek wirerii <1 log₁₀ IU/ml w 4 tyg.; 5) pacjenci z częściową odpowiedzią, którzy leczeni byli przez co najmniej 20 tyg. PegINF+RBV i osiągnęli wiramię ≥2 log₁₀ IU/ml w 12 tyg., lecz poziom HCV RNA był dalej wykrywalny na koniec terapii; 6) pacjenci z nawrotem choroby, którzy otrzymywali PegINF+RBV przez co najmniej 36 tyg. i poziom HCV RNA nie był wykrywalny po zakończeniu terapii, a podczas 52 tyg. okresu obserwacji; 7) biopsja wątroby 24 mies. przed / w trakcie skriningu wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt. w skali METAVIR, ≤4 pkt. w skali Ishak) lub wynik badania Fibrotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania FibroScan <9,6 kPa

Kryteria wykluczenia

1) pozytywny wynik na obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skriningu; 2) nadużywanie alkoholu / narkotyków w wywiadzie lub pozytywny wynik na obecność alkoholu / narkotyków podczas skriningu; 3) niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skriningu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; 4) obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby–tj. wodobrzusze lub żylaki przełyku lub wynik biopsji wątroby wskazujący na marskość wątroby (>3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka); 5) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT >5 x ULN; AST >5 x ULN; klirens kreatyniny <60 mL/min, stężenie albumin < LLN, PT/INR >1,5; Hb < LLN; płytki krwi <120 000 komórek/mm³; ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnej karnacji); stężenie bilirubiny pośredniej >1,5 x ULN i stężenie bilirubiny bezpośredniej > ULN.

POPULACJA		3D+RBV	PLC
Liczebność grup		297	97
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)		51,7 (19,0–71,0)	54,9 (30,0–69,0)
Mężczyźni [n (%)]		167 (56,2)	60 (61,9)
Średni BMI [kg/m ²] (zakres)		26,3 (18,1–38,1)	26,4 (18,5–36,7)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)		6,55 (4,61–7,70)	6,52 (5,20–7,55)
Wcześniejsze leczenie	TAK	100%	100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie	brak	49,2	48,5
	częściowa	21,9	21,6

SHAPPHIRE II [132, 133]			
	nawrót	29,0	29,9
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	58,2	58,8
	1b	41,4	41,2
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	11,4	7,2
	CT	67,3	72,2
	TT	21,2	20,6
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		0%	0%
Odsetek pacjentów z zwłóknieniem wątroby F2-3 ^a [%]		32,0	33,0
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania	3D+RBV vs PLC → 3D+RBV (pacjenci z grupy PLC)		
	Badanie składało się z 2 faz: 1) „ <i>double blind</i> ” pacjenci po randomizacji przez 12 tyg. otrzymywali 3D+RBV lub PLC; 2) „ <i>open label</i> ” pacjenci z grupy PLC przez 12 tyg. otrzymywali 3D+RBV.		
Interwencje	ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d. Dasabuwir: 250 mg b.i.d RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji	3D+RBV: 12 tyg. 3D+RBV OI / 60 tyg. OB PLC: 12 tyg. PLC, 12 tyg. 3D+RBV OI / 72 tyg. OB		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Non-inferiority i superiority</i> (w odniesieniu do historycznej grupy TVR + PR)		
Randomizacja (2/2 pkt)	TAK, randomizacja centralna za pomocą systemu IRT, 3:1 ze stratyfikacją ze względu na typ odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź, nawrót) oraz genotyp HCV (1a vs nie 1a)		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie (2/2 pkt)	TAK, podwójne		
Analiza wyników	mITT, w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku podczas fazy <i>double blind</i>		
Utrata z badania (1/1 pkt)	TAK, przyczyny opisane prawidłowo <ul style="list-style-type: none"> • 3D+RBV: 5/292 (1,7%) w tym 3 (1%) pacjentów z powodu AE, 1 (0,3%) wycofał świadomą zgodę na udział w badaniu, 1 (0,3%) z innego powodu (podczas fazy <i>double blind</i>) • PLC: 1 (1%) wycofał świadomą zgodę na udział w badaniu (podczas fazy <i>double blind</i>) 		
Ocena w skali Jadad	5/5		
Sponsor badania	AbbVie		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe		

SHAPPHIRE II [132, 133]**Parametry podlegające ocenie w badaniu****Skuteczność**Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- odsetek pacjentów z SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia (SVR12)

Drugorzędowy punkt końcowy:

- odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji i aktywności ALT,
- odsetek pacjentów z SVR12 z genotypem 1a i 1b,
- niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia,
- nawrót choroby po terapii,
- jakość życia,

Bezpieczeństwo: AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE.

a) wg skali Metavir.

PEARL II [134, 135]

Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (ABT-450/r+ombitaswir + dazabuwir) z/bez RBV u pacjentów uprzednio leczonych terapią pegIFN/RBV z WZW C o genotypie 1b, bez marskości wątroby.

Kryteria włączenia

1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe WZW C^a o genotypie 1b; 3) stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4) pacjenci wykazujący całkowity/częściowy brak odpowiedzi na leczenie lub nawrót zakażenia po leczeniu PegIFN/RBV^b; którzy zakończyli terapię pegIFN/RBV przynajmniej 2 mies. przed skriningiem; 5) kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez ≥2 lata przed skriningiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub partner po wazektomii; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skriningu oraz które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku; 6) kobiety, które posiadają negatywny wynik testu ciążowego z surowicy krwi wykonanego podczas skriningu (w przeciągu 35 dni przed rozpoczęciem terapii) oraz testu ciążowego z moczu w trakcie *baseline*; 7) mężczyźni aktywni seksualnie (powinni być chirurgicznie sterylne lub mieć partnerów płci męskiej lub w przypadku partnerów płci żeńskiej, partnerka powinna wyrazić zgodę na stosowanie dwóch efektywnych form kontroli urodzeń; 8) wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skriningiem lub w trakcie wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt w skali METAVIR lub ≤4 pkt w skali Ishaka) lub wyn k badania Fibrotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania Fibroskan <9,6 kPa.

Kryteria wykluczenia

1) obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skriningu; 2) nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; 3) zakażenie WZW C o genotypie innym niż 1b lub koinfekcja genotypu 1b z innym; 4) niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skriningu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; 5) obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby– tj. wodobrzusze lub żylaki przełyku lub wynik biopsji wątroby oceniający stopień zwłóknienia wątroby: >3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka; 6) inne niż WZW C przyczyny choroby wątroby (w tym hemochromatoza, niedobór α-1 antytrypsyny, choroba Wilsona, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, choroby wątroby związane z uzależnieniem od narkotyków; 7) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT >5 x ULN; AST >5 x ULN; klirens keratyniny <60 mL/min, stężenie albumin < LLN, PT/INR >1,5; Hb < LLN; płytki krwi <120 000 komórek/mm³; ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnym kolorze skóry); stężenie bilirubiny pośredniej >1,5 x ULN i stężenie bilirubiny bezpośredniej > ULN; 8) stosowanie określonych leków^c lub leków, które są przeciwwskazane podczas przyjmowania rytonawiru i RBV w przeciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem terapii lub 10 x okresu półtrwania (jeśli znany).

POPULACJA	3D+RVB	3D
Liczebność grup	91	95
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	54,2 (10,9)	54,2 (10,5)
Mężczyźni [n (%)]	45 (49,5)	57 (60,0)
Średni BMI [kg/m ²] (SD)	26,2 (4,1)	27,5 (4,3)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	6,56 (0,56)	6,48 (0,53)

PEARL II [134, 135]			
Wcześniejsze leczenie [%]	TAK	100%	100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	28,6	28,4
	Brak odpowiedzi	35,2	34,7
	Nawrót	36,3	36,8
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	2,2%	1,1%
	1b	97,8%	97,9%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	11,0%	7,4%
	■	■	■
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]	■	■	■
	■	■	■
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-1	70,3	64,2
	F2	14,3	22,1
	F3	15,4	13,7
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania	3D+RBV vs 3D		
	Pacjenci po randomizacji przez 12 tyg. otrzymywali 3D+RBV lub 3D		
Interwencje	ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji	12 tyg. OI / 60 tyg. OB		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Non-inferiority</i> i <i>superiority</i> (względem historycznej grupy kontrolnej stosującej TVR) oraz <i>non-inferiority</i> (3D vs 3D+RBV)		
Randomizacja (2/2 pkt)	TAK, za pomocą systemu IRT, 1:1, ze stratyfikacją ze względu na odpowiedź na leczenie PegIFN + RBV (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź, nawrót).		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie (0/2 pkt)	Brak zaślepienia		
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.		
Utrata z badania (1/1 pkt)	Tak, przyczyny opisane prawidłowo • 3D+RBV ogółem: 1 (1,1%) – z powodu AE, wycofanie zgody • 3D+RBV ogółem: 3D: 0;		
Ocena w skali Jadad	3/5		
Sponsor badania	AbbVie		

PEARL II [134, 135]

Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność: Pierwszorzędowy punkt końcowy: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia terapii (<i>non-inferiority</i> 3D oraz 3D+RBV w porównaniu z uprzednią terapią – TVR+PR) Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów ze spadkiem poziomu hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy podczas badania, • SVR po 12 tyg. od zakończenia leczenia (<i>superiority</i> 3D oraz 3D+RBV nad terapią TVR + PR oraz <i>non-inferiority</i> 3D+RBV w porównaniu z 3D) • niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, • nawrót choroby, • jakość życia, <p>Bezpieczeństwo: AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE.</p>

a) Definiowane jako pozytywny wynik na obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy przed skринingiem oraz podczas skринingu lub pozytywny wynik podczas skринingu na obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA, potwierdzony biopsją wątroby.
b) Pacjenci uprzednio leczeni muszą kwalifikować się do jednej z 3 kategorii: z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie (uznawany wśród pacjentów, którzy nie wykazali redukcji HCV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ w 12. tyg. terapii PegIFN+RBV lub stosowali terapię PegIFN+RBV przez co najmniej 4 tyg. i wykazali redukcję HCV RNA <1 \log_{10} w 4. tyg.), z częściowym brakiem odpowiedzi na leczenie (osoby wykazujące redukcję HCV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ w 12. tyg. terapii PegIFN+RBV, natomiast z wykrywalnym HCV RNA w 20. tyg. leczenia), z nawrotem zakażenia (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 36 tyg. terapię PegIFN+RBV, a ich HCV RNA było niewykrywalne pod koniec leczenia, ale wykrywalne w przeciągu 52. tyg. okresu *follow-up*).
c) Alfuzosin, Amiodarone, Astemizole, Bepridil, Bosentan, Buprenorphine, Carbamazepine, Cisapride, Clarithromycin, Conivaptan, Lovastatin, Methadone, doustnie Midazolam, Mifepristone, Modafinil, Montelukast, Nefazodone, Phenobarbital, Phenytoin, Pimozide, Pioglitazone, Propafenone, Quercetin, Quinidine, Rifabutin, Rifampin, Rosiglitazone, Salmeterol, Simvastatin, St. John's Wort, Telithromycin, Terfenadine, Triazolam, Trimethoprim, Troglitazone, Troleandomycin, Voriconazole.

PEARL III [129, 130]

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) z/ bez RBV u pacjentów uprzednio nieleczonych z WZW C o genotypie 1b, bez marskości wątroby.










Kryteria włączenia

1) wiek 18–70 lat; 2) zakażenie WZW C^a o genotypie 1b uprzednio nieleczone terapią antywirusową; 3) stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4) kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez ≥ 2 lata przed skринingiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub partner po wazektomii; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skринingu oraz które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku; 5) mężczyźni aktywni seksualnie (powinni być chirurgicznie sterylni lub mieć partnerów płci męskiej lub w przypadku partnerów płci żeńskiej, partnerka powinna wyrazić zgodę na stosowanie dwóch efektywnych form kontroli urodzeń; 6) BMI ≥ 18 <38 kg/m² podczas skринingu; 7) wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skринingiem lub w trakcie wykazująca brak marskości wątroby (≤ 3 pkt w skali METAVIR lub ≤ 4 pkt w skali Ishaka) lub wynik badania Fibrotestu $\leq 0,72$ i APRI ≤ 2 lub wynik badania F broskan <9,6 kPa.

Kryteria wykluczenia

1) obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skринingu; 2) nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; 3) zakażenie WZW C o genotypie innym niż 1b lub koinfekcja genotypu 1b z innym;
4) niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skринingu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; 5) obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby–tj. wodobrzusze lub żylaki przełyku lub wyn k biopsji wątroby oceniający stopień zwłóknienia wątroby (>3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka); 6) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT >5 x ULN; AST >5 x ULN; klirens kreatyniny <60 mL/min, stężenie albumin < LLN, PT/INR >1,5; Hb < LLN; płytki krwi <120 000 komórek/mm³; ANC <1500 komórek/ μ L (<1200 komórek/ μ L dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnym kolorze skóry); stężenie bilirubiny pośredniej >1,5 x ULN i stężenie bilirubiny bezpośredniej > ULN.

POPULACJA	3D+RVB	3D+PLC
Liczebność grup	210	209
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	48,4 (11,9)	49,2 (12,0)

PEARL III [129, 130]			
Mężczyźni [n (%)]		106 (50,5)	86 (41,1)
Średni BMI [kg/m ²] (SD)		25,8 (3,8)	26,1 (4,2)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)		6,29 (0,77)	6,33 (0,67)
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	100%	100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd	nd
	Brak odpowiedzi	nd	nd
	Nawrót	nd	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	nd	nd
	1b	100%	100%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	21,0%	21,1%
	  	  	  
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		0%	0%
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-1	71,4	67,8
	F2	18,1	22,6
	F3	10,5	9,6
SCHEMAT BADANIA			
3D+RBV vs 3D+PLC			
Schemat badania	Badanie składało się z 12 tyg. fazy podczas której pacjenci po randomizacji, otrzymywali podwójnie zaślepienie RBV lub PLC oraz 3D bez zaślepienia.		
Interwencje	ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji	12 tyg. OI / 60 tyg. OB		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Non-inferiority i superiority</i> (względem historycznej grupy kontrolnej stosującej TVR) oraz <i>non-inferiority</i> (3D vs 3D+RBV)		
Randomizacja (2/2 pkt)	TAK, za pomocą systemu IRT, 1:1, ze stratyfikacją ze względu na genotyp IL28B (CC vs nie CC).		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie (2/2 pkt)	Tak, podwójne; RBV identyczna z PLC.		
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.		

PEARL III [129, 130]	
Utrata z badania (1/1 pkt)	Tak, przyczyny opisane prawidłowo <ul style="list-style-type: none"> • 3D ogółem: 0 (0%), • 3D+RBV ogółem: 1 (0,5%) – utrata z okresu <i>follow-up</i>.
Ocena w skali Jadad	5/5
Sponsor badania	AbbVie
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia; <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR po 12 tyg. od zakończenia leczenia (<i>non-inferiority</i> 3D w porównaniu z 3D+RBV oraz <i>superiority</i> 3D i 3D+RBV nad terapią TVR+PR), • odsetek pacjentów ze spadkiem poziomu hemoglobiny poniżej normy podczas badania, • niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, • nawrót, • jakość życia, <p>Bezpieczeństwo: AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.</p>

a) Definiowane jako pozytywny wynik na obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy przed skriningiem oraz podczas skriningu lub pozytywny wynik podczas skriningu na obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA, potwierdzony biopsją wątroby.

PEARL IV [129, 131]		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) z lub bez RBV u pacjentów uprzednio nieleczonych z WZW C o genotypie 1a, bez marskości wątroby.		
Kryteria włączenia		
1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe WZW C ^a o genotypie 1a uprzednio nielezione terapią antywirusową; 3) stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4) kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez ≥2 lata przed skriningiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub partner po wazektomii; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skriningu oraz które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku; 5) mężczyźni aktywni seksualnie (powinni być chirurgicznie sterylni lub mieć partnerów płci męskiej lub w przypadku partnerów płci żeńskiej, partnerka powinna wyrazić zgodę na stosowanie dwóch efektywnych form kontroli urodzeń; 6) BMI ≥18 <38 kg/m ² podczas skriningu; 7) wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skriningiem lub w trakcie wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt w skali METAVIR lub ≤4 pkt w skali Ishaka) lub wynik badania Fibrotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania Fibroskan <9,6 kPa.		
Kryteria wykluczenia		
1) obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skriningu; 2) nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; 3) zakażenie WZW C o genotypie innym niż 1a lub koinfekcja genotypu 1a z innym; 4) niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skriningu), znany / podejrzanowy nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; 5) obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby tj.–wodobrzusze lub żylaki przełyku lub wynik biopsji wątroby oceniający stopień zwłóknienia wątroby (>3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka); 6) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT >5 x ULN; AST >5 x ULN; klirens keratyniny <60 mL/min, stężenie a bumin < LLN, PT/INR >1,5; Hb < LLN; płytki krwi <120 000 komórek/mm ³ ; ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/ μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnej karnacji); stężenie bilirubiny pośredniej >1,5 x ULN i stężenie bilirubiny bezpośredniej > ULN.		
POPULACJA	3D+RVB	3D+PLC
Liczebność grup	100	205
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	51,6 (11,0)	51,4 (10,6)

PEARL IV [129, 131]			
Mężczyźni [n (%)]		70 (70,0%)	129 (62,9)
Średni BMI [kg/m ²] (SD)		26,9 (4,0)	26,7 (4,3)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)		6,64 (0,50)	6,53 (0,68)
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	100%	100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd	nd
	Brak odpowiedzi	nd	nd
	Nawrót	nd	nd
Odsetek pacjentów z genotypem			
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	31,0%	30,7%
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]			
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-1	63,0	64,4
	F2	21,0	17,1
	F3	16,0	18,5
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania	3D+RBV vs 3D+PLC Badanie składało się z 12. tyg. fazy podczas której pacjenci po randomizacji, otrzymywali podwójnie zaślepienie: RBV lub PLC oraz 3D bez zaślepienia.		
Interwencje	ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji	12 tyg. OI / 60 tyg. OB		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Non-inferiority i superiority</i> (względem historycznej grupy kontrolnej stosującej TVR) oraz <i>non-inferiority</i> (3D vs 3D+RBV)		
Randomizacja (2/2 pkt)	TAK, za pomocą systemu IRT, 1:2, ze stratyfikacją ze względu na genotyp IL28B (CC vs nie CC).		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie (2/2 pkt)	Tak, podwójne; RBV identyczna z PLC.		
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.		

PEARL IV [129, 131]

Utrata z badania (1/1 pkt)	Tak, przyczyny opisane prawidłowo <ul style="list-style-type: none"> • 3D ogółem: 7 (3,4%) w tym 3 (1,5%) – z powodu utraty z okresu <i>follow-up</i>, 1 (0,5%) – przystąpienie do <i>extension study</i>, 3 (1,5%) – z innych powodów • 3D+RBV: 0 (0%).
Ocena w skali Jadad	5/5
Sponsor badania	AbbVie
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność: Pierwszorzędowy punkt końcowy: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia; Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR po 12 tyg. od zakończenia leczenia (<i>non-inferiority</i> 3D w porównaniu z 3D+RBV oraz <i>superiority</i> 3D i 3D+RBV nad terapią TVR+PR), • ilość pacjentów ze spadkiem poziomu hemoglobiny poniżej normy podczas badania, • niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, • nawrót, • jakość życia, <p>Bezpieczeństwo: AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.</p>

a) Definiowane jako pozytywny wynik na obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy przed skринingiem oraz podczas skринingu lub pozytywny wynik podczas skринingu na obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA, potwierdzony biopsją wątroby.

TURQUOISE II [136, 137]

Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12. lub 24. tyg. terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) z RBV u pacjentów uprzednio leczonych lub nieleczonych, z WZW C o genotypie 1, z wyrównaną marskością wątroby.

Kryteria włączenia

1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe WZW C^a o genotypie 1 (lezione lub nielezione^b terapią antywirusową); 3) stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4) marskość wątroby udokumentowana biopsją (>3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka) lub wynikiem badania Fibroskan (≥14,6 kPa) w przeciagu 6 mies. przed lub podczas skринingu; 5) wyrównana marskość wątroby udokumentowana wynikiem <7 w skali Childa-Pugha 6) brak obecności nowotworu wątrobowokomórkowego na wyn kach badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego przeprowadzonych w okresie 3 mies. przed skринingiem lub w czasie skринingu w przypadku badań ultrasonograficznych; 7) kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez ≥2 lata przed skринingiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub partner po wazektomii; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skринingu oraz które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku; 8) mężczyźni aktywni seksualnie (powinni być chirurgicznie sterylni lub mieć partnerów płci męskiej lub w przypadku partnerów płci żeńskiej, partnerka powinna wyrazić zgodę na stosowanie dwóch efektywnych form kontroli urodzeń).

Kryteria wykluczenia

1) obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skринingu; 2) nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; 3) genotyp inny niż 1 lub koinfekcja genotypu 1 z innym; 4) niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skринingu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; 5) uprzednia terapia WZW C z wykorzystaniem DAA (z uwzględnieniem telaprewiru oraz boceprewiru); 6) α-fetoproteiny w surowicy >100 ng/mL podczas skринingu; 7) obecnie lub w wywiadzie klasa B lub C w skali Childa-Pugha lub niewydolność wątroby (w tym wodobrzusze, krwawienie z żylaków przełyku lub encefalopatia wątrobowa); 8) nowotwór wątrobowokomórkowy na wynikach badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego podczas skринingu; 9) inne niż WZW C przyczyny choroby wątroby (w tym hemochromatoza, niedobór α-1 antytrypsyny, choroba Wilsona, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, choroby wątroby związane z narkotykami); 10) nieprawidłowe wyn ki badań laboratoryjnych (ALT >7 x ULN; AST >7 x ULN; klirens keratyniny <60 mL/min, stężenie albumin <2,8 g/dL, PT/INR >2,3; Hb < LLN; płytki krwi <60 000 komórek/mm³; ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnym kolorze skóry); stężenie bilirubiny całkowitej ≥3 mg/dL.

TURQUOISE II [136, 137]			
POPULACJA	3D+RVB (12 tyg.)	3D+RBV (24 tyg.)	
Liczebność grup	208	172	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	57,1 (7,0)	56,5 (7,9)	
Mężczyźni [n (%)]	146 (70,2)	121 (70,3)	
Średni BMI [kg/m ²] (SD)	27,9 (4,1)	27,9 (4,3)	
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	6,41 (0,62)	6,53 (0,52)	
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	41,3%	43,0%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%] ^c	Częściowa odpowiedź	14,8%	13,3%
	Brak odpowiedzi	61,5%	63,3%
	Nawrót	23,8%	23,5%
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	67,3%	70,3%
	1b	32,7%	29,7%
	CC	16,8%	19,8%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	■	■	■
	TT	19,7%	19,2%
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		100%	100%
Odsetek pacjentów z wynikiem w skali Childa -Pugha [%]	5	81,7%	81,4%
	6	18,3%	15,7%
	>6	0%	2,9%
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania	3D+RBV (12 tyg.) vs 3D+RBV (24 tyg.)		
	Pacjenci po randomizacji otrzymywali terapię 3D+RBV przez 12 lub 24 tyg.		
Interwencje	ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji	12–24 tyg. OI / 60–72 tyg. OB		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	II A		
Testowana hipoteza	Non-inferiority i superiority (względem historycznej grupy kontrolnej stosującej TVR + PR)		

SPRINT-1 [147, 148]			
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd	nd
	Brak odpowiedzi	nd	nd
	Nawrót	nd	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	51%	51%
	1b	36%	40%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	bd	bd
	CT	bd	bd
	TT	bd	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		7	8
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-1	bd	bd
	F2	bd	bd
	F3	bd	bd
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania	I część badania: PR4/PRB24 vs PR4/PR44 vs PRB28 vs PRB48 vs PR48 ^a II część badania: PR48 vs PR48 z niską dawką RBV ^a		
	PR4/PRB24 pacjenci po randomizacji, przez 4 tyg. fazy wprowadzającej otrzymywali PR, a następnie przez kolejne 24 tyg. BOC + PR. PR48: pacjenci przez 4 tyg. fazy wprowadzającej stosowali PR, a następnie PR przez kolejne 44 tyg.		
Interwencje	Boceprewir: 800 mg t.i.d. PegIFNα2b: 1,5 µg/kg/tydz. RBV: 800-1400 mg o.d. (w zależności od masy ciała)		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji	PR4/PRB24: 28 tyg. OI / 52 tyg. OB PR48: 48 tyg. OI / 72 tyg. OB		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza	Superiority		
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, za pomocą systemu IVRS, 1:1:1:1:1 (w części 2 badania 1:4), ze stratyfikacją ze względu na rasę (czarna vs nie-czarna) oraz marskość wątroby (marskość vs brak).		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie (0/2 pkt)	Brak		
Analiza wyników	ITT		
Utrata z badania (0/1 pkt)	Opis niejasny		
Ocena w skali Jadad	2/5		
Sponsor badania	Merck		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe		

SPRINT-1 [147, 148]**Parametry podlegające ocenie w badaniu****Skuteczność:**

Pierwszorzędowy punkt końcowy: SVR (HCV RNA niewykrywalne) po 24 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki terapii;

Pozostałe punkty końcowe:

- RVR,
- EOT,
- przełom wirusologiczny,
- nawrót,

Bezpieczeństwo: AE (łagodne, umiarkowane, poważne lub zagrażające życiu).

a) Ze względu na obszar niniejszej analizy, w charakterystyce nie uwzględniono opisu grup bez fazy *lead-in*: PRB28, PRB48, do których przydzielonych zostało odpowiednio 107 oraz 103 pacjentów, grupy PR4/PRB44 liczącej 103 pacjentów, a także grup z części 2 badania – PRB48 i PRB48 (z niską dawką RBV), do których przydzielono 16 i 59 chorych.

RESPOND-2 [149, 150]

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii BOC w połączeniu z PegIFN α 2b oraz RBV u pacjentów uprzednio leczonych, z WZW C o genotypie 1.

Kryteria włączenia

1) wiek ≥ 18 lat; 2) min. 12. tyg. uprzednia terapia PR; podczas której HCV RNA niewykrywalne w przebiegu 30 dni po zakończeniu leczenia i HCV RNA wykrywalne podczas okresu *follow-up* lub spadek HCV RNA $\geq 2 \log_{10}$ w 12 tyg. leczenia; 3) przewlekłe WZW C o genotypie 1 z HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/mL podczas skriningu; 4) biopsja wątroby potwierdzająca WZW C bez marskości (wykonana w przebiegu 3 lat przed skriningiem) lub z marskością; w przypadku braku biopsji zgoda na wykonanie biopsji podczas skriningu; 5) pomostowe włóknienie lub marskość potwierdzone badaniem USG, wykonanym w przebiegu 6 mies. przed skriningiem, niewykazującym raka wątrobowokomórkowego; 6) waga 40-125 kg; 7) kobiety lub partnerki mężczyzn biorących udział w badaniu, które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od 2 tyg. przed rozpoczęciem badania do 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leków.

Kryteria wykluczenia

1) obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV; 2) przerwanie stosowania uprzedniej terapii PR z powodów AE, które w opinii badacza mogły być związane ze stosowaniem RBV i/lub IFN; 3) przyjmowanie RBV w przebiegu 90 dni oraz IFN α w przebiegu 1 mies. przed skriningiem; 4) leczenie WZW C jakimkolwiek badaniem lekiem lub lekami ziołowymi, których przyjmowanie powinno być zaprzestane przed 1. dniem badania (z wyjątkiem syliumaryny); 5) leczenie jakimkolwiek badaniem lekiem w przebiegu 30 dni od wizyty randomizacyjnej; 6) uczestnictwo w innych badaniach klinicznych w ciągu 30 dni od randomizacji lub zamiar uczestnictwa w innym badaniu klinicznym podczas trwania badania; 7) niewyrównana czynność wątroby (w tym obecne lub w wywiadzie: wodobrzusze, krwawienie z żyłaków, encefalopatia wątrobowa); 8) choroby psychiatryczne (w tym umiarkowana-ciężka depresja, myśli/próby samobójcze, schizofrenia, psychoza, zaburzenia dwubiegunowe, stres pourazowy, stany maniakalne), stosowanie litu lub leków przeciwpsychotycznych; 9) zaburzenia okulistyczne (retinopatia, zaburzenia nerwowe, krwotok z siatkówki lub inne klinicznie istotne) wywołane cukrzycą i/lub nadciśnieniem; 10) uzależnienie od alkoholu, leków dożylnych, wziewnych (z wyłączeniem marihuany), psychotropowych, narkotyków, zażywanie kokainy w ciągu 1 roku przed skriningiem, uzależnienie od kilku substancji w ciągu 3 lat przed skriningiem, stosowanie opiatów w ciągu 1 roku przed skriningiem, stosowanie marihuany uznane przez lekarza za nadmierne lub zakłócające tryb życia pacjenta (w odwrotnym przypadku pacjent musi zaprzestać stosowania marihuany przed rozpoczęciem badań); 11) obecne w wywiadzie inne zaburzenia, które mogą zakłócać udział i zakończenie badania, w tym zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (wymagające inkubacji, monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego operacji opon mózgowo-rdzeniowych lub mózgu lub skutkujące w drgawkach, śpiączce, trwałych deficytach neurologicznych, nieprawidłowym obrazie mózgu, płynie mózgowo-rdzeniowym), krwotok mózgu lub tętniak wewnątrzczaszkowy, zaburzenia napadowe, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny, choroby immunologiczne (w tym: choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba trzewna, reumatoidalne zapalenie stawów, małopłytkowość samoistna, toczeń rumieniowaty układowy, autoimmunologiczna anemia hemolityczna, twardzina, sarkoidoza, ciężka łuszczyca, zaburzenia tarczycy), przewlekłe choroby płuc (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc, śródmiąższowe schorzenia płuc, zwłóknienie, sarkoidoza), wady i zaburzenia serca (np. dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie płucne, złożona wrodzona choroba serca, kardiomiopatia, istotne arytmie) niekontrolowane nadciśnienie, zaburzenia wymagające stosowania systemowych kortykosteroidów, dna moczanowa w przebiegu ostatniego roku, hemoglobinopatia (w tym talasemia), zespół mielodysplastyczny, koagulopatia (w tym hemofilia), przeszczep narządów (z wyjątkiem rogówki i włosów), słaby dostęp do żył uniemożliwiający rutynowe pobranie krwi, pacjenci ze stałymi cewnikami żylnymi, operacje żołądka, zaburzenia wchłaniania (w tym choroba trzewna); 12) rozpoznanie lub podejrzenie choroby nowotworowej w ciągu ostatnich 5 lat; 13) kobiety w ciąży, planujące ciążę w trakcie badania lub karmiące, mężczyźni, których partnerki w ciąży lub planujące ciążę podczas trwania badania; 14) SAE podczas skriningu; 15) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: hemoglobina < 12 g/dL kobiety lub < 13 g/dL mężczyźni, liczba neutrofilii < 1500 komórek/mm³, liczba płytek krwi $< 100\,000$ komórek/mm³, bilirubina bezpośrednio $> 1,5$ x ULN, bilirubina całkowita $> 1,6$ mg/dL, albumina $< LLN$, TSH $> 1,2$ x ULN lub $< 0,8$ x LLN, kreatynina $> ULN$, glukoza ≥ 100 mg/dL po posiłku oraz 140 mg/dL na czczo, PT/PTT $> 10\%$ powyżej normy, ANA $> 1:320$, AFP > 100 ng/mL.

POPULACJA	PR4/PRB44	PR4/PRB32+PR12	PR48
Liczebność grup	162 ^a	162	80
Średni wiek pacjentów w latach	52,3	52,9	52,9

RESPOND-2 [149, 150]				
Mężczyźni [n (%)]		112 (70)	98 (60)	58 (72)
Średni BMI [kg/m ²] (SD)		28,2 (4,6)	28,8 (4,6)	28,2 (4,3)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)		bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie [%]	TAK	100%	100%	100%
	Częściowa odpowiedź	bd	bd	bd
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Brak odpowiedzi	36	35	36
	Nawrót	64	65	64
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	60%	58%	58%
	1b	38%	41%	42%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	bd	bd	bd
	CT	bd	bd	bd
	TT	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		14	10	12
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-2	74	72	76
	F3-4	19	20	19
SCHEMAT BADANIA				
PR4/PRB44 vs PR4/PRB32+PR12 vs PR48				
Schemat badania	PR4/PRB44 i PR 48: pacjenci po randomizacji, przez 4 tyg. fazy wprowadzającej otrzymywali PR, a następnie przez kolejne 44 tyg. PRB lub PR. PR4/PRB32+PR12: po 4 tyg. fazy wprowadzającej PR, pacjenci stosowali PRB przez 32 tyg., następnie część z nich ^b przez kolejne 22 tyg. otrzymywała terapię PR.			
Interwencje	Boceprewir: 800 mg t.i.d., p.o. PegIFNα2b: 1,5 µg/kg/tydz. RBV: 600-1400 mg o.d. (w zależności od masy ciała)			
Kointerwencje	bd			
Okres interwencji / obserwacji	PR4/PRB44 i PR 48: 48 tyg. OI / 72 tyg. OB PR4/PRB32+PR12: 36-48 tyg. ^b OI / 72 tyg. OB			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA			
Testowana hipoteza	Superiority			
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, za pomocą systemu IVRS, 1:2:2, ze stratyfikacją ze względu na odpowiedź na poprzednią terapię (nawrót vs brak odpowiedzi) oraz subgenotyp WZW C (1a vs 1b).			
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe			
Zaślepienie (2/2 pkt)	Tak, podwójne, interwencja identyczna z PLC.			
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.			
Utrata z badania (0/1 pkt)	Niepełny opis: • PR48: 4 (5%) – z powodu anemii, • PR4 PR32-44B32: 6 (4%) – z powodu anemii, • PR4/PRB44: 7 (4%) – z powodu anemii.			

RESPOND-2 [149, 150]	
Ocena w skali Jadad	4/5
Sponsor badania	Merck
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> SVR (HCV RNA niewykrywalne) w 24. tyg. po zakończeniu leczenia; <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z EVR (HCV RNA niewykrywalne w 2., 4., 8. lub 12. tyg.), • odsetek pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA w 12. tyg., • odsetek pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA w 72. tyg. po randomizacji; <p>Bezpieczeństwo: AE, SAE.</p>

- a) Charakterystyka dotyczy 161 pacjentów i nie uwzględnia 1 pacjenta, który nie otrzymał ani jednej dawki leku.
b) W zależności od poziomu HCV RNA.

Flamm 2013 [151, 152]

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii BOC w połączeniu z PegIFN α 2a oraz RBV u pacjentów uprzednio leczonych, z WZW C o genotypie 1.

Kryteria włączenia

- 1) wiek ≥ 18 lat; 2) min. 12. tyg. uprzednia terapia PR; podczas której HCV RNA niewykrywalne w przebiegu 30 dni po zakończeniu leczenia i HCV RNA wykrywalne podczas okresu *follow-up* lub spadek HCV RNA $\geq 2 \log_{10}$ w 12. tyg. leczenia; 3) przewlekłe WZW C o genotypie 1 z HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/mL podczas skriningu; 4) biopsja wątroby potwierdzająca WZW C bez marskości (wykonana w przebiegu 3 lat przed skriningiem) lub z marskością, w przypadku braku biopsji zgoda na wykonanie biopsji podczas skriningu; 5) pomostowe włóknienie lub marskość potwierdzone badaniem USG, wykonanym w przebiegu 6 mies. przed skriningiem, niewykazującym raka wątrobowokomórkowego; 6) waga 40-125 kg; 7) kobiety lub partnerki mężczyzn biorących udział w badaniu, które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od 2 tyg. przed rozpoczęciem badania do 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leków; 8) hemoglobina ≥ 12 g/dL kobiety lub ≥ 13 g/dL mężczyźni, liczba neutrofilii ≥ 1500 komórek/mm 3 (lub ≥ 1200 komórek/mm 3 dla czarnoskórych pacjentów), liczba płytek krwi $\geq 100\,000$ komórek/mm 3 .

Kryteria wykluczenia

- 1) obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV; 2) przerwanie stosowania uprzedniej terapii PR z powodów AE, które w opinii badacza mogły być związane ze stosowaniem RBV i/lub IFN; 3) przyjmowanie RBV w przebiegu 90 dni oraz IFN α w przebiegu 1 mies. przed skriningiem; 4) leczenie WZW C jakimkolwiek badanym lekiem lub lekami ziołowymi, których przyjmowanie powinno być zaprzestane przed 1. dniem badania (z wyjątkiem sylimaryny); 5) leczenie jakimkolwiek badanym lekiem w przebiegu 30 dni od wizyty randomizacyjnej; 6) uczestnictwo w innych badaniach klinicznych w ciągu 30 dni od randomizacji lub zamiar uczestnictwa w innym badaniu klinicznym podczas trwania badania; 7) niewyrównana czynność wątroby (w tym obecne lub w wywiadzie: wodobrzusze, krwawienie z żyłaków, encefalopatia wątrobowa); 8) choroby psychiatryczne (w tym umiarkowana-ciężka depresja, myśli/próby samobójcze, schizofrenia, psychoza, zaburzenia dwubiegunowe, stres pourazowy, stany maniakalne), stosowanie litu lub leków przeciwpsychotycznych; 9) zaburzenia okulistyczne (retinopatia, zaburzenia nerwowe, krwotok z siatkówki lub inne klinicznie istotne) wywołane cukrzycą i/lub nadciśnieniem; 10) uzależnienie od alkoholu, leków dożylnych, wziewnych (z wyłączeniem marihuany), psychotropowych, narkotyków, zażywanie kokainy w ciągu 1 roku przed skriningiem, uzależnienie od kilku substancji w ciągu 3 lat przed skriningiem, stosowanie opiatów w ciągu 1 roku przed skriningiem, stosowanie marihuany uznane przez lekarza za nadmierne lub zakłócające tryb życia pacjenta (w odwrotnym przypadku pacjent musi zaprzestać stosowania marihuany przed rozpoczęciem badań); 11) obecne w wywiadzie inne zaburzenia, które mogą zakłócać udział i zakończenie badania, w tym zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (wymagające inkubacji, monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego operacji opon mózgowo-rdzeniowych lub mózgu lub skutkujące w drgawkach, śpiączce, trwałych deficytach neurologicznych, nieprawidłowym obrazie mózgu, płynie mózgowo-rdzeniowym), krwotok mózgu lub tętniak wewnątrzczaszkowy, zaburzenia napadowe, udar mózgu, płym jający atak niedokrwienny, choroby immunologiczne (w tym: choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba trzewna, reumatoidalne zapalenie stawów, małopłytkowość samoistna, toczeń rumieniowaty układowy, autoimmunologiczna anemia hemolityczna, twardzina, sarkoidoza, ciężka łuszczyca, zaburzenia tarczycy), przewlekłe choroby płuc (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc, śródmiąższowe schorzenia płuc, zwłóknienie, sarkoidoza), wady i zaburzenia serca (np. dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie płucne, złożona wrodzona choroba serca, kardiomiopatia, istotne arytmie) niekontrolowane nadciśnienie, zaburzenia wymagające stosowania systemowych kortykosteroidów, dna moczianowa w przebiegu ostatniego roku, hemoglobinopatia (w tym talasemia), zespół mielodysplastyczny, koagulopatia (w tym hemofilia), przeszczep narządów (z wyjątkiem rogówki i włosów), słaby dostęp do żył uniemożliwiający rutynowe pobranie krwi, pacjenci ze stałymi cewnikami żylnymi, operacje żołądka, zaburzenia wchłaniania (w tym choroba trzewna); 12) rozpoznanie lub podejrzenie choroby nowotworowej w ciągu ostatnich 5 lat; 13) kobiety w ciąży, planujące ciążę w trakcie badania lub karmiące, mężczyźni, których partnerki w ciąży lub planujące ciążę podczas trwania badania; 14) SAE podczas skriningu; 15) nieprawidłowości badań laboratoryjnych bilirubina bezpośrednia $>1,5$ x ULN, bilirubina całkowita $>1,6$ mg/dL, albumina $<LLN$, TSH $>1,2$ x ULN lub $<0,8$ x LLN, kreatynina $>ULN$, glukoza ≥ 100 mg/dL po posiłku oraz 140 mg/dL na czczo, PT/PTT $>10\%$ powyżej normy, ANA $>1:320$, AFP >100 ng/mL.

Flamm 2013 [151, 152]		
POPULACJA	PR4/PRB44	PR48
Liczebność grup	134	67
Średni wiek pacjentów w latach	52,0	53,5
Mężczyźni [n (%)]	97 (72)	43 (64)
Średni BMI [kg/m ²] (SD)	28,2 (4,5)	28,6 (4,6)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	bd	bd
Wcześniejsze leczenie [%]	TAK	100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	bd
	Brak odpowiedzi	27
	Nawrót	73
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	56%
	1b	41%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	20%
	CT	62%
	TT	18%
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]	18%	13%
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-2	69
	F3	6
	F4	18
SCHEMAT BADANIA		
Schemat badania	PR4/PRB44 vs PR48	
	Pacjenci po randomizacji, przez 4 tyg. fazy wprowadzającej otrzymywali PR, a następnie przez kolejne 44 tyg. PRB lub PR.	
Interwencje	Boceprewir: 800 mg t.i.d., p.o. PegIFNα2a: 180 µg/tydz. RBV: 1000-1200 mg o.d. (w zależności od masy ciała)	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / obserwacji	48 tyg. OI / 72 tyg. OB	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Testowana hipoteza	Superiority	
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, za pomocą systemu IVRS, 1:2, ze stratyfikacją ze względu na odpowiedź na poprzednią terapię (nawrót vs brak odpowiedzi) oraz subgenotyp WZW C (1a vs 1b).	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie (2/2 pkt)	Tak, podwójne, interwencja identyczna z PLC.	
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.	
Utrata z badania (0/1 pkt)	Niejasny opis	

Flamm 2013 [151, 152]	
Ocena w skali Jadad	4/5
Sponsor badania	Merck Sharp & Dohme
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> SVR (HCV RNA niewykrywalne) w 24. tyg. po zakończeniu leczenia; <u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z EVR (HCV RNA niewykrywalne w 2., 4., 8. lub 12. tyg.), • odsetek pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA w 12. tyg., • odsetek pacjentów ze zmianą średniej HCV RNA [\log_{10}] w odniesieniu do wyników wyjściowych; <p>Bezpieczeństwo: AE, SAE.</p>

ADVANCE [153, 154]
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii TVR + PR w porównaniu do terapii PR, u pacjentów uprzednio nieleczonych z WZW C o genotypie 1.

Kryteria włączenia
1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe ^a , uprzednio nielezione zakażenie WZW C o genotypie 1 z wykrywalnym HCV RNA; 3) wyrównana marskość wątroby dozwolona; 4) negatywny wynik na obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV; 5) neutrofile ≥ 1500 komórek/mm ³ , płytki krwi $\geq 90\ 000$ komórek/mm ³ , hemoglobina ≥ 12 g/dl w przypadku kobiet oraz ≥ 13 g/dl w przypadku mężczyzn, wyniki: kwasu moczowego, TSH oraz T4 w normie; 6) biopsja wątroby wykazująca zapalenie wątroby w przebiegu 1 roku przed skринingiem lub zgoda na wykonanie biopsji podczas skринingu; 7) kobiety (lub partnerki mężczyzn biorących udział w badaniu) niebędące w ciąży, nieplanujące ciąży w przebiegu 72 tyg., niekarmiące piersią, chirurgicznie sterylne lub bezpłodne; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej, które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 6. (7 w przypadku mężczyzn) mies. po przyjęciu ostatniej dawki RBV; 8) pacjenci skłonni do ostawienia niedozwolonych leków, substancji lub jedzenia od 14. dnia przed przyjęciem pierwszej dawki do końca leczenia.

Kryteria wykluczenia
1) przeciwwskazania do stosowania terapii PegIFN α 2a lub RBV (w tym nadwrażliwość na PegIFN α 2a, RBV lub ich składników, hemoglobinopatie, niestabilna choroba serca, zaburzenia czynności tarczycy, które nie mogą być skutecznie kontrolowane przez leki, źle kontrolowana cukrzyca udokumentowana wartością HbA1C $\geq 8,5\%$ podczas skринingu, klirens kreatyny ≤ 50 ml/min w czasie skринingu, ANA $\geq 1 : 640$ podczas skринingu i / lub biopsja wątroby potwierdzająca autoimmunologiczne zapalenie wątroby; 2) udokumentowana niewydolność wątroby u osób z marskością (w tym wodobrzusze, krwawienie żyłaków przełyku, encefalopatia i / lub wyniki następujących badań: INR $\geq 1,5$, poziom albuminy w surowicy krwi $< 3,3$ g/dl, stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,8$ x ULN); 3) inne niż WZW C choroby wątroby (w tym nowotwór złośliwy, WZW B, hemochromatoza, choroba Wilsona, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, choroby wątroby związane z narkotykami, pierwotna marskość żółciowa wątroby); 4) rozpoznanie lub podejrzenie raka wątrobowokomórkowego (potwierdzone wynikiem AFP ≥ 50 ng/ml); 5) znany / podejrzan nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem leczonego raka podstawnokomórkowego) w ciągu ostatnich 5 lat; 6) historia chorób psychiatrycznych, które kolidują z udziałem w badaniu (w tym: ciężka depresja lub hospitalizacja z powodu depresji, schizofrenia, choroba dwubiegunowa, zaburzenie osobowości, ciężki niepokój, okres niepełnosprawności wynikający z powodu chorób psychicznych w przebiegu ostatnich 5 lat); 7) obecne w wywiadzie urazy czaszkowe lub zaburzenia napadowe wymagające leczenia; 8) przeszczep narządów (z wyjątkiem przeszczepu rogówki i skóry); 9) choroby wymagające stosowania systemowych kortykosteroidów; 10) choroby o podłożu autoimmunologicznym (choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, samoistna plamica małopłytkowa, toczeń rumieniowaty układowy, autoimmunizacyjne niedokrwistości hemolityczne, twardziny, ciężka łuszczyca); 10) obecne w wywiadzie ostre zapalenie trzustki w ciągu 5 lat przed skринingiem, retinopatię, klinicznie istotne zaburzenie okulistyczne wywołane cukrzycą lub nadciśnieniem, przewlekła choroba płuc związana z upośledzeniem ich czynności, hemofilia; 11) ciężkie bakteryjne lub grzybicze zakażenie (w tym gruźlica); 12) nadużywanie narkotyków lub alkoholu w ciągu 2 lat przed skринingiem; 13) udział w innych badaniach nad lekami w przebiegu 90 dni lub udział w ≥ 2 badaniach w przebiegu 12 mies. przed otrzymaniem pierwszej dawki leku; 14) nadwrażliwość na tartrazynę.

POPULACJA^a	T12PR24-48	PR48
Liczebność grup	365 ^c	365 ^c

ADVANCE [153, 154]			
Mediana wieku pacjentów w latach (zakres)		49 (18–69)	49 (18–69)
Mężczyźni [n (%)]		214 (59)	211 (58)
Mediana BMI [kg/m ²] (zakres)		25,7 (18–47)	26,4 (17–48)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)		6,3 (0,7)	6,3 (0,7)
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	100	100
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd	nd
	Brak odpowiedzi	nd	nd
	Nawrót	nd	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	59%	58%
	1b	41%	42%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	bd	bd
	CT	bd	bd
	TT	bd	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		6%	6%
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	Brak lub minimalne włóknienie	37	41
	Wrotne włóknienie	43	39
	Pomostowe włóknienie	14	14
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania	T12PR24-48 vs PR48		
	Pacjenci po randomizacji, otrzymywali PR przez 48 tyg. lub TVR+PR przez 12 tyg., a przez kolejne 12–36 tyg. ^a PR.		
Interwencje	Telaprewir: 750 mg q8h PegIFNα2a: 180 µg/tydz. RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji	T12PR24: 24–48 tyg. OI / 72 tyg. OB PR48: 48 tyg. OI / 72 tyg. OB		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza	Superiority		
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, za pomocą systemu IvRS, 1:1:1, ze stratyfikacją ze względu na subgenotyp WZW C (1a vs 1b vs nieznan) oraz wyjściową wiremiją (HCV RNA, <800 000 IU/mm vs ≥800 000 IU/mm).		

ADVANCE [153, 154]	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie (2/2 pkt)	Tak, podwójne, interwencja identyczna z PLC.
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.
Utrata z badania (0/1 pkt)	Opis niepełny
Ocena w skali Jadad	4/5
Sponsor badania	Vertex Pharmaceuticals and Tibotec
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> SVR (HCV RNA niewykrywalne) po 24 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki terapii; <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA w 4. i 12. tyg. leczenia, • SVR w 12. tyg. po zakończeniu i w 72. tyg. • SVR względem na genotyp HCV (1a i 1b), po 12 tyg. leczenia, • nawrót choroby, • jakość życia, <p>Bezpieczeństwo: AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE, wyniki badań laboratoryjnych.</p>

- a) Definiowane jako diagnoza WZW C >6 mies. przed skринingiem lub nieprawidłowy poziom ALT >6 mies. przed skринingiem.
b) Ze względu na obszar niniejszej analizy, w charakterystyce nie uwzględniono opisu grupy T8PR24-48, do której przydzielonych zostało 365 pacjentów.
c) Charakterystyka dotyczy 363 pacjentów z grupy T12PR24-48 oraz 361 pacjentów z grupy PR48, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.
d) Pacjenci spełniający kryteria rozszerzonej RVR (HCV RNA niewykrywalne w 4. i 12. tyg.) stosowali terapię PR przez dodatkowe 12 tyg., natomiast chorzy z wykrywalnym HCV RNA w 4. lub 12. tyg. przez 36 tyg.

REALIZE [161, 162]	
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii TVR + PR w porównaniu do terapii PR, u pacjentów uprzednio leczonych z WZW C o genotypie 1.	
Kryteria włączenia	
<p>1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe^a, uprzednio leczone^b zakażenie WZW C o genotypie 1 z HCV RNA ≥ 1000 IU/mL; 3) po przyjęciu ostatniej dawki PegIFN lub RBV co najmniej 12 tyg. przed skринingiem; 4) neutrofile ≥ 1200 komórek/mm³, płytki krwi $\geq 90\ 000$ komórek/mm³, hemoglobina ≥ 12 g/dl w przypadku kobiet oraz ≥ 13 g/dl w przypadku mężczyzn; 5) uznani przez badacza jako osoby w dobrej kondycji zdrowotnej bez niekontrolowanych chorób przewlekłych (na podstawie historii medycznej oraz badań fizycznych); 6) w przypadku marskości wątroby wynik AFP ≤ 50 ng/mL oraz prawidłowe USG jamy brzusznej; 7) biopsja wątroby w przeciągu 18 mies. przed skринingiem lub zgoda na wykonanie biopsji podczas skринingu; 8) kobiety (lub mężczyźni posiadający partnerki) w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej, które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 6. lub 7. (w przypadku mężczyzn) miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki RBV; 9) pacjenci skłonni do odstawienia niedozwolonych leków, substancji lub jedzenia od 14. dnia przed przyjęciem pierwszej dawki do końca leczenia; 10) pacjenci nieuczestniczący w tym czasie w innych badaniach klinicznych.</p>	

REALIZE [161, 162]

Kryteria wykluczenia

1) pacjenci z przełomem wirusologicznym po wcześniejszej terapii^c; 2) zakażenie WZW C o genotypie 1 z więcej niż 1 subgenotypem lub koinfekcją z innym genotypem; 3) przerwanie terapii PR z powodów związanych z tolerancją na leczenie; 4) przeciwwskazania do stosowania terapii PegIFNα2a lub RBV (w tym nadwrażliwość na PegIFNα2a, RBV lub ich składnik), hemoglobinopatie, niestabilna choroba serca, zaburzenia czynności tarczycy, które nie mogą być skutecznie kontrolowane przez leki, źle kontrolowana cukrzyca udokumentowana wartością HbA1C $\geq 8,5\%$ podczas skriningu, klirens kreatyny ≤ 50 ml/min w czasie skriningu, ANA $\geq 1 : 640$ podczas skriningu i / lub autoimmunologiczne zapalenie wątroby; 5) udokumentowana niewydolność wątroby u osób z marskością (w tym wodobrzusze, krwawienie żyłaków przełyku, encefalopatia i / lub wyniki następujących badań: INR $\geq 1,5$, poziom abuminy w surowicy krwi $< 3,3$ g/dl, stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,8 \times$ ULN); 6) inne niż WZW C choroby wątroby (w tym hemochromatoza, choroba Wilsona, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, choroby wątroby związane z narkotykami, pierwotna marskość żółciowa wątroby); 7) znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego) w ciągu ostatnich 5 lat; 8) historia chorób psychiatrycznych, które kolidują z udziałem w badaniu (w tym: ciężka depresja lub hospitalizacja z powodu depresji, schizofrenia, choroba dwubiegunowa, zaburzenie osobowości, ciężki niepokój, okres niepełnosprawności wynikający z powodu chorób psychicznych w przebiegu ostatnich 5 lat); 9) obecne w wywiadzie napady padaczkowe; 10) przeszczep narządów wymagający stałego przyjmowania leków immunosupresyjnych (z wyjątkiem przeszczepu rogówki, skóry i włosów); 11) choroby wymagające stosowania systemowych kortykosteroidów; 12) obecne w wywiadzie ostre zapalenie trzustki; 13) zaburzenia okulistyczne (np. retinopatia, zaburzenia nerwu wzrokowego) wywołane cukrzycą lub nadciśnieniem, przewlekła choroba płuc związana z upośledzeniem ich czynności, hemofilia; ciężkie bakteryjne lub grzybicze zakażenie (w tym gruźlica); 14) zakażenie wirusem HIV lub WZW B; 15) nadużywanie narkotyków lub alkoholu w ciągu 2 lat przed skriningiem; 16) kobiety (lub partnerki mężczyzn biorących udział w badaniu) będące w ciąży, planujące ciążę lub karmiące; 17) udział w innych badaniach nad lekami uwzględniającymi DAA lub inhibitory proteazy lub udział w ≥ 2 badaniach w przebiegu 12 mies. przed otrzymaniem pierwszej dawki leku; 18) nadwrażliwość na tartrazynę; 19) nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych w stopniu 3.

POPULACJA ^d		T12PR48	PR48
Liczebność grup		266	133 ^e
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)		51 (23-69)	50 (21-69)
Mężczyźni [n (%)]		183 (69)	88 (67)
Średni BMI [kg/m ²] (SD)		28 (5,0)	27 (4,6)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)		6,6 (0,03)	6,6 (0,05)
Wcześniejsze leczenie [%]	TAK	100%	100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	49 (18)	27 (20)
	Brak odpowiedzi	72 (27)	37 (28)
	Nawrót	145 (55)	68 (52)
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	44%	45%
	1b	45%	45%
	CC	bd	bd
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CT	bd	bd
	TT	bd	bd
	CC	bd	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		27	23
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	Brak lub minimalne włóknienie	19	27
	Wrotne włóknienie	31	29

REALIZE [161, 162]	
Pomostowe włóknienie	23 22
SCHEMAT BADANIA	
T12PR48 vs PR48 vs <i>lead-in</i> T12PR48	
Schemat badania	Pacjenci po randomizacji otrzymywali PR przez 48 tyg. lub TVR + PR przez 12 tyg., a przez kolejne 36 tyg. PR. Grupa <i>lead-in</i> T12PR48 otrzymywała PR przez 4 tyg., przez kolejne 12 tyg. TVR i PR przez 48 tyg.
Interwencje	Telaprewir: 750 mg q8h PegIFNa2a: 180 µg/tydz. RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji	48 tyg. OI / 72 tyg. OB
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, za pomocą centralnego systemu, metodą permutowanych bloków, 2:2:1, ze stratyfikacją ze względu na wyjściową wiramię (HCV RNA, <800 000 vs ≥800 000 IU/mm) i odpowiedź na wcześniejsze leczenie PR (całkowity brak odpowiedzi vs częściowa odpowiedź vs nawrót).
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie (2/2 pkt)	Tak, podwójne, interwencja identyczna z PLC.
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.
Utrata z badania (1/1 pkt)	Tak, opis prawidłowy <ul style="list-style-type: none"> • T12PR48 ogółem: 21 (8%), 1 (0,4%) – z powodu AE, 6 (2%) – z powodu niezakwalifikowania pacjenta do kontynuowania badania, 6 (2%) – z powodu utraty z okresu <i>follow-up</i>, 8 (3%) – z powodu wycofania przez pacjenta; • PR48 ogółem: 22 (17%); 2 (2%) – z powodu AE, 2 (2%) – z powodu niezakwalifikowania pacjenta do kontynuowania badania, 4 (3%) – z powodu utraty z okresu <i>follow-up</i>, 13 (10%) - z powodu wycofania przez pacjenta, 1 (1%) – z nieokreślonych powodów;
Ocena w skali Jadad	5/5
Sponsor badania	Vertex Pharmaceuticals and Tibotec
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> SVR (HCV RNA niewykrywalne) po 24 tyg. od przyjęcia ostatniej terapii; <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA w 4. i 8. tyg. leczenia, • nawrót choroby, • odsetek pacjentów ze zmianami w HCV RNA log₁₀ w odniesieniu do <i>baseline</i>, • jakość życia; Bezpieczeństwo: AE, SAE, wyn ki badań laboratoryjnych;

a) Definiowane jako diagnoza WZW C >6 mies. przed skriningiem.

b) Pacjenci uprzednio leczeni kwalifikowali się do jednej z 3 kategorii: z całkowitym lub częściowym barakiem odpowiedzi na leczenie (uznawany wśród pacjentów z wykrywalnym HCV RNA pod koniec leczenia co najmniej 12. tyg. terapii), z nawrotem zakażenia (HCV RNA niewykrywalne pod koniec leczenia co najmniej 42. tyg. terapii, ale bez SVR).

c) Definiowany jako niewykrywalne HCV RNA podczas terapii PR, lecz HCV RNA wykrywalne przed zakończeniem terapii.

d) Ze względu na obszar niniejszej analizy, w charakterystyce nie uwzględniono opisu grupy *lead-in* T12PR48, do której przydzielonych zostało 264 pacjentów.

e) Charakterystyka dotyczy 132 pacjentów z grupy PR48, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

PROVE1 [155, 156]				
Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy IIb, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii TVR + PR u pacjentów uprzednio nieleczonych z WZW C o genotypie 1.				
Kryteria włączenia				
1) wiek 18–65 lat; 2) przewlekłe ^a , uprzednio nielezione zakażenie WZW C, genotyp 1 wirusa; 3) negatywny wyn k testu na obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV; 4) neutrofile ≥ 1500 komórek/mm ³ , płytki krwi $\geq 90\,000$ komórek/mm ³ , prawidłowy poziom hemoglobiny; 5) zgoda na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 24 tyg. po zakończeniu badania; 6) kobiety z ujemnymi wynikami testów ciążyowych podczas wszystkich wizyt przed przyjęciem pierwszej dawki.				
Kryteria wykluczenia				
1) stosowanie zatwierdzonych lub badanych leków na WZW C; 2) przeciwwskazania do przyjmowania PegIFN α 2a lub RBV; 3) niewyrównana czynność wątroby; 4) klinicznie istotne inne choroby wątroby (w tym WZW B, marskość wątroby spowodowana nadużywaniem a alkoholu lub narkotyków, hemochromatoza, choroba Wilsona, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, pierwotna marskość żółciowa wątroby), rak wątrobowokomórkowy lub marskość wątroby (potwierdzona biopsją w przeciągu ostatnich 2 lat); 5) nadużywanie alkoholu w ostatnich 12 mies.; 6) uczestnictwo w innych badaniach nad lekami w przeciągu 90 dni przed zażyciem pierwszej dawki leku lub uczestnictwo w >2 badaniach w ostatnich 12 mies.				
POPULACJA ^b		T12PR24	T12PR48	PR48
Liczebność grup		79	79	75
Mediana wieku pacjentów w latach (zakres)		49 (21–61)	50 (26–61)	49 (24–59)
Mężczyźni [n (%)]		54 (68)	48 (61)	43 (57)
Mediana BMI [kg/m ²] (zakres)		26,9 (18–41)	25,8 (19–44)	26,9 (19–38)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)		6,54 (0,72)	6,47 (0,6)	6,68 (0,49)
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	100	100	100
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd	nd	nd
	Brak odpowiedzi	nd	nd	nd
	Nawrót	nd	nd	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	67%	61%	67%
	1b	22%	34%	27%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	bd	bd	bd
	CT	bd	bd	bd
	TT	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		0	0	0
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	Brak lub minimalne włóknienie	30	43	25
	Wrotne włóknienie	52	39	49

PROVE1 [155, 156]	
Pomostowe włóknienie	18 18 25
SCHEMAT BADANIA	
T12PR24 vs T12PR48 vs PR48 vs T12PR12	
Schemat badania	Pacjenci po randomizacji, otrzymywali PR przez 48 tyg. lub TVR+PR przez 12 tyg., a następnie PR przez 12 lub 36 tyg. W grupie T12PR12 pacjenci otrzymywali TVR + PR przez 12 tyg.
Interwencje	Telaprewir: pierwsza dawka: 1250 mg, każda następna: 750 mg q8h PegIFN α 2a: 180 μ g/tydz. RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała \geq 75 kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji	T12PR24: 24 tyg. OI / 48 tyg. OB T12PR48 oraz PR48: 48 tyg. OI / 72 tyg. OB
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, metodą blokową, 1:1:1:1, ze stratyfikacją ze względu na rasę (czarna vs nieczarna) oraz wagę wyjściową (>75 kg vs \leq 75 kg).
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (2/2 pkt)	Tak, podwójne, interwencja identyczna z PLC
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.
Utrata z badania (0/1 pkt)	Opis niejasny <ul style="list-style-type: none"> • T12PR24 ogółem: 26 (33%), • T12PR48 ogółem: 25 (32%), • PR48 ogółem: 17 (23%), niepełny opis uraty z badania.
Ocena w skali Jadad	4/5
Sponsor badania	Vertex Pharmaceuticals
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> SVR (HCV RNA niewykrywalne) po 24 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki terapii; <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • SVR w 12 tyg. po przyjęciu ostatniej dawki terapii, • przełom wirusologiczny, • nawrót, Bezpieczeństwo: AE, SAE, wyniki badań laboratoryjnych.

a) Definiowane jako diagnoza WZW C >6 mies. przed skринingiem.

b) Ze względu na obszar niniejszej analizy, w charakterystyce nie uwzględniono opisu grupy T12PR12, do której przydzielonych zostało 17 pacjentów.

PROVE2 [157, 158]

Randomizowane, wieloośrodkowe, częściowo podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy IIb, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii TVR+PR w porównaniu z PR, u pacjentów uprzednio nieleczonych z WZW C o genotypie 1.

PROVE2 [157, 158]**Kryteria włączenia**

1) wiek 18–65 lat; 2) przewlekłe^a, uprzednio nieleczone zakażenie WZW C z wykrywalnym HCV RNA oraz bez histologicznie potwierdzonej marskości w przebiegu 2 lat przed rozpoczęciem badania; 3) negatywny wynik testu na obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV; 4) zgoda na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 24 tyg. po zakończeniu badania; 6) kobiety z ujemnymi wynikami testów ciążyowych podczas wszystkich wizyt przed przyjęciem pierwszej dawki.

Kryteria wykluczenia

1) stosowanie zatwierdzonych lub badanych leków na WZW C; 2) przeciwwskazania do przyjmowania PegIFNα2a lub RBV; 3) klinicznie istotne inne choroby wątroby (w tym WZW B, marskość wątroby spowodowana nadużywaniem alkoholu lub narkotyków, hemochromatoza, choroba Wilsona, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, pierwotna marskość żółciowa wątroby), 4) rozpoznanie lub podejrzenie raka wątrobowokomórkowego; 5) marskość wątroby (potwierdzona biopsją w przebiegu ostatnich 2 lat); 6) nadużywanie alkoholu w ostatnich 12 mies.; 7) uczestnictwo w innych badaniach nad lekami w przebiegu 90 dni przed zażyciem pierwszej dawki leku lub uczestnictwo w >2 badaniach w ostatnich 12 mies.

POPULACJA ^b		T12PR24	PR48
Liczebność grup		83 ^c	85 ^c
Mediana wieku pacjentów w latach (zakres)		46 (19–65)	45 (18–64)
Mężczyźni [n (%)]		54 (67)	46 (56)
Mediana BMI [kg/m ²] (zakres)		24 (17–35)	24 (17–35)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)		6,5 (0,6)	6,4 (0,6)
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	100	100
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd	nd
	Brak odpowiedzi	nd	nd
	Nawrót	nd	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	38%	43%
	1b	62%	55%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	bd	bd
	CT	bd	bd
	TT	bd	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		0	0
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	Brak lub minimalne włóknienie	43	34
	Wtórne włóknienie	46	56
	Pomostowe włóknienie	11	10
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania		T12PR24 vs T12PR12 vs T12P12 vs PR48	

PROVE2 [157, 158]	
	W grupach T12PR24 i PR48 pacjenci po randomizacji, otrzymywali PR przez 48 tyg. lub 12 tyg. TVR + PR, a następnie PR przez kolejne 12 tyg. W grupach T12PR12 oraz T12P12 pacjenci otrzymywali przez 12 tyg. odpowiednio TVR + PR lub TVR + PegIFN α 2a.
Interwencje	Telaprewir: pierwsza dawka: 1250 mg, każda kolejna: 750 mg q8h PegIFN α 2a: 180 μ g/tydz. RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała \geq 75 kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji	T12PR24: 24 tyg. OI / 72 tyg. OB PR48: 48 tyg. OI / 72 tyg. OB
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, za pomocą centralnego telefonicznego systemu, metodą blokową, 1:1:1:1, ze stratyfikacją ze względu na rasę (czarna vs nie-czarna) oraz wagę wyjściową (>75 kg vs \leq 75 kg).
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie (1/2 pkt)	Tak, częściowe (do 10 tyg.), podwójne, interwencja identyczna z PLC.
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.
Utrata z badania (0/1 pkt)	Opis niejasny <ul style="list-style-type: none"> T12PR24 ogółem: 20 (25%), 11 (25%) – z powodu AE, 1 (1%) – z powodu niezgodności, 1 (1%) – z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 7 (9%) – z innych powodów; PR48 ogółem: 32 (39%), 6 (7%) – z powodu AE, 1 (1%) – z powodu wycofania pacjenta przez badacza, 2 (2%) – z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 5 (6%) – z innych powodów, 16 (20%) – z powodu spełnienia kryteriów przerwania badania; prawidłowy opis uraty z badania.
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	Vertex Pharmaceuticals
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> SVR (HCV RNA niewykrywalne) po 24 tyg. po zakończeniu leczenia; <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> SVR po zakończeniu leczenia oraz w 12 tyg. po zakończeniu leczenia, nawrót, przełom wirusologiczny, Bezpieczeństwo: AE, SAE, EKG, wyniki badań laboratoryjnych.
<p>a) Definiowane jako diagnoza WZW C >6 mies. przed skriningiem.</p> <p>b) Ze względu na obszar niniejszej analizy, w charakterystyce nie uwzględniono opisu grup T12PR12 oraz T12P12, do której przydzielonych zostało odpowiednio 84 oraz 82 pacjentów.</p> <p>c) Charakterystyka dotyczy 81 pacjentów w grupie T12PR24 oraz 82 pacjentów w grupie PR48, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.</p>	
PROVE3 [159, 160]	
Randomizowane, wieloośrodkowe, częściowo podwójnie zaślepione, badanie kliniczne II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii TVR + PR w porównaniu z PR, u pacjentów z WZW C o genotypie 1, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej.	

PROVE3 [159, 160]**Kryteria włączenia**

- 1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe uprzednio leczone^a zakażenie WZW C o genotypie 1 z HCV RNA wykrywalnym na poziomie $\geq 10\,000$ IU/mL; 3) brak SVR podczas wcześniejszej terapii PR 3) negatywny wynik testu na obecność HBsAg i przeciwciała anty-HIV; 4) neutrofile ≥ 1500 komórek/mm³, płytki krwi $\geq 100\,000$ komórek/mm³, prawidłowy poziom bilirubiny; 5) zgoda na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, poczynawszy od dnia 1. do 24 tyg. po zakończeniu badania; 6) kobiety z ujemnymi wynkami testów ciążyowych podczas wszystkich wizyt przed przyjęciem pierwszej dawki.

Kryteria wykluczenia

- 1) obecna lub w wywiadzie niewyrównana czynność wątroby; 2) inne niż WZW C kliniczne istotne choroby wątroby (w tym WZW B, marskość wątroby spowodowana nadużywaniem alkoholu lub narkotyków, hemochromatoza, choroba Wilsona, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, pierwotna marskość żółciowa wątroby); 3) uczestnictwo w innych badaniach nad inhibitorami proteazy; 4) rozpoznanie lub podejrzenie raka wątrobowokomórkowego; 5) uczestnictwo w innych badaniach nad lekami w przebiegu 90 dni przed zażyciem pierwszej dawki leku lub uczestnictwo w >2 badaniach w ostatnich 12 mies.

POPULACJA ^b		T12PR24	PR48
Liczebność grup		116 ^c	117 ^c
Mediana wieku pacjentów w latach (zakres)		51 (22–65)	50 (18–65)
Mężczyźni [n (%)]		78 (68)	76 (67)
Mediana BMI [kg/m ²] (zakres)		27 (19–47)	28 (17–44)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)		6,7 (0,5)	6,6 (0,5)
Wcześniejsze leczenie [%]	TAK	100%	100%
	Przełom	6	4
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Brak odpowiedzi	57	60
	Nawrót	37	36
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	60%	62%
	1b	29%	30%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	bd	bd
	CT	bd	bd
	TT	bd	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		17	11
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	Brak lub minimalne włóknienie	23	29
	Wtórne włóknienie	38	32
	Pomostowe włóknienie	23	27

SCHEMAT BADANIA

T12PR24 vs T24PR48 vs T24P24 vs PR48

Schemat badania

W grupach T12PR24 i PR48 pacjenci po randomizacji otrzymywali PR przez 48 tyg. lub TVR + PR przez 12 tyg., a następnie PR przez kolejne 12 tyg. W grupie T24P24 pacjenci stosowali przez 24 tyg. TVR + PegIFN α 2a, a w grupie T24PR48 pacjenci po 24 tyg. terapii TVR + PR, otrzymywali odpowiednio PR przez dodatkowe 24 tyg.

PROVE3 [159, 160]	
Interwencje	Telaprewir: pierwsza dawka: 1125 mg, każda kolejna: 750 mg q8h PegIFNα2a: 180 µg/tydz. RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji	T12PR24: 24 tyg. OI / 72 tyg. OB PR48: 48 tyg. OI / 72 tyg. OB
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, brak opisu metody, ze stratyfikacją ze względu na rasę (czarna vs nie-czarna) oraz SVR podczas wcześniejszej terapii (HCV RNA, wykrywalne vs niewykrywalne).
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (1/2 pkt)	Tak, częściowe (do 24 tyg.), podwójne, interwencja identyczna z PLC.
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.
Utrata z badania (0/1 pkt)	Opis niejasny
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	Vertex Pharmaceuticals
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> SVR (HCV RNA niewykrywalne) po 24 tyg. po zakończeniu leczenia; <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> • SVR po zakończeniu leczenia, • nawrót; Bezpieczeństwo: AE, SAE, EKG, wyniki badań laboratoryjnych.

a) Pacjenci uprzednio leczeni kwalifikowali się do jednej z 3 kategorii: z całkowitą odpowiedzią na leczenie (HCV RNA niewykrywalne podczas oraz po zakończeniu leczenia), z przełomem wirusologicznym (HCV RNA niewykrywalne podczas leczenia, lecz wykrywalne przed zakończeniem leczenia), z nawrotem zakażenia (HCV RNA niewykrywalne przez co najmniej 42 tyg. leczenia, lecz wykrywalne podczas okresu *follow-up* oraz brak SVR).

b) Ze względu na obszar niniejszej analizy, w charakterystyce nie uwzględniono opisu grup T24PR48 oraz T24P24, do których przydzielonych zostało odpowiednio 117 oraz 115 pacjentów.

c) Charakterystyka dotyczy 115 pacjentów w grupie T12PR24 oraz 114 pacjentów w grupie PR48, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Lalezari 2014 [143–146]	
Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne fazy II, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność 3D+RBV u pacjentów zakażonych WZW C o genotypie 1, bez marskości wątroby, stosujących opioidy jako terapię zastępczą.	
Kryteria włączenia	
1) wiek 18–70 lat; 2) BMI ≥18 i <38 kg/m ² ; 3) przewlekłe uprzednio leczone (IFN) lub nieleczone, WZW C z genotypem 1; 4) HCV RNA >10 000 IU/mL; 5) stosowanie stabilnej terapii zastępczej opioidami (metadonem lub buprenorfina ± nalakson).	
Kryteria wykluczenia	
1) zakażenie HIV lub WZW B; 2) uprzednia terapia DAA (w tym TVR lub BOC); 3) kobiety w ciąży, planujące ciążę lub karmiące, lub mężczyźni biorący udział w badaniu, których partnerki są w ciąży lub planują ciążę w przeciągu 7 mies. od otrzymania ostatniej dawki terapii; 4) obecna lub w wywiadzie marskość wątroby (np. wodobrzusze, żylaki przełyku) lub biopsja wskazująca marskość wątroby (ocena w skali METAVIR >3 lub Ishak >4).	

Lalezari 2014 [143–146]		
POPULACJA		3D+RBV
Liczebność grup		38
Średni wiek pacjentów w latach (SD)		48,2 (11,0)
Mężczyźni [n (%)]		25 (65,8)
Średni BMI [kg/m ²] (SD)		27,0 (3,9)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], (SD)		6,58 (0,70)
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	94,7
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	bd
	Brak odpowiedzi	2,6
	Nawrót	2,6
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	84,2
	1b	15,8
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	31,6
	CT	57,9
	TT	10,5
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		0
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-1	78,9
	F2	15,8
	F3	5,3
SCHEMAT BADANIA		
Schemat badania	3D+RBV	
	Pacjenci przez 12 tyg. otrzymywali 3D+RBV.	
Interwencje	Ombitaswir/ABT-450/rytonawir: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. Dasabuwir: 250 mg b.i.d, p.o. RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)	
Kointerwencje	Metadon, buprenorfina ± nalokson	
Okres interwencji / obserwacji	12 tyg. OI / 60 tyg. OB	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IV A	
Testowana hipoteza	Niejasne	
Randomizacja	Brak	
Ukrycie kodu randomizacji	nd	
Zaślepienie	Brak	
Analiza wyników	ITT	
Utrata z badania	Niejasne	

Lalezari 2014 [143–146]	
Ocena w skali NICE	5/8
Sponsor badania	Abbvie
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> EOT (HCV RNA <25 IU/mL) na zakończenie leczenia, SVR (HCV RNA <25 IU/mL) w 4., 12. i 24. tyg. po zakończeniu leczenia, Jakość życia; <p>Bezpieczeństwo: AE, SAE, wyn ki badań laboratoryjnych.</p>

18.2.2. Badania w populacji pacjentów z genotypem 4 HCV

PEARL I [163, 164, 166–169, 232]				
<p>Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne II fazy (IIb), przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir) z/bez RBV u pacjentów uprzednio leczonych lub nieleczonych terapią PegIFN + RBV z WZW C o genotypie 4 lub 1b. Ze względu na fakt, iż zgodnie z ChPL schemat 2D ± RBV może być stosowany wyłącznie u pacjentów z genotypem 4, w dokumencie przedstawiono charakterystykę i wyniki wyłącznie dla tej populacji.</p>				
Kryteria włączenia				
<p>1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe WZW–C uprzednio leczone^a lub nieleczone terapią antywirusową, o genotypie 4 (bez koinfekcji z innym genotypem); 3) stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4) wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skringiem lub w trakcie wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt w skali METAVIR lub ≤4 pkt w skali Ishak) lub wynik badania F brotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania Fibroskan <9,6 kPa.</p>				
Kryteria wykluczenia				
<p>1) obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skringu; 2) współistniejące choroby wątroby, niezwiązane z WZW C.</p>				
POPULACJA ^b		Pacjenci nieleczeni		Leczeni
		2D+RBV	2D	2D+RBV
Liczebność grup		42	44	49
Średni wiek pacjentów w latach (SD)		44,2 (12,7)	48,9 (10,0)	50,9 (10,1)
Mężczyźni [n (%)]		28 (66,7)	24 (54,5)	36 (73,5)
Średni BMI [kg/m ²] (SD)		24,8 (3,6)	24,9 (3,8)	26,8 (3,7)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)		6,11 (0,59)	6,10 (0,58)	6,27 (0,49)
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	100%	100%	0%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd	nd	18,4
	Brak odpowiedzi	nd	nd	46,9
	Nawrót	nd	nd	34,7
Odsetek pacjentów z genotypem	4	100%	100%	100%

PEARL I [163, 164, 166–169, 232]				
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	26,2%	27,3%	12,2%
	CT	61,9%	54,5%	bd
	TT	11,9%	18,2%	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		0%	0%	0%
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-1	78,6	86,4	67,3
	F2	14,3	9,1	22,4
	≥F3	7,1	4,5	10,2

SCHEMAT BADANIA

2D+RBV vs 2D	
Schemat badania	Badanie uwzględniało dwie grupy: 1) bez marskości, w której pacjentów przydzielono do 1 z 6 grup w zależności od genotypu i historii leczenia, (w analizie klinicznej uwzględniono tylko pacjentów z GT4) oraz 2) z marskością do której kwalifikowano pacjentów z GT1 (nieuwzględnione w analizie – brak wyników). Pacjenci po randomizacji przez 12 tyg. otrzymywali 2D+RBV lub 2D.
Interwencje	ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji	12 tyg. OI / 60 tyg. OB

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza	Niejasne
Randomizacja (1/2 pkt)	TAK, brak opisu metody
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (0/2 pkt)	Brak zaślepienia
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.
Utrata z badania (0/1 pkt)	Niejasny opis
Ocena w skali Jadad	1/5
Sponsor badania	AbbVie
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe

Parametry podlegające ocenie w badaniu

Skuteczność:

Pierwszorzędowy punkt końcowy: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia terapii

Drugorzędowe punkty końcowe:

- przełom wirusologiczny,
- nawrót choroby,
- SVR4,
- RVR,

Bezpieczeństwo: AE, AE i SAE prowadzące do utraty z badania, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

a) Pacjenci uprzednio leczeni muszą kwalifikować się do jednej z 3 kategorii: z całkowitą odpowiedzią na leczenie (uznawany wśród pacjentów, którzy nie wykazali redukcji HCV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ w 12. tyg. terapii pegIFN/RBV lub stosowali terapię pegIFN/RBV przez co najmniej 4. tyg. i wykazali redukcję HCV RNA $< 1 \log_{10}$ w 4 tyg.), z częściowym brakiem odpowiedzi na leczenie (osoby wykazujące redukcję HCV RNA

o $\geq 2 \log_{10}$ w 12 tyg. terapii PegIFN/RBV, natomiast z wykrywalnym HCV RNA w 20. tyg. leczenia), z nawrotem zakażenia (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 36. tyg. terapię PegIFN/RBV, a ich HCV RNA było niewykrywalne pod koniec leczenia, ale wykrywalne w przebiegu 52. tyg. okresu *follow-up*).

b) Dane poufne.

Ascione 2010 [171]			
Randomizowane, badanie kliniczne, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PegINFa2a z PegINFa2b, każdy w skojarzeniu z RBV u pacjentów uprzednio nieleczonych z przewlekłym WZW C.			
Kryteria włączenia			
1) wiek ≥ 18 lat; 2) pacjenci z przewlekłym WZW C, uprzednio nieleczeni interferonem; 3) wykrywalne stężenie HCV RNA w osoczu; 4) poziom ALT $> 1,5 \times$ ULN przez ≥ 6 mies.; 5) biopsja wątroby wykonana w ciągu ostatnich 12 mies. przed rozpoczęciem badania i oceniona wg kryteriów Scheuera; 6) kobiety: z negatywnym wynikiem testu ciążowego, stosujące antykoncepcję podczas terapii i 6 mies. po jej zakończeniu; 7) co najmniej 6 mies. okres abstynencji alkoholowej.			
Kryteria wykluczenia			
1) poziom hemoglobiny < 120 g/l; 2) liczba neutrofilii $< 1,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $< 70 \times 10^9/l$; 3) nieprawidłowy poziom kreatyniny w surowicy; 4) pozytywny wynik na obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skriningu; 5) inne przyczyny choroby wątroby; 6) niewyrównana czynność wątroby w wywiadzie; 7) klinicznie istotna depresja lub inne psychiczne zaburzenia; 8) rak; 9) ciężka choroba serca, nerek lub płuc; 10) niekontrolowana cukrzyca lub poważne nadciśnienie z pow. kłaniami sercowo-naczyniowymi, w tym retinopatia.			
POPULACJA		PegINFa2a+RBV	PegINFa2b+RBV
Liczebność grup		160	160
Średni wiek pacjentów w latach (SD)		51,3 (10,3)	48,9 (11,3)
Mężczyźni [n (%)]		81 (50,6)	94 (58,8)
Średni BMI [kg/m²] (SD)		25,5 (3,1)	25,3 (3,0)
HCV RNA [IU/ml $\times 10^3$], mediana (zakres)		570 (0,37–8550)	604 (0,20–10 800)
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	100%	100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd	nd
	Brak odpowiedzi	nd	nd
	Nawrót	nd	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	1	55,6	57,5
	2	30,6	31,2
	3	11,3	10,6
	4	2,5	0,6
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	bd	bd
	CT	bd	bd
	TT	bd	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		20,6%	16,3%
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]		bd	bd
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania	PegINFa2a+RBV vs PegINFa2b+RBV		
	Po randomizacji pacjenci z genotypem 2 lub 3, przez 24 tyg. otrzymywali PR, natomiast pacjenci z genotypem 1 lub 4 przez 48 tyg. otrzymywali PR.		
Interwencje	PegINFa2a: 180 μ g/tydz., s.c. PegINFa2b: 1,5 μ g/kg/tydz. masy ciała s.c.		

Ascione 2010 [171]	
	RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji	Dla genotypu 1 i 4: 48 tyg. OI / 72 tyg. OB Dla genotypu 2 i 3: 24 tyg. OI / 48 tyg. OB
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza	bd
Randomizacja (2/2 pkt)	TAK, komputerowo wygenerowana lista randomizacji, stratyfikacja ze względu na kraj oraz genotyp HCV (genotyp 1 lub 4 vs genotyp 2 lub 3)
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie (0/2 pkt)	Nie
Analiza wyników	Skuteczność: mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Bezpieczeństwo: w odniesieniu do całej populacji oraz w podziale na genotypy.
Utrata z badania (1/1 pkt)	Tak, przyczyny opisane prawidłowo <ul style="list-style-type: none"> • PegINFα2a+RBV: 4 (2,5%) z powodu AE, • PegINFα2b+RBV: 22 (13,8%) ogółem, 17 (10,6%) z powodu AE, 5 (3,1%) z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • EVR, • SVR (niewykrywalny poziom HCV RNA po 24 tyg. od zakończenia terapii), • ETR (niewykrywalny poziom HCV RNA po zakończeniu terapii), • nawrót zakażenia, Bezpieczeństwo: AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

Benhamou 2013 [177, 178]

Randomizowane, jednośrodkowe, częściowo zaślepienie badanie kliniczne fazy IIa, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii TVR ± PR w porównaniu do PR, u pacjentów z przewlekłym, uprzednio nieleczonym WZW C o genotypie 4. W analizie uwzględniono wyłącznie grupę PR.

Kryteria włączenia

1) wiek 18–65 lat; 2) uprzednio nieleczony zakażenie WZW C o genotypie 4; 3) HCV RNA >10 000 IU/ml, 4) całkowita liczba neutrofilii ≥1500 komórek/mm³, płytek krwi ≥100 000 komórek/mm³; 5) osoby w dobrej kondycji zdrowotnej (z wyłączeniem WZW C) w opinii badacza.

Benhamou 2013 [177, 178]**Kryteria wykluczenia**

1) przeciwwskazania do przyjmowania PegIFN lub RBV; 2) obecna lub w wywiadzie marskość wątroby, choroba wątroby w końcowym stadium lub niewyrównana czynność wątroby (udokumentowana wynikami laboratoryjnymi); 3) zakażenie HIV lub WZW B; 4) obecne w wywiadzie nadużywanie alkoholu lub narkotyków; 5) kobiety (lub partnerki mężczyzn biorących udział w badaniu) będące w ciąży, planujące ciążę lub karmiące; 6) nadwrażliwość na tartrazynę; 7) uczestnictwo w innych badaniach klinicznych w przeciągu 90 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku lub w ≥ 2 badaniach klinicznych w ostatnich 12 mies.

POPULACJA ^a		PR48
Liczebność grup		8
Mediana wieku pacjentów w latach (zakres)		46 (30–56)
Mężczyźni [n (%)]		4 (50)
Średni BMI [kg/m ²] (SD)		bd
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], mediana (zakres)		5,9 (5–7)
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd
	Brak odpowiedzi	nd
	Nawrót	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	4a	50
	4c	12,5
	4f	0
	4g	12,5
	4 (nieznany subgenotyp)	12,5
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	bd
	CT	bd
	TT	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		0
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-2	bd
	F3	bd

SCHEMAT BADANIA

Schemat badania	T2PR48 vs TPR2PR46 vs PR48
	Pacjenci po randomizacji, otrzymywali przez 2 tyg. fazy eksperymentalnej TVR \pm PR lub PR, a następnie przez 46–48 tyg. PR.
Interwencje	Schemat dawkowania w grupie PR: PegIFN α 2a: 180 μ g/tydz. RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000-1200 mg/dzień)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji	48–50 tyg. OI / 72–98 tyg. OB

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
--------------------------------	-----

Benhamou 2013 [177, 178]	
Testowana hipoteza	Brak
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, za pomocą centralnego systemu, 1:1:1.
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (1/2 pkt)	Tak, częściowe (brak zaślepienia w grupie T2PR48), interwencja identyczna z PLC.
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę TVR lub PLC.
Utrata z badania (0/1 pkt)	Opis niejasny
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	Janssen Pharmaceuticals, Vertex Pharmaceuticals
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe

Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność:
	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u>
	• wpływ TVR na wczesną kinetykę wirusa;
	<u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u>
	• bezpieczeństwo i tolerancja terapii,
	• powstawanie innych odmian wirusa,
	• farmakokinetyka,
	• odsetek pacjentów z SVR,
	• przełom wirusologiczny,
	• nawrót,
	Bezpieczeństwo: AE, SAE, wyn ki badań laboratoryjnych.

a) Ze względu na obszar niniejszej analizy w charakterystyce nie uwzględniono opisu grup T2PR48 oraz TPR2PR46, do których przydzielono po 8 osób.

Bronowicki 2014 [170]	
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne II fazy (IIb), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ASV w połączeniu z PegIFN α 2a oraz RBV u pacjentów uprzednio nieleczonych, z WZW C o genotypie 1 lub 4.	
W analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów z grupy PR.	
Kryteria włączenia	
1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe WZW C, o genotypie 1 lub 4; 3) stężenie HCV RNA w osoczu $\geq 100\,000$ IU/mL; 4) poziom ALT $< 5 \times$ ULN; 5) brak niewyównanej czynnością wątroby w wywiadzie; 6) pacjenci z genotypem 1 mogli mieć wyrównaną marskość wątroby; 7) pacjenci bez marskości wątroby posiadający udokumentowany jej brak potwierdzony biopsją, w przeciągu 24 mies. przed randomizacją.	
Kryteria wykluczenia	
1) wcześniejsza terapia przeciw WZW C; 2) koinfekcja WZW B lub HIV; 3) przewlekłe choroby wątroby inne niż WZW C.	
POPULACJA ^a	PR48
Liczebność grup	61
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	48,0
Mężczyźni [n (%)]	42 (68,9)
Średni BMI [kg/m ²] (SD)	bd
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	6,4 (0,56)
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE 100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź nd

Bronowicki 2014 [170]		
	Brak odpowiedzi	nd
	Nawrót	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	1	88,5
	1a	45,9
	1b	41,0
	4	11,5
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	32,8
	CT	47,5
	TT	16,4
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		14,8% ^b
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]		bd
SCHEMAT BADANIA		
ASV12/PR12 vs PLC24/PR48		
Schemat badania	Badanie składało się z 2 faz: <i>double blind</i> w której pacjenci z grupy PR48 po randomizacji przez 24 tyg. otrzymywali PLC + PR, oraz <i>open label</i> w której pacjenci otrzymywali PR przez kolejne 24 tyg.	
Interwencje	<p>Opis interwencji odnosi się do grupy PLC24/PR48:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC b.i.d • PeglNFα-2a: 180 µg/tydz. s.c., • RBV b.i.d. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg) 	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / obserwacji	48 tyg. OI / 72 tyg. OB	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Testowana hipoteza	Niejasne	
Randomizacja (2/2 pkt)	TAK, za pomocą systemu IVRS, 3:1 ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie (2/2 pkt)	TAK, podwójne zaślepienie	
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.	
Utrata z badania (1/1 pkt)	Tak, przyczyny opisane prawidłowo PR48: Ogółem 20 (32,8%): 3 (4,9%) z powodu AE, 1 (1,6%) z innego powodu, 1 (1,6%) utrata z okresu <i>follow-up</i> , 1 (1,6%) wycofanie świadomej zgody, 11 (18%) braku skuteczności, 2 (3,2%) ukończone 24 tyg. leczenia, 1 (1,6%) przerwanie terapii na prośbę pacjenta;	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	Bristol-Meyers Squibb	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność:	

Bronowicki 2014 [170]Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- odsetek pacjentów z eRVR (HCV RNA niewykrywalne w 4. i 12. tyg.),
- odsetek pacjentów z SVR24 (HCV RNA niewykrywalne),

Drugorzędowe punkty końcowe:

- odsetek pacjentów z RVR (HCV RNA niewykrywalne w 4. tyg.),
- cEVR (HCV RNA nie wykrywalne w 12. tyg.)
- SVR12;

Pozostałe punkty końcowe:

- nawrót choroby,
- niepowodzenie wirusologiczne (HCV RNA wykrywalne po zakończeniu terapii);

Bezpieczeństwo: AE, SAE.

a) Charakterystyka odnosi się do 61 pacjentów z grupy PR, natomiast nie uwzględniono 177 pacjentów z grupy ASV+PR.
b) Wyłącznie pacjenci z genotypem 1 WZW-C.

Fried 2002 [172]

Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii interferonowych w połączeniu RBV lub PLC u pacjentów uprzednio nieleczonych, z przewlekłym WZW C.
W analizie uwzględniono wyłącznie grupę PR48.

Kryteria włączenia

- 1) dorośli pacjenci; 2) uprzednio nieleczeni interferonem; 2) ≥ 2000 kopi/ml HCV RNA w osoczu (zgodnie z testem PCR); 3) stężenie ALT > ULN w ciągu ostatnich 6 mies. przed włączeniem do badania; 4) biopsja wątroby potwierdzająca obecność przewlekłego WZW C.

Kryteria wykluczenia

- 1) neutropenia (< 1500 neutrofilów/ mm^3); 2) trombocytopenia (< 90000 płytek krwi/ mm^3); 3) anemia (stężenie hemoglobiny < 12 g/dl – kobiety, < 13 g/dl – mężczyźni); 4) zakażenie HIV; 5) niewyrównana czynność wątroby; 6) stężenie kreatyniny w surowicy $> 1,5$ x ULN; 7) słabo kontrolowane zaburzenia psychiczne; 8) uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu roku przed włączeniem do badania; 9) istotne współwystępujące schorzenia.

POPULACJA ^a	PR48	
Liczebność grup	453	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	42,8 (10,1)	
Mężczyźni [n (%)]	324 (72)	
Średni BMI [kg/m^2] (SD)	26,8 (5,0)	
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,0 (7,3)	
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE 100%	
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd
	Brak odpowiedzi	nd
	Nawrót	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	31
	1b	34
	2	12
	3	19
	4	3
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	bd
	CT	bd

Fried 2002 [172]		
	TT	bd
	Odsetek pacjentów z marskością wątroby ^b [%]	12%
	Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	bd
SCHEMAT BADANIA		
Schemat badania	PR48 vs INFα2b+RBV vs PeglNFα2b+PLC	
	Pacjenci po randomizacji, otrzymywali PR przez 48 tyg. ^a	
Interwencje	<p>Opis interwencji odnosi się do grupy PR48:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PeglNFα-2a: 180 µg/tydz. s.c., • RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg) 	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / obserwacji	48 tyg. OI / 72 tyg. OB	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Testowana hipoteza	Superiority	
Randomizacja (2/2 pkt)	TAK, metodą blokową, 2:1:2, stratyfikacja ze względu na kraj oraz genotyp HCV (genotyp 1 vs inne)	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Zaślepienie (1/2 pkt)	TAK, podwójne zaślepienie	
Analiza wyników	<p>Skuteczność: mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.</p> <p>Bezpieczeństwo: wszyscy pacjenci z co najmniej jednym pomiarem odnośnie do wyniku dla bezpieczeństwa.</p>	
Utrata z badania (0/1 pkt)	bd	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Sponsor badania	Hoffmann-LaRoche, University of North Carolina General Clinical Research Centers program, National Institutes of Health (RR00046)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność: Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR24 (HCV RNA nie wykrywalne na koniec okresu <i>follow up</i>), <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź wirusologiczna na koniec terapii, • SVR24 w zależności od genotypu, marskości, <p>Bezpieczeństwo: AE, SAE, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.</p>	

a) Charakterystyka odnosi się do 453 pacjentów z grupy PR48, natomiast nie uwzględniono 444 pacjentów z grupy INFα2b i 224 pacjentów z grupy PeglNFα2a/PLC.

b) Włóknienie pomostowe lub marskość wątroby.

Gad 2008 [181]

Analiza dwóch, prospektywnych, jednoośrodkowych badań klinicznych, oceniających skuteczność terapii PeglFNα2b+RBV w porównaniu PeglFNα2a+RBV i IFNα2b+RBV (ramię *open-label* z badania ANRS 1211), wśród Egipcjan z uprzednio nieleczonym, przewlekłym WZW C o genotypie 4.

Ze względu na obszar niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono ramię PeglFNα2b+RBV.

Gad 2008 [181]		
Kryteria włączenia		
1) uprzednio nieleczone zakażenie WZW C o genotypie 4; 2) HCV RNA wykrywalne i podwyższone ALT w ciągu ostatnich 6 mies.; 3) biopsja wątroby wykonana w przeciągu 18 mies. przed przystąpieniem do badania, potwierdzająca przewlekłe WZW C.		
Kryteria wykluczenia		
1) inne niż WZW C choroby wątroby (w tym WZW B); 2) niewyrównana marskość wątroby; 3) spożywanie alkoholu w ilości >50g/dzień wśród mężczyzn i >40 g/dzień wśród kobiet; 4) uzależnienie od narkotyków; 5) AFP >50 ng/ml, hemoglobina <11 g/dl; 6) choroby psychiatryczne, zaburzenia napadowe, choroby układu krążenia, źle kontrolowana cukrzyca, choroby autoimmunologiczne; 6) kobiety w ciąży.		
POPULACJA ^a	PegIFNa2b +RBV48	
Liczebność grup	79	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	40,2 (8,6)	
Mężczyźni [n (%)]	61 (77,2)	
Średni BMI [kg/m ²] (SD)	27,5 (3,7)	
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], mediana (rozstęp kwartylny)	5,5 (5,2-5,8) ^b	
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd
	Brak odpowiedzi	nd
	Nawrót	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	4	100%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	bd
	CT	bd
	TT	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]	16,5	
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-1	44,3%
	F2	25,3%
	F3	13,9%
SCHEMAT BADANIA		
Schemat badania	PegIFNa2a+RBV48 vs PegIFNa2b+RBV48 vs IFNa2b+RBV48	
	Pacjenci po randomizacji, otrzymywali przez 48 tyg. PegIFNa2a+RBV, PegIFNa2b+RBV lub <i>open-label</i> IFNa2b+RBV.	
Interwencje	Schemat dawkowania w grupie PegIFNa2b+RBV: PegIFNa2b: 1,5 µg/tydz. RBV w połączeniu z PegIFNa2b: 1000 mg/dzień	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / obserwacji	48 tyg. OI / 72 tyg. OB	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	

Gad 2008 [181]	
Testowana hipoteza	Niejasne
Randomizacja (1/2 pkt)	Tak, brak opisu metody.
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (0/2 pkt)	Brak
Analiza wyników	Niejasne
Utrata z badania (0/1 pkt)	Opis niejasny
Ocena w skali Jadad	1/5
Sponsor badania	Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hepatitis, Schering-Plough Corporation
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność: Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR (HCV RNA niewykrywalne) w 24 tyg. po zakończeniu leczenia; <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCV RNA w 12 tyg., • poziom ALT w 12 tyg., • zmiany histologiczne w 24 tyg. po zakończeniu leczenia, • stosowanie się do zaleceń (<i>adherence</i>).

AFP – serum a-fetoprotein

a) Ze względu na obszar niniejszej analizy w charakterystyce nie uwzględniono opisu grup PegIFN α 2a+RBV oraz IFN α 2b+RBV, do których przydzielono odpowiednio 90 i 81 pacjentów.

b) Obliczono na podstawie wartości HCV RNA (10^3 IU/ml; mediana, rozstęp kwartylny) podanych w publikacji, które dla grupy PegIFN α 2b+RBV wynosiły 335,0 (161,0-631,0).

Hezode 2014 [173]	
<p>Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne II fazy (IIb), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daklataswiru w połączeniu z PegIFNα2a oraz RBV u pacjentów uprzednio nieleczonych, z WZW C o genotypie 1 lub 4.</p> <p>W analizie uwzględniono wyłącznie grupę PR48.</p>	
Kryteria włączenia	
<p>1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe WZW C o genotypie 1 lub 4; 3) marskość wątroby potwierdzona wynikiem biopsji wątroby w dowolnym czasie przed randomizacją; 4) pacjenci bez marskości wątroby – biopsja wykonana w ciągu ostatnich 24 mies. przed randomizacją; 5) poziom HCV RNA $\geq 100\ 000$ IU/mL; 6) poziom ALT $< 5 \times$ ULN.</p>	
Kryteria wykluczenia	
<p>1) niewyrównana czynność wątroby w wywiadzie; 2) wcześniejsza terapia przeciw WZW C; 3) koinfekcja WZW B lub HIV; 4) dowód na obecność przewlekłej choroby wątroby, innej niż WZW C.</p>	
POPULACJA^a	PR48
Liczba grup	78
Mediana wieku pacjentów w latach (zakres)	51 (25–66)
Mężczyźni [n (%)]	55 (70,5)
Średni BMI [kg/m ²] (SD)	bd
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	6,4
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź
	100%
	nd

Hezode 2014 [173]		
	Brak odpowiedzi	nd
	Nawrót	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	1	92,3
	1a	77,8
	1b	22,2
	4	7,7
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	29,5
	CT	48,7
	TT	14,1
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		10,3 ^b
SCHEMAT BADANIA		
Schemat badania	DCV20 + PR vs DCV60 + PR vs PLC24 + PR48 Pacjenci w grupie PR po randomizacji przez 24 tyg. otrzymywali PLC + PR, a następnie PR przez kolejne 24 tyg.	
Interwencje	<u>Opis interwencji odnosi się do grupy PLC24 + PR48:</u> <ul style="list-style-type: none"> • PeglNFα-2a: 180 µg/tydz. s.c., • RBV b.i.d. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg) 	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / obserwacji	PLC24 + PR48: 48tyg. OI / 72 tyg. OB	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Testowana hipoteza	Superiority	
Randomizacja (2/2 pkt)	TAK, za pomocą systemu IVRS, 2:1:2, ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV (1 vs 4)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie (2/2 pkt)	TAK, podwójne zaślepienie	
Analiza wyników	mITT	
Utrata z badania (0/1 pkt)	Niejasny opis PR48: 20 (25,6%) pacjentów nie ukończyło badania.	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z genotypem 1, którzy osiągnęli z eRVR (HCV RNA nie wykrywalne w 4. i 12. tyg.) i SVR24, <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z RVR (HCV RNA niewykrywalne w 4. tyg.), • cEVR (HCV RNA nie wykrywalne w 12. tyg.), • EOTR (HCV RNA nie wykrywalne na koniec terapii), • SVR12, • nawrót choroby, 	

Hezode 2014 [173]

- niepowodzenie wirusologiczne (HCV RNA wykrywalne po zakończeniu terapii),
Bezpieczeństwo: AE, SAE.

a) Charakterystyka odnosi się do 78 pacjentów z grupy PLC24+PR48, natomiast nie uwzględniono 159 pacjentów z grupy DCV20+PR i 158 pacjentów z grupy DCV60+PR.
b) Marskość wątroby odnotowano u pacjentów zakażonych WZW C o genotypie 1.

Kamal 2011 [174]

Randomizowane, prospektywne, wielośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i jakość życia terapii PegIFN α 2a+ RBV w porównaniu do PegIFN α 2b + RBV, u pacjentów z przewlekłym, uprzednio nieleczonym WZW C o genotypie 4.

Kryteria włączenia

1) wiek 18–60 lat; 2) uprzednio nieleczona terapią interferonową, zakażenie WZW C o genotypie 4; 3) poziom ALT przynajmniej 2 x ULN przez ostatnie 6 mies.; 4) pozytywny wynik na obecność przeciwciał WZW C (wykryty przez enzymatyczny test immunosorpcyjny); 5) HCV RNA wykrywalne (przez PCR); 6) udokumentowane biopsją wykonaną w ostatnim roku, przewlekłe WZW C.

Kryteria wykluczenia

1) uprzednia terapia IFN α ; 2) choroby wątroby inne niż WZW C (w tym WZW A, WZW B, autoimmunologiczne choroby wątroby, choroby wątroby związane z alkoholem lub narkotykami, niewyrównana czynność wątroby); 3) zakażenie schistosomatozą lub HIV; 4) leukocyty <3000 komórek/mm³, neutropenia (<1 500 komórek/mm³), hemoglobina <12 g/dl u kobiet i <13 g/dl u mężczyzn, trombocytopenia (<90 000 komórek/mm³), kreatynina 1,5 x ULN; 4) przeszczep organów, choroby złośliwe, ciężkie choroby układu krążenia lub oddechowego, niestabilna czynność tarczycy, ciężka depresja lub choroby psychiatryczne, uzależnienie od substancji; 5) kobiety w ciąży lub karmiące; 6) BMI >30 kg/m²; 7) wrażliwość na leki stosowane w badaniu lub terapię środkami immunomodulującymi w ostatnich 6 mies.; 8) brak zgody na stosowanie form kontroli urodzeń podczas badania.

POPULACJA		PegIFN α 2a + RBV	PegIFN α 2b + RBV
Liczebność grup		109	108
Średni wiek pacjentów w latach (SD)		41,83 (7,60)	41,02 (7,50)
Mężczyźni [n (%)]		59 (54,13)	48 (44,44)
Średni BMI [kg/m ²] (SD)		28,62 (2,26)	28,01 (2,22)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (zakres)		5,9 (4,4-6,6) ^a	5,9 (5,0-6,3) ^a
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	100%	100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd	nd
	Brak odpowiedzi	nd	nd
	Nawrót	nd	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	4a	91%	93,5%
	4d	5,5%	3,7%
	4f	3,7%	0,9%
	4o	3,7%	1,9%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	bd	bd
	CT	bd	bd

Kamal 2011 [174]			
	TT	bd	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		bd	bd
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-2	bd	bd
	F3	bd	bd
	F4	bd	bd
SCHEMAT BADANIA			
PegIFNα2a+RBV48 vs PegIFNα2b+RBV48			
Schemat badania	Pacjenci po randomizacji otrzymywali przez 48 tyg. terapię PegIFNα2a+RBV lub PegIFNα2b+RBV.		
Interwencje	PegIFNα2a: 180 µg/tydz. PegIFNα2b: 1,5 mg/kg/tydz. RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji	48 tyg. OI / 72 tyg. OB		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza	Brak		
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, metodą blokową.		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie (0/2 pkt)	Brak		
Analiza wyników	Dla skuteczności: ITT. Analiza PP uwzględniała pacjentów, którzy przyjęli >80% przypisanej im terapii.		
Utrata z badania (0/1 pkt)	Opis niejasny		
Ocena w skali Jadad	2/5		
Sponsor badania	Amr Hafez		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność: Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR (HCV RNA niewykrywalne) po 24 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki terapii, • RVR (HCV RNA niewykrywalne po 4 tyg. terapii), • cEVR (HCV RNA niewykrywalne po 12 tyg. terapii) i pEVE (spadek poziomu HCV RNA o 2 log₁₀ po 12 tyg. terapii), • ETR (HCV RNA niewykrywalne na końcu zaplanowanego leczenia); <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź biochemiczna (ALT w normie na koniec okresu <i>follow-up</i>), • odpowiedź histologiczna po zakończeniu terapii (poprawa o ≥2 punkty zmian martwiczo-zapalnych oraz HRQOL w stosunku do wyników <i>baseline</i>), • jakość życia (wg SF-36v2 i CLDQ), <p>Bezpieczeństwo: AE (łagodne, umiarkowane, ciężkie lub zagrażające życiu), wyn ki badań laboratoryjnych.</p>		

a) Obliczono na podstawie wartości HCV RNA [mediana (zakres), IU/ml] dla grupy PegIFNα2a + RBV oraz PegIFNα2b + RBV podanych w publikacji, które wynosiły odpowiednio 765 610 (26 576-3 921 874) oraz 762 065 (92 534-1 798 056).

Muir 2014 [176]

Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy IIb, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii PEG-rIL-29 + RBV w porównaniu do PR, u pacjentów z przewlekłym WZW C u pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem 1, 2, 3 lub 4.

W analizie uwzględniono wyłącznie grupę PR.

Kryteria włączenia

- 1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe (≥6 mies.), uprzednio nielezione zakażenie WZW C o genotypie 1–4 bez marskości wątroby; 3) HCV RNA ≥100 000 IU/mL, ALT/AST ≤5 x ULN.

Kryteria wykluczenia

- 1) obecna lub w wywiadzie niewyrównana czynność wątroby; 2) zakażenie WZW B lub HIV-1 lub HIV-2; 3) koinfekcja genotypów WZW C; 4) stosowanie badanego leku (w tym także DAA) w przeciągu 60 dni przed pierwszą dawką terapii; 5) uzależnienie od alkoholu, leków lub narkotyków w przeciągu 6 mies.

POPULACJA ^a		PR48
Liczebność grup		133
Średni wiek pacjentów w latach		47,5
Mężczyźni [n (%)]		82 (61,7)
Średni BMI [kg/m ²]		27,1
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia		6,46
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	100
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd
	Brak odpowiedzi	nd
	Nawrót	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	39,2 ^b
	1b	45,4 ^b
	2	11,3
	3	11,3
	4	4,5
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	21,1
	CT	bd
	TT	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		0
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-2	85,7
	F3	14,3
	F4	0

SCHEMAT BADANIA

Schemat badania

PEG-rIL-29 (120 µg) vs PEG-rIL-29 (180 µg) vs PEG-rIL-29 (240 µg) vs PR48

Pacjenci po randomizacji, otrzymywali PegIFNα2a +RBV lub PEG-rIL-29 (w różnych dawkach) + RBV przez 24–48 tyg.^c

Muir 2014 [176]	
Interwencje	PegIFNα2a: 180 µg/tydz. PEG-rIL-29: 120, 180 lub 240 µg/tydz. RBV dla pacjentów z GT1/4 : dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg) RBV dla pacjentów z GT2/3: 800 mg/dzień.
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji	24–48 tyg. ^c OI / 48–72 tyg. OB
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, za pomocą centralnego systemu komputerowego oraz IWWS, 1:1:1:1, ze stratyfikacją ze względu na genotyp WZW C (1 vs 2 lub 3).
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie (2/2 pkt)	Tak, podwójne
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę przypisaną terapii.
Utrata z badania (0/1 pkt)	Opis niejasny
Ocena w skali Jadad	4/5
Sponsor badania	Bristol-Myers Squ bb
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność: Pierwszorzędowe punkty końcowe: • Odsetek pacjentów z HCV RNA niewykrywalnym w 12. tyg. leczenia, Drugorzędowe punkty końcowe: • HCV RNA w 4. tyg. leczenia, • EOT, • SVR w 12. i 24. tyg. po zakończeniu terapii, • nawrót; Bezpieczeństwo: AE, wyn ki badań laboratoryjnych.</p>

a) Ze względu na obszar niniejszej analizy w charakterystyce nie uwzględniono opisu grup PEG-rIL-29 120/180/240 µg, do których przydzielono odpowiednio 128, 132 oraz 134 pacjentów.

b) Dane dotyczą pacjentów z WZW C z genotypem 1.

c) W zależności od genotypu WZW C: pacjenci z GT 1 lub 4 stosowali terapię przez 48 tyg., a pacjenci z GT 2 lub 3 – przez 24 tyg.

PROPEL (Wedemeyer 2013) [175]

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy IIb, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii PR w skojarzeniu z merycytabiną w porównaniu do PR, u pacjentów z przewlekłym, uprzednio nieleczonym WZW C z genotypem 1 lub 4.

W analizie uwzględniono wyłącznie grupę PR.

Kryteria włączenia

1) wiek 18–65 lat; 2) uprzednio nieleczone zakażenie WZW C o genotypie 1 lub 4 trwające ≥6 mies; 3) HCV RNA ≥50 000 IU/ml, 4) biopsja wątroby potwierdzająca przewlekłe WZW C wykonana w przeciągu 24 mies. kalendarzowych od otrzymania pierwszej dawki (36 mies. w przypadku pacjentów z marskością lub włóknieniem w stopniu 3–4); 5) w przypadku włóknienia (F3–4): USG jamy brzusznej, CT lub MRI niewykazujące obecności raka wątrobowokomórkowego (w przeciągu 2 mies. przed randomizacją); 6) AFP <100 ng/ml; 7) kobiety w wieku rozrodczym, które posiadają negatywny wynik testu ciążowego wykonanego przed przyjęciem pierwszej dawki terapii i wyrażające zgodę na stosowanie dwóch efektywnych form kontroli urodzeń.

PROPEL (Wedemeyer 2013) [175]		
Kryteria wykluczenia		
1) zakażenie WZW A, WZW B lub HIV; 2) uprzednia terapia interferonowa lub badany lekiem przeciw WZWC; 3) obecna lub w wywiadzie przewlekła choroba wątroby inna niż WZW C; 4) obecna lub w wywiadzie niewyrównana czynność wątroby; 5) całkowita liczba neutrofilii $<1,5 \times 10^9$ komórek/L, płytek krwi $<90 \times 10^9$ komórek/L, stężenie hemoglobiny <12 g/dl u kobiet i <13 g/dl u mężczyzn, kreatynina $>1,5 \times$ ULN; 6) BMI <18 lub ≥ 36 kg/m ² ; 7) obecna w wywiadzie choroba nerek; 8) kobiety karmiące lub będące w ciąży (także partnerki mężczyzn biorących udział w badaniu).		
POPULACJA^a		PR48
Liczebność grup		85 ^b
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)		48 (22–65)
Mężczyźni [n (%)]		51 (61)
Średni BMI [kg/m ²] (SD)		26,2 (3,9)
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia		6,4 (0,7)
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd
	Brak odpowiedzi	nd
	Nawrót	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	62
	1b	30
	4	8
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	bd
	CT	bd
	TT	bd
Odsetek pacjentów z marskością lub niekompletną marskością wątroby [%]		23
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-2	bd
	F3	13
	F4	10
SCHEMAT BADANIA		
Schemat badania	MCB12PR24-48 (500 mg) vs MCB8PR24-48 (500 mg) vs MCB12PR24-48 (1000 mg) vs MCB12PR48 (1000 mg) vs PR48	
	Pacjenci po randomizacji, otrzymywali MCBPR (w różnych dawkach) przez 8–12 tyg., a następnie PR przez kolejne 12–40 tyg. ^c lub PR przez 48 tyg.	
Interwencje	Schemat dawkowania w grupie PR: PegIFN α 2a: 180 μ g/tydz. RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥ 75 kg)	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / obserwacji	24–48 tyg. OI / 48–72 tyg. OB	
OCENA WIARYGODNOŚCI		

PROPEL (Wedemeyer 2013) [175]	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza	Brak
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, za pomocą centralnego systemu IVRS/IWRS, ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny.
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie (2/2 pkt)	Tak, podwójne, interwencja identyczna z PLC.
Analiza wyników	Skuteczność: mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii. Bezpieczeństwo: wszyscy pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę przypisaną terapii oraz mieli przynajmniej jedną ocenę bezpieczeństwa po rozpoczęciu terapii.
Utrata z badania (0/1 pkt)	Opis niejasny
Ocena w skali Jadad	4/5
Sponsor badania	Hoffmann-La Roche
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność: <u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> SVR (HCV RNA niewykrywalne) po 24 tyg. okresu <i>follow-up</i>; <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> HCV RNA mierzone podczas każdej wizyty oraz po przyjęciu ostatniej dawki terapii; nawrót Bezpieczeństwo: AE, wyniki badań laboratoryjnych, EKG, problemy okulistyczne.</p>

MCB – merycytabina.

a) Ze względu na obszar niniejszej analizy w charakterystyce nie uwzględniono opisu grup MCB12PR24-48 (500 mg), MCB8PR24-48 (500mg), MCB12PR24-48 (1000 mg), MCB12PR48 (1000 mg) do których przydzielono odpowiednio 85, 84, 85 oraz 85 pacjentów.

b) Charakterystyka dotyczy 84 pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę terapii.

c) W zależności od eRVR.

Rumi 2010 [179, 180]		
Randomizowane, jednoośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii PegIFN α 2a + RBV w porównaniu do terapii PegIFN α 2b + RBV, u pacjentów uprzednio nieleczonych z WZW C z genotypem 1, 2, 3 lub 4.		
W analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie pacjentów zakażonych WZW C o genotypie 4.		
Kryteria włączenia		
1) wiek 18–70 lat; 2) wykrywalne HCV RNA; 3) ALT powyżej normy, 3) biopsja wątroby potwierdzająca WZW C w przebiegu poprzednich 24 mies.; 4) pacjenci uprzednio nieleczeni.		
Kryteria wykluczenia		
1) prawidłowy wyn k ALT, hemoglobina ≤ 12 g/dl u kobiet i ≤ 13 g/dl u mężczyzn, białe krwinki $\leq 2,5 \times 10^3$ komórek/mm 3 , neutrofile $\leq 1,5 \times 10^3$ komórek/mm 3 , kreatynina $> 1,5 \times$ ULN; 2) inne, współistniejące choroby wątroby; 3) zakażenie HIV; 4) choroby autoimmunologiczne; 4) przeciwwskazania do stosowania PegIFN lub RBV.		
POPULACJA ^a	GT4	
	PegIFN α 2a+RBV	PegIFN α 2b+RBV
Liczebność grup	18	26
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	43 (6,7)	43 (8,9)
Mężczyźni [n (%)]	15 (83)	23 (88)

Rumi 2010 [179, 180]			
Średni BMI [kg/m ²] (SD)		26,4 (3,6)	25,6 (3,2)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)		bd	bd
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	100%	100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd	nd
	Brak odpowiedzi	nd	nd
	Nawrót	nd	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	1	42,9	39,7
	2	32,5	33,8
	3	16,0	14,6
	4	8,5	17,8
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	bd	bd
	CT	bd	bd
	TT	bd	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		28	27
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	Brak lub minimalne włóknienie	bd	bd
	Wrotne włóknienie	bd	bd
	Pomostowe włóknienie	bd	bd
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania	PegIFNα2a+RBV24-48 vs PegIFNα2b+RBV24-48		
	Pacjenci po randomizacji, otrzymywali PegIFNα2a+RBV lub PegIFNα2b+RBV przez 24-48 tyg. ^b		
Interwencje	PegIFNα2a: 180 µg/tydz. PegIFNα2b: 1,5 µg/kg/tydz. RBV w połączeniu z PegIFNα2a : dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg) RBV w połączeniu z PegIFNα2b: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (800 mg/dzień, gdy masa ciała <65 kg, 1000 mg/dzień, gdy masa ciała 65-85 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥85 kg)		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji	24–48 tyg. ^b OI / 48–72 tyg. OB		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza	bd		
Randomizacja (1/2 pkt)	Tak, za pomocą wygenerowanej komputerowo listy alokacyjnej, ze stratyfikacją ze względu na genotyp WZW C.		
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne		
Zaślepienie (0/2 pkt)	Brak		

Rumi 2010 [179, 180]	
Analiza wyników	ITT
Utrata z badania (0/1 pkt)	Opis niejasny
Ocena w skali Jadad	1/5
Sponsor badania	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR (HCV RNA niewykrywalne) po 24 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki terapii, • HCV RNA w 4., 12., 24. i 48. tyg. leczenia, <p>Bezpieczeństwo: SAE związane z leczeniem, depresja, wyniki badań laboratoryjnych.</p>

a) Do grupy PegIFNα2a przypisano łącznie 223 pacjentów z WZW C z genotypem 1, 2, 3 lub 4, natomiast do grupy PegIFNα2b 224 pacjentów. W charakterystyce uwzględniono jedynie pacjentów z genotypem 4, którzy otrzymali przypisaną terapię.

b) W zależności od genotypu WZW C: pacjenci z GT 1 lub 4 stosowali terapię przez 48 tyg., a pacjenci z GT 2 lub 3 – przez 24 tyg.

Scotto 2008 [182, 183]

Randomizowane, jednośrodkowe badanie pilotażowe, oceniające skuteczność i tolerancję PegIFNα2a+ RBV w porównaniu do PegIFNα2b + RBV, u pacjentów uprzednio leczonych standardowym IFN+RBV, z przewlekłym WZW C.

Kryteria włączenia

1) ALT >2 x ULN przynajmniej 3 razy w ciągu ostatnich 3 mies.; 2) HCV RNA wykrywalne i mierzalne za pomocą qPCR; 3) biopsja wątroby, wykonana w przeciągu 1 roku przed włączeniem do badania, potwierdzająca przewlekłe WZW C zgodne z klasyfikacją Knodella; 4) niestosowanie terapii antywirusowej i / lub immunosupresyjnej w przeciągu 6 mies. przed włączeniem do badania; 5) zgoda na stosowanie odpowiednich środków antykoncepcji podczas całego okresu badania; 6) wyniki testów laboratoryjnych: hemoglobina ≥ 13 g/dl u mężczyzn i ≥ 12 g/dl u kobiet, białe krwinki ≥ 4000 komórek/mm³, neutrofile ≥ 1800 komórek/mm³, płytki krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³, AFP <50 µg/ml; 7) USG jamy brzusznej wykonane w przeciągu 3 mies. przed skринingiem, wykluczające obecność raka wątrobowokomórkowego.

Kryteria wykluczenia

1) inne niż WZW C choroby wątroby (w tym WZW B, choroba Wilsona, niedobór α-1 antytrypsyny, hemochromatoza, autoimmunologiczne choroby wątroby, jatrogenne i dysmetaboliczne choroby wątroby); 2) zakażenie HIV; 3) uzależnienie od narkotyków; 4) obecne w wywiadzie czynniki kliniczne (np. epilepsja, ciężka depresja) i / lub społeczne; 5) obecna w wywiadzie niewyrównana czynność wątroby (np. wodobrzusze, krwawienie z żyłaków przełyku, encefalopatia); 6) kobiety w ciąży lub karmiące.

POPULACJA	PegIFNα2a+RBV48	PegIFNα2b+RBV48
Liczebność grup	71	72
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	45,86 (9,33)	47,82 (9,61)
Mężczyźni [n (%)]	42 (59,2)	40 (55,6)
Średni BMI [kg/m ²] (SD)	bd	bd
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia	6,4 ^a	6,3 ^a
Wcześniejsze leczenie [%]	TAK	100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	bd
	Brak odpowiedzi	bd
	Nawrót	bd

Scotto 2008 [182, 183]			
	1	63	65
Odsetek pacjentów z genotypem	2	8	7
	3	11	13
	4	17	15
	CC	bd	bd
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CT	bd	bd
	TT	bd	bd
	Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]	18	18
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-2	bd	bd
	F3	bd	bd
	F4	bd	bd

SCHEMAT BADANIA

Schemat badania		PegIFNa2a+RBV48 vs PegIFNa2b+RBV48
		Pacjenci po randomizacji otrzymywali przez 48 tyg. terapię PegIFNa2a + RBV lub PegIFNa2b + RBV.
Interwencje		PegIFNa2a: 180 µg/tydz. PegIFNa2b: 1,5 mg/kg/tydz. RBV: 15 mg/kg/dzień
Kointerwencje		bd
Okres interwencji / obserwacji		48 tyg. OI / 72 tyg. OB

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza	Niejasne
Randomizacja (1/2 pkt)	Tak, numeryczna.
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (0/2 pkt)	Brak
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę przypisaną terapii.
Utrata z badania (0/1 pkt)	Opis niejasny
Ocena w skali Jadad	1/5
Sponsor badania	bd
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe

Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność:
	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u>
	• SVR (HCV RNA niewykrywalne) po 24 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki terapii,
	<u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u>
	• trwała odpowiedź biochemiczna (ALT w normie na koniec okresu <i>follow-up</i>),
	Bezpieczeństwo: AE (łagodne, umiarkowane, ciężkie lub zagrażające życiu).

a) Obliczono na podstawie wartości HCV RNA [średnia ilościowa, IU/ml] dla grupy PegIFNα2a + RBV oraz PegIFNα2b + RBV podanych w publikacji, które wyniosły odpowiednio $2,4 \pm 5 \times 10^6$ oraz $2,1 \pm 3 \times 10^6$.

18.2.3. Badania w populacji pacjentów z koinfekcją HIV

TURQUOISE I [184–186]		
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne II/III fazy przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12 lub 24 tyg. terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) z RBV u pacjentów uprzednio leczonych lub nieleczonych z WZW C o genotypie 1, z / bez marskości wątroby, zakażonych HCV i HIV-1.		
Kryteria włączenia		
1) wiek 18–70 lat; 2) BMI ≥ 18 <38 kg/m ² ; 3) stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4) zakażenie WZW C o genotypie 1 (lezione lub nielezione ^a terapią antywirusową); 5) zakażenie wirusem HIV-1 (stężenie HIV-1 RNA w osoczu <40 kopii/mL, liczba komórek CD4+ ≥ 200 komórek/mm ³ lub CD4+% $\geq 14\%$, stabilna terapia przeciwwirusowa uwzględniająca atazanawir oraz raltegrawir).		
Kryteria wykluczenia		
1) obecność HBsAg; 2) marskość wątroby klasy B w skali Childa-Pugha.		
POPULACJA	3D+RVB (12 tyg.)	3D+RBV (24 tyg.)
Liczebność grup	31	32
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	50,9 (6,0)	50,9 (8,3)
Mężczyźni [n (%)]	29 (94)	29 (91)
BMI [kg/m ²] (SD)	bd	bd
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	6,54 (0,57)	6,60 (0,78)
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	65%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	69%
	Brak odpowiedzi	16%
	Nawrót	16%
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	3%
	1b	9%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	91%
	CT	9%
	TT	22%
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]	16%	bd
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby F ≥ 2 [%]	bd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Schemat badania	3D+RBV (12 tyg.) vs 3D+RBV (24 tyg.)	
	Pacjenci po randomizacji otrzymywali terapię 3D+RBV przez 12 lub 24 tyg.	

TURQUOISE I [184–186]	
Interwencje	ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. Dazabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)
Kointerwencje	Atazanawir: 3D+RBV (12 tyg.): 52% oraz 3D+RBV (24 tyg.): 38% pacjentów; Raltegravir: 3D+RBV (12 tyg.): 49% oraz 3D+RBV (24 tyg.): 63% pacjentów;
Okres interwencji / obserwacji	12–24 tyg. OI / 60 tyg. OB
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza	Niejasne
Randomizacja (1/2 pkt)	Tak, brak opisu metody
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (0/2 pkt)	Brak zaślepienia
Analiza wyników	Niejasne
Utrata z badania (1/1 pkt)	Tak, przyczyny opisane prawidłowo • 3D+RBV (12 tyg.) 1/31 (3%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta, • 3D+RBV (24 tyg.) 1/32 (3%) z powodu braku skuteczności.
Ocena w skali Jadad	2/5
Sponsor badania	AbbVie
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia; <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> • RVR w 4. tyg. leczenia, • EOT w 12. i 24. tyg. leczenia, • niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, • SVR 4. tyg. i 12. tyg. po zakończeniu leczenia, • nawrót zakażenia; Bezpieczeństwo: AE, nieprawidłowości badań laboratoryjnych, obecność HIV-1 RNA w osoczu.
a) Pacjenci uprzednio leczeni muszą kwalifikować się do jednej z 3 kategorii: z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie (uznawany wśród pacjentów, którzy nie wykazali redukcji HCV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ w 12 tyg. terapii PR lub stosowali terapię PR przez co najmniej 4 tyg. i wykazali redukcję HCV RNA $< 1 \log_{10}$ w 4. tyg.), z częściowym brakiem odpowiedzi na leczenie (osoby wykazujące redukcję HCV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ w 12 tyg. terapii PR, natomiast z wykrywalnym HCV RNA w 20. tyg. leczenia), z nawrotem zakażenia (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 36. tyg. terapię PR, a ich HCV RNA było niewykrywalne pod koniec leczenia, ale wykrywalne w przeciągu 52 tyg. okresu <i>follow-up</i>).	
ACTG [195]	
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne, oceniające skuteczność terapii INF w porównaniu z PegINF w połączeniu z RBV u pacjentów wcześniej nie leczonych, z koinfekcją HIV/WZW C.	
Kryteria włączenia	
1) wiek >18 lat; 2) pacjenci zakażeni HIV; 3) potwierdzone rozpoznanie przewlekłego WZW C (stężenie HCV RNA >600 IU/ml); 4) nieleczeni INFα; 5) WZW C potwierdzone wynikiem biopsji wątroby, którą wykonano w ciągu 48 tyg. przed rozpoczęciem badania; 6) pacjenci z marskością, włączani do badania pod warunkiem braku dowodów na niewyrównaną czynność wątroby (np. encefalopatia, żółtaczka, zaburzenia krzepnięcia); 7) podwyższony lub prawidłowy poziom ALAT w osoczu.	
Kryteria wykluczenia	
1) klinicznie istotna: anemia, neutropenia lub trombocytopenia; 2) zaburzenia funkcji nerek; 3) pozytywny wynik na obecność HBsAg; 3) niekontrolowane choroby krążenia; 4) źle kontrolowane zaburzenia psychiatryczne; 5) aktywne oportunistyczne zakażenie związane z HIV.	

ACTG [195]		
POPULACJA ^a	PR48	
Liczebność grup	66	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	45	
Mężczyźni [n (%)]	52 (79)	
BMI [kg/m ²] (SD)	bd	
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	6,2 (0,4)	
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd
	Brak odpowiedzi	nd
	Nawrót	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	1	77
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	bd
	CT	bd
	TT	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]	11% ^b	
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby	bd	
SCHEMAT BADANIA		
Schemat badania	INF+RBV48 vs PR48	
	Opis interwencji odnosi się do grupy PR48: Pacjenci po randomizacji, przez 48 tyg. otrzymywali PR	
Interwencje	Pacjenci z grupy PR48: PegIFNα-2a: 180 µg/tydz. RBV: 600 mg/d – przez pierwsze 4 tyg., 800 mg/d – przez kolejne 4 tyg., następnie 1000 mg/d przez pozostałą część badania	
Kointerwencje	Pacjenci mogli stosować terapię antyretrowirusową oraz hematopoetyczne czynniki wzrostu (epoetyna, filgrastim)	
Okres interwencji / obserwacji	48 tyg. OI / 72 tyg. OB	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, komputerowa, ze stratyfikacją ze względu na genotyp WZW C (1 vs inne) terapię HIV (terapia antyretrowirusowa vs brak terapii antyretrowirusowej)	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Zaślepienie (0/2 pkt)	bd	
Analiza wyników	bd	
Utrata z badania (0/1 pkt)	Tak, przyczyny opisane niejasno	
Ocena w skali Jadad	2/5	
Sponsor badania	National Institutes of Health	

ACTG [195]		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność: Pierwszorzędowy punkt końcowy: • odpowiedź wirusologiczna w 24. tyg. terapii (definiowane jako stężenie HCV RNA <60 IU/mL), Pozostałe punkty końcowe: • SVR po zakończeniu leczenia (EOT), • SVR w 24. tyg. po zakończeniu leczenia, • nawrót zakażenia, • odpowiedź histologiczna Bezpieczeństwo: AE, przerwanie leczenia, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.</p>	
<p>a) Charakterystyka dotyczy 66 pacjentów z grupy PR48, w charakterystyce nie uwzględniono opisu grupy IFNRVB której przydzielonych zostało 67 pacjentów. b) Marskość definiowana jako zwłóknienie wątroby w stopniu 5. lub 6. c) Opis dotyczy 66 pacjentów z grupy PR48.</p>		
APRICOT [193, 194]		
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne, podwójnie zaślepiene, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii złożonej z PegIFNα2a i RBV u pacjentów, z koinfekcją WZW C/HIV.		
Kryteria włączenia		
<p>1) wiek >18 lat; 2) pacjenci zakażeni WZW C i HIV; 3) w osoczu obecność: przeciwciał anty-WZW C oraz stężenie HCV RNA >600 IU/ml; 4) podwyższony poziom ALAT udokumentowany ≥2 razy w ciągu ostatnich 12 mies.; 5) biopsja wątroby w ciągu ostatnich 15 mies., potwierdzająca obecność przewlekłego WZW C oraz wyrównana czynność wątroby (niezagrożająca funkcjonowaniu wątroby oraz z istotnym klinicznie nadciśnieniem wrotnym); 6) zakażenie HIV-1 potwierdzone obecnością przeciwciała przeciwko HIV lub stężeniem HIV-1 RNA w osoczu; 7) pacjenci z liczbą komórek CD4+ >200 komórek/μl włączani do badania niezależnie od poziomu HIV RNA; 8) pacjenci z liczbą komórek CD4+ między 100 komórek/mm³ a 199 komórek/mm³ włączani do badania, gdy stężenie HIV-1 RNA w osoczu < 5000 kopii/ml; 9) stabilna terapia antyretrowirusowa przez co najmniej 6 tyg. przed włączeniem do badania, u których przewiduje się brak konieczności zmiany terapii w ciągu 8 pierwszych tyg. badania, lub brak leczenia antyretrowirusowego przez co najmniej 8 tyg. przed randomizacją i możliwość odłożenia rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej przez co najmniej 6 tyg.</p>		
Kryteria wykluczenia		
<p>1) związane z HIV zakażenie oportunistyczne lub rak; 2) bezwzględna liczba neutrofilii <1500 komórek/mm³; 3) liczba płytek krwi <70 000 komórek/mm³; 4) stężenie hemoglobiny <11 g/dL – kobiety, <12 g/dL – mężczyźni; 5) poziom kreatyniny >1,5 x ULN; 6) koinfekcja WZW B lub WZW A; 7) niewyrównana czynność wątroby; 8) poważne zaburzenia psychiczne, zwłaszcza depresja; 9) klinicznie istotne współistniejące stany chorobowe; 10) ciąża; 11) kobiety wyrażające brak chęci do stosowania antykoncepcji; 12) wcześniejsza terapia INF lub RBV;</p>		
POPULACJA ^a	PR48	
Liczebność grup	289	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	39,7 (7,9)	
Mężczyźni [n (%)]	232 (80)	
Średni BMI [kg/m ²] (SD)	24,2 (4,1)	
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	bd	
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE 100%	
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd
	Brak odpowiedzi	nd
	Nawrót	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	1	61
	2	4

APRICOT [193, 194]	
	3 28
	4 6
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC bd
	CT bd
	TT bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby lub włóknieniem pomostowym [%]	
	15
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby ^b	F4 [%] 2
	F5 [%] 5
	F6 [%] 7
SCHEMAT BADANIA	
Schemat badania	INFα2a+RBV vs PegINFα2a+PLC vs PegINFα2a+RBV Pacjenci po randomizacji przez 48 tyg. otrzymywali PR
Interwencje	Opis interwencji w odniesieniu do grupy PR48: PegINFα-2a: 180 µg/tydz. RBV: 400 mg b.i.d, p.o.
Kointerwencje	Terapia antyretrowirusowa stosowana według uznania badacza
Okres interwencji / obserwacji	48 tyg. OI / 72 tyg. OB
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza	Niejasne
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, centralna, 1:1;1 ze stratyfikacją ze względu na genotyp WZW C (1 vs inne), liczbę komórek CD4+ (<200 komórek/mm ³ vs ≥200 komórek/mm ³), terapię HIV (terapia antyretrowirusowa vs brak terapii antyretrowirusowej), wynik histologiczny biopsji wątroby (marskość vs brak marskości), stężenie ALT, region geograficzny
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie (1/2 pkt)	Tak, podwójnie zaślepienie
Analiza wyników	Skuteczność: mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku Bezpieczeństwo: ITT w odniesieniu do wszystkich pacjentów, z co najmniej jednym pomiarem <i>post-baseline</i> odnośnie do wyniku dla bezpieczeństwa
Utrata z badania (1/1 pkt)	Tak, przyczyny opisane prawidłowo 72 (24,9%) ogółem, 43 (14,9%) ze względów bezpieczeństwa, 12 (4,2%) odmówiło terapii, 7 (2,4%) nie powróciło, 6 (2,1%) niewystarczająca odpowiedź, 4 (1,4%) naruszenie protokołu lub inny powód
Ocena w skali Jadad	4/5
Sponsor badania	Roche
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: Pierwszorzędowy punkt końcowy: • SVR24: SVR (stężenie HCV RNA <50 IU/mL) po 24 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki terapii;

APRICOT [193, 194]Drugorzędowe punkty końcowe:

- EVR (HCV RNA niewykrywalne w 12. lub 24. tyg.)
- niepowodzenie terapii;

Bezpieczeństwo: AE, SAE.

a) W niniejszej charakterystyce uwzględniono 289 pacjentów z WZW C przyjmujących PR48, natomiast ze względu na zakres niniejszej analizy nie uwzględniono 285 z grupy INFα2a/RBV i 286 przypisanych do grupy PegIFNα2a/PLC.

b) Według skali Ishak.

Murphy 2011 [196, 197]

Randomizowane, prospektywne badanie kliniczne II fazy, oceniające kinetykę wirerii, odpowiedź biochemiczną oraz zdarzenia niepożądane, w celu porównania bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności terapii PegIFNα2a przyjmowanej 2 razy lub raz w tyg., w połączeniu z RBV u pacjentów, z koinfekcją HIV/WZW C genotyp 1.

Kryteria włączenia

- 1) wiek >18 lat; 2) liczba komórek CD4+ >100 komórek/μl; 3) całkowita liczba neutrofilii >1000 komórek/μl; 4) WZW C o genotypie 1; 5) wiremia >2000 kopii/ml; 6) wynik badania histologicznego (biopsja) potwierdzający przewlekłe WZW C; 7) stabilna klinicznie postać HIV z / bez ART.

Kryteria wykluczenia

- 1) przewlekłe choroby wątroby nie wywołane zakażeniem WZW C; 2) pacjenci z zaawansowaną marskością wątroby lub niewyrównaną czynnością wątroby; 3) poważne zaburzenia psychiczne; 4) nadużywanie alkoholu lub innych substancji, które mogłyby kolidować z terapią; 5) ciężkie zaburzenia czynności nerek i krążenia; 6) poważna retinopatia, hemoglobinopatia; 7) leczenie steroidami lub lekami immunosupresyjnymi.

POPULACJA ^a		PR48 (A)
Liczebność grup		10
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)		48 (37–55)
Mężczyźni [n (%)]		9 (90)
BMI [kg/m ²] (SD)		bd
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (zakres)		5,84 (4,80–6,60)
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	100%
	Częściowa odpowiedź	nd
	Brak odpowiedzi	nd
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Nawrót	nd
	1a	80,0
	1b	20,0
Odsetek pacjentów z genotypem	CC	20%
	CT	bd
	TT	bd
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B		bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		bd
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby		bd

SCHEMAT BADANIA

Schemat badania

PR48 (A) vs PR48 (B)

Pacjenci po randomizacji przez 48 tyg. otrzymywali PR.

Murphy 2011 [196, 197]	
Interwencje	Opis interwencji dla grupy PR48 (A): PegIFN α -2a: 180 μ g/tydz. s.c. RBV: 1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała \geq 75 kg
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji	48 tyg. OI / 72 tyg. OB
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza	Niejasna
Randomizacja (1/2 pkt)	Tak, brak opisu metody
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (0/2 pkt)	bd
Analiza wyników	ITT
Utrata z badania (0/1 pkt)	bd
Ocena w skali Jadad	1/5
Sponsor badania	Intramular Research Program of the NIH, German Research Foundation (DEF)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana stężenia HCV RNA w 7 dniu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR 24 tyg. po zakończeniu leczenia, • EVR w 12. tyg. terapii, • poziom wirerii w 2., 4. i 12. tyg. • RVR w 4. tyg. terapii, • ETO po zakończeniu terapii (48 tyg.), • farmakokinetyka; <p>Bezpieczeństwo: AE.</p>
<p>a) Charakterystyka dotyczy 10 pacjentów z grupy PR48 (A), którzy otrzymywali PegIFNα2a 180 μg/tyg. s.c., w charakterystyce nie uwzględniono pacjentów z grupy PR48 (B) którzy stosowali PegIFNα2a w dawce 180 μg dwa razy w tyg. s.c – przez 4 tyg., a następnie 180 μg/tyg. s.c przez 44 tyg.</p>	
PARADIGM [191, 192]	
<p>Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii PegIFNα2a w skojarzeniu z RBV (w standardowej lub wyższej dawce) u pacjentów z koinfekcją HIV/WZW C, genotyp 1.</p>	
Kryteria włączenia	
<p>1) pacjenci z koinfekcją HIV/WZW C; 2) obecność przeciwciał anti-WZW C oraz stężenie HCV RNA w osoczu >600 IU/ml; 3) WZW–C o genotypie 1.; 4) wynik biopsji wątroby potwierdzający przewlekłe WZW C; 5) wymagana wyrównana czynność wątroby u pacjentów z rozpoznaniem histologicznym marskości lub niekompletnej marskości; 6) status serologiczny potwierdzający zakażenie HIV-1; 7) pacjenci zakażeni HIV z klinicznie stabilną postacią choroby i liczbą komórek CD+ \geq100 komórek/μl; 9) terapia antyretrowirusowa niewymagana 10) kobiety oraz partnerki mężczyzn biorących udział w badaniu (w wieku rozrodczym) stosujące dwie efektywne formy antykoncepcji w ciągu badania oraz podczas okresu <i>follow up</i>.</p>	
Kryteria wykluczenia	
<p>1) terapia interferonowa lub badaniem lekiem na WZW–C w wywiadzie; 2) niewyrównana czynność wątroby (obecna lub w wywiadzie); 3) przewlekłe choroby wątroby niewywołane zakażeniem WZW C; 4) marskość wątroby z objawami nowotworu złośliwego wątroby; 5) status serologiczny potwierdzający koinfekcję WZW A lub WZW B; 6) rak lub prawdopodobieństwo nawrotu nowotworu złośliwego w ciągu 2 lat; 7) aktywne oportunistyczne zakażenie HIV i/lub nowotwór złośliwy wymagający ostrego leczenia systemowego; 8) bezwzględna liczba neutrofilii <1,5 x 10⁹/komórek/l (<1,2 x 10⁹ komórek/l – nie Latynosi i Afroamerykanie); 9) liczba płytek krwi <70 x 10⁹ komórek/l; 10) stężenie hemoglobiny <110 g/l – kobiety, <120 g/l – mężczyźni lub pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niedokrwistości lub u których niedokrwistość jest problematyczna medycznie; 11) poziom kreatyniny w surowicy >1,5 x ULN; 12) Zaburzenia psychiczne w wywiadzie; 13) poważne choroby</p>	

PARADIGM [191, 192]

współwystępujące; 14) ciąża lub karmienie piersią zarówno u kobiet, jak i partnerek mężczyzn uczestniczących w badaniu; 15) leczenie systemowe przeciwnowotworowe / immunomodulujące (w tym terapia kortykosteroidami oraz promieniowanie) w ciągu ostatnich 6 mies.; 16) przyjmowanie środków stymulujących EPO lub czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów w ciągu ostatnich 6 tyg.; 17) podejrzewane nadużywanie alkoholu i / lub uzależnienie od substancji.

POPULACJA		PR48 (800)	PR48 (1000–1200)
Liczebność grup		135	275
Średni wiek pacjentów w latach (SD)		45,2 (8,4)	45,5 (8,2)
Mężczyźni [n (%)]		106 (79)	224 (81)
Średni BMI [kg/m ²] (SD)		25,8 (4,0)	25,9 (4,7)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)		6,4 (0,8)	6,5 (0,9)
Wcześniejsze leczenie [%]		NIE	100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd	nd
	Brak odpowiedzi	nd	nd
	Nawrót	nd	nd
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	79,3	78,2
	1b	20,7	20,4
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	bd	bd
	CT	bd	bd
	TT	bd	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%] ^a		11,9	10,9
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby		bd	bd

SCHEMAT BADANIA

PR48 (800) vs PR48 (1000–1200)	
Schemat badania	Pacjenci po randomizacji, przez 48 tyg. otrzymywali PR, aczkolwiek w przypadku konieczności zaprzestania podawania RBV z powodu działań niepożądanych, pacjenci mogli stosować PegINFα-2a w monoterapii
Interwencje	PegINFα-2a: 180 µg/tydz. s.c. PR48 (800): RBV 800 mg/dzień/p.o., PR48 (1000–1200): dawka RBV wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)
Kointerwencje	Stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu (np. środków stymulujących EPO lub czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów) – dozwolone w zależności od uznania badacza.
Okres interwencji / obserwacji	48 tyg. OI / 72 tyg. OB

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza	Niejasne
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, przy użyciu komputera, 1:2, ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny, rasę (nie-Latynosi vs Afroamerykanie), marskość (tak vs nie) potwierdzona biopsją wątroby

PARADIGM [191, 192]	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie (2/2 pkt)	Podwójnie zaślepienie, prawidłowe
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku
Utrata z badania (0/1 pkt)	PR48 (800): 83 (60,1%) ogółem PR48 (1000–1200): 158 (57%) ogółem; Niejasny opis
Ocena w skali Jadad	4/5
Sponsor badania	Grant ufundowany przez F. Hoffmann-La Roche Ltd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność: Pierwszorzędowy punkt końcowy: • SVR u wszystkich leczonych pacjentów: SVR (HCV RNA niewykrywalne) po 24 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki terapii; Drugorzędowe punkty końcowe: • EVR (niewykrywalne stężenie HCV RNA <20 IU/mL lub spadek stężenia HCV RNA $\geq 2 \log_{10}$ z wykrywalnym poziomem wirusa w 12. tyg.); • cEVR (niewykrywalne stężenie HCV RNA w 12. tyg.); • pEVR (spadek stężenia HCV RNA $> 2 \log_{10}$ z wykrywalnym poziomem wirusa w 12. tyg.); • RVR (niewykrywalne stężenie HCV RNA w surowicy w 4. tyg.), Bezpieczeństwo: AE, SAE, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.</p>

a) Rozpoznanie histologiczne pomostowe zwłóknienie / marskość.

Sulkowski 2013a [187, 188]		
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy, podwójnie zaślepienie, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii BOC w połączeniu z PegIFN α 2b oraz RBV u pacjentów uprzednio nieleczonych, z koinfekcją HIV/WZW C, genotyp 1.		
Kryteria włączenia		
1) wiek 18–65 lat; 2) zakażenie WZW C o genotypie 1 (nielezione terapią antywirusową) bez wyrównanej czynności wątroby; 3) stężenie HCV RNA w osoczu $> 10\,000$ IU/mL; 4) zakażenie wirusem HIV ≥ 6 mies. (stężenie HIV-1 RNA w osoczu < 50 kopii/mL, liczba komórek CD4 ≥ 200 komórek/ μ L)		
Kryteria wykluczenia		
1) zakażenie WZW B (obecność HBAg); 2) przyjmowanie didanozyny, zydowudyny, efawirenu lub innych nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy; 3) liczba neutrofilii < 1500 komórek/ μ L; 4) stężenie hemoglobiny < 110 g/l – kobiety, < 120 g/l – mężczyźni; 5) liczba płytek krwi $< 100\,000$ komórek/ μ L.		
POPULACJA	PR4/PRB44	PR48
Liczebność grup	64	34
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	42,9 (8,3)	45,1 (9,8)
Mężczyźni [n (%)]	46 (72)	22 (65)
BMI [kg/m 2] (SD)	bd	bd
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	bd	bd
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd
	Brak odpowiedzi	nd
	Nawrót	nd

Sulkowski 2013a [187, 188]			
	1a	80	74
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1b	19	26
	6	2	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	25	18
	CT	47	53
	TT	13	15
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		3	3
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby	F0–2 [%]	84	85
	F3–4 [%]	9	6
SCHEMAT BADANIA			
	PR4/PRB44 vs PR48		
Schemat badania	<p><u>PR4/PRB44</u>: Pacjenci po randomizacji, przez 4 tyg. fazy wprowadzającej otrzymywali PR, a następnie przez kolejne 44 tyg. PRB</p> <p><u>PR48</u>: pacjenci przez 4 tyg. fazy wprowadzającej stosowali PR, a następnie PR przez kolejne 44 tyg. W przypadku niepowodzenia terapii w tyg. 24. pacjenci mogli rozpocząć terapię PRB44</p>		
Interwencje	<p>BOC: 800 mg t.i.d., p.o. (w odstępach czasowych co 7–9 h)</p> <p>PegINFα-2b: 1,5 µg/kg/s.c. o.d.</p> <p>RBV: 600–1400 mg/dzień/p.o. b.i.d. (dawka wyliczana na podstawie masy ciała)</p>		
Kointerwencje	ETO (w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny <100 g/l), terapia antyretrowirusowa		
Okres interwencji / obserwacji	PR4/PRB44 i PR48: 48 tyg. OI / 72 tyg. OB, U pacjentów z grupy PR48 w przypadku niepowodzenia terapii w tyg. 24.: 68 tyg. OI / 92 tyg. OB		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Testowana hipoteza	bd		
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, za pomocą systemu IVRS, 2:1, ze stratyfikacją w odniesieniu do stopnia zwłóknienia (F0-2 vs F3-4) oraz stężenie HCV RNA w osoczu w <i>baseline</i> (<800 000 IU/mL vs ≥800 000 IU/mL)		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zasłepienie (2/2 pkt)	Podwójnie zasłepione; prawidłowa metoda		
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (skuteczność i bezpieczeństwo)		
Utrata z badania (1/1 pkt)	<p>Tak, przyczyny opisane prawidłowo</p> <ul style="list-style-type: none"> PR4/PRB44: 24 (37,5%) ogółem, 12 (19,4%) z powodu AE, 6 (9,7%) niepowodzenie terapii, 1 (1,6%) z okresu <i>follow up</i>, 2 (3,2%) decyzja pacjenta, 1 (1,6) <i>brak compliance</i>, 2 (3,1%) w fazie <i>lead-in:1</i> (1,6%) z powodu AE, 1 (1,6%) decyzja pacjenta; PR48: 19 (55,9%) ogółem, 2 (5,9%) z powodu AE, 15 (44,1%) niepowodzenie terapii, 1 (2,9%) decyzja pacjenta, 1 (2,9%) w fazie <i>lead-in</i> z powodu AE 		
Ocena w skali Jadad	5/5		
Sponsor badania	Merck		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe		

Sulkowski 2013a [187, 188]

Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność:
	Pierwszorzędowy punkt końcowy:
	<ul style="list-style-type: none"> SVR24: SVR (HCV RNA niewykrywalne) po 24 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki terapii;
	Drugorzędowe punkty końcowe:
	<ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA w 4., 8., 12., 24. i 48. tyg., Odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię, Niekompletna odpowiedź wirusologiczna (stężenie HCV RNA w osoczu >1000 IU/mL), Przełom wirusologiczny, Nawrót zakażenia;
	Bezpieczeństwo: AE, SAE, nieprawidłowości badań laboratoryjnych.

Sulkowski 2013b [189, 190]

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne II (IIa) fazy podwójnie zaślepięone, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii TVR w połączeniu z PegIFN α 2a oraz RBV u pacjentów uprzednio nieleczonych, z koinfekcją HIV/WZW C genotyp 1.

Kryteria włączenia

1) wiek 18–65 lat; 2) przewlekłe WZW C o genotypie 1 oraz zakażenie HIV-1, 3) pacjenci nieleczeni terapią przeciw WZW C; 4) stężenie hemoglobiny ≥ 120 g/L – kobiety, ≥ 130 g/L – mężczyźni; 5) pacjenci zakażeni HIV z klinicznie stabilną postacią choroby, w przypadku pacjentów przypisanych do części A (niestosujący terapii antyretrowirusowej) definiowane jako: liczba komórek CD4 $\geq 0,500 \times 10^9$ komórek/L lub stężenie HIV RNA w osoczu <100 000 kopii/ml; natomiast u pacjentów przypisanych do części B (stosujący terapię efawirenz, tenofovir, emtricitabine, lamivudine przez >12 mies.) definiowane jako: liczba komórek CD4 $> 0,300 \times 10^9$ komórek/l oraz stężenie HIV RNA w osoczu <50 kopii/ml

Kryteria wykluczenia

1) pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby; 2) klinicznie istotne inne choroby wątroby; 3) rak w ciągu ostatnich 5 lat; 4) istotne zaburzenia rytmu serca; 5) aktywne stany chorobowe związane z AIDS w ciągu 6 mies.

Populacja		TVR12+PR48	PR48
Liczebność grup		38	22
Mediana wieku pacjentów w latach (zakres)		46 (31–59)	44 (26–65)
Mężczyźni [n (%)]		35 (92)	18 (82)
Mediana BMI [kg/m ²] (zakres)		25 (21–37)	26 (19–37)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)		6,5 (0,7)	6,4 (0,6)
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	100%	100%
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	nd	bd
	Brak odpowiedzi	nd	bd
	Nawrót	nd	bd
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	71,1	63,6
	1b	28,9	27,3
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	bd	bd
	CT	bd	bd
	TT	bd	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		5,3	0,0
Odsetek pacjentów	Brak lub	26,3	50,0

Sulkowski 2013b [189, 190]	
z włóknieniem wątroby	minimalne
	Pomostowe 7,9 9,1
	Wrotne 60,5 40,9
SCHEMAT BADANIA	
Schemat badania	T12+PR48 vs PR48 ^a
	Pacjenci po randomizacji, przez 12 tyg. otrzymywali TVR lub PLC+PR, a następnie przez kolejne 36 tyg. PR.
Interwencje	Część A i B: TVR: 750 mg t.i.d. p.o. (w odstępach czasowych co 8h) TVR: 1125 mg t.i.d (w odstępach czasowych co 8h) PegIFN α -2a: 180 μ g/tydz. s.c., RBV: 800 mg/d ^b p.o. lub dawka wyliczana na podstawie masy ciała ^c (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała \geq 75 kg)
Kointerwencje	Część A i B: ETO (w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny <100 g/l) Część B: Rytonawir + Atazanawir / Tenofowir / Emtrycytabina / Lamiwudyna Część B2: Efavirenz / Tenofowir / Emtrycytabina
Okres interwencji / obserwacji	48 tyg. OI / 72 tyg. OB
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza	Niejasne
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, za pomocą systemu IWRS, 1:1 (Część A), 2:1 (Część B), ze stratyfikacją w odniesieniu do wartości początkowej wirerii (stężenie HCV RNA <800 000 IU/mL vs \geq 800 000 IU/mL)
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie (2/2 pkt)	Podwójnie zaślepienie, prawidłowe
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku
Utrata z badania (1/1 pkt)	Tak, przyczyny opisane prawidłowo Część A: • T12/PR48: 3 (42,9%) ogółem, 1 (14,3%) z okresu <i>follow up</i> , 1 (14,3%) nie przestrzeganie zasad, 1 (14,3%) z innego powodu; • PR48: 4 (6,7%) ogółem, 2 (33,3%) niepowodzenie wirusologiczne po 12 tyg. terapii, 2 (33,3%) niepowodzenie terapii po 24 tyg. Część B1: • T12/PR48: 7 (46,7%) ogółem, 1 (6,7%) niepowodzenie wirusologiczne po 4 tyg. terapii, 2 (13,3%) AE, 1 (6,7%) wycofanie świadomej zgody, 2 (13,3%) nieprzestrzeganie zasad, 1 (6,7%) z innego powodu; • PR48: 2 (25%) ogółem, 1 (12,5%) niepowodzenie wirusologiczne po 12 tyg. terapii, 1 (12,5%) niepowodzenie wirusologiczne po 24 tyg. terapii. Część B2: • T12/PR48: 6 (37,5%) ogółem, 1 (6,3%) niepowodzenie wirusologiczne po 8 tyg. terapii, 1 (6,3%) AE, 1 (6,3%) z okresu <i>follow up</i> , 1 (6,3%) nieprzestrzeganie zasad; 2 (12,5%) z innego powodu • PR48: 5 (62,5%) ogółem, 1 (12,5%) niepowodzenie wirusologiczne po 12 tyg. terapii, 1 (12,5%) z okresu <i>follow up</i> , 1 (12,5%) z innego powodu.
Ocena w skali Jadad	5/5
Sponsor badania	Badanie finansowane z Grantu ^c
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> poziom HCV RNA w 12. tyg. leczenia, <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u>

Sulkowski 2013b [189, 190]

- poziom HCV RNA w 4. tyg. leczenia,
 - odsetek pacjentów z niewykrywalnym poziomem HCV RNA: na koniec leczenia (EOT), po 12 i 24 tyg. terapii (SVR12 i SVR 24),
 - farmakokinetyka,
 - nawrót zakażenia;
- Bezpieczeństwo:** AE, SAE, , nieprawidłowości badań laboratoryjnych.

a) Badanie składało się z dwóch części A i B, gdzie w części A pacjenci nie otrzymywali terapii antyretrowirusowej, a w części B pacjenci leczeni byli terapią antyretrowirusową (B2 – terapia atazanawirem / tenofowirem / emtrycytabiną / lamiwudyną wzmocnioną rytonawirem lub B1 – terapia efawirenzem / tenofowirem / emtrycytabiną).

b) Dawka stosowana u pacjentów w USA i Kanadzie.

c) Dawka stosowana u pacjentów w Niemczech i Francji.

d) U pacjentów przyjmujących efawirenz.

c) National Institute on Drug Abuse (K24DA034621 and R01DA16065), National Institute of Allergy, Infectious Diseases (P30AI094189), National Center for Research Resources, the National Institutes of Health Roadmap for Medical Research (UL1RR025005), National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases (K24 DK070528), Hickey Foundation-HONE Project (GCO 09-0395), the National Institute of Mental Health (R34 MH099930-01A1). Funding was also provided by the Fundación Investigación Educación en SIDA, European AIDS Treatment Network (LSHM-CT-2006-037570), European Community's Seventh Framework Program FP7/2007-2013 Collaborative HIV and Anti-HIV Drug Resistance Network (Project 223131), Red de Investigación en SIDA (ISCIII-RETIC-RD12/0017/0031).

18.2.4. Badania w populacji pacjentów po transplantacji wątroby

CORAL I [198, 199]

Wieloośrodkowe, jednoramienne, badanie kliniczne II fazy przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) z RBV u pacjentów po przeszczepie wątroby z nawrotem zakażenia WZW C o genotypie 1.

Kryteria włączenia

1) wiek 18–70 lat; 2) przeszczep wątroby z powodu zakażenia wirusem WZW C lub raka wątrobowokomórkowego (powstałego w następstwie WZW C), co najmniej 12 mies. przed skринingiem; 3) wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu co najmniej 9 mies. po przeszczepie wątroby oraz 6 mies. przed skринingiem lub w trakcie, wykazująca brak marskości wątroby (≤ 2 pkt w skali METAVIR lub innej z odpowiadającym wynikiem); 4) kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez ≥ 2 lata przed skринingiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub partner po wazektomii; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skринingu oraz które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku; 5) kobiety, które posiadają negatywny wynik testu ciążowego z surowicy krwi wykonanego podczas skринingu (w przebiegu 35 dni przed rozpoczęciem terapii) oraz testu ciążowego z moczu w trakcie *baseline*; 6) mężczyźni aktywni seksualnie (powinni być chirurgicznie sterylni lub mieć partnerów płci męskiej lub w przypadku partnerów płci żeńskiej, partnerka powinna wyrazić zgodę na stosowanie dwóch efektywnych form kontroli urodzeń; 7) przyjmowanie terapii immunosupresyjnej opartej na takrolimusie lub cyklosporynie, a dawki leków immunosupresyjnych nie były zwiększane przez co najmniej 2 mies. przed skринingiem oraz nie rozpoczęto przyjmowania dodatkowych immunosupresantów przez co najmniej 2 mies. przed skринingiem. Kortykosteroidy, takie jak prednizon i prednizolon, dozwolone były jako składniki leczenia immunosupresyjnego, ale w dawkach nie większych niż 5 mg/dz.; 8) przeszczep wątroby wskutek raka wątrobowokomórkowego (współistniejącego z WZW C) jeżeli: nie przekroczone kryteriów mediolańskich^a podczas badania patologicznego wątroby, przekroczone kryteria mediolańskie podczas badania patologicznego wątroby, lecz pacjent przez co najmniej 2 lata po przeszczepie nie wykazywał objawów nawrotu choroby; 9) WZW C o genotypie 1 uprzednio leczone lub nieleczone terapią interferonami przed przeszczepem wątroby; 10) stężenie HCV RNA w osoczu $>10\ 000$ IU/mL.

Kryteria wykluczenia

1) przyjmowanie leków: ewerolimus lub sirolimus jako stałej terapii immunosupresyjnej w przebiegu 2 mies. przed skринingiem; 2) nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; 3) obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skринingu; 4) ponowne przeszczepienie wątroby lub przeszczepienie dodatkowego organu podczas przeszczepu wątroby; 5) pacjenci, którzy otrzymali wątrobę do przeszczepu od dawcy zakażonego wirusem HIV, wykazującego pozytywny wynik na obecność HBsAg i / lub przeciwciała anti-HCV; 6) udokumentowana historia powikłań z udziałem naczyń wątroby po przeszczepie (np. zakrzepica żyły wrotnej, tętnicy wątrobowej i / lub żyły wątrobowej), które w opinii badacza nie ustały w czasie skринingu; 7) żylaki przełyku, wodobrzusze i / lub encefalopatia wątrobowa po przeszczepie wątroby, które w opinii badacza są wynikiem niewydolności wątroby i nie mają innego wiarygodnego wytłumaczenia; 8) koinfekcja genotypów WZW C innych niż 1, 9) zakażenie WZW C *de novo* po przeszczepie; 10) odporne na sterydy odrzucenie przeszczepionej wątroby w jakimkolwiek czasie po przeszczepie lub odrzucenie (potwierdzone biopsją lub prawdopodobne) leczenia dużymi dawkami sterydów w ciągu 3 mies. w okresie skринingu; 11) inne niż WZW C przyczyny choroby wątroby występujące po przeszczepie (w tym hemochromatoza, niedobór α -1 antytrypsyny, choroba Wilsona, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, choroby wątroby związane z narkotykami); 12) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT >7 x ULN; AST >5 x ULN; klirens kreatyniny <55 mL/min, stężenie albumin $<3,3$ g/dL, PT/INR $>1,5$; Hb $<LLN$; płytki krwi $<75\ 000$ komórek/mm³; ANC <1500 komórek/ μ L (<1200 komórek/ μ L dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego, którzy są czarni); stężenie bilirubiny ≥ 3 mg/dl; poziom hemoglobiny A1C >8 %.

POPULACJA	3D+RVB
Liczność grup	34
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	59,6 (6,6)
Mężczyźni [n (%)]	27 (79)
Średni BMI [kg/m ²] (SD)	29,7 (4,5)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	6,6 (0,5)
Wcześniejsze leczenie [%] NIE	29%

CORAL I [198, 199]		
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	bd
	Brak odpowiedzi	bd
	Nawrót	bd
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	85%
	1b	15%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	24%
	CT	bd
	TT	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		0%
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0	18%
	F1	38%
	F2	44%
SCHEMAT BADANIA		
Schemat badania	3D+RBV	
	Pacjenci otrzymywali terapię 3D+RBV przez 24 tyg.	
Interwencje	ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. RBV: ze względu na możliwość występowania hematologicznych działań toksycznych związanych z RBV, dawkowanie ustalane indywidualnie według uznania badacza.	
Kointerwencje	Takrolimus (0,5 mg/tydz. lub 0,2 mg co 3 dni, jeśli możliwe), cyklosporyna (1/5 dotąd stosowanej dawki)	
Okres interwencji / obserwacji	24 tyg. OI / 72 tyg. OB	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IV A	
Testowana hipoteza	Niejasne	
Randomizacja	Brak	
Ukrycie kodu randomizacji	ND	
Zaślepienie	Brak zaślepienia	
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.	
Utrata z badania	Niepełny opis utraty z badania.	
Ocena w skali NICE	5/8	
Sponsor badania	AbbVie	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	

CORAL I [198, 199]**Parametry podlegające ocenie w badaniu****Skuteczność:**

Pierwszorzędowy punkt końcowy: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia;

Drugorzędowe punkty końcowe:

- SVR po 24 tyg. od zakończenia leczenia,
- niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia,
- nawrót zakażenia;

Bezpieczeństwo: AE, SAE nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

a) Kryteria mediolańskie definiują, iż pojedyncza zmiana raka wątrobowokomórkowego ≤ 5 cm lub maksymalnie 3 oddzielone od siebie zmiany nie powinny być większe niż 3 cm, dodatkowo bez dużych śladów inwazji naczyniowej i odległych przerzutów, a po przeszczepie nie występuje nawrót choroby przez co najmniej 1 rok.

Carrion 2007 [200, 201]

Randomizowane, prospektywne, badanie przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające wpływ terapii antywirusowej na progresję choroby u pacjentów po przeszczepie wątroby z łagodnym lub ciężkim^a nawrotem zakażenia WZW C z genotypem 1. Ze względu na obszar niniejszej analizy w badaniu uwzględniono ramiona dotyczące łagodnego WZW C.

Kryteria włączenia

- 1) wiek 18–70 lat; 2) zdiagnozowany nawrót zakażenia WZW C po przeszczepie wątroby (udokumentowany pozytywny wynik na obecność przeciwciał WZW C, wykrywalnym HCV RNA i biopsją wątroby);

Kryteria wykluczenia

- 1) zakażenie WZW B lub HIV; 2) wcześniejszy przeszczep organów; 3) niewydolność nerek (klirens kreatyniny <20 mL/min); 4) przeciwwskazania do przyjmowania PegIFN lub RBV; 5) uczestnictwo w innym badaniu klinicznym.

POPULACJA ^b		Gr. kontrolna (bez terapii antywirusowej)	PR48
Liczebność grup		27	27
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)		62 (43-68)	58 (44-69)
Mężczyźni [n (%)]		13 (48)	21 (78)
Średnia BMI [kg/m ²] (SD)		bd	bd
Mediana HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], (zakres)		6,4 (4,4-6,8)	6,4 (4,8-7,5)
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	bd	bd
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	bd	bd
	Brak odpowiedzi	bd	bd
	Nawrót	bd	bd
Odsetek pacjentów z genotypem	1	85%	85%
	2	4%	4%
	3	7%	7%
	4	0%	1%
	CC	bd	bd
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CT	bd	bd
	TT	bd	bd

Carrion 2007 [200, 201]		
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]	0%	0%
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-1	70
	F2	30
	F3-4	0
SCHEMAT BADANIA		
PR48 vs grupa kontrolna		
Schemat badania	Pacjenci po randomizacji otrzymywali przez 48 tyg. terapię antywirusową PegIFN α 2b+RBV. W grupie kontrolnej nie stosowano terapii antywirusowej. Wszyscy pacjenci z ciężkim nawrotem zakażenia HCV otrzymywali terapię antywirusową i nie podlegali randomizacji (ramię nie uwzględnione w analizie).	
Interwencje	PegIFN α 2b: 1,5 μ g/kg/tydz. RBV: w zależności od klirensu kreatyniny (800-1200 mg/dzień, jeżeli klirens >40 ml/min., 600 mg/dzień, jeżeli klirens <40 ml/min. i 400 mg/dzień, jeżeli klirens <30 ml/min)	
Kointerwencje	Darbepoetyna (30 μ g/tyg., jeżeli poziom hemoglobiny <10 g/dl, 60 μ g/tydz., jeżeli poziom hemoglobiny spadł do <9 g/dl lub 100 μ g/tyg., jeżeli poziom hemoglobiny <8 g/dl), filgrastim (300 μ g/48-72h, jeżeli liczba neutrofilii <750 komórek/ μ l)	
Okres interwencji / obserwacji	48 tyg. OI / 72 tyg. OB	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Testowana hipoteza	Superiority	
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, przez wygenerowanie komputerowo numerów, ze stratyfikacją ze względu na genotyp WZW C (1 vs nie-1)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie (0/2 pkt)	Brak	
Analiza wyników	ITT	
Utrata z badania (0/1 pkt)	Opis niejasny	
Ocena w skali Jadad	2/5	
Sponsor badania	Hospital Clinic of Barcelona	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR (HCV RNA niewykrywalne) w 24 tyg. po zakończeniu terapii, • EVR w 12. tyg. leczenia (spadek HCV RNA $\geq 2\log_{10}$ w odniesieniu do <i>baseline</i>), • HCV RNA w 4., 12., 48. tyg. badania, • odpowiedź biochemiczna (poziom ALT), • zmiany histopatologiczne (za pomocą biopsji) po zakończeniu leczenia, • pomiar gradientu ciśnienia żylnego wątroby (HVPG); <p>Bezpieczeństwo: AE.</p>	

a) Łagodny nawrót zakażenia WZW C definiowany był jako włóknienie wątroby F0-2 potwierdzone biopsją, natomiast ciężki nawrót zakażenia jako pomostowe włóknienie lub marskość wątroby (F3-4).

b) Ze względu na obszar niniejszej analizy w charakterystyce nie uwzględniono 27 pacjentów z ciężkim WZW C z grupy PR48.

Firpi 2010 [202, 203]

Randomizowane, jednośrodkowe badanie pilotażowe, oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję terapii cyklosporyną + PR lub takrolimusem +PR, u pacjentów po przeszczepie wątroby z nawrotem zakażenia WZW C z genotypem 1 lub 3, uprzednio nieleczonego terapią interferonową.

Kryteria włączenia

1) wiek >18 lat, 2) zgoda na stosowanie odpowiednich środków antykoncepcji podczas całego okresu badania i 6 mies. po zakończeniu terapii; 3) podwyższony poziom ALT, 4) HCV RNA wykrywalne za pomocą PCR; 5) biopsja wątroby wykonana po przeszczepie potwierdzająca przewlekłe WZW C (≥ 2 w skali Ishak).

Kryteria wykluczenia

1) uprzednia terapia interferonami (po przeszczepie wątroby); 2) niewyrównana czynność wątroby; 3) hemoglobina <12 g/dL, białe płytki krwi <3 500 komórek/mm³, płytki krwi <75 000 komórek/mm³, kreatynina >2 mg/dL; 4) zakażenie HIV; 5) kobiety będące w ciąży; 6) pozytywny wynik na obecność HbsAg; 7) obecna w wywiadzie choroba wieńcowa, napady drgawkowe, źle kontrolowane schorzenia autoimmunologiczne, zaburzenia czynności tarczycy; cukrzyca, psychoza, nietolerancja na wcześniejszą terapię IFN (poza anemią lub neutropenią), próby samobójcze, ciężkie choroby niezwiązane z wątrobą.

POPULACJA		CsA+PR24-48	TAC+PR24-48
Liczebność grup		18	20
Średni wiek pacjentów w latach (SD)		52,2 (6,4)	54,4 (5,4)
Mężczyźni [n (%)]		13 (72)	18 (90)
Średni BMI [kg/m ²] (SD)		28,1 (5,6)	32 (7,9)
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)		6,9	6,5
Wcześniejsze leczenie [%]	NIE	bd ^a	bd ^a
Odpowiedź na wcześniejsze leczenie [%]	Częściowa odpowiedź	bd	bd
	Brak odpowiedzi	bd	bd
	Nawrót	bd	bd
Odsetek pacjentów z genotypem	1	94,4	85
	3	5,6	15
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	bd	bd
	CT	bd	bd
	TT	bd	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		bd	bd
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-2	bd	bd
	F3	bd	bd
	F4	bd	bd

SCHEMAT BADANIA

CsA+PR24-48 vs TAC+PR24-48

Schemat badania

Pacjenci po randomizacji otrzymywali przez 24-48 tyg.^b terapię CsA+PR lub TAC+PR.

Firpi 2010 [202, 203]	
Interwencje	Cyklosporyna: 2,0–4,0 mg/kg/dzień Takrolimus: 0,08–0,12 mg/kg/dzień PegIFNα2a: przez pierwsze 2 tyg. 135 µg/dzień, a następnie 180 µg/tydz. RBV: w zależności od masy ciała, przez pierwsze 2 tyg. 400-600 mg/dzień, a następnie 800-1200 mg/dzień (800 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1000 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)
Kointerwencje	Sterydy
Okres interwencji / obserwacji	24–48 tyg. ^b OI / 48–76 tyg. ^c OB
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i> (CsA nad TAC)
Randomizacja (2/2 pkt)	Tak, komputerowa
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (0/2 pkt)	Brak
Analiza wyników	mITT z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę przypisaną terapii.
Utrata z badania (0/1 pkt)	Opis niejasny
Ocena w skali Jadad	2/5
Sponsor badania	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR (HCV RNA niewykrywalne) po 24 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki terapii, • HCV RNA w 12., 24. i 48. tyg., • zmiany histopatologiczne, <p>Bezpieczeństwo: AE.</p>

a) Pacjenci po przeszczepie wątroby nie byli leczeni IFN.

b) Długość terapii uzależniona była od genotypu WZW C, dla GT 3 – 24 tyg., a dla GT1 – 48 tyg.

c) Pacjenci, którzy po przeszczepie wątroby przyjmowali TAC, a zostali zakwalifikowani do grupy z CsA, przechodzili 1. mies. okres *washout*.

18.3. Formularz oceny wiarygodności badań

18.3.1. Formularz oceny wiarygodności badań RCT w skali Jadad

Tabela 108.
Formularz oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
SUMA			

18.3.2. Formularz oceny wiarygodności badań nRCT w skali NICE

Tabela 109.
Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych w skali NICE

Lp.	Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	
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 przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA		

18.4. Formularze ekstrakcji danych z badania

Tabela 110.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Kontrola		p ^a
				n	N	n	N	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 111.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	Kontrola	p ^a

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

18.5. Wyniki szczegółowe

W badaniach RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo schematu 3D±RBV przeprowadzono również porównanie z historyczną grupą kontrolną stosującą schemat TVR+PR (pacjenci z badań: ADVANCE, REALIZE, ILLUMINATE), w celu wykazania *non-inferiority* lub *superiority*. Szczegółowe wyniki zaprezentowane przez autorów przedstawiono poniżej (Tabela 112).

Tabela 112.
Wyniki dla SVR12 dla porównania schematu 3D±RBV względem historycznej grupy kontrolnej TVR+PR

Badanie	Genotyp	Porównanie	SVR12		Warunek do potwierdzenia hipotezy (LCB dla schematu 3D±RBV)
			3D±RBV (% [CI 95%])	TVR+PR (% [CI 95%]) ^a	
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (PegIFNα+RVB), bez marskości wątroby					
SAPPHIRE II	1	3D+RBV vs TVR+PR	96,3 [94,1; 98,4]	65,0 [60,0; 70,0] ^b	<i>Non-inferiority (LCB >60%) Superiority (LCB >70%)</i>
SAPPHIRE II	1a	3D+RBV vs TVR+PR	96,0 [93,0; 98,9]	59,0 [53,0; 65,0] ^b	<i>Superiority (LCB >65%)</i>
PEARL II		3D+RBV vs TVR+PR	96,6 [92,8; 100,0]	69,0 [62,0; 75,0] ^b	<i>Superiority (LCB >75%) Non-inferiority (LCB >64%)</i>
PEARL II	1b	3D vs TVR+PR	100,0 [95,9; 100,0]	69,0 [62,0; 75,0] ^b	<i>Superiority (LCB >75%) Non-inferiority (LCB >64%)</i>
SAPPHIRE II		3D+RBV vs TVR+PR	96,7 [93,6; 99,9]	71,0 [64,0; 77,0] ^b	<i>Superiority (LCB >77%)</i>
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (PegIFNα+RVB), z marskością wątroby					
TURQUOISE II	1	3D+RBV (12 tyg.) vs TVR+PR	90,2 [84,9; 95,4]	47,0 [41,0; 54,0]	<i>Superiority (LCB >54%) Non-inferiority (LCB >43%)</i>
TURQUOISE II	1	3D+RBV (24 tyg.) vs TVR+PR	96,9 [93,5; 100,0]	47,0 [41,0; 54,0]	<i>Superiority (LCB >54%) Non-inferiority (LCB >43%)</i>
Pacjenci nieleczeni, bez marskości wątroby					
SAPPHIRE I	1	3D+RBV vs TVR+PR	96,2 [94,5; 97,9]	78,0 [75,0; 80,0] ^c	<i>Superiority (LCB >80%) Non-inferiority (LCB >70%)</i>
SAPPHIRE I		3D+RBV vs TVR+PR	95,3 [93,0; 97,6]	72,0 [68,0; 75,0] ^c	<i>Superiority (LCB >75%)</i>
PEARL IV	1a	3D+RBV vs TVR+PR	97,0 [93,7; 100,0]	72,0 [68,0; 75,0] ^c	<i>Superiority (LCB >75%) Non-inferiority (LCB >65%)</i>
PEARL IV		3D vs TVR+PR	90,2 [86,2; 94,3]	72,0 [68,0; 75,0] ^c	<i>Superiority (LCB >75%) Non-inferiority (LCB >65%)</i>
SAPPHIRE I			98,0 [95,8; 100,0]	80,0 [75,0; 84,0] ^c	<i>Superiority (LCB >84%)</i>
PEARL III	1b	3D+RBV vs TVR+PR	99,5 [98,6; 100,0]	80,0 [75,0; 84,0] ^c	<i>Superiority (LCB >84%) Non-inferiority (LBC >73%)</i>

Badanie	Genotyp	Porównanie	SVR12		Warunek do potwierdzenia hipotezy (LCB dla schematu 3D±RBV)
			3D±RBV (% [CI 95%])	TVR+PR (% [CI 95%]) ^a	
PEARL III		3D vs TVR+PR	99,0 [97,7; 100]	80,0 [75,0; 84,0] ^c	Superiority (LCB >84%) Non-inferiority (LCB >73%)
Pacjenci nieleczeni, z marskością wątroby					
TURQUOISE II	1	3D+RBV (12 tyg.) vs TVR+PR	94,2 [89,2; 99,1]	56,0 [45,0; 67,0]	Superiority (LCB >67%) Non-inferiority (LCB >56%)
TURQUOISE II	1	3D+RBV (24 tyg.) vs TVR+PR	94,6 [89,4; 99,7]	56,0 [45,0; 67,0]	Superiority (LCB >67%) Non-inferiority (LCB >56%)
Pacjenci nieleczeni i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (PegIFNα+RVB), z marskością wątroby					
TURQUOISE II	1	3D+RBV (12 tyg.) vs TVR+PR	91,8 [87,6; 96,1]	47,0 [41,0; 54,0] ^b	Superiority (LCB >54%) Non-inferiority (LCB >43%)
TURQUOISE II	1	3D+RBV (24 tyg.) vs TVR+PR	95,9 [92,6; 99,3]	47,0 [41,0; 54,0] ^b	Superiority (LCB >54%) Non-inferiority (LCB >43%)
TURQUOISE II	1a	3D+RBV (12 tyg.) vs TVR+PR	88,6 (83,3; 93,8)	47,0 [41,0; 54,0] ^b	Superiority (LCB >54%)
TURQUOISE II	1a	3D+RBV (24 tyg.) vs TVR+PR	94,2 (90,1; 98,4)	47,0 [41,0; 54,0] ^b	Superiority (LCB >54%)
TURQUOISE II	1b	3D+RBV (12 tyg.) vs TVR+PR	98,5 (95,7; 100,0)	47,0 [41,0; 54,0] ^b	Superiority (LCB >54%)
TURQUOISE II	1b	3D+RBV (24 tyg.) vs TVR+PR	100,0 (100,0; 100,0)	47,0 [41,0; 54,0] ^b	Superiority (LCB >54%)

LCB – dolna granica przedziału ufności.

a) Wyniki dla ramienia TVR+PR zaprezentowane przez autorów badania.

b) Historyczna grupa z badania REALIZE.

c) Historyczna grupa z badań (ADVANCE i ILLUMINATE).

18.6. Wyniki analizy MTC

18.6.1. Wyniki szczegółowe uwzględnione w analizie MTC

Tabela 113.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SVR12/24 w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
ADVANCE	T12PR24-48 vs PR48	48	363	271	74,7	361	158	43,8	<0,001	3,78 [2,76; 5,19]
PROVE1	T12PR24 vs T12PR48	24/48	79	48	60,8	79	53	67,1	0,51	0,76 [0,40; 1,46]
PROVE1	T12PR24 vs PR48	24/48	79	48	60,8	75	31	41,3	0,02	2,20 [1,15; 4,19]
PROVE1	T12PR48 vs PR48	48	79	53	67,1	75	31	41,3	0,002	2,89 [1,50; 5,58]
PROVE2	T12PR24 vs PR48	24/48	81	56	69,1	82	38	46,3	0,004	2,59 [1,37; 4,92]
SPRINT1	PR4/PRB24 vs PR48	24/48	103	58	56,3	104	39	37,5	0,005	2,15 [1,23; 3,75]
PEARL III	3D+RBV vs 3D	12	210	209	99,5	209	207	99,0	x	2,02 [0,18; 22,44]
PEARL IV	3D+RBV vs 3D	12	100	97	97,0	205	185	90,2	x	3,50 [1,01; 12,06]
TURQUOISE II	3D+RBV vs 3D+RBV24	12/24	86	81	94,2	74	70	94,6	x	0,93 [0,24; 3,58]

a) Dane poufne.

Tabela 114.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SVR12/24 w populacji pacjentów uprzednio leczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
PROVE3	T12PR24 vs PR48	48	115	59	51,3	114	16	14,0	<0,001	6,45 [3,39; 12,27]
REALIZE	T12PR48 vs PR48	48	266	171	64,3	132	22	16,7	x	9,00 [5,34; 15,17]
PROVE3/REALIZE	T12PR24-48 vs PR48	48	381	230	60,4	246	38	15,4	x	8,34 [5,58; 12,46]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR48	48	161	107	66,5	80	17	21,3	<0,001	7,34 [3,92; 13,76]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR4/PRB32+PR12	48	161	107	66,5	162	95	58,6	x	1,40 [0,89; 2,20]
RESPOND-2	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	48	162	95	58,6	80	17	21,3	<0,001	5,25 [2,83; 9,77]
Flamm 2013	PR4/PRB44 vs PR48	48	134	86	64,2	67	14	20,9	<0,0001	6,78 [3,41; 13,48]
PEARL II	3D+RBV vs 3D	12	88	85	96,6	91	91	100,0	x	0,13 [0,01; 2,62]
TURQUOISE II	3D+RBV vs 3D+RBV(24)	12/24	122	110	90,2	98	95	96,9	x	0,29 [0,08; 1,06]

W analizie uwzględniono zsumowane wyniki z badań PROVE3 i REALIZE.

a) Dane poufne.

Tabela 115.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do wysypki w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
ADVANCE	T12PR24-48 vs PR48	48	363	133	36,6	361	88	24,4	x	1,79 [1,30; 2,47]
PROVE1	T12PR24 vs T12PR48	24/48	79	47	59,5	79	48	60,8	x	0,95 [0,50; 1,79]

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
PROVE1	T12PR24 vs PR48	24/48	79	47	59,5	75	31	41,3	x	2,08 [1,10; 3,96]
PROVE1	T12PR48 vs PR48	48	79	48	60,8	75	31	41,3	x	2,20 [1,15; 4,19]
PROVE2	T12PR24 vs PR48	24/48	81	40	49,4	82	29	35,4	x	1,78 [0,95; 3,34]
PEARL III	3D+RBV vs 3D	12	210	12	5,7	209	8	3,8	x	1,52 [0,61; 3,81]
PEARL IV	3D+RBV vs 3D	12	100	5	5,0	205	10	4,9	x	1,03 [0,34; 3,09]
SPRINT1	PR4/PRB24 vs PR48	24/48	103	6	5,8	104	6	5,8	x	1,01 [0,31; 3,24]

a) Dane poufne.

Tabela 116.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do wysypki w populacji pacjentów uprzednio leczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
PROVE3	T12PR24 vs PR48	48	115	58	50,4	114	23	20,2	x	4,03 [2,24; 7,23]
REALIZE	T12PR48 vs PR48	48	266	99	37,2	132	25	18,9	x	2,54 [1,54; 4,19]
PROVE3/REALIZE	T12PR24-48 vs PR48	48	381	157	41,2	246	48	19,5	x	2,89 [1,99; 4,21]

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR48	48	161	22	13,7	80	4	5,0	x	3,01 [0,9996; 9,05]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR4/PRB32+PR12	48	161	22	13,7	162	27	16,7	x	0,79 [0,43; 1,46]
RESPOND-2	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	48	162	27	16,7	80	4	5,0	x	3,80 [1,28; 11,27]
Flamm 2013	PR4/PRB44 vs PR48	48	134	30	22,4	67	5	7,5	x	3,58 [1,32; 9,70]
PEARL II	3D+RBV vs 3D	12	91	8	8,8	95	1	1,1	0,017	9,06 [1,11; 73,97]

W analizie uwzględniono zsumowane wyniki z badań PROVE3 i REALIZE.

a) Dane poufne.

Tabela 117.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do anemii w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
ADVANCE	T12PR24-48vs PR48	48	363	135	37,2	361	70	19,4	x	2,46 [1,76; 3,45]
PROVE1	T12PR24vs T12PR48	24/48	79	29	36,7	79	23	29,1	x	1,41 [0,72; 2,75]
PROVE1	T12PR24 vs PR48	24/48	79	29	36,7	75	20	26,7	x	1,60 [0,80; 3,17]
PROVE1	T12PR48 vs PR48	48	79	23	29,1	75	20	26,7	x	1,13 [0,56; 2,29]
PROVE2	T12PR24 vs PR48	24/48	81	22	27,2	82	14	17,1	x	1,81 [0,85; 3,85]
SPRINT1	PR4/PRB24 vs PR48	24/48	103	55	53,4	104	35	33,7	x	2,26 [1,29; 3,96]

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
PEARL III	3D+RBV vs 3D	12	210	14	6,7	209	1	0,5	x	14,86 [1,94; 114,05]
PEARL IV	3D+RBV vs 3D	12	100	6	6,0	205	0	0,0	x	28,27 [1,58; 507,01]

a) Dane poufne.

Tabela 118.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do anemii w populacji pacjentów uprzednio leczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
PROVE3	T12PR24 vs PR48	48	115	30	26,1	114	9	7,9	x	4,12 [1,85; 9,14]
REALIZE	T12PR48 vs PR48	48	266	79	29,7	132	20	15,2	x	2,37 [1,37; 4,07]
PROVE3/REALIZE	T12PR24-48 vs PR48	48	381	109	28,6	246	29	11,8	x	3,00 [1,92; 4,69]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR48	48	161	74	46,0	80	16	20,0	<0,001	3,40 [1,81; 6,38]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR4/PRB32+PR12	48	161	74	46,0	162	70	43,2	x	1,12 [0,72; 1,73]
RESPOND-2	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	48	162	70	43,2	80	16	20,0	<0,001	3,04 [1,62; 5,71]
Flamm 2013	PR4/PRB44 vs PR48	48	134	67	50,0	67	22	32,8	x	2,05 [1,11; 3,77]

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
PEARL II	3D+RBV vs 3D	12	91	10	11,0	95	0	0,0	x	24,61 [1,42; 426,42]

W analizie uwzględniono zsumowane wyniki z badań PROVE3 i REALIZE.

a) Dane poufne.

Tabela 119.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do nudności w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
ADVANCE	T12PR24-48 vs PR48	48	363	156	43,0	361	112	31,0	x	1,68 [1,24; 2,27]
PROVE1	T12PR24 vs T12PR48	24/48	79	44	56,0	79	38	48,0	x	1,36 [0,73; 2,54]
PROVE1	T12PR24 vs PR48	24/48	79	44	56,0	75	22	29,0	x	3,03 [1,56; 5,90]
PROVE1	T12PR48 vs PR48	48	79	38	48,0	75	22	29,0	x	2,23 [1,15; 4,34]
PROVE2	T12PR24 vs PR48	24/48	81	39	48,1	82	33	40,2	x	1,38 [0,74; 2,56]
SPRINT1	PR4/PRB24 vs PR48	24/48	103	42	40,8	104	45	43,3	x	0,90 [0,52; 1,57]
PEARL III	3D+RBV vs 3D	12	210	23	11,0	209	9	4,3	x	2,73 [1,23; 6,06]
PEARL IV	3D+RBV vs 3D	12	100	21	21,0	205	28	13,7	x	1,68 [0,90; 3,14]

a) Dane poufne.

Tabela 120.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do nudności w populacji pacjentów uprzednio leczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
PROVE3	T12PR24 vs PR48	48	115	41	35,7	114	39	34,2	<0,001	1,07 [0,62; 1,83]
REALIZE	T12PR48 vs PR48	48	266	94	35,3	132	31	23,5	x	1,78 [1,11; 2,86]
PROVE3/REALIZE	T12PR24-48 vs PR48	48	381	135	35,4	246	70	28,5	x	1,38 [0,97; 1,95]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR48	48	161	63	39,1	80	30	37,5	x	1,07 [0,62; 1,86]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR4/PRB32+PR12	48	161	63	39,1	162	71	43,8	x	0,82 [0,53; 1,28]
RESPOND-2	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	48	162	71	43,8	80	30	37,5	x	1,30 [0,75; 2,25]
Flamm 2013	PR4/PRB44 vs PR48	48	134	51	38,1	67	18	26,9	x	1,67 [0,88; 3,18]
PEARL II	3D+RBV vs 3D	12	91	19	20,9	95	6	6,3	x	3,91 [1,49; 10,32]

W analizie uwzględniono zsumowane wyniki z badań PROVE3 i REALIZE.

a) Dane poufne.

Tabela 121.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do świądu w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
ADVANCE	T12PR24-48 vs PR48	48	363	181	49,9	361	131	36,3	x	1,75 [1,30; 2,35]
PROVE1	T12PR24 vs T12PR48	24/48	79	38	48,0	79	32	40,0	x	1,36 [0,73; 2,56]

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
PROVE1	T12PR24 vs PR48	24/48	79	38	48,0	75	17	23,0	x	3,16 [1,57; 6,35]
PROVE1	T12PR48 vs PR48	48	79	32	40,0	75	17	23,0	x	2,32 [1,15; 4,69]
PROVE2	T12PR24 vs PR48	24/48	81	41	50,6	82	29	35,4	x	1,87 [1,00; 3,51]
PEARL III	3D+RBV vs 3D	12	210	25	11,9	209	11	5,3	x	2,43 [1,16; 5,08]
PEARL IV	3D+RBV vs 3D	12	100	10	10,0	205	12	5,9	x	1,79 [0,74; 4,29]
SPRINT1	PR4/PRB24 vs PR48	24/48	103	19	18,4	104	16	15,4	x	1,24 [0,60; 2,58]

a) Dane poufne.

Tabela 122.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do świądu w populacji pacjentów uprzednio leczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
PROVE3	T12PR24 vs PR48	48	115	39	33,9	114	17	14,9	x	2,93 [1,54; 5,57]
REALIZE	T12PR48 vs PR48	48	266	138	51,9	132	36	27,3	x	2,88 [1,83; 4,52]
PROVE3/REALIZE	T12PR24-48 vs PR48	48	381	177	46,5	246	53	21,5	x	3,16 [2,19; 4,55]

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR48	48	161	31	19,3	80	14	17,5	NS	1,12 [0,56; 2,26]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR4/PRB32+PR12	48	161	31	19,3	162	30	18,5	x	1,05 [0,60; 1,83]
RESPOND-2	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	48	162	30	18,5	80	14	17,5	NS	1,07 [0,53; 2,16]
Flamm 2013	PR4/PRB44 vs PR48	48	134	18	13,4	67	8	11,9	x	1,14 [0,47; 2,79]
PEARL II	3D+RBV vs 3D	12	91	13	14,3	95	8	8,4	x	1,81 [0,71; 4,60]

W analizie uwzględniono zsumowane wyniki z badań PROVE3 i REALIZE.

a) Dane poufne.

Tabela 123.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do biegunki w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
ADVANCE	T12PR24-48 vs PR48	48	363	102	28,1	361	80	22,2	x	1,37 [0,98; 1,92]
PROVE1	T12PR24 vs T12PR48	24/48	79	33	41,8	79	27	34,2	x	1,38 [0,72; 2,63]
PROVE1	T12PR24 vs PR48	24/48	79	33	41,8	75	21	28,0	x	1,84 [0,94; 3,62]
PROVE1	T12PR48 vs PR48	48	79	27	34,2	75	21	28,0	x	1,34 [0,67; 2,65]
PROVE2	T12PR24 vs PR48	24/48	81	20	24,7	82	23	28,0	x	0,84 [0,42; 1,69]
SPRINT1	PR4/PRB24 vs PR48	24/48	103	27	26,2	104	23	22,1	x	1,25 [0,66; 2,37]

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
██████████	██████████	████	██	█	██	██	█	██	█	██████████
██████████	██████████	████	██	█	██	██	█	██	█	██████████
██████████	██████████	████	██	█	██	██	█	██	█	██████████
PEARL III	3D+RBV vs 3D	12	210	9	4,3	209	13	6,2	x	0,68 [0,28, 1,62]
PEARL IV	3D+RBV vs 3D	12	100	14	14,0	205	33	16,1	x	0,85 [0,43, 1,67]

a) Dane poufne.

Tabela 124.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do biegunki w populacji pacjentów uprzednio leczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
PROVE3	T12PR24 vs PR48	48	115	37	32,2	114	22	19,3	<0,001	1,98 [1,08; 3,64]
REALIZE	T12PR48 vs PR48	48	266	66	24,8	132	18	13,6	x	2,09 [1,18; 3,69]
PROVE3/REALIZE	T12PR24-48 vs PR48	48	381	103	27,0	246	40	16,3	x	1,91 [1,27; 2,87]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR48	48	161	37	23,0	80	12	15,0	x	1,69 [0,83; 3,46]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR4/PRB32+PR12	48	161	37	23,0	162	37	22,8	x	1,01 [0,60; 1,69]
RESPOND-2	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	48	162	37	22,8	80	12	15,0	x	1,68 [0,82; 3,43]
██████████	██████████	████	██	█	██	██	█	██	█	██████████
PEARL II	3D+RBV vs 3D	12	91	12	13,2	95	12	12,6	x	1,05 [0,45; 2,48]

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
Flamm 2013	PR4/PRB44 vs PR48	48	134	30	22,4	67	5	7,5	x	3,58 [1,32; 9,70]

W analizie uwzględniono zsumowane wyniki z badań PROVE3 i REALIZE.

a) Dane poufne.

Tabela 125.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do AE prowadzących do utraty z badania w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
ADVANCE	T12PR24-48 vs PR48	48	363	36	9,9	361	26	7,2	x	1,42 [0,84; 2,40]
PROVE1	T12PR24 vs T12PR48	24/48	79	18	22,8	79	11	13,9	x	1,82 [0,80; 4,17]
PROVE1	T12PR24 vs PR48	24/48	79	18	22,8	75	8	10,7	x	2,47 [1,003; 6,09]
PROVE1	T12PR48 vs PR48	48	79	11	13,9	75	8	10,7	x	1,35 [0,51; 3,58]
PROVE2	T12PR24 vs PR48	24/48	81	11	13,6	82	6	7,3	x	1,99 [0,70; 5,67]
SPRINT1	PR4/PRB24 vs PR48	24/48	103	15	14,6	104	8	7,7	x	2,05 [0,83; 5,06]
PEARL III	3D+RBV vs 3D	12	210	0	0,0	209	0	0,0	x	1,00 [0,02; 50,39]
PEARL IV	3D+RBV vs 3D	12	100	0	0,0	205	2	1,0	x	0,40 [0,02; 8,51]

a) Dane poufne.

Tabela 126.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do AE prowadzących do utraty z badania w populacji pacjentów uprzednio leczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
PROVE3	T12PR24 vs PR48	48	115	11	9,6	114	5	4,4	x	2,31 [0,77; 6,86]
REALIZE	T12PR48 vs PR48	48	266	1	0,4	132	2	1,5	x	0,25 [0,02; 2,73]
PROVE3/REALIZE	T12PR48 vs PR48	48	381	12	3,1	246	7	2,8	x	1,11 [0,43; 2,86]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR48	48	161	20	12,4	80	2	2,5	x	5,53 [1,26; 24,29]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR4/PRB32+PR12	48	161	20	12,4	162	13	8,0	x	1,63 [0,78; 3,39]
RESPOND-2	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	48	162	13	8,0	80	2	2,5	x	3,40 [0,75; 15,46]
Flamm 2013	PR4/PRB44 vs PR48	48	134	23	17,2	67	3	4,5	x	4,42 [1,28; 15,30]
PEARL II	3D+RBV vs 3D	12	91	2	2,2	95	0	0,0	x	5,34 [0,25; 112,66]

W analizie uwzględniono zsumowane wyniki z badań PROVE3 i REALIZE.

a) Dane poufne.

Tabela 127.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SAE ogółem w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
ADVANCE	T12PR24-48 vs PR48	48	363	33	9,1	361	24	6,6	x	1,40 [0,81; 2,43]

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
PEARL III	3D+RBV vs 3D	12	210	4	1,9	209	4	1,9	x	1,00 [0,25; 4,03]
PEARL IV	3D+RBV vs 3D	12	100	3	3,0	205	1	0,5	x	6,31 [0,65; 61,44]
PROVE1	T12PR24 vs T12PR48	24/48	79	10	12,7	79	5	6,3	x	2,14 [0,70; 6,59]
PROVE1	T12PR24 vs PR48	24/48	79	10	12,7	75	4	5,3	x	2,57 [0,77; 8,59]
PROVE1	T12PR48 vs PR48	48	79	5	6,3	75	4	5,3	x	1,20 [0,31; 4,65]
PROVE2	T12PR24 vs PR48	24/48	81	16	19,8	82	8	9,8	x	2,28 [0,91; 5,67]
SPRINT1	PR4/PRB24 vs PR48	24/48	103	8	7,8	104	8	7,7	x	1,01 [0,36; 2,80]

a) Dane poufne.

Tabela 128.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SAE ogółem w populacji pacjentów uprzednio leczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
PROVE3	T12PR24 vs PR48	48	115	19	16,5	114	13	11,4	x	1,54 [0,72; 3,28]
REALIZE	T12PR48 vs PR48	48	266	33	12,4	132	7	5,3	x	2,53 [1,09; 5,88]
PROVE3/REALIZE	T12PR24-48 vs PR48	48	381	52	13,6	246	20	8,1	x	1,79 [1,04; 3,07]

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR48	48	161	23	14,3	80	4	5,0	0,03	3,17 [1,06; 9,49]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR4/PRB32+PR12	48	161	23	14,3	162	16	9,9	x	1,52 [0,77; 3,00]
RESPOND-2	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	48	162	16	9,9	80	4	5,0	0,23	2,08 [0,67; 6,45]
Flamm 2013	PR4/PRB44 vs PR48	48	134	18	13,4	67	7	10,4	x	1,33 [0,53; 3,36]
PEARL II	3D+RBV vs 3D	12	91	2	2,2	95	2	2,1	x	1,04 [0,14; 7,58]

W analizie uwzględniono zsumowane wyniki z badań PROVE3 i REALIZE.

a) Dane poufne.

Tabela 129.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do neutropenii w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
SPRINT1	PR4/PRB24 vs PR48	24/48	103	17	16,5	104	12	11,5	x	1,52 [0,68; 3,36]
PEARL III	3D+RBV vs 3D	12	210	5	2,4	209	2	1,0	x	2,52 [0,48; 13,16]
PEARL IV	3D+RBV vs 3D	12	100	1	1,0	205	0	0,0	x	6,20 [0,25; 153,46]

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
PROVE1	T12PR24 vs T12PR48	24/48	79	11	13,9	79	19	24,1	x	0,51 [0,23; 1,16]
PROVE1	T12PR24 vs PR48	24/48	79	11	13,9	75	18	24,0	x	0,51 [0,22; 1,17]
PROVE1	T12PR48 vs PR48	48	79	19	24,1	75	18	24,0	x	1,00 [0,48; 2,10]
PROVE2	T12PR24 vs PR48	24/48	81	3	3,7	82	14	17,1	x	0,19 [0,05; 0,68]

Ze względu na brak wyników z badania ADVANCE dla porównania T12PR24-48 vs PR48 nie przeprowadzono analizy MTC.

a) Dane poufne.

Tabela 130.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do neutropenii w populacji pacjentów uprzednio leczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
REALIZE	T12PR48 vs PR48	48	266	38	14,3	132	14	10,6	x	1,40 [0,73; 2,70]
PROVE3	T12PR24 vs PR48	48	115	12	10,4	114	7	6,1	x	1,78 [0,67; 4,70]
PROVE3/REALIZE	T12PR24-48 vs PR48	48	381	50	13,1	246	21	8,5	x	1,62 [0,95; 2,77]
Flamm 2013	PR4/PRB44 vs PR48	48	134	42	31,3	67	12	17,9	x	2,09 [1,02; 4,31]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR48	48	161	23	14,3	80	8	10,0	x	1,50 [0,64; 3,52]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR4/PRB32+PR12	48	161	23	14,3	162	23	14,2	x	1,01 [0,54; 1,88]
RESPOND-2	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	48	162	23	14,2	80	8	10,0	x	1,49 [0,63; 3,50]

W analizie uwzględniono zsumowane wyniki z badań PROVE3 i REALIZE.

a) Dane poufne.

Tabela 131.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do leukopenii występującej w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
PEARL III	3D+RBV vs 3D	12	210	4	1,9	209	0	0,0	x	9,13 [0,49; 170,67]
PEARL IV	3D+RBV vs 3D	12	100	1	1,0	205	0	0,0	x	6,20 [0,25; 153,46]
ADVANCE	T12PR24-48 vs PR48	48	363	0	0,0	361	1	0,3	x	0,33 [0,01; 8,14]
SPRINT1	PR4/PRB24 vs PR48	24/48	103	5	4,9	104	6	5,8	x	0,83 [0,25; 2,82]

a) Dane poufne.

Tabela 132.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do leukopenii występującej w populacji pacjentów uprzednio leczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
REALIZE	T12PR48 vs PR48	48	266	27	10,2	132	11	8,3	x	1,24 [0,60; 2,59]
Flamm 2013	PR4/PRB44 vs PR48	48	134	20	14,9	67	2	3,0	x	5,70 [1,29; 25,18]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR48	48	161	11	6,8	80	1	1,3	x	5,79 [0,73; 45,69]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR4/PRB32+PR12	48	161	11	6,8	162	4	2,5	x	2,90 [0,90; 9,30]

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
RESPOND-2	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	48	162	4	2,5	80	1	1,3	x	2,00 [0,22; 18,19]

a) Dane poufne.

Tabela 133.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do AE ogółem występujących w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
ADVANCE	T12PR24-48 vs PR48	48	363	361	99,4	361	354	98,1	x	3,57 [0,74; 17,30]
PROVE2	T12PR24 vs PR48	24/48	81	80	98,8	82	81	98,8	x	0,99 [0,06; 16,06]
PEARL III	3D+RBV vs 3D	12	210	168	80,0	209	140	67,0	x	1,97 [1,26; 3,07]
PEARL IV	3D+RBV vs 3D	12	100	92	92,0	205	169	82,4	x	2,45 [1,09; 5,49]

a) Dane poufne.

Tabela 134.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do AE ogółem występujących w populacji pacjentów uprzednio leczonych

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
REALIZE	T12PR48 vs PR48	48	266	260	97,7	132	126	95,5	x	2,06 [0,65; 6,53]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR48	48	161	161	100,0	80	77	96,3	0,04	14,59 [0,74; 285,91]
RESPOND-2	PR4/PRB44 vs PR4/PRB32+PR12	48	161	161	100,0	162	160	98,8	x	5,03 [0,24; 105,62]
RESPOND-2	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	48	162	160	98,8	80	77	96,3	0,34	3,12 [0,51; 19,04]
Flamm 2013	PR4/PRB44 vs PR48	48	134	134	100,0	67	67	100	x	1,99 [0,04; 101,52]
PEARL II	3D+RBV vs 3D	12	91	72	79,1	95	74	77,9	x	1,08 [0,53; 2,17]

a) dane poufne.

Tabela 135.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SVR12/24 w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem 1a

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95% CI]
			N	n	%	N	n	%		
ADVANCE	T12PR24-48 vs PR48	48	213	152	71,4	208	85	40,9	x	3,61 [2,40; 5,41]
SPRINT1	PR4/PRB24 vs PR48	24/48	53	27	50,9	53	16	30,2	x	2,40 [1,08; 5,32]
PEARL IV	3D+RBV vs 3D	12	100	97	97,0	205	185	90,2	x	3,50 [1,01; 12,06]
TURQUOISE II	3D+RBV vs 3D+RBV24	12/24	64	59	92,2	56	52	92,9	x	0,91 [0,23; 3,56]

a) Dane poufne.

Tabela 136.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SVR12/ w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem 1b

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
ADVANCE	T12PR24-48 vs PR48	48	149	118	79,2	151	73	48,3	x	4,07 [2,45; 6,76]
SPRINT1	PR4/PRB24 vs PR48	24/48	37	22	59,5	42	17	40,5	x	2,16 [0,88; 5,31]
PEARL III	3D+RBV vs 3D	12	210	209	99,5	209	207	99,0	x	2,02 [0,18; 22,44]
TURQUOISE II	3D+RBV vs 3D+RBV24	12/24	22	22	100,0	18	18	100,0	x	1,22 [0,02; 64,31]

a) Dane poufne.

Tabela 137.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SVR12/24 w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych bez marskości

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
ADVANCE	T12PR24-48 vs PR48	48	342	258	75,4	340	151	44,4	x	3,84 [2,77; 5,33]
PROVE1	T12PR24 vs T12PR48	24/48	79	48	60,8	79	53	67,1	0,51	0,76 [0,40; 1,46]
PROVE1	T12PR24 vs PR48	24/48	79	48	60,8	75	31	41,3	0,02	2,20 [1,15; 4,19]
PROVE1	T12PR48 vs PR48	48	79	53	67,1	75	31	41,3	0,002	2,89 [1,50; 5,58]
PROVE2	T12PR24 vs PR48	24/48	81	56	69,1	82	38	46,3	0,004	2,59 [1,37; 4,92]

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	Interwencja			Komparator			p	OR [95%CI]
			N	n	%	N	n	%		
SPRINT1	PR4/PRB24 vs PR48	24/48	96	54	56,3	96	37	38,5	x	2,05 [1,15; 3,65]
PEARL III	3D+RBV vs 3D	12	210	209	99,5	209	207	99,0	x	2,02 [0,18; 22,44]
PEARL IV	3D+RBV vs 3D	12	100	97	97,0	205	185	90,2	x	3,50 [1,01; 12,06]

a) Dane poufne.

18.6.2. Wyniki analizy MTC

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

■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■						
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■						
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■						
■						

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

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

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

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

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

18.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych

Tabela 148.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Hauser 2014a

Kryterium	Opis	
Hauser 2014a [113] Peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b for chronic hepatitis C		
Przeszukane bazy (okres czasu/data przeszukania)	<ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register (październik 2013) • Cochrane Central in The Cochrane Library (Issue 9 of 12, 2012) • MEDLINE (1946-październik 2013) • EMBASE (1974-październik 2013) • Science Citation Index Expanded (1900-październik 2013) • LILACS (1982-październik 2013) • bazy krajowe i wyspecjalizowane tematycznie, bibliografie, abstrakty konferencji, czasopisma, szara literatura, referencje innych metaanaliz i badań włączonych 	
Cel przeglądu	Porównanie korzyści i szkodliwości PegIFN α 2a vs. PegIFN α 2b (z/bez kointerwencji, np. RBV, TVR) u pacjentów z przewlekłym HCV.	
Strategia (tak/nie)	tak	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • RCT niezależnie od statusu publikacji, języka i sposobu zaślepienia, wielkości próby, roku publikacji badania, niezależnie od dawki i czasu podawania interwencji • quasiRCT + badania obserwacyjne (ocena uszczerbków na zdrowiu) • pacjenci z przewlekłym HCV, wcześniej nieleczeni, z nawrotem i nieodpowiadający na uprzednie leczenie • pacjenci z/bez marskością, z/bez koinfekcją HIV 	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci po transplantacji wątroby • koinfekcja HBV 	
Liczba analityków	2	
Włączone badania	Liczba badań	17 RCT(11 bez koinfekcji HIV)
	Typ badań	RCT + qRCT + badania obserwacyjne
Metodyka	metaanaliza	
Interwencje	PegIFN α 2a+RBV vs PegIFN α 2b+RBV	
Sponsor	Brak (Cochrane Collaboration)	

Tabela 149.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Hauser 2014b

Kryterium	Opis
Hauser 2014b [114] Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C	
Przeszukane bazy (okres czasu/data przeszukania)	<ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register (wrzesień 2013) • Cochrane Central in The Cochrane Library (Issue 8, 2013) • MEDLINE (1946-wrzesień 2013) • EMBASE (1974-wrzesień 2013) • Science Citation Index Expanded (1900-wrzesień 2013) • LILACS (1980-wrzesień 2013) • bazy krajowe i wyspecjalizowane tematycznie, bibliografie, abstrakty konferencji, czasopisma, szara literatura
Cel przeglądu	Porównanie korzyści i szkodliwości terapii PegIFN α 2a/b+RBV vs. IFN+RBV u pacjentów z przewlekłym HCV.
Strategia (tak/nie)	tak

Kryterium	Opis	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> RCT niezależnie od statusu publikacji, języka i sposobu zaślepienia, wielkości próby, roku publikacji badania, niezależnie od typu, dawki i czasu podawania interwencji quasiRCT + badania obserwacyjne (ocena uszczerbków na zdrowiu) pacjenci z przewlekłym HCV, wcześniej nieleczeni, z nawrotem i nieodpowiadający na uprzednie leczenie 	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci po transplantacji wątroby koinfekcja HBV lub HIV 	
Liczba analityków	2	
Włączone badania	Liczba badań	27 RCT
	Typ badań	RCT + quasiRCT + badania obserwacyjne
Metodyka	metaanaliza	
Interwencje	PegIFN α 2a/b+RBV vs IFN+RBV	
Sponsor	Brak (Cochrane Collaboration)	

Tabela 150.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Cooper 2013

Kryterium	Opis	
Cooper 2013 [115]		
Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis		
Przeszukane bazy (okres czasu/data przeszukania)	<ul style="list-style-type: none"> Cochrane Central MEDLINE (przez PubMed) EMBASE AMED CINAHL TOXNET Development and Reproductive Toxicology, Hazardous Substance Databank PsychINFO Web of Science <p>Data przeszukania: 23-29.01.2012</p>	
Cel przeglądu	Określenie względnej skuteczności DAA przez porównanie metaanaliz	
Strategia (tak/nie)	tak	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> RCT (faza II i III) bezpośrednio porównujące BOC, TVR, PegIFNα2a/b+RBV Pacjenci dorośli, przewlekłe HVC genotyp 1 (czasem z 1 i 4) pacjenci wcześniej nieleczeni i po niepowodzeniu terapii 	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Genotyp 1 i 4 w miarę możliwości Koinfekcja HIV lub HBV 	
Liczba analityków	2	
Włączone badania	Liczba badań	13
	Typ badań	RCT
Metodyka	Porównanie pośrednie metodą Bayesowską	
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> BOC+PegIFNα2b+RBV vs BOC+PegIFNα2a+RBV vs PegIFNα2b+RBV BOC+PegIFNα2a+RBV vs PegIFNα2a+RBV TVR+PegIFNα2a+RBV vs PegIFNα2a+RBV PegIFNα2a+RBV vs PegIFNα2b+RBV BOC+PegIFNα2b+RBV vs PegIFNα2b+RBV 	
Sponsor	Merck & Co.	

Tabela 151.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Coppola 2012

Kryterium	Opis	
Coppola 2012 [116] Efficacy of pegylated interferon α-2a and α-2b in patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a meta-analysis		
Przeszukane bazy (okres czasu/data przeszukania)	<ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Library • MEDLINE • EMBASE • LILACS <p>Data przeszukania: grudzień 2011 (dane od stycznia 2000)</p>	
Cel przeglądu	Ocena skuteczności PegIFN α 2a+RBV vs PegIFN α 2b+RBV u pacjentów HCV GT 1	
Strategia (tak/nie)	Podane hasła wyszukiwania	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT lub nRCT • Standardowe dawki PegIFNα2a (180 μg/tydz.)+RBV vs. PegIFNα2b (1,5 μg/kg/tydz.)+RBV • Pacjenci wcześniej nieleczeni, z przewlekłym HCV genotyp 1 • Badania z co najmniej jednym głównym punktem końcowym (RVR, wynik negatywny HCV RNA po 4 lub 12 tyg lub po zakończeniu leczenia, EVR, ETR, SVR) • Badania opisujące dane pozwalające na obliczenie ilorazu szans by ocenić ryzyko względne RR • Napisane w języku angielskim i opublikowane w pełnej wersji do grudnia 2011 r. 	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Badania obserwacyjne • Pacjenci po transplantacji wątroby • Koinfekcja HIV 	
Liczba analityków	2	
Włączone badania	Liczba badań	7
	Typ badań	5 RCT + 2 nRCT
Metodyka	Metaanaliza	
Interwencje	PegIFN α 2a+RBV vs PegIFN α 2b+RBV	
Sponsor	bd	

Tabela 152.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Góralczyk 2013

Kryterium	Opis
Góralczyk 2013 [117] Treatment of chronic HCV genotype 1 infection with telaprevir: a Bayesian mixed treatment comparison of fixed-length and response-guided treatment regimens in treatment-naïve and –experienced patients	
Przeszukane bazy (okres czasu/data przeszukania)	<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE/PubMed • Web of Science • Referencje włączonych badań • Prezentacje w International Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of the Liver I American Association for the Study of the Liver Disease Meetings <p>Data przeszukania: 25 luty 2013</p>
Cel przeglądu	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa standardowej terapii PR48 vs TVR+PegIFN α +RBV (12 lub 24 tyg.) \pm PegIFN α +RBV przez 12-36 tyg.
Strategia (tak/nie)	Słowa kluczowe: telaprevir lub VX-950

Kryterium	Opis	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Badania prospektywne RCT bez zawężenia do języka publikacji • Badania porównujące skuteczność TVR + PegIFNa2a (180 µg/tydz.)/ PegIFNa2b (1,5µg/kg/tydz.) + RBV • Badania opisujące główny punkt końcowy, np. SVR • Pacjenci z przewlekłym HCV genotyp 1 • Pacjenci nieleczeni i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii • Badania opisujące wyniki z co najmniej 2 badanych grup: <ol style="list-style-type: none"> 1. PegIFNa + RBV (48 tyg.) 2. TVR + PegIFNa + RBV (12 lub 24 tyg.) + PegIFNa + RBV (36 lub 24 tyg.) 3. TVR + PegIFNa + RBV (12 tyg.) + PegIFNa + RBV (12 tyg.) 4. TVR + PegIFNa + RBV (12 tyg.) + PegIFNa + RBV (12 tyg.)-pacjenci z eRVR lub 36 tyg.-pacjenci bez eRVR 5. TVR + PegIFNa + RBV (12 tyg.) + PegIFNa + RBV (0-pacjenci z eRVR lub 36 tyg.-pacjenci bez eRVR) 	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Badania, w których pacjenci nie otrzymywali RBV • Badania, w których czas podawania TVR <12 tyg. 	
Liczba analityków	2	
Włączone badania	Liczba badań	7
	Typ badań	RCT
Metodyka	Porównanie pośrednie metodą Bayesowską	
Interwencje	PegIFNa + RBV (48 tyg.) vs TVR + PegIFNa + RBV (12 lub 24 tyg.) + PegIFNa + RBV (0, 12, 24 lub 36 tyg.)	
Sponsor	bd	

Tabela 153.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Coppola 2014

Kryterium	Opis
Coppola 2014 [118] Peg-Interferon Plus Ribavirin with or without Boceprevir or Telaprevir for HCV Genotype 1: A Meta-Analysis on the Role of Response Predictors	
Przeszukane bazy (okres czasu/data przeszukania)	<ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Library • MEDLINE • EMBASE • LILACS • Referencje włączonych badań <p>Data przeszukania: czerwiec 2013 (dane od stycznia 2008)</p>
Cel przeglądu	Porównanie skuteczności terapii PegIFNa2a/b + RBV vs PegIFNa2a/b + RBV + BOC/TVR u pacjentów uprzednio nieleczonych i po niepowodzeniu terapii PegIFNa2a/b + RBV, z przewlekłym HCV GT 1.
Strategia (tak/nie)	Podane hasła wyszukiwania
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT porównujące skuteczność terapii PegIFNa2a (180 µg/tydz.)/ PegIFNa2b (1,5 µg/kg/tydz.) + RBV vs. PegIFNa2a/b + RBV + TVR (750 mg t.i.d.)/BOC (800 mg t.i.d.) • Pacjenci z przewlekłym HCV genotyp 1, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii PegIFN + RBV • Autorzy opisują dane z oryginalnych badań • Badania z przynajmniej 1 głównym punktem końcowym jasno zdefiniowanym jako SVR u pacjentów z/bez RVR, genotypem 1a lub 1b, wysokie/niskie obciążenie HCV, genotyp IL28-B CC/non-CC, łagodne/znaczne zwłóknienie wątroby • Badania opisujące dane pozwalające na obliczenie ilorazu szans by ocenić ryzyko względne RR • Artykuł napisany w języku angielskim i opublikowany do czerwca 2013

Kryterium	Opis	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Badania obserwacyjne • Pacjenci po transplantacji wątroby • Koinfekcja HIV • Duplikaty danych i publikacji 	
Liczba analityków	2	
Włączone badania	Liczba badań	7
	Typ badań	RCT
Metodyka	Metaanaliza	
Interwencje	PegIFN α 2a (180 μ g/tydz.)/ PegIFN α 2b (1,5 μ g/kg/tydz.) + RBV vs. PegIFN α 2a/b + RBV + TVR (750 mg t.i.d)/BOC (800 mg t.i.d)	
Sponsor	brak	

Tabela 154.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Chou 2013

Kryterium	Opis	
Chou 2013 [119] Comparative Effectiveness of Antiviral Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults		
Przeszukane bazy (okres czasu/data przeszukania)	<ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Library (pierwszy kwartał 2012 roku) • MEDLINE (1947-sierpień 2012) • EMBASE (1976-sierpień 2012) • Scopus (1960-sierpień 2012) • PsychINFO (1806-sierpień 2012) • Rejestry badań klinicznych • Bazy danych grantów 	
Cel przeglądu	Porównanie korzyści i szkodliwości terapii anty-HCV u dorosłych, uprzednio nieleczonych pacjentów z przewlekłym HCV.	
Strategia (tak/nie)	bd	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT porównujące PegIFNα2b + RBV vs. PegIFNα2a + RBV 6. PegIFNα2a/b + RBV + BOC/TVR vs. PegIFNα2a/b + RBV 7. Różne dawki i czas trwania podwójnej lub potrójnej terapii • Pacjenci wcześniej nieleczeni • Porównanie dawki i czasu trwania podwójnych terapii dla genotypu 2 lub 3 • Badania kohortowe: SVR po terapii vs. brak SVR a wyniki kliniczne (śmiertelność, marskość, dekompensacja wątroby, rak wątrobowokomórkowy, potrzeba przeszczepu wątroby) • Artykuły w języku angielskim • Badania opublikowane w formie abstraktów konferencji (tyko do analizach wrażliwości) 	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety ciężarne • Pacjenci po przeszczepie • Koinfekcja HIV • Pacjenci hemodializowani • Pacjenci wcześniej leczeni anty-HCV • Terapie przeciw HCV z zastosowaniem leków niezatwierdzonych w USA 	
Liczba analityków	2	
Włączone badania	Liczba badań	37 + 19
	Typ badań	RCT + badania kohortowe
Metodyka	Metaanaliza	
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα2b + RBV vs PegIFNα2a + RBV • PegIFNα2a/b + RBV + BOC/TVR vs PegIFNα2a/b + RBV 	

Kryterium	Opis
Sponsor	Grant support by AHRQ, Rockville. Maryland

Tabela 155.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Park 2014

Kryterium	Opis	
Park 2014 [120] Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis		
Przeszukane bazy (okres czasu/data przeszukania)	<ul style="list-style-type: none"> MEDLINE (listopad 2012) www.clinicaltrials.gov Referencje badań włączonych Przeszukanie: maj 2009	
Cel przeglądu	<ul style="list-style-type: none"> Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii potrójnych (z PI: TVR/BOC) do podwójnych, u pacjentów z przewlekłym HCV GT 1. Przeprowadzenie analiz w podgrupach, by wykonać porównania w zależności od rasy pacjenta. 	
Strategia (tak/nie)	Szukane hasła kluczowe	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Badania RCT (opublikowane i nieopublikowane) Pacjenci z przewlekłym HCV genotyp 1 Badania porównujące potrójną terapię (TVR/BOC + PegIFN + RBV) do podwójnej (PegIFN + RBV) SVR Opublikowane w języku angielskim 	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Schemat terapii niezatwierdzone przez FDA (inne dawki, czas terapii) Schemat terapii TVR + PegIFN 	
Liczba analityków	2	
Włączone badania	Liczba badań	10
	Typ badań	RCT
Liczba pacjentów	4421	
Metodyka	Metaanaliza	
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> BOC/TVR + PegIFN + RBV vs. PegIFN + RBV 	
Sponsor	Brak sponsora	

Tabela 156.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Iorio 2010

Kryterium	Opis
Iorio 2010 [121] Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus (Review)	
Przeszukane bazy (okres czasu/data przeszukania)	<ul style="list-style-type: none"> The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register CENTRAL MEDLINE EMBASE Science Citation Index Expanded
Cel przeglądu	<ul style="list-style-type: none"> Ocena korzyści i szkód związanych z leczeniem WZW C w populacji pacjentów zakażonych HIV.
Strategia (tak/nie)	Tak

Kryterium		Opis
Kryteria włączenia		<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT • Pacjenci z przewlekłym HCV i HIV, niezależnie od wcześniejszego leczenia • Badania porównujące PegIFN (2a lub 2b) + RBV vs PegIFN lub IFN + RBV (różne dawki i czas terapii) • Czas terapii co najmniej 12 tyg. • SVR, EOT
Kryteria wykluczenia		<ul style="list-style-type: none"> • bd
Liczba analityków		2
Włączone badania	Liczba badań	14
	Typ badań	RCT
Metodyka		Metaanaliza
Interwencje		<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV vs IFNα + RBV • PegIFNα2a + RBV vs. PegIFNα • PegIFNα2a + RBV vs PegIFNα2b + RBV
Sponsor		Brak sponsora

18.8. Badania w toku

Tabela 157.
Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu

Identyfikator	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
NCT02219477	RCT, otwarte, fazy 3 (nie rekrutuje jeszcze pacjentów)	GT1, marskość wątroby, dorośli pacjenci	50	A: Ombitaswir + ABT-450/r + RBV (12 tyg.) B: Ombitaswir + ABT-450/r + RBV (124 tyg.) C: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV (24 tyg.)	Rozpoczęcie – sierpień 2014 Planowane zakończenie – lipiec 2015 (AbbVie)
NCT01672983	RCT, otwarte, fazy 2 (Zakończone, nieopublikowane)	Dorośli pacjenci, z przewlekłym WZW C, GT1b lub GT2, uprzednio leczeni PegIFNα2a + RBV (populacja azjatycka)	110	A: Ombitaswir + ABT-450/r (niska dawka) + RBV B: Ombitaswir + ABT-450/r (wysoka dawka) + RBV	Rozpoczęcie – lipiec 2012 Planowane zakończenie – maj 2014 (AbbVie)
NCT01458535 (Navigator)	nRCT (zakończone, nieopublikowane)	Dorośli pacjenci, z przewlekłym WZW C, GT1, GT2 lub GT3, nieleczeni	61	A: Ombitaswir + ABT-450/r + RBV B: Ombitaswir + ABT-450/r	Rozpoczęcie – wrzesień 2011 Planowane zakończenie – maj 2013 (AbbVie)
NCT02167945 (TOPAZ II)	nRCT, jednoramiennie, fazy 3 (rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT1	600	Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir ± RBV (12 lub 24 tyg.)	Rozpoczęcie – czerwiec 2014 Planowane zakończenie – marzec 2020 (AbbVie)
NCT02219490 (TOPAZ I)	nRCT, jednoramiennie, fazy 3 (nie rekrutuje jeszcze pacjentów)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT1	600	Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir ± RBV (12 lub 24 tyg.)	Rozpoczęcie – wrzesień 2014 Planowane zakończenie – grudzień 2020 (AbbVie)
NCT02219503 (TURQUOISE III) 2014-001953-18	nRCT, jednoramiennie, fazy 3 (rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT1b, wyrównana marskość wątroby	50	Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir (12 tyg.)	Rozpoczęcie – wrzesień 2014 Planowane zakończenie – listopad 2015 (AbbVie)
NCT02265237	RCT, otwarte, fazy 3 (nie rekrutuje jeszcze pacjentów)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT4, marskość wątroby, nieleczeni lub nieskutecznie leczeni IFN + RBV	160	A: Ombitaswir + ABT-450/r + RBV (12 tyg.) B: Ombitaswir + ABT-450/r + RBV (16 tyg.)	Rozpoczęcie – październik 2014 Planowane zakończenie – wrzesień 2016 (AbbVie)
NCT02247401	RCT, otwarte, fazy 3 (rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT4, nieleczeni lub nieskutecznie leczeni PegIFN + RBV, z/bez marskości wątroby	160	A: Ombitaswir + ABT-450/r + RBV (12 tyg., bez marskości) B: Ombitaswir + ABT-450/r + RBV (12 tyg., z marskością) C: Ombitaswir + ABT-450/r + RBV (24 tyg., z marskością)	Rozpoczęcie – październik 2014 Planowane zakończenie – czerwiec 2016 (AbbVie)

Identyfikator	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
NCT02023099 (GIFT I)	RCT, DB, fazy 3 (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT1b (populacja azjatycka)	312	A: Ombitaswir + ABT-450/r (12 tyg., bez marskości) B: Ombitaswir + ABT-450/r (12 tyg. + 12 tyg., bez marskości) C: Ombitaswir + ABT-450/r (12 tyg., z marskością)	Rozpoczęcie – grudzień 2013 Planowane zakończenie – lipiec 2015 (AbbVie)
NCT01609933	nRCT, jednoramiennie, fazy 2 (rekrutacja tylko na zaproszenie)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT1, nieskutecznie leczeni za pomocą ombitaswiru + ABT-450/r	93	Ombitaswir + ABT-450/r + PegIFN + RBV	Rozpoczęcie – grudzień 2012 Planowane zakończenie – czerwiec 2017 (AbbVie)
NCT02216422 (TURQUOISE IV)	nRCT, jednoramiennie, fazy 3 (rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT1b, marskość wątroby	36	Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV	Rozpoczęcie – wrzesień 2014 Planowane zakończenie – wrzesień 2015 (AbbVie)
NCT01773070 2012-003073-26	nRCT, jednoramiennie, fazy 3 (rekrutacja tylko na zaproszenie)	Dorośli pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę ombitaswiru, ABT-450 lub dazabuwiru w badaniach fazy 2 lub 3	500	Brak leczenia (<i>follow-up study</i>)	Rozpoczęcie – czerwiec 2013 Planowane zakończenie – wrzesień 2016 (AbbVie)
NCT01782495 2012-004792-39	nRCT, otwarte, fazy 2 (rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, po transplantacji wątroby z powodu WZW C (≥ 12 mies.), GT1 HCV	70	A: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV (24 tyg.) B: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir (24 tyg.)	Rozpoczęcie – luty 2013 Planowane zakończenie – luty 2016 (AbbVie)
NCT02194998	nRCT, otarte, fazy 2 (jeszcze nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, z przewlekłym WZW C, GT1a lub 1b, zakażeni HIV, nieleczeni przeciwko WZW C	100	A: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV (24 tyg.) + RAL B: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV (12 tyg.) + RAL C: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV (24 tyg.) + DRV D: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV (212 tyg.) + DRV	Rozpoczęcie – lipiec 2014 Planowane zakończenie – styczeń 2016 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases)
2014-004268-38	nRCT (w toku)	Dorośli pacjenci, z GT1 HCV, po transplantacji wątroby	1	Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV	Rozpoczęcie – październik 2014 Planowane zakończenie – bd (Hungary - National Institute of Pharmacy)
2014-004111-37	nRCT (w toku)	Dorośli pacjenci, z GT1 HCV, z marskością wątroby	1	Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV	Rozpoczęcie – październik 2014 Planowane zakończenie – bd (Hungary - National Institute of Pharmacy)
Data przeszukania: 29 października 2014 r.					

ATA – atazanawir, DRV – darunawir, RAL – raltegravir.

Tabela 158.
Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu

Identyfikator	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
NCT02219477	RCT, otwarte, fazy 3 (nie rekrutuje jeszcze pacjentów)	GT1, marskość wątroby, dorośli pacjenci	50	A: Ombitaswir + ABT-450/r + RBV (12 tyg.) B: Ombitaswir + ABT-450/r + RBV (24 tyg.) C: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV (24 tyg.)	Rozpoczęcie – sierpień 2014 Planowane zakończenie – lipiec 2015 (AbbVie)
NCT01672983	RCT, otwarte, fazy 2 (Zakończone, nieopublikowane)	Dorośli pacjenci, z przewlekłym WZW C, GT1b lub GT2, uprzednio leczeni PegIFN α + RBV (populacja azjatycka)	110	A: Ombitaswir + ABT-450/r (niska dawka) + RBV B: Ombitaswir + ABT-450/r (wysoka dawka) + RBV	Rozpoczęcie – lipiec 2012 Planowane zakończenie – maj 2014 (AbbVie)
NCT01685203 (PEARL I) 2011-005762-38	RCT, otwarte, fazy 2 (w toku, nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, z przewlekłym WZW C, GT1b z/bez marskości wątroby lub GT4 bez marskości wątroby, nieleczeni przeciwwirusowo lub nieskutecznie leczeni za pomocą PegIFN + RBV	320	Ombitaswir + ABT-450/r	Rozpoczęcie – sierpień 2012 Planowane zakończenie – bd (AbbVie)
NCT01458535 (Navigator)	nRCT (zakończone, nieopublikowane)	Dorośli pacjenci, z przewlekłym WZW C, GT1, GT2 lub GT3, nieleczeni	61	A: Ombitaswir + ABT-450/r + RBV B: Ombitaswir + ABT-450/r	Rozpoczęcie – wrzesień 2011 Planowane zakończenie – maj 2013 (AbbVie)
NCT02167945 (TOPAZ II)	nRCT, jednoramienne, fazy 3 (rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT1	600	Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir \pm RBV (12 lub 24 tyg.)	Rozpoczęcie – czerwiec 2014 Planowane zakończenie – marzec 2020 (AbbVie)
NCT02219490 (TOPAZ I)	nRCT, jednoramienne, fazy 3 (nie rekrutuje jeszcze pacjentów)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT1	600	Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir \pm RBV (12 lub 24 tyg.)	Rozpoczęcie – wrzesień 2014 Planowane zakończenie – grudzień 2020 (AbbVie)
NCT02219503 (TURQUOISE III) 2014-001953-18	nRCT, jednoramienne, fazy 3 (rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT1b, wyrównana marskość wątroby	50	Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir (12 tyg.)	Rozpoczęcie – wrzesień 2014 Planowane zakończenie – listopad 2015 (AbbVie)
NCT02265237	RCT, otwarte, fazy 3 (nie rekrutuje jeszcze pacjentów)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT4, marskość wątroby, nieleczeni lub nieskutecznie leczeni IFN + RBV	160	A: Ombitaswir + ABT-450/r + RBV (12 tyg.) B: Ombitaswir + ABT-450/r + RBV (16 tyg.)	Rozpoczęcie – październik 2014 Planowane zakończenie – wrzesień 2016 (AbbVie)

Identyfikator	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
NCT02247401	RCT, otwarte, fazy 3 (rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT4, nieleczeni lub nieskutecznie leczeni PegIFN + RBV, z/bez marskości wątroby	160	A: Ombitaswir + ABT-450/r + RBV (12 tyg., bez marskości) B: Ombitaswir + ABT-450/r + RBV (12 tyg., z marskością) C: Ombitaswir + ABT-450/r + RBV (24 tyg., z marskością)	Rozpoczęcie – październik 2014 Planowane zakończenie – czerwiec 2016 (AbbVie)
NCT02023099 (GIFT I)	RCT, DB, fazy 3 (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT1b (populacja azjatycka)	312	A: Ombitaswir + ABT-450/r (12 tyg., bez marskości) B: Ombitaswir + ABT-450/r (12 tyg. + 12 tyg., bez marskości) C: Ombitaswir + ABT-450/r (12 tyg., z marskością)	Rozpoczęcie – grudzień 2013 Planowane zakończenie – lipiec 2015 (AbbVie)
NCT01609933	nRCT, jednoramienne, fazy 2 (rekrutacja tylko na zaproszenie)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT1, nieskutecznie leczeni za pomocą ombitaswiru + ABT-450/r	93	Ombitaswir + ABT-450/r + PegIFN + RBV	Rozpoczęcie – grudzień 2012 Planowane zakończenie – czerwiec 2017 (AbbVie)
NCT01854697 (MALACHITE I) 2012-003754-84	RCT, otwarte, fazy 3 (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT1, nieleczeni	314	Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV, TVR + PegIFN + RBV	Rozpoczęcie – marzec 2013 Planowane zakończenie – lipiec 2015 (AbbVie)
NCT02216422 (TURQUOISE IV)	nRCT, jednoramienne, fazy 3 (rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT1b, marskość wątroby	36	Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV	Rozpoczęcie – wrzesień 2014 Planowane zakończenie – wrzesień 2015 (AbbVie)
NCT01854528 (MALACHITE II) 2012-003738-18	RCT, otwarte, fazy 3 (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, przewlekłe WZW C, GT1, nieskutecznie leczeni PegIFN + RBV	150	Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV, TVR + PegIFN + RBV	Rozpoczęcie – czerwiec 2013 Planowane zakończenie – lipiec 2015 (AbbVie)
NCT01773070 2012-003073-26	nRCT, jednoramienne, fazy 3 (rekrutacja tylko na zaproszenie)	Dorośli pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę ombitaswiru, ABT-450 lub dazabuwiru w badaniach fazy 2 lub 3	500	Brak leczenia (<i>follow-up study</i>)	Rozpoczęcie – czerwiec 2013 Planowane zakończenie – wrzesień 2016 (AbbVie)
NCT01782495 2012-004792-39	nRCT, otwarte, fazy 2 (rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, po transplantacji wątroby z powodu WZW C (≥ 12 mies.), GT1 HCV	70	A: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV (24 tyg.) B: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir (24 tyg.)	Rozpoczęcie – luty 2013 Planowane zakończenie – luty 2016 (AbbVie)

Identyfikator	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
NCT02194998	nRCT, otarte, fazy 2 (jeszcze nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, z przewlekłym WZW C, GT1a lub 1b, zakażeni HIV, nieleczeni przeciwko WZW C	100	A: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV (24 tyg.) + RAL B: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV (12 tyg.) + RAL C: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV (24 tyg.) + DRV D: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV (212 tyg.) + DRV	Rozpoczęcie – lipiec 2014 Planowane zakończenie – styczeń 2016 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases)
NCT01939197 (TURQUOISE I)	RCT, otwarte, fazy 3 (rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci, GT1 HCV, nieleczeni lub nieskutecznie leczeni PegIFN + RBV, zakażeni HIV	300	A: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV (12 tyg.) + RAL lub ATA B: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV (24 tyg.) RAL + ATA C: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV (12 tyg.) + DRV D: Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV (24 tyg.) + DRV	Rozpoczęcie – sierpień 2013 Planowane zakończenie – maj 2016 (AbbVie)
2014-004268-38	nRCT (w toku)	Dorośli pacjenci, z GT1 HCV, po transplantacji wątroby	1	Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV	Rozpoczęcie – październik 2014 Planowane zakończenie – bd (Hungary - National Institute of Pharmacy)
2014-004111-37	nRCT (w toku)	Dorośli pacjenci, z GT1 HCV, z marskością wątroby	1	Ombitaswir + ABT-450/r + dazabuwir + RBV	Rozpoczęcie – październik 2014 Planowane zakończenie – bd (Hungary - National Institute of Pharmacy)
Data przeszukania: 29 października 2014 r.					

ATA – atazanawir, DRV – darunawir, RAL – raltegravir.

18.9. Badania wykluczone z analizy

Tabela 159.
Badania dotyczące preparatu Viekirax wykluczone z analizy klinicznej

L.p.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Andreone 2014	[233]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania PEARL II, brak dodatkowych wyników
2.	Badri 2014a	[234]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania CORAL I, brak dodatkowych wyników
3.	Badri 2014b	[235]	Populacja	Populacja azjatycka
4.	Baran 2013a	[236]	Interwencja	Inna interwencja (ABT-072)
5.	Baran 2013b	[237]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania AVIATOR
6.	Bernstein 2014a	[238]	Typ publ kacji	Abstrakt do badań PEARL III i PEARL IV
7.	Bernstein 2014b	[239]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania PEARL IV, brak dodatkowych wyników
8.	Bernstein 2014c	[240]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania PEARL IV, brak dodatkowych wyników
9.	Bourliere 2013	[241]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania AVIATOR
10.	Chayama 2014	[242]	Populacja	Populacja azjatycka
11.	Cohen 2013	[243]	Interwencja	ABT-333 w dawce 400 mg b.i.d
12.	Colombo 2014	[244]	Metodyka	Analiza zbiorcza z 5 badań
13.	Everson 2014	[245]	Metodyka	Analiza zbiorcza z 4 badań
14.	Feld 2014	[246]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania SAPPHIRE I, brak dodatkowych wyników
15.	Ferenci 2014a	[247]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania PEARL III, brak dodatkowych wyników
16.	Ferenci 2014b	[248]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania PEARL III, brak dodatkowych wyników
17.	Flamm 2014	[249]	Typ publ kacji	Abstrakt do analizy dotyczącej bezpieczeństwa 3D ± RBV u pacjentów zakażonych WZW-C o genotypie 1, wiek ≥65 lat
18.	Fried 2014a	[250]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania TURQUISE II, brak dodatkowych wyników
19.	Fried 2014b	[251]	Metodyka	Analiza zbiorcza z badań II i III fazy klinicznej w postaci abstraktu
20.	Jacobson 2014a	[252]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania TURQUISE II, brak dodatkowych wyników
21.	Jacobson 2014b	[253]	Metodyka	Analiza z 2 badań (SAPPHIRE II i PEARL II) w postaci abstraktu
22.	Jacobson 2014c	[254]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania SAPPHIRE II, brak dodatkowych wyników
23.	King 2013	[255]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania AVIATOR
24.	Kowdley 2012	[256]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania AVIATOR
25.	Kowdley 2013a	[257]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania AVIATOR
26.	Kowdley 2013b	[258]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania AVIATOR
27.	Kowdley 2014a	[259]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania TURQUISE II, brak dodatkowych wyników
28.	Kowdley 2014b	[260]	Interwencja	ABT-333 w dawce 400 mg b.i.d (AVIATOR)
29.	Kowdley 2014c	[261]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania SAPPHIRE I, brak dodatkowych wyników

L.p.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
30.	Krishnan 2014a	[262]	Metodyka	Analiza zbiorcza z badań II i III fazy klinicznej, w postaci abstraktu
31.	Krishnan 2014b	[263]	Typ publikacji	Abstrakt do badania AVIATOR
32.	Kwo 2014	[264]	Typ publikacji	Abstrakt do badania CORAL I, brak dodatkowych wyników
33.	Lalezari 2014a	[265]	Metodyka	Analiza zbiorcza z 3 badań (PEARL II, PEARL III, PEARL IV), odnoszący się do bezpieczeństwa, w postaci abstraktu
34.	Lawitz 2013a	[266]	Typ publikacji	Abstrakt do badania AVIATOR i PEARL I, brak dodatkowych wyników
35.	Lawitz 2013b	[267]	Typ publikacji	Abstrakt do badania Lawitz 2014
36.	Lawitz 2013c	[268]	Interwencja	Inna interwencja (ABT-072)
37.	Lawitz 2014	[269]	Interwencja	Dawka ABT-450 niezgodna z ChPL
38.	Macias 2014	[270]	Metodyka	Przegląd niesystematyczny
39.	Mantry 2014a	[271]	Typ publikacji	Abstrakt do badania CORAL I, brak dodatkowych wyników
40.	Mantry 2014b	[272]	Typ publikacji	Abstrakt do badania CORAL I, brak dodatkowych wyników
41.	Martel-Laferriere 2014	[273]	Typ publikacji	Komentarz do badania TURQUISE II, brak dodatkowych wyników
42.	Menon 2013	[274]	Populacja	Populacja azjatycka
43.	Nelson 2014	[275]	Typ publikacji	Abstrakt do analizy zbiorczej (pacjenci z depresją lub BPD)
44.	NIHR 2013	[276]	Typ publikacji	Raport NIHR (opis badań dla Viekiraxu)
45.	Poordad 2012	[277]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa w postaci abstraktu do badania Poordad 2013a
46.	Poordad 2013a	[278]	Interwencja	ABT-333 w dawce 400 mg b.i.d
47.	Poordad 2013b	[279]	Typ publikacji	Abstrakt do badania AVIATOR
48.	Poordad 2013c	[280]	Typ publikacji	Abstrakt do badania AVIATOR
49.	Poordad 2013d	[281]	Interwencja	ABT-333 w dawce 400 mg b.i.d
50.	Poordad 2014	[282]	Typ publikacji	Abstrakt do badania TURQUISE II, brak dodatkowych wyników
51.	Puoti 2014	[283]	Typ publikacji	Abstrakt do analizy zbiorczej (terapia opioidami)
52.	Rodriguez-Torres 2013	[284]	Interwencja	ABT-333 w dawce 400 mg b.i.d
53.	Shiffman 2014	[285]	Typ publikacji	Abstrakt do badania TURQUISE II, brak dodatkowych wyników
54.	Sulkowski 2014	[286]	Metodyka	Analiza zbiorcza z 6 badań w postaci abstraktu
55.	Szeinbach 2014	[287]	Typ publikacji	Abstrakt do badania AVIATOR
56.	Vierling 2014	[288]	Metodyka	Analiza zbiorcza z 3 badań (PEARL II, PEARL III i PEARL IV)
57.	Zeuzem 2014	[289]	Typ publikacji	Abstrakt do badania SAPPHIRE II, brak dodatkowych wyników

Tabela 160.
Badania dla BOC i TVR wykluczone z analizy klinicznej

L.p.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Alberti 2011	[290]	Metodyka	<i>Interim analysis</i> z 4 badań w postaci abstraktu

L.p.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
2.	Bacon 2010	[291]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania RESPOND-2, brak dodatkowych wyników
3.	Bacon 2013	[292]	Metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania SPRINT-2 i RESPOND-2, w postaci abstraktu
4.	Berg 2011	[293]	Metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania REALIZE, w postaci abstraktu
5.	Bisceglie 2009	[294]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania PROVE-3, brak dodatkowych wyników
6.	Brass 2011	[295]	Typ publ kacji	Analiza z 2 badań (SPRINT-2 i RESPOND-2) w postaci abstraktu
7.	Bronowicki 2010	[296]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania SPRINT-2
8.	Bruno 2011	[297]	Typ publ kacji	Publ kacja dodatkowa do badania SPRINT-2 i RESPOND-2, w postaci abstraktu, brak dodatkowych wyników
9.	Bruno 2013	[298]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania SPRINT-2 i RESPOND-2
10.	Burney 2011	[299]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania PROVE-1, brak dodatkowych wyników
11.	Buti 2014	[300]	Interwencja	Porównanie różnych schematów (TVR + PR b.i.d vs TVR + PR t.i.d)
12.	Colombo 2010	[301]	Interwencja	Porównanie różnych schematów ((TVR + PR(2a) vs TVR + PR(2b)), dodatkowo publikacja w postaci abstraktu
13.	Cooper 2013	[302]	Metodyka	Przegląd systematyczny
14.	Davitkov 2014	[303]	Metodyka	Wyniki dla SVR4, dodatkowo publikacja w postaci abstraktu
15.	Druyts 2014	[231]	Metodyka	Przegląd systematyczny
16.	Dusheiko 2008	[304]	Metodyka	<i>Interim analysis</i> do badania PROVE-2 w postaci abstraktu
17.	Dusheiko 2011	[305]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania ADVANCE, brak dodatkowych wyników
18.	Everson 2009a	[306]	Metodyka	Analiza zbiorcza z 2 badań (PROVE-1 i PROVE-2) w postaci abstraktu
19.	Everson 2009b	[307]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania PROVE-1, brak dodatkowych wyników
20.	Ferenci 2009	[308]	Typ publ kacji	<i>Interim analysis</i> do badania Marcellin 2011 w postaci abstraktu
21.	Flamm 2011a	[309]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania Flamm 2013, brak dodatkowych wyników
22.	Flamm 2011b	[310]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania RESPOND-2, brak dodatkowych wyników
23.	Forns 2008	[311]	Metodyka	<i>Interim analysis</i> do badania Marcellin 2011 w postaci abstraktu
24.	Foster 2010	[312]	Metodyka	Analiza z 3 badań (PROVE-1, PROVE-2 i PROVE-3) w postaci abstraktu
25.	Foster 2011a	[313]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania REALIZE, brak dodatkowych wyników
26.	Foster 2011b	[314]	Metodyka	Analiza dodatkowa do badania REALIZE w postaci abstraktu
27.	Foster 2013	[315]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania REALIZE, brak dodatkowych wyników
28.	George 2012	[316]	Metodyka	Analiza z trzech badań (ADVANCE, ILLUMINATE, REALIZE) w postaci abstraktu
29.	Goralczyk 2013	[317]	Metodyka	Przegląd systematyczny
30.	Gordon 2011	[318]	Metodyka	Analiza dodatkowa do 2 badań (SPRINT-2 i RESPOND-2), dotycząca przestrzegania dawkowania
31.	Gordon 2013	[319]	Metodyka	Publ kacja dodatkowa do badania SPRINT-2 i RESPOND-2, brak dodatkowych wyników

L.p.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
32.	Hezode 2007	[320]	Metodyka	<i>Interim analysis</i> do badania PROVE-2 w postaci abstraktu
33.	Hiramine 2014	[321]	Metodyka	Badanie nRCT
34.	Howe 2011	[322]	Typ publikacji	Abstrakt do badania RESPOND-2, brak dodatkowych wyników
35.	Isakov 2013	[323]	Metodyka	<i>Interim analysis</i>
36.	Jacobson 2007	[324]	Metodyka	<i>Interim analysis</i> do badania PROVE-1 w postaci abstraktu
37.	Jacobson 2010	[325]	Typ publikacji	Abstrakt do badania ADVANCE, brak dodatkowych wyników
38.	Jacobson 2012a	[326]	Metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania SPRINT-2 i RESPOND-2, brak dodatkowych wyników
39.	Jacobson 2012b	[327]	Metodyka	Analiza z 3 badań (ADVANCE, ILLUMINATE, REALIZE) w postaci abstraktu
40.	Kieffer 2010	[328]	Typ publikacji	Abstrakt do badania ADVANCE, brak dodatkowych wyników
41.	Kwo 2009	[329]	Typ publikacji	Abstrakt do badania SPRINT-1, brak dodatkowych wyników
42.	Lang 2007	[330]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania PROVE-1, brak dodatkowych wyników
43.	Manns 2009	[331]	Typ publikacji	Abstrakt do badania PROVE-3, brak dodatkowych wyników
44.	Manns 2010	[332]	Typ publikacji	Abstrakt do badania PROVE 3, brak dodatkowych wyników
45.	Manns 2011a	[333]	Typ publikacji	Abstrakt do badania SPRINT-2, brak dodatkowych wyników
46.	Manns 2011b	[334]	Metodyka	Analiza z 2 badań w postaci abstraktu
47.	Marcellin 2009	[335]	Typ publikacji	Abstrakt do badania Marcellin 2011
48.	Marcellin 2010	[336]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do Marcellin 2011
49.	Marcellin 2011a	[337]	Interwencja	Porównanie różnych schematów (T12PR24–48 (2a) vs T12PR24–48 (2b))
50.	Marcellin 2011b	[338]	Metodyka	Analiza dodatkowa do badania SPRINT-2 i RESPOND-2 w postaci abstraktu, brak dodatkowych wyników
51.	Mathurin 2013	[339]	Metodyka	Badanie nRCT
52.	McCone 2011	[340]	Typ publikacji	Abstrakt do badania SPRINT-2
53.	McHutchison 2008	[341]	Typ publikacji	Abstrakt do badania PROVE-1, brak dodatkowych wyników
54.	McHutchison 2009	[342]	Typ publikacji	Abstrakt do badania PROVE-3, brak dodatkowych wyników
55.	Meyer 2012	[343]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania REALIZE, brak dodatkowych wyników
56.	Pawlotsky 2007	[344]	Typ publikacji	Abstrakt do badania PROVE-2, brak dodatkowych wyników
57.	Pearlman 2014	[345]	Metodyka	Randomizację przeprowadzono wśród pacjentów u których uzyskano RVR w ramach leczenia wstępnego
58.	Pol 2011	[346]	Typ publikacji	Analiza dodatkowa do badania REALIZE w postaci abstraktu, brak dodatkowych wyników
59.	Pol 2013	[347]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania REALIZE, brak dodatkowych wyników
60.	Poordad 2010a	[348]	Typ publikacji	Abstrakt do badania SPRINT-2
61.	Poordad 2010b	[349]	Typ publikacji	Abstrakt do badania SPRINT-1, brak dodatkowych wyników

L.p.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
62.	Poordad 2011a	[350]	Interwencja	W badaniu oceniano schematy niezgodne z zarejestrowanymi i finansowanymi w leczeniu pacjentów uprzednio nieleczonych, zakażonych HCV (SPRINT-2)
63.	Poordad 2011b	[351]	Typ publikacji	Abstrakt do badania SPRINT-2
64.	Poordad 2012	[352]	Metodyka	Analiza dodatkowa z 2 badań (SPRINT-2 i RESPOND-2), brak dodatkowych wyników
65.	Roberts 2011	[353]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania REALIZE, w postaci abstraktu, brak dodatkowych wyników
66.	Roberts 2012	[354]	Typ publikacji	Analiza z 3 badań (ADVANCE, ILLUMINATE i REALIZE) w postaci abstraktu
67.	Schiff 2008	[355]	Interwencja	Różne dawki BOC
68.	Sherman 2010	[356]	Typ publikacji	Abstrakt do badania ILLUMINATE
69.	Sherman 2011	[357]	Metodyka	Randomizację przeprowadzono wśród pacjentów u których uzyskano RVR w ramach leczenia wstępnego
70.	Shiffman 2010	[358]	Metodyka	Analiza zbiorcza z 4 badań w postaci abstraktu
71.	Stephan 2012	[359]	Metodyka	Przegląd systematyczny
72.	Sulkowski 2013c	[360]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania SPRINT-2
73.	Suzuki 2013	[361]	Populacja	Populacja azjatycka
74.	Vera-Llonch 2013	[362]	Metodyka	Publikacja dodatkowa dotycząca jakości życia do badania ADVANCE
75.	Vierling 2010	[363]	Metodyka	Analiza dodatkowa do badania SPRINT-1 w postaci abstraktu
76.	Younossi 2012a	[364]	Typ publikacji	Abstrakt do badania ADVANCE (jakość życia)
77.	Younossi 2012b	[365]	Typ publikacji	Abstrakt do badania ADVANCE (jakość życia)
78.	Younossi 2013	[366]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania REALIZE, brak dodatkowych wyników
79.	Zeuzem 2005	[367]	Interwencja	Porównanie różnych schematów (BOC vs PegIFN α 2b vs BOC + PegIFN α 2b)
80.	Zeuzem 2008	[368]	Typ publikacji	Abstrakt do badania PROVE-2, brak dodatkowych wyników
81.	Zeuzem 2010	[369]	Metodyka	Interim analysis do 4 badań w postaci abstraktu
82.	Zeuzem 2011a	[370]	Typ publikacji	Abstrakt do badania REALIZE, brak dodatkowych wyników
83.	Zeuzem 2011b	[371]	Metodyka	Analiza z 2 badań (SPRINT-2 i RESPOND-2) w postaci abstraktu
84.	Zeuzem 2014	[372]	Metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania REALIZE

Tabela 161.
Badania dla PegIFN α + RBV wykluczone z analizy klinicznej

L.p.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Aljumah 2013	[373]	Metodyka	Przegląd systematyczny
2.	Anderson 2014	[374]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
3.	Berak 2014	[375]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
4.	Boła 2013	[376]	Metodyka	Przegląd systematyczny

L.p.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
5.	Bruijne 2012	[377]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
6.	Chen 2012	[378]	Metodyka	Przegląd systematyczny
7.	Chou 2012	[379]	Metodyka	Przegląd systematyczny
8.	Chou 2013	[119]	Metodyka	Przegląd niesystematyczny
9.	Cooper 2013	[115]	Metodyka	Przegląd systematyczny
10.	Coppola 2014	[118]	Metodyka	Przegląd systematyczny
11.	Cure 2012	[380]	Metodyka	Przegląd systematyczny
12.	Dang 2012	[381]	Metodyka	Przegląd systematyczny
13.	De Meyer 2014	[382]	Interwencja	Interwencja niezgodna z zarejestrowaną (TVR u pacjentów z HCV GT4)
14.	Di Bisceglie 2014	[383]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
15.	Dogan 2013	[384]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
16.	Dore 2014	[385]	Populacja	Pacjenci z GT2 i GT3
17.	Druyts 2012	[386]	Metodyka	Przegląd systematyczny
18.	Druyts 2014	[231]	Metodyka	Przegląd systematyczny
19.	Everson 2014	[387]	Metodyka	Wyniki dotyczące skuteczności raportowano łącznie dla różnych genotypów (GT1 i 4)
20.	Fabris 2013	[388]	Populacja	Pacjenci z GT2 i GT3 HCV
21.	Feng 2014	[389]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
22.	Fernandez-Rodriguez 2014	[390]	Populacja	Pacjenci z GT3 HCV
23.	Flori 2013	[391]	Metodyka	Przegląd systematyczny
24.	Forestier 2011	[392]	Interwencja	Czas leczenia 14 dni
25.	Forns 2014	[393]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
26.	Francioso 2014	[394]	Interwencja	Niezgodne porównanie
27.	Fried 2013	[395]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
28.	Gardner 2014	[396]	Metodyka	Brak punktów końcowych dla skuteczności
29.	Góralczyk 2013	[117]	Metodyka	Przegląd systematyczny
30.	Hauser 2014a	[113]	Metodyka	Przegląd systematyczny
31.	Hauser 2014b	[114]	Metodyka	Przegląd systematyczny
32.	Hotho 2013	[397]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
33.	Jacobson 2013	[398]	Populacja	Pacjenci z GT2 i GT3 HCV
34.	Jacobson 2014	[399]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
35.	Koff 2014	[400]	Metodyka	Przegląd niesystematyczny
36.	Koretz 2013	[401]	Interwencja	Niezgodna interwencja (IFN monoterapia)
37.	Lanini 2014	[402]	Metodyka	Przegląd systematyczny

L.p.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
38.	Larrey 2012	[403]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC, czas terapii 28 dni
39.	Lawitz 2013a	[404]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
40.	Lawitz 2013b	[405]	Metodyka	Wyniki dotyczące skuteczności raportowano łącznie dla różnych genotypów HCV (GT1 i 4)
41.	Lawitz 2013c	[406]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
42.	Lindh 2013	[407]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
43.	Liu 2014	[408]	Metodyka	Przegląd systematyczny
44.	Mach 2011	[409]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
45.	Manns 2011a	[410]	Populacja	Pacjenci z GT2 i GT3 HCV
46.	Manns 2011b	[411]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
47.	Manns 2012a	[412]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
48.	Manns 2012b	[413]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania SPRINT-2
49.	Manns 2014	[414]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
50.	Marcellin 2011	[415]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
51.	Marcellin 2013a	[416]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
52.	Marcellin 2013b	[417]	Metodyka	Wyniki dotyczące skuteczności raportowano łącznie dla różnych genotypów (GT1, 2, 3 i 4)
53.	Meyer 2012	[418]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania REALIZE, brak dodatkowych wyników
54.	Moghaddam 2011	[419]	Metodyka	Analiza zbiorcza z 2 badań (RCT i nRCT)
55.	Nelson 2012	[420]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
56.	Pockros 2013	[421]	Metodyka	Wyniki dotyczące skuteczności raportowano łącznie dla różnych genotypów (GT1 i 4)
57.	Pol 2012	[422]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
58.	Pol 2013	[347]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
59.	Qin 2012	[423]	Metodyka	Przegląd systematyczny
60.	Rangnekar 2013	[424]	Metodyka	Przegląd systematyczny
61.	Rodriguez 2013	[425]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
62.	Rodriguez 2014	[426]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
63.	Rodriguez-Torres 2014	[427]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
64.	Romero-Gomez 2013	[428]	Metodyka	Przegląd systematyczny
65.	Rotman 2014	[429]	Interwencja	Niezgodne porównanie
66.	Saibara 2014	[430]	Populacja	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
67.	Scherzer 2011	[431]	Populacja	Pacjenci z GT2 i GT3 HCV
68.	Scott 2014	[432]	Metodyka	Badanie dodatkowe do badania Fried 2013

L.p.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
69.	Sherman 2011	[357]	Metodyka	Randomizację przeprowadzono wśród pacjentów u których uzyskano RVR w ramach leczenia wstępnego
70.	Shoeb 2014	[433]	Populacja	Pacjenci z GT3 HCV
71.	Sitole 2013	[434]	Metodyka	Przegląd systematyczny
72.	Sood 2014	[435]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
73.	Stepanova 2014	[436]	Metodyka	Analiza z 4 badań (jakość życia)
74.	Su 2014	[437]	Populacja	Populacja azjatycka
75.	Sulkowski 2013a	[438]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
76.	Sulkowski 2013b	[439]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
77.	Sun 2012	[440]	Metodyka	Przegląd systematyczny
78.	Tatum 2012	[441]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
79.	Terrault 2011	[442]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC
80.	Thorlund 2014	[443]	Metodyka	Przegląd systematyczny
81.	Tong 2014	[444]	Metodyka	Brak punktów końcowych dla skuteczności
82.	Umemura 2014	[445]	Populacja	Populacja azjatycka
83.	Wagner 2011	[446]	Interwencja	Czas leczenia 8 dni, pacjenci z GT1 HCV
84.	Wang 2014	[447]	Metodyka	Przegląd systematyczny
85.	Wyles 2014	[448]	Interwencja	Czas leczenia 8 dni, pacjenci z GT1 HCV
86.	Yang 2013a	[449]	Metodyka	Przegląd systematyczny
87.	Yang 2013b	[450]	Metodyka	Przegląd systematyczny
88.	Yee 2014	[451]	Metodyka	Przegląd systematyczny
89.	Zeuzem 2014	[452]	Metodyka	GT1, brak możliwości włączenia do analizy MTC

Tabela 162.
Badania w populacji z koinfekcją HIV wykluczone z analizy klinicznej

L.p.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Angeli 2009	[453]	Metodyka	Wyniki dotyczące skuteczności raportowano łącznie dla różnych genotypów HCV (GT1 i 4)
2.	Bansal 2014	[454]	Metodyka	Metaanaliza dotycząca efektywności kosztowej i bezpieczeństwa DAA
3.	Barreiro 2010	[455]	Metodyka	Wyniki dotyczące skuteczności raportowano łącznie dla różnych genotypów HCV (GT1 i 4)
4.	Bhattacharya 2010	[456]	Metodyka	Metaanaliza z 3 badań (ACTG 5071, APRICOT, ANRSHCO2-RIBAVIC)
5.	Brandao-Mello 2010	[457]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu (porównanie PR48 vs PR72)
6.	Chaplain 2013	[458]	Interwencja	Porównanie różnych schematów (PegIFN α lub brak leczenia)
7.	Dayyeh 2011	[459]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania Sherman 2010

L.p.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
8.	Gidding 2012	[460]	Populacja	Pacjenci bez koinfekcji HIV
9.	Gluud 2009	[461]	Metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący PegINF w leczeniu pacjentów z koinfekcją HIV / HCV
10.	Gori 2014	[462]	Metodyka	Badanie nRCT
11.	Herrmann 2009	[463]	Metodyka	Badanie nRCT
12.	Kemmer 2012	[464]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania Sherman 2010
13.	Krastinova 2014	[465]	Metodyka	Badanie nRCT
14.	Labarga 2010	[466]	Metodyka	Brak informacji o genotypie HCV
15.	Labarga 2012	[467]	Metodyka	Wyniki dotyczące skuteczności raportowano łącznie dla różnych genotypów HCV (GT1 i 4)
16.	Lopez-Cortes 2012	[468]	Populacja	Pacjenci z GT3 HCV
17.	Mallolas 2012	[469]	Interwencja	Porównanie różnych schematów (PegINFα2b + BOC vs PR + PLC)
18.	Mira 2012	[470]	Metodyka	Badanie nRCT
19.	Montes 2013	[471]	Metodyka	Badanie nRCT
20.	Montes 2014a	[472]	Metodyka	Badanie nRCT
21.	Montes 2014b	[473]	Metodyka	Badanie nRCT
22.	Osinusi 2010	[474]	Metodyka	Badanie nRCT
23.	Pol 2012	[475]	Interwencja	Porównanie różnych schematów (PR + BOC vs PR + PLC)
24.	Poordad 2012	[476]	Interwencja	Porównanie różnych schematów (INFRBV + BOC vs INFRBV + PLC)
25.	Porrino 2010	[477]	Metodyka	Badanie nRCT
26.	Rodriguez 2009	[478]	Typ publikacji	Abstrakt do badania PARADIGM, brak dodatkowych wyników
27.	Rodriguez-Torres 2010	[479]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania APRICOT, brak dodatkowych wyników
28.	Rotman 2009	[480]	Typ publikacji	Praca poglądowa
29.	Sherman 2010	[481]	Interwencja	Porównanie różnych schematów (PegINFα lub brak leczenia)
30.	Sherman 2011	[482]	Typ publikacji	Abstrakt do badania Sulkowski 2013b, brak dodatkowych wyników
31.	Sulkowski 2010	[483]	Typ publikacji	Abstrakt do badania PARADIGM, brak dodatkowych wyników
32.	Sulkowski 2012	[484]	Typ publikacji	Abstrakt do badania Sulkowski 2013b, brak dodatkowych wyników
33.	Tural 2011	[485]	Metodyka	Okres interwencji (PR przez 12 tyg.)
34.	Vogel 2010	[486]	Metodyka	Wyniki dotyczące skuteczności raportowano łącznie dla różnych genotypów HCV (GT1 i 4)

Tabela 163.

Badania w populacji pacjentów po transplantacji wykluczone z analizy klinicznej

L.p.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Angelico 2007	[487]	Metodyka	Wyniki dotyczące skuteczności raportowano łącznie dla różnych genotypów HCV (GT1 i 4)

L.p.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
2.	Aqel 2012	[488]	Metodyka	Badania nRCT
3.	Belli 2009	[489]	Metodyka	Wyniki dotyczące skuteczności raportowano łącznie dla różnych genotypów HCV (GT1 i 4), dodatkowo publikacja w postaci abstraktu.
4.	Belli 2012	[490]	Metodyka	Wyniki dotyczące skuteczności raportowano łącznie dla różnych genotypów HCV (GT1, 2, 3 i 4)
5.	Brown 2013	[491]	Metodyka	Badanie nRCT
6.	Burton 2012	[492]	Metodyka	Badanie nRCT
7.	Burton 2014	[493]	Metodyka	Badanie nRCT
8.	Bzowej 2009	[494]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania PHOENIX
9.	Bzowej 2010	[495]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania PHOENIX
10.	Bzowej 2011	[496]	Metodyka	Brak informacji o genotypie HCV (PHOENIX)
11.	Castells 2005	[497]	Metodyka	Badania nRCT
12.	Calmus 2006	[498]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania Calmus 2012
13.	Calmus 2007	[499]	Interwencja	Pacjenci otrzymywali RBV lub PLC, dodatkowo publikacja w postaci abstraktu
14.	Calmus 2012	[500]	Interwencja	Pacjenci otrzymywali RBV lub PLC
15.	Chalasanani 2005	[501]	Interwencja	Monoterapia PegINFα2a
16.	Charlton 2007	[502]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania PHOENIX
17.	Dall'Agata 2014	[503]	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny
18.	Dumortier 2004	[504]	Metodyka	Badania nRCT
19.	Duvoux 2005	[505]	Metodyka	Brak informacji o genotypie HCV dodatkowo publikacja w postaci abstraktu
20.	Everson 2009	[506]	Metodyka	PR (2b) stosowany w profilaktyce u pacjentów po transplantacji, dodatkowo publikacja w postaci abstraktu.
21.	Everson 2013	[507]	Metodyka	Wyniki dotyczące skuteczności raportowano łącznie dla różnych genotypów HCV GT1, 4, 5 i 6
22.	Ferenci 2001	[508]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania Chalasanani 2005
23.	Firpi 2006	[509]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu, brak dodatkowych wyników dla skuteczności
24.	Firpi 2014	[510]	Metodyka	Wyniki dotyczące skuteczności raportowano łącznie dla różnych genotypów HCV (GT1 i 4)
25.	Flori 2013	[391]	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny
26.	Fontana 2013	[511]	Metodyka	Badanie nRCT
27.	Forns 2014	[512]	Metodyka	Badanie nRCT
28.	Ghalib 2004	[513]	Metodyka	Wyniki dotyczące skuteczności raportowano łącznie dla różnych genotypów HCV (GT1 i 4)
29.	Ghalib 2008a	[514]	Metodyka	Brak punktów końcowych dla skuteczności, dodatkowo publikacja w postaci abstraktu
30.	Ghalib 2008b	[515]	Typ publ kacji	Publ kacja w postaci abstraktu
31.	Ghalib 2009	[516]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania Ghalib 2004
32.	Gordon 2005	[517]	Interwencja	PegINF 52 tyg., dodatkowo publikacja w postaci abstraktu.

L.p.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
33.	Guillouche 2011	[518]	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny
34.	Gurusamy 2010	[519]	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny
35.	Gurusamy 2013a	[520]	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny
36.	Gurusamy 2013b	[521]	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny
37.	Kato 2005	[522]	Interwencja	Porównanie różnych schematów (TAC + daklizumab + MMF vs TAC + steroidy + MMF)
38.	Levy 2014	[523]	Interwencja	Porównanie różnych schematów (TAC vs CSA (część pacjentów otrzymywała PegIFN + RBV))
39.	Lodato 2008	[524]	Metodyka	Randomizowano wyłącznie pacjentów bez odpowiedzi na wstępne leczenie
40.	Manzarbeitia 2001	[525]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania Chalasani 2005
41.	Mukherjee 2005	[526]	Metodyka	Badania nRCT
42.	Nair 2004	[527]	Typ publ kacji	Abstrakt do badania Nair 2008
43.	Nair 2008	[528]	Interwencja	Dawka PegINF niezgodna z ChPL
44.	O'Leary 2013	[529]	Metodyka	Badanie nRCT
45.	Ortiz 2008	[530]	Metodyka	Brak informacji o genotypie HCV, dodatkowo publikacja w postaci abstraktu.
46.	Petrolati 2004	[531]	Metodyka	Brak informacji o genotypie HCV, dodatkowo publikacja w postaci abstraktu
47.	Picciotto 2007	[532]	Metodyka	Badanie nRCT
48.	Rabie 2011	[533]	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu
49.	Redondo 2009	[534]	Metodyka	Brak informacji o genotypie HCV
50.	Shergill 2005	[535]	Metodyka	Brak informacji o genotypie HCV
51.	Shiffman 2008	[536]	Metodyka	Brak informacji o genotypie HCV, dodatkowo publikacja w postaci abstraktu.
52.	Verna 2013	[537]	Metodyka	Badanie nRCT
53.	Vogel 2002	[538]	Metodyka	Brak wyników dotyczących skuteczności, dodatkowo publikacja w postaci abstraktu
54.	Wang 2006	[539]	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny
55.	Xirouchakis 2008	[540]	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny
56.	Yedibela 2011	[541]	Interwencja	Dawka PegINF niezgodna z ChPL

Tabela 164.
Pozycje niedostępne

L.p.	Badanie	Ref.
1.	Chalansani 2005	[542]

Tabela 165.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – publikacje z doszukiwania aktualizacyjnego

Lp.	Autor i rok	Ref.	Obszar niezgodności	Szczegóły
1.	Castells 2014	[543]	Metodyka	Badanie nRCT
2.	Eron 2014	[544]	Metodyka	Analiza dodatkowa do badania TURQUOISE I, w podgrupach pacjentów nie będących przedmiotem niniejszej analizy
3.	Klein 2014	[545]	Metodyka	Wyniki dotyczące skuteczności raportowano łącznie dla różnych genotypów HCV (GT1 i 4)
4.	Shehab 2014	[546]	Interwencja	Dawka PegINF α niezgodna z ChPL
5.	Wedemeyer 2014	[547]	Typ publikacji	Abstrakt do badania TURQUOISE II, brak dodatkowych wyników

