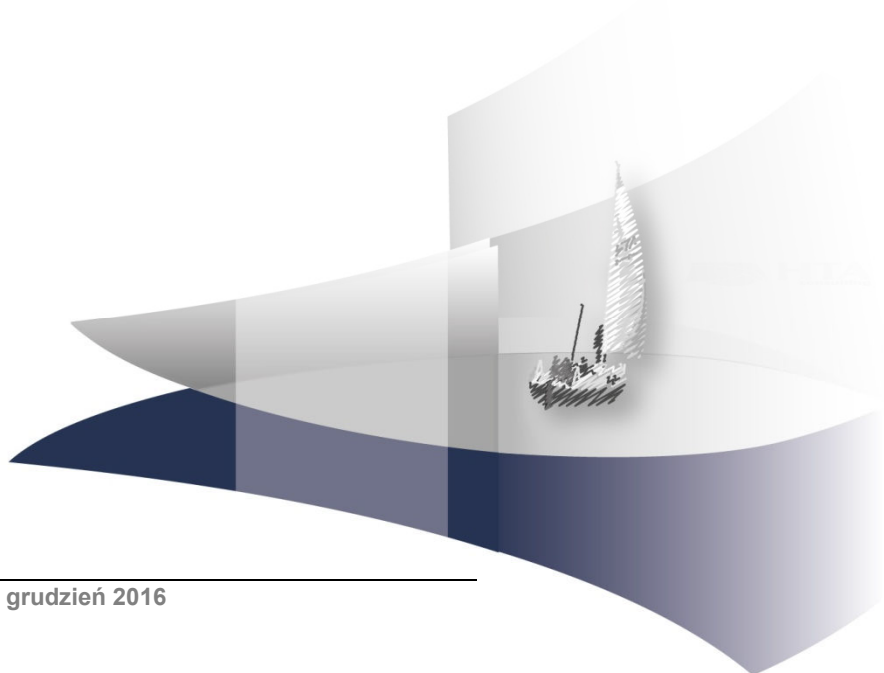


## **ANALIZA KLINICZNA**

### **GRAZOPREWIR/ELBASWIR (ZEPATIER) W TERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C**

Wersja 1.00



## HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 20 grudnia 2016 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] opracowanie koncepcji analizy, nadzór nad pracami, opracowanie tekstu analiz, dzkusja

[REDACTED] obliczenia, prezentacja wyników, tworzenie tekstu analizy klinicznej, przeszukiwanie aktualizacyjne

[REDACTED] przeszukiwanie systematyczne, selekcja badań, charakterystyka badań, obliczenia

[REDACTED] analiza abstraktów, selekcja badań, charakterystyka badań, obliczenia

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

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

ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował/a/li:

[REDACTED]

# SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>12</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>15</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	15
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego .....	15
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>17</b>
2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej.....	17
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	17
2.2.1. Zapytanie kliniczne I (efektywność kliniczna grazoprewiru/elbaswiru) .....	18
2.2.2. Zapytanie kliniczne II (efektywność kliniczna OMB/PAR/RIT).....	19
2.2.3. Kryteria włączenia badań do analizy .....	19
2.2.4. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	20
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych .....	21
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	21
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	21
2.3.3. Selekcja badań klinicznych .....	22
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	22
2.3.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych .....	24
2.3.6. Analiza statystyczna wyników .....	24
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>26</b>
3.1. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej .....	26
3.1.1. Zapytanie kliniczne I (efektywność kliniczna preparatu Zepatier).....	26
3.1.2. Zapytanie kliniczne II (efektywność kliniczna OMB/PAR/RIT±DAS) .....	27
3.2. Struktura analizy .....	29
3.3. Charakterystyka badań dla GZR/EBR włączonych do analizy klinicznej (zapytanie kliniczne I) .....	30
3.3.1. Dostępność dowodów naukowych dotyczących GZR/EBR.....	30
3.3.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego.....	44
3.3.3. Schematy zarejestrowane w populacji pacjentów z genotypem 1 lub 4 HCV .....	49
3.4. Charakterystyka badań dla OMB/PAR/RIT±DAS włączonych do analizy klinicznej (zapytanie kliniczne II).....	51
3.4.1. Dostępność dowodów naukowych dotyczących OMB/PAR/RIT±DAS .....	51
3.4.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego.....	54
<b>4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA TERAPII SKOJARZONEJ GRAZOPREWIR/ELBASWIR .....</b>	<b>58</b>

4.1.	Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	58
4.1.1.	Odpowiedź wirusologiczna.....	58
4.1.2.	Jakość życia.....	61
4.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	63
<b>5.</b>	<b>WYNIKI PORÓWNANIA BEZPOŚREDNIEGO TERAPII SKOJARZONEJ GZR/EBR Z AKTUALNIE DOSTĘPNYMI OPCJAMI TERAPEUTYCZNYMI.....</b>	<b>68</b>
5.1.	Porównanie skuteczności GZR/EBR z SOF .....	68
5.2.	Porównanie profilu bezpieczeństwa GZR/EBR z SOF .....	69
<b>6.</b>	<b>WYNIKI PORÓWNANIA POŚREDNIEGO GZR/EBR z OMB/PAR/RIT ± DAS .....</b>	<b>72</b>
6.1.	Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	72
6.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	75
<b>7.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>77</b>
7.1.	Komunikaty bezpieczeństwa.....	77
7.1.1.	GZR/EBR (Zepatier).....	77
7.1.2.	OMB/PAR/RIT ± DAS (Viekirax ± Exviera).....	77
7.1.3.	DAA.....	78
<b>8.</b>	<b>WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>80</b>
<b>9.</b>	<b>WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>83</b>
9.1.	Efektywność kliniczna GZR/EBR w oparciu o dostępne badania kliniczne.....	83
9.2.	Porównanie pośrednie względem technologii referencyjnej.....	84
<b>10.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>85</b>
<b>11.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>86</b>
<b>12.</b>	<b>ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....</b>	<b>90</b>
<b>13.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>91</b>
<b>14.</b>	<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>102</b>
<b>15.</b>	<b>SPIS RYSUNKÓW.....</b>	<b>104</b>
<b>ANEKS A.</b>	<b>WYNIKI WYSZUKIWANIA.....</b>	<b>105</b>
A.1.	Zapytanie kliniczne I (skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Zepatier).....	105
A.2.	Zapytanie kliniczne II (skuteczność i bezpieczeństwo schematów zawierających OMB/PAR/RIT ± DAS ± RBV).....	106
A.3.	Przeszukanie stron towarzystw naukowych.....	107
<b>ANEKS B.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>109</b>

B.1.	Zapytanie kliniczne I (GZR/EBR).....	109
B.2.	Zapytanie kliniczne II (preparat Viekra <sup>x</sup> ± Exviera).....	135
<b>ANEKS C.</b>	<b>DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....</b>	<b>162</b>
<b>ANEKS D.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWE WYNIKI SKUTECZNOŚCI GZR/EBR.....</b>	<b>164</b>
D.1.	Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12/24).....	165
D.2.	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (EOT).....	170
D.3.	Przełom wirusologiczny.....	171
D.4.	Nawrót.....	175
D.5.	Reinfekcja.....	178
D.6.	Niepowodzenie wirusologiczne ogółem, w tym nawrót, reinfekcja i przełom wirusologiczny.....	181
<b>ANEKS E.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWE WYNIKI SKUTECZNOŚCI OMB/PAR/RIT ± DAS.....</b>	<b>185</b>
<b>ANEKS F.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA GZR/EBR.....</b>	<b>187</b>
F.1.	AE ogółem.....	188
F.2.	AE z podziałem na zdarzenia.....	195
F.3.	Ciężkie działania niepożądane (SAE).....	206
F.4.	Nieprawidłowości w oznaczeniach biochemicznych.....	219
<b>ANEKS G.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA OMB/PAR/RIT ± DAS.....</b>	<b>238</b>
<b>ANEKS H.</b>	<b>BADANIA KLINICZNE W TOKU.....</b>	<b>247</b>
<b>ANEKS I.</b>	<b>BADANIA PIERWOTNE WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ.....</b>	<b>249</b>
I.1.	Zapytanie kliniczne I (skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Zepatier).....	249
I.2.	Zapytanie kliniczne II (skuteczność i bezpieczeństwo schematów zawierających OMB/PAR/RIT ± DAS±RBV).....	251
<b>ANEKS J.</b>	<b>DODATKOWE INFORMACJE DO ANALIZY WYNIKÓW.....</b>	<b>253</b>
J.1.	Kwestionariusze oceny jakości życia.....	253
<b>ANEKS K.</b>	<b>FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ.....</b>	<b>256</b>
K.1.	Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	256
K.2.	Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (Jadad).....	257
K.3.	Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane).....	257
K.4.	Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych nRCT.....	261
K.5.	Formularze do ekstrakcji danych.....	261
K.5.1.	Charakterystyki badań.....	261
K.5.2.	Ekstrakcja danych z badań.....	263

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AASLD</b>	Amerykańskie Towarzystwo ds. Badań nad Chorobami Wątroby ( <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> )
<b>AE</b>	Działanie/a niepożądane ( <i>Adverse Event(s)</i> )
<b>AFP</b>	$\alpha$ -fetoproteina
<b>AGA</b>	Amerykańska Organizacja Gastroenterologiczna ( <i>American Gastroenterological Association</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine Aminotransferase</i> )
<b>ANC</b>	Bezwzględna liczba neutrofilów ( <i>Absolute Neutrophil Count</i> )
<b>anty-HCV</b>	Przeciwciała skierowane przeciwko HCV ( <i>Antibody Directed to HCV Antigens</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APRI</b>	Wskaźnik proporcji AST do płytek krwi ( <i>AST to platelet ratio index</i> )
<b>ART</b>	Terapia anty-retrowirusowa ( <i>antiretroviral treatment</i> )
<b>ASA</b>	Asunaprewir
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa ( <i>Aspartate Aminotransferase</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BID</b>	Dwa razy na dobę ( <i>łac. Bis in die</i> )
<b>BMI</b>	Indeks masy ciała ( <i>Body mass index</i> )
<b>BOC</b>	Boceprewir
<b>BSG</b>	Brytyjskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne ( <i>The British Society of Gastroenterology</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego

<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CKD</b>	Przewlekła choroba nerek ( <i>ang. chronic kidney disease</i> )
<b>CLDQ</b>	Kwestionariusz jakości życia u pacjentów z przewlekłym WZW-C ( <i>Chronic Liver Disease Questionnaire</i> )
<b>CSF</b>	Czynnik pobudzający wzrost kolonii ( <i>Colony stimulating factor</i> )
<b>DAA</b>	Lek przeciwwirusowy o bezpośrednim działaniu ( <i>Direct Acting Antiviral Agent</i> )
<b>DAS</b>	Dazabuwir
<b>DCV</b>	Daklataswir
<b>DRAE</b>	Działania niepożądane związane z lekiem ( <i>Drug related adverse events</i> )
<b>DRSAE</b>	Ciężkie działania niepożądane związane z lekiem ( <i>Serious Drug related adverse Events</i> )
<b>DTG</b>	Grupa otrzymująca aktywną terapię z opóźnieniem ( <i>Deferred treatment group</i> )
<b>DVA</b>	Wydział ds. Weteranów ( <i>Department of Veterans Affairs</i> )
<b>EASL</b>	Europejskie Stowarzyszenie ds. Badań nad Chorobami Wątroby ( <i>European Association for the Study of the Liver</i> )
<b>EBR</b>	Elbaswir
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EOT</b>	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii ( <i>End of Treatment Response</i> )
<b>ESRD</b>	Schyłkowa przewlekła choroba nerek ( <i>ang. End Stage Renal Disease</i> )
<b>EVR</b>	Wczesna odpowiedź wirusologiczna ( <i>Early Virological Response</i> )
<b>FACIT</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia i poziomu zmęczenia w chorobach przewlekłych ( <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> )
<b>FAS</b>	Analiza w oparciu o wszystkich dostępnych pacjentów ( <i>Full analysis set</i> )

<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GFR</b>	Współczynnik przesączania kłębuszkowego ( <i>Glomerular filtration rate</i> )
<b>GZR</b>	Grazoprewir
<b>HBV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B ( <i>Hepatitis B Virus</i> )
<b>HCC</b>	Rak wątrobowokomórkowy ( <i>Hepatocellular carcinoma</i> )
<b>HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu C ( <i>Hepatitis C Virus</i> )
<b>HCV RNA</b>	Materiał genetyczny (RNA) wirusa ( <i>Hepatitis C Viral RNA</i> )
<b>HDV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu D ( <i>Hepatitis D Virus</i> )
<b>HIV</b>	Ludzki wirus niedoboru odporności ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>HVL</b>	Wysoka wyjściowa wiremia ( <i>High Vidal Load</i> )
<b>IASL</b>	Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Badań nad Wątrobą ( <i>International Association for the Study of the Liver</i> )
<b>IBLD</b>	Wrodzone choroby krwi ( <i>Inherited Blood Disorders</i> )
<b>IDSA</b>	A amerykańskie Stowarzyszenie ds. Chorób zakaźnych ( <i>Infectious Diseases Society of America</i> )
<b>IFN</b>	Interferon
<b>INR</b>	Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany ( <i>International Normalized Ratio</i> )
<b>ITG</b>	Grupa otrzymująca aktywną terapię w momencie rozpoczęcia badania ( <i>Immediate treatment group</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>LDV</b>	Ledipaswir
<b>LLN</b>	Dolna granica normy ( <i>Lower limit of normal</i> )



<b>LLOQ</b>	Dolna granica oznaczalności ilościowej ( <i>Lower limit of quantification</i> )
<b>LVL</b>	Niska wyjściowa wiremia ( <i>Low Vidal Load</i> )
<b>MRI</b>	Rezonans magnetyczny ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>n/d</b>	Nie dotyczy, nie ma zastosowania
<b>NICE</b>	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich ( <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-randomized controlled trial</i> )
<b>NS</b>	Wynik/różnica nieistotna statystycznie ( <i>Non-Significant</i> )
<b>OMB</b>	Ombitaswir
<b>PAR</b>	Paritaprewir
<b>PCR</b>	Reakcja łańcuchowa polimerazy ( <i>Polimerase chain reaction</i> )
<b>PGE HCV</b>	Polska Grupa Ekspertów HCV
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
<b>QD</b>	Raz na dobę ( <i>łac. quaque die</i> )
<b>RB</b>	Korzyść względna ( <i>Relative benefit</i> )
<b>RBV</b>	Rybawiryna

<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>RIT</b>	Ritonawir
<b>RNA</b>	Kwas rybonukleinowy ( <i>Ribonucleic Acid</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RVR</b>	Szybka odpowiedź wirusologiczna ( <i>Rapid Virological Response</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane ( <i>Serious adverse event(s)</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SF-36 MCS</b>	Wymiar mentalny jakości życia w skali SF36 ( <i>Mental Component Summary</i> )
<b>SF-36 PCS</b>	Wymiar fizyczny jakości życia w skali SF36 ( <i>Physical Component Summary</i> )
<b>SMV</b>	Simeprewir
<b>SOF</b>	Sofosbuwir
<b>SVR</b>	Trwała odpowiedź wirusologiczna ( <i>Sustained Virological Response</i> )
<b>TE</b>	Pacjenci wcześniej leczeni ( <i>Treatment Experienced</i> )
<b>TN</b>	Pacjenci wcześniej nieleczeni ( <i>Treatment naive</i> )
<b>TNF</b>	Czynnik martwicy nowotworów ( <i>Tumor Necrosis Factor</i> )
<b>TSH</b>	Hormon stymulujący tarczycę ( <i>Thyroid Stimulation Hormone</i> )
<b>TVR</b>	Telaprewir
<b>ULN</b>	Górna granica normy ( <i>Upper limit to norm</i> )

<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>VLP</b>	Welpataswir
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>WPAI:SHP</b>	Kwetsionariusz oceniający ograniczenia produktywności i aktywności z powodu choroby ( <i>Work Productivity and Activity Index</i> )
<b>WZW-C</b>	Wirusowe zapalenie wątroby typu C ( <i>Hepatitis C</i> )

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej grazoprewir/elbaswir (GZR/EBR) podawanej w monoterapii lub w terapii dodanej do rybawiryny (RBV) w porównaniu ze schematami leczenia opartymi na ombitaswirze, parytaprewirze oraz rytonawirze (OMB/PAR/RIT) u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW-C) bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby, zakażonych wirusem o genotypie 1 lub 4.

### ■ Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej dokonano w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących analiz oceny technologii medycznych. Przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii GZR/EBR (zapytanie kliniczne I) oraz terapii OMB/PAR/RIT (zapytanie kliniczne II). Do analizy włączano wszystkie doniesienia naukowe pozwalające na ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa GZR/EBR, przy czym porównanie pośrednie względem technologii referencyjnej przeprowadzono wyłącznie w oparciu o badania randomizowane stanowiące materiał dowodowy o najwyższej dostępnej wiarygodności.

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

#### *Zapytanie kliniczne I (GZR/EBR)*

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono łącznie 381 publikacji, na podstawie których po analizie tytułów i abstraktów do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 112 publikacji. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 11 badań pierwotnych oceniających schematy leczenia GZR/EBR zgodne z rejestracją produktu leczniczego. Odnalezione prace różniły się między sobą pod względem metodologii, ocenianych schematów podawania leku oraz charakterystyki populacji badanej w odniesieniu do genotypu HCV, wcześniejszego leczenia, marskości wątroby i koinfekcji HIV. Spośród odnalezionych badań pierwotnych 9 prac stanowiło randomizowane próby kliniczne oceniające GZR/EBR w porównaniu z SOF+RBV+PegIFN (1RCT), PLC (5 RCTs) oraz porównujące różne schematy podawania GZR/EBR (3 RCTs). Pozostałe prace stanowiły próby nierandomizowane obejmujące jedno badanie jednoramienne przeprowadzone w populacji pacjentów z koinfekcją HIV/HCV oraz jedno badanie porównujące skuteczność stosowanej interwencji u pacjentów z lub bez marskości wątroby. W 5 badaniach zastosowano reżim podwójnego zaślepienia, zaś pozostałe przeprowadzono metodą otwartej próby. Spośród badań RCT w jednej pracy terapię GZR/EBR porównywano z leczeniem skojarzonym opartym na sofosbuwirze (SOF), pegylovanym interferonie (PegIFN) i rybawirynie (RBV), w pięciu kolejnych ocenianą interwencję porównywano względem terapii odroczonej GZR/EBR, poprzedzonej wcześniejszym przyjmowaniem PLC, zaś w pozostałych pracach porównywano różne schematy podawania GZR/EBR. Wiarygodność metodyczna badań RCT oceniono w przedziale od 2 do 5 pkt w skali Jadad.

## Zapytanie kliniczne II (OMB/PAR/RIT)

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono łącznie 1588 publikacji, z których w wyniku selekcji do analizy klinicznej włączono 12 badań RCT. W 3 pracach populację docelową stanowili pacjenci z zakażeniem GT4 HCV, zaś w 9 rekrutowano zakażonych GT1 HCV. Pacjentów z marskością wątroby włączano w 4 badaniach. Wszystkie badania opisano jako randomizowane próby kliniczne, przy czym reżim podwójnego zaślepienia zastosowano w 4 z nich, zaś pozostałe prace przeprowadzono metodą otwartej próby. W większości badań porównywano między sobą różne schematy terapeutyczne OMB/PAR/RIT. Wiarygodność badań oceniono na 3–5 pkt w skali Jadad.

## ■ Wyniki analizy dowodów dla terapii skojarzonej GZR/EBR

### *Odpowiedź wirusologiczna*

GZR/EBR w podstawowym schemacie stosowania, obejmującym 12-tygodniową monoterapię, pozwala na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej u 94% pacjentów GT1a, 98% pacjentów GT1b oraz 94% pacjentów zarażonych GT4 HCV. Wysoką skuteczność terapii potwierdzono w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na obecność marskości wątroby, wyjściowy poziom wirerii, czy koinfekcję HIV, a także w szczególnie obciążonej grupie chorych z ciężką niewydolnością nerek. W przypadku zakażenia wirusem o wariantach polimorficznych niosącym oporność na EBR skuteczną alternatywą dla podstawowego schematu wydaje się terapia obejmująca 16-tygodniowe podawania GZR/EBR wraz z RBV.

### *Jakość życia*

Po zastosowaniu terapii GZR/EBR pacjenci raportowali znamiennej statystycznie poprawę jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza CLDQ dedykowanego dla osób chorych na pWZW-C (średnia zmiana względem wartości wyjściowych  $\Delta_0 = 0,53-0,74$ ), jak również poprawę produktywności ( $\Delta_0 = -6,29$  do  $-8,17$ ) i aktywności zawodowej ( $\Delta_0 = -0,98$  do  $-2,72$ ), ocenianych według kwestionariusza WPAI, oraz redukcję zmęczenia wg kwestionariusza FACIT-F ( $\Delta_0 = 1,70 - 1,77$ ). Doniesienia z pojedynczych badań wskazywały również na poprawę użyteczności stanu zdrowia pacjentów (EQ5D,  $\Delta_0 = 3,61$ ) oraz niektórych domen jakości życia ocenianej wg kwestionariusza SF-36, w tym ograniczeń fizycznych w pełnieniu ról (zmiana względem PLC  $MD_{PLC} = 5,0 [0,2; 9,8]$ ), ogólnego stanu zdrowia ( $MD_{PLC} = 4,9 [1,3; 8,6]$ ), funkcjonowania społecznego ( $MD_{PLC} = 7,0 [2,4; 11,6]$ ), witalności ( $\Delta_0 = 2,26 - 4,77$ ) oraz całkowitego zdrowia fizycznego ( $\Delta_0 = 1,47$ ) i psychicznego ( $\Delta_0 = 1,78$ ) na skutek terapii GZR/EBR.

### *Profil bezpieczeństwa*

Profil bezpieczeństwa terapii GZR/EBR zależy od długości terapii i konieczności podawania RBV. W przypadku schematu podstawowego ryzyko wystąpienia AE ogółem po 12-tygodniowej terapii GZR/EBR wynosiło 67%, przy czym zaobserwowane epizody charakteryzowały się przeważnie łagodnym (65% chorych) lub umiarkowanym (23% chorych) nasileniem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia ogólne (22%) w obrębie przewodu pokarmowego (25%), układu nerwowego (21%), zakażenia i zarażenia (16%), ból głowy (14%), zmęczenie (14%) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (15%). U 35% badanych raportowane zdarzenia miały związek z przyjmowanym lekiem. Ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia AE oraz zgonu wynosiło 1%. W przypadku 16-tygodniowej terapii GZR/EBR z RBV dopuszczalnej do stosowania w szczególnych sytuacjach klinicznych obserwowano wyższe niż w przypadku schematu 12-tygodniowego ryzyko AE ogółem (90%), AE związanych z leczeniem (76%), utraty z badania z powodu AE (5%), a także poszczególnych zdarzeń.

## ■ Wyniki porównania pośredniego

### *Porównanie skuteczności GZR/EBR z OMB/PAR/RIT*

Porównanie pośrednie bez dostosowania polegające na zestawieniu uśrednionych efektów klinicznych z odnalezionych badań wskazuje, iż GZR/EBR podawany w monoterapii charakteryzuje się podobną skutecznością do leczenia skojarzonego OMB/PAR/RIT stosowanego w połączeniu z DAS i/lub RBV. Niezależnie od genotypu wirusa obie oceniane technologie pozwalały na uzyskanie SVR12 średnio u co najmniej 93% chorych. Analiza warstwowa wskazuje również na porównywalną skuteczność ocenianych technologii u chorych z lub bez marskości wątroby.

Wyniki pojedynczego badania wskazują, iż GZR/EBR pozwalał na uzyskanie SVR u 95% chorych **z zakażeniem GT1 HCV z ciężką niewydolnością nerek**, natomiast nie odnaleziono dowodów naukowych wysokiej jakości dla leku OMB/PAR/RIT w tej populacji pacjentów.

### *Porównanie profilu bezpieczeństwa GZR/EBR z OMB/PAR/RIT*

Uśrednione odsetki zdarzeń niepożądanych wskazują, iż schematy zakładające dłuższe leczenie oraz obejmujące równoczesne podawanie RBV posiadają gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z leczeniem krótszym bez RBV. Podstawowy schemat GZR/EBR obejmujący 12-tygodniową monoterapię w porównaniu z leczeniem skojarzonym OMB/PAR/RIT±DAS±RBV trwającym 12 lub 24 tygodni charakteryzował się numerycznie niższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem (65% vs 72-91%), zmęczenia (15% vs 18-46%), bólu głowy (14% vs 24-30%), świądu (2% vs 6-17%), biegunki (5% vs 10-16%), anemii (<1% vs <1-10%), wysypki (3% vs. 3-15%). Ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych, epizodów o ciężkim nasileniu, utraty z badania z powodu AE oraz zgonu było porównywalne pomiędzy GZR/EBR12 oraz schematami terapii referencyjnej. Schemat GZR/EBR + RBV stosowanych przez 16 tyg. przeznaczony do stosowania w wąskiej grupie chorych w porównaniu z technologią opcjonalną cechował się porównywalnym ryzykiem AE ogółem.

## ■ Wnioski końcowe

GZR/EBR jest terapią celowaną przeciw pWZW-C o potwierdzonej wysokiej skuteczności u chorych z zakażeniem GT1 oraz GT4 HCV, w tym również w populacji szczególnie obciążonej z ciężką niewydolnością nerek. Wykazano, iż w wyniku terapii GZR/EBR poprawie ulega jakość życia oraz produktywność leczonych. Podstawowy schemat stosowania ocenianej interwencji obejmuje 12-tygodniowe leczenie bez RBV, przez co objęcie leku refundacją poszerzy wachlarz opcji terapeutycznych niewymagających równoczesnego stosowania PegIFN oraz RBV, zwiększając tym samym dostępność do terapii o najwyższych parametrach efektywności i korzystnym profilu bezpieczeństwa.

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Zepatier zawierającego 100 mg grazoprewiru i 50 mg elbaswiru (GZR/EBR) podawanego w monoterapii lub w terapii dodanej do rybawiryny (RBV) względem schematów leczenia zawierających ombitaswir, parytaprewir oraz rytonawir (OMB/PAR/RIT) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW-C, pWZW-C) bez marskości wątroby lub ze stwierdzoną skompensowaną marskością wątroby w stopniu A wg klasyfikacji Childa-Pugha.

## 1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1. Uzasadnienie definicji populacji docelowej oraz wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego zaprezentowanego w osobnym dokumencie (Analiza Problemu Decyzyjnego, Rozdz. 6 i 7).

Tabela 1.  
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Definicja
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C zakażeni GT1 lub GT4 HCV bez marskości wątroby lub ze stwierdzoną skompensowaną marskością wątroby w stopniu A wg klasyfikacji Childa-Pugha.
<b>Interwencja</b>	Zepatier (100 mg GZR + 50 mg EBR) raz dziennie stosowany: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii przez 12 tyg. (GZR/EBR12),</li> <li>• w skojarzeniu z RBV przez 16 tyg. (GZR/EBR+RBV16) – do rozważenia u pacjentów z początkowym mianem RNA HCV &gt;800 000 j.m./ml lub z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A powodujących <math>\geq 5</math>-krotne obniżenie aktywności EBR lub z wystąpieniem obu czynników.</li> </ul>
<b>Komparator</b>	Viekirax (25 mg OMB + 150mg PAR + 100 mg RIT) raz dziennie stosowany: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z RBV przez 12 tyg. u chorych zakażonych GT4 HCV.</li> <li>• w skojarzeniu z DAS przez 12 tyg. u chorych zakażonych GT1b HCV,</li> <li>• w skojarzeniu z DAS i RBV przez: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 12 tyg. u chorych zakażonych GT1a HCV bez marskości wątroby,</li> <li>○ 24 tyg. u chorych zakażonych GT1a HCV z marskością wątroby.</li> </ul> </li> </ul>

Obszar	Definicja
Punkty końcowe	<p><b>Skuteczność kliniczna GZR/EBR:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź wirusologiczna <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)</li> <li>▪ odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT),</li> <li>▪ przełom wirusologiczny</li> <li>▪ nawrót choroby,</li> <li>▪ reinfekcja,</li> <li>▪ utrata z badania lub niepowodzenie terapii z powodów niewirusologicznych</li> </ul> </li> <li>• Jakość życia w skali SF-36, CLDQ-HCV, WPAI, FACIT-F, EQ5D</li> </ul> <p><b>Skuteczność kliniczna GZR/EBR względem komparatorów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Działania niepożądane ogółem,</li> <li>• Ciężkie działania niepożądane,</li> <li>• Poważne działania niepożądane,</li> <li>• Działania niepożądane związane z leczeniem,</li> <li>• Działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania,</li> <li>• Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia (w tym punkty końcowe specjalnego zainteresowania oraz nieprawidłowości laboratoryjne)</li> </ul>



## 2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

### 2.1. 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,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

W wyniku analizy badań rejestracyjnych dla produktu Zepatier oraz preparatu Viekirax nie odnaleziono dowodów pozwalających na ilościowe porównanie skuteczności i bezpieczeństwa obu interwencji w sposób bezpośredni lub pośredni. Tym samym, w ramach niniejszej analizy klinicznej, konieczne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego bez dostosowania, polegającego na tabelarycznym zestawieniu wartości bezwzględnych odnoszących się do efektywności klinicznej poszczególnych terapii. W związku z powyższym w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzono dwa niezależne przeszukania, pierwsze ukierunkowane na identyfikację badań dla grazoprewiru/elbaswiru (zapytanie kliniczne I; Rozdz. 2.2.1) oraz drugie w celu odnalezienia badań dla terapii opartej na OMB/PAR/RIT (zapytanie kliniczne II; Rozdz. 2.2.2.)

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.

## 2.2.1. Zapytanie kliniczne I (efektywność kliniczna grazoprewiru/elbaswiru)

### 2.2.1.1. Kryteria włączenia badań do analizy

#### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z pWZW-C z zakażeniem HCV o genotypach 1a, 1b oraz 4, z wyrównaną funkcją wątroby, w tym chorzy z marskością wątroby.

#### Interwencja

Terapia skojarzona z wykorzystaniem grazoprewiru w dawce 100 mg i elbaswiru w dawce 50 mg przyjmowanych doustnie w postaci jednej tabletki, raz na dobę przez 12 lub 16 tygodni, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

#### Komparatory

- Dowolna terapia przeciw pWZW-C

#### Punkty końcowe

Skuteczność kliniczna:

- odpowiedź wirusologiczna:
  - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12/24),
  - odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT),
  - przełom wirusologiczny,
  - nawrót choroby,
  - reinfekcja
  - wirusologiczne niepowodzenie terapii
- jakość życia.

Bezpieczeństwo:

- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane,
- działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania,
- działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia raportowane u  $\geq 10\%$  pts w dowolnym ramieniu, dowolnego badania (za wyjątkiem punktów końcowych specjalnego zainteresowania: anemia, astenia, bezsenność, biegunka, ból głowy, depresja, nudności, świąd, wysypka, zmęczenie)
- SAE szczególne,
- działania niepożądane w obszarze nieprawidłowości oznaczeń laboratoryjnych.

#### Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,

- badania nierandomizowane oceniające GZR/EBR.

### **Pozostałe kryteria włączenia**

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

#### **2.2.1.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy**

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

- pacjenci oczekujący na przeszczep lub po przeszczepach narządów,
- pacjenci z koinfekcją HBV,
- pacjenci z ostrym lub nawracającym HCV,
- wyłącznie pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub HCC,
- narkomani,
- bezdomni.

#### **2.2.2. Zapytanie kliniczne II (efektywność kliniczna OMB/PAR/RIT)**

#### **2.2.3. Kryteria włączenia badań do analizy**

##### **Populacja**

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z pWZW-C z zakażeniem HCV o genotypach 1a, 1b oraz 4, z wyrównaną funkcją wątroby, w tym chorzy z marskością wątroby.

##### **Interwencja**

Terapia złożona obejmująca ombitaswir, parytaprewir oraz rytonawir w dziennej dawce 25 mg/150 mg/100 mg w schematach leczenia zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego, tj:

- w skojarzeniu z RBV przez 12 tyg. u chorych zakażonych GT4 HCV,
- w skojarzeniu z DAS przez 12 tyg. u chorych zakażonych GT1b HCV,
- w skojarzeniu z DAS i RBV przez:
  - 12 tyg. u chorych zakażonych GT1a HCV bez marskości wątroby,
  - 24 tyg. u chorych zakażonych GT1a HCV z marskością wątroby.

##### **Komparator**

- Dowolna terapia przeciw pWZW-C

##### **Punkty końcowe**

Skuteczność kliniczna:

- trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12)

Porównanie skuteczności klinicznej GZR/EBR względem technologii opcjonalnej przeprowadzono w oparciu o odsetek pacjentów uzyskujących SVR12, który jest rekomendowanym punktem końcowym do oceny efektywności terapii przeciw pWZW-C, zarówno w ramach badań klinicznych, jak i w praktyce klinicznej. [1, 2] Uzyskanie SVR12 wskazuje na eliminację wirusa z organizmu, a nawroty po wcześniej uzyskanym SVR12 obserwuje się bardzo rzadko. [3] Ponadto SVR12 jest surogatem klinicznie istotnych punktów końcowych, dlatego uznano iż stanowi najodpowiedniejszy punkt końcowy do porównawczej oceny skuteczności klinicznej technologii stosowanych w leczeniu pWZW-C. [1, 2]

Bezpieczeństwo:

- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane,
- działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania,
- działania niepożądane stopnia 3. lub 4.
- działania niepożądane specjalnego zainteresowania: anemia, astenia, bezsenność, biegunka, ból głowy, depresja, nudności, świąd, wysypka, zmęczenie.

#### **Metodyka badań klinicznych**

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia

#### **Pozostałe kryteria włączenia**

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

#### **2.2.4. Kryteria wykluczenia badań z analizy**

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

- pacjenci oczekujący na przeszczep lub po przeszczepach narządów,
- pacjenci z koinfekcją HBV,
- pacjenci z ostrym lub nawracającym HCV,
- wyłącznie pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub HCC,
- narkomani,
- bezdomni.

## 2.3. 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 do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### 2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów. Ponadto w żadnym z przeszukań nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów i punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (EŻ). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (PW). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks A).

### 2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji naukowej, zgodnie z zaleceniami zawartymi w najnowszych wytycznych AOTMiT, korzystając z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych. [4]

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,

- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hepatologiczną i wirusologiczną (EASL, AASLD, AGA, UEGF, IASL, BSG),
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, MHRA, EMA, TGA, URPL).

Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 8 grudnia 2016 dla *Zapytania klinicznego I* oraz 8 grudnia 2016 dla *Zapytania klinicznego II*. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (Rozdz. A.1, Aneks A). Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzone 20.12.2016 roku wskazało na brak nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

### **2.3.3. Selekcja badań klinicznych**

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie, przez dwóch analityków (EŻ, PS). 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 (PW).

W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

### **2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych**

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem skali Jadad oraz narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego.

Zgodnie z założeniami skali Jadad współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 pkt, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu 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. Formularz do oceny wiarygodności badań RCT wg skali Jadad zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. K.2).

Nadrzędnie służące do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB, ang. *Risk of Bias*) zaproponowane przez The Cochrane Collaboration obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycia kodu alokacji,
- zaślepienia uczestników i personelu,
- zaślepienia osób oceniających wyniki,
- analizy niepełnych wyników,
- kompletności raportowanie wyników,
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. K.3). [5]

Wiarygodność nierandomizowanych badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). [6] Na podstawie domen uwzględnionych 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 badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz skali zaproponowanej przez NICE przedstawiono w Aneksie (Rozdz. K.4). [7]

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, genotyp HCV, historia wcześniejszego leczenia, odsetek osób z marskością),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),

- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

### 2.3.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków (EŻ, PS) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. K.5). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (AS lub MM).

### 2.3.6. Analiza statystyczna wyników

Dla każdego z badań wyniki obliczeń w przypadku punktów końcowych dychotomicznych, przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi. Dodatkowo wyniki w przypadku porównań bezpośrednich przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR, RB) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH) dla wartości dychotomicznych oraz średniej różnicy dla wartości dyskretnych.

W ramach niniejszej analizy uwzględniano w pierwszej kolejności wyniki prezentowane zgodnie z analizą ITT, obejmującą wszystkich zrandomizowanych pacjentów. W dalszej kolejności korzystano z analizy mITT (FAS), obejmującej pacjentów przyjmujących co najmniej jedną dawkę leku. W przypadku braku danych dla analizy ITT lub mITT przedstawiano dane uzyskane według innej, dostępnej w badaniu metodologii analizy statystycznej (mFAS, PP). Z analizy wykluczono dane prezentowane łącznie dla genotypów 1 i 4 oraz genotypów 1, 4 i 6 HCV

Niejednokrotnie wyniki poszczególnych badań przedstawiano w różnych doniesieniach naukowych różniących się wiarygodnością (np.: publikacjach, raportach z badań, doniesieniach konferencyjnych). W przypadku niektórych wyników stwierdzano niewielkie rozbieżności pomiędzy wartościami prezentowanymi w poszczególnych doniesieniach, co mogło wynikać z różnic w okresach raportowania zdarzeń (np. ryzyko działań niepożądanych) i/lub sposobu przeprowadzenia analizy statystycznej (np.: mITT, ITT). W celu minimalizacji ryzyka błędu systematycznego w ramach niniejszej analizy uwzględniano w pierwszej kolejności wyniki pochodzące z doniesień o najwyższej wiarygodności, tj. z pełnotekstowej publikacji, następnie z raportów badań klinicznych (np. raporty publikowane przez FDA), natomiast w dalszej kolejności korzystano z doniesień konferencyjnych. W przypadku rozbieżności pomiędzy danymi z publikacji głównej a raportami badań klinicznych (FDA) kierowano się podejściem konserwatywnym faworyzującym technologię alternatywną. W przypadku analizy bezpieczeństwa poszukiwano wyników odnoszących się do najdłuższego raportowanego okresu obserwacji.

Wyniki z poszczególnych badań odnoszące się do poszczególnych schematów w rozbiciu na analizowane subpopulacje zostały uśrednione, a następnie przedstawione w ujęciu tabelarycznym. Dane nieskumulowane pochodzące z poszczególnych badań przedstawiono w Aneksie (Aneks D,



Aneks E, Aneks F, Aneks G), natomiast w części głównej dokumentu przedstawiono wyłącznie dane zagregowane lub wyniki pojedynczych badań, jeżeli nie było możliwości ich kumulacji (w przypadku dostępności tylko jednego badania dla ocenianego punktu końcowego). W celu weryfikacji wiarygodności przeprowadzonych obliczeń wyniki uzyskane z kumulacji własnej, w oparciu o odnalezione dowody naukowe, zostały zestawione z danymi pochodzącymi z analizy warstwowej, przeprowadzonej na danych surowych z badań rejestracyjnych, którą przedstawiono w charakterystyce produktu leczniczego Zepatier.

W głównej części analizy klinicznej zaprezentowano dane odnośnie do odpowiedzi na leczenie, czyli SVR12 lub SVR24. Ponadto w dokumencie głównym przedstawiono wyniki dotyczące EOT, nawrotów, reinfekcji, przełomów wirusologicznych oraz działań niepożądanych. Szczegółowe zestawienie wyników wszystkich badań w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych znajduje się w Aneksie (Aneks D, Aneks E, Aneks F, Aneks G).

Z powodu braku badań oceniających w sposób bezpośredni rozpatrywaną interwencję względem OMB/PAR/RIT, a także braku dowodów naukowych umożliwiających porównanie pośrednie przez wspólny komparator, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego bez dostosowania. W tym celu dokonano tabelarycznego zestawienia uśrednionych oszacowań odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii. Porównanie pośrednie przeprowadzono jedynie w oparciu o dowody naukowe najwyższej jakości (RCTs), pozwalające na możliwe ściśle kontrolowanie czynników zakłócających.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

### 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

#### 3.1. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej

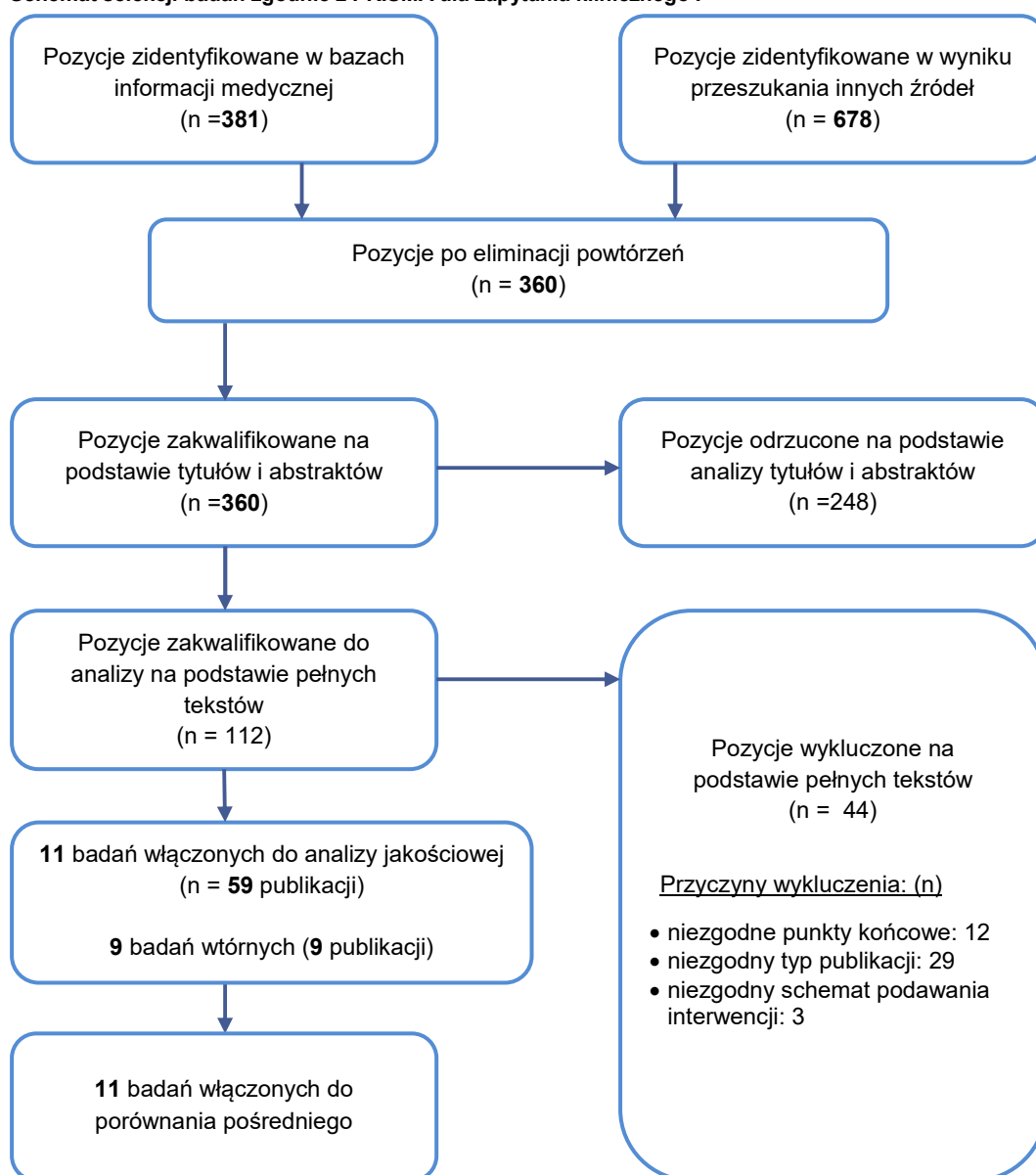
##### 3.1.1. Zapytanie kliniczne I (efektywność kliniczna preparatu Zepatier)

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 381 publikacji, w tym powtarzające się pozycje. W wyniku wstępnej selekcji odnalezionych dowodów naukowych w oparciu o tytuły oraz abstrakty do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 112 publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło 11 badań pierwotnych, opisanych łącznie w 59 doniesieniach naukowych. Ponadto zidentyfikowano 9 badań wtórnych.

Spośród odnalezionych badań pierwotnych 9 prac stanowiło randomizowane próby kliniczne oceniające GZR/EBR w porównaniu z SOF+RBV+PegIFN (1RCT), PLC (4 RCTs) oraz porównujące różne schematy podawania GZR/EBR (4 RCTs). Pozostałe prace stanowiły próby nierandomizowane obejmujące jedno badanie jednoramienne przeprowadzone w populacji pacjentów z koinfekcją HIV/HCV oraz jedno badanie porównujące skuteczność stosowanej interwencji u pacjentów z lub bez marskości wątroby.

Wszystkie badania zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA dla zapytania klinicznego I**

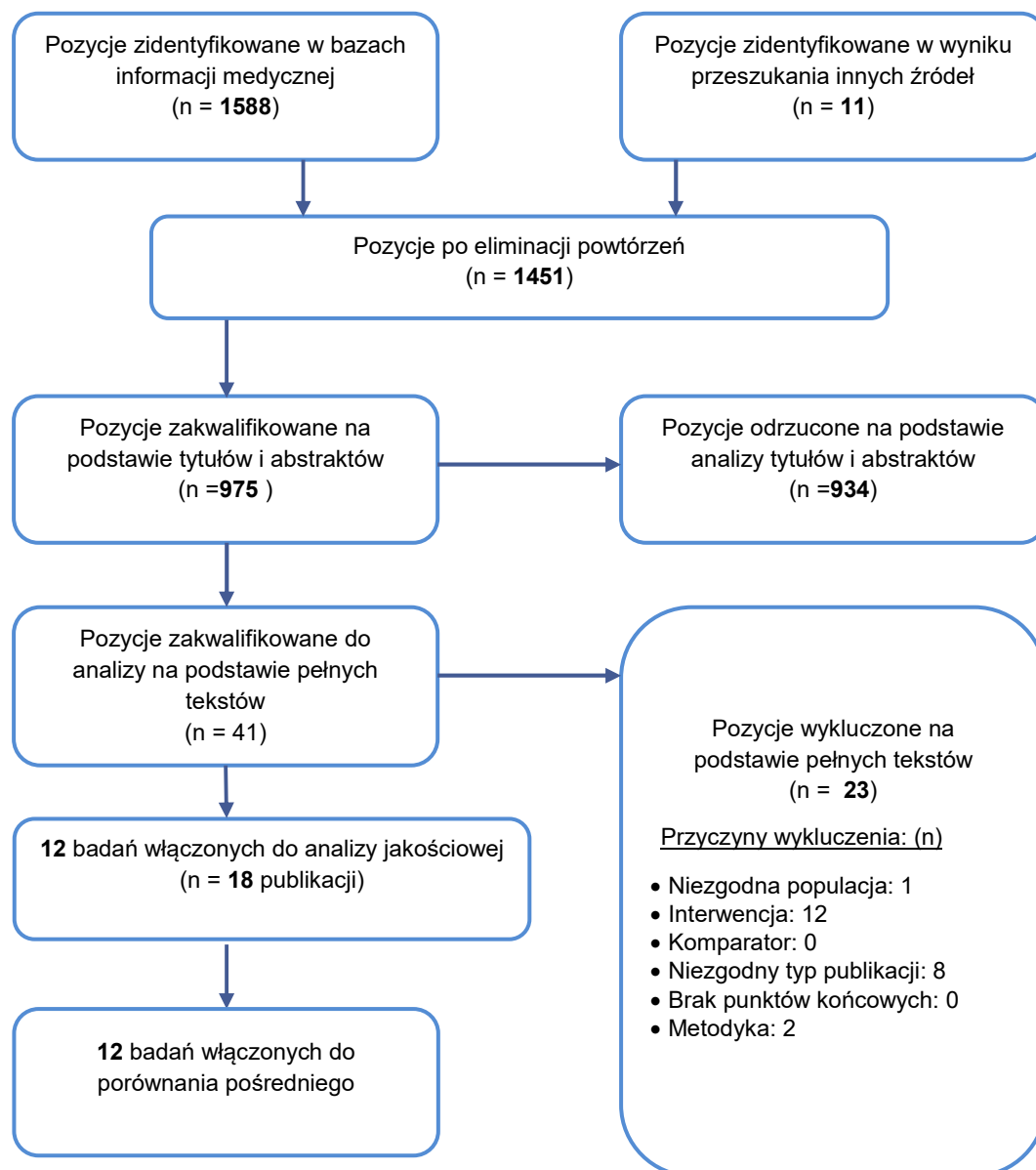


### 3.1.2. Zapytanie kliniczne II (efektywność kliniczna OMB/PAR/RIT±DAS)

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 1588 publikacji, z uwzględnieniem powtarzających się pozycji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych, w wyniku której do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 41 publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło łącznie 12 badań RCT opisanych w 18 publikacjach. Większość z odnalezionych prac stanowiły badania III fazy, porównujące między sobą różne schematy terapeutyczne OMB/PAR/RIT. W toku przeszukania nie zidentyfikowano badań porównujących OMB/PAR/RIT z ocenianą interwencją.

Wszystkie badania zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 2)

**Rysunek 2.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA dla zapytania klinicznego II**



### 3.2. Struktura analizy

W ramach niniejszej analizy klinicznej w pierwszej kolejności zaprezentowano dowody naukowe odnoszące się do skuteczności GZR/EBR w poszczególnych subpopulacjach chorych w zależności od genotypu HCV, wcześniejszej terapii, marskości, wyjściowej wirerii (GT1a i 4), polimorfizmu NS5A warunkującego oporność (GT1a) oraz chorób współistniejących (Rozdz. 4.1) oraz w zależności od schematu terapeutycznego w zakresie bezpieczeństwa (Rozdz. 4.2). W kolejnej części analizy klinicznej przedstawiono wyniki porównania GZR/EBR z technologiami opcjonalnymi z uwzględnieniem porównania bezpośredniego ze schematem leczenia SOF+PegIFN (Rozdz. 4) oraz porównania pośredniego metodą jakościową z OMB/PAR/RIT±DAS w populacji zakażonej GT1 i GT4 HCV (Rozdz. 6).

W ramach analizy skuteczności zaprezentowano wyłącznie wyniki dla schematów dopuszczonych do stosowania w danej subpopulacji. Z kolei analiza profilu bezpieczeństwa obejmowała wyniki dla wszystkich zarejestrowanych schematów terapeutycznych niezależnie od badanej subpopulacji (genotyp, wcześniejsza terapia i obecność marskości wątroby).

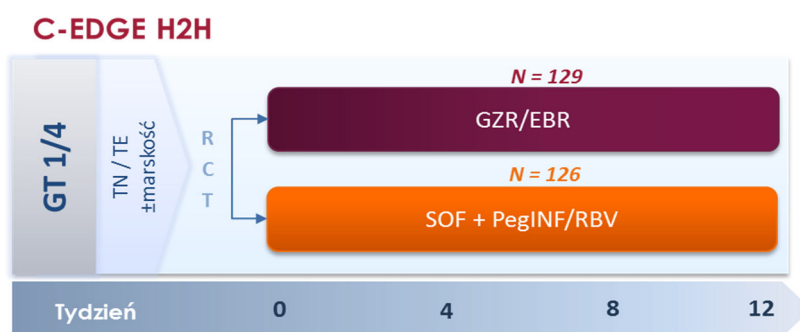
### 3.3. Charakterystyka badań dla GZR/EBR włączonych do analizy klinicznej (zapytanie kliniczne I)

#### 3.3.1. Dostępność dowodów naukowych dotyczących GZR/EBR

W toku przeszukania systematycznego zidentyfikowano łącznie 11 badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo GZR/EBR u pacjentów z WZW-C. Cztery z nich zaprojektowano jako badania II fazy, których celem była optymalizacja dawkowania i wybór najkorzystniejszego schematu GZR/EBR oraz wstępna ocena skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki. Z kolei pozostałe prace przeprowadzone zostały w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa konkretnych schematów terapeutycznych (badania III fazy). Poniżej zaprezentowano skróconą charakterystykę każdego z badań włączonych do analizy:

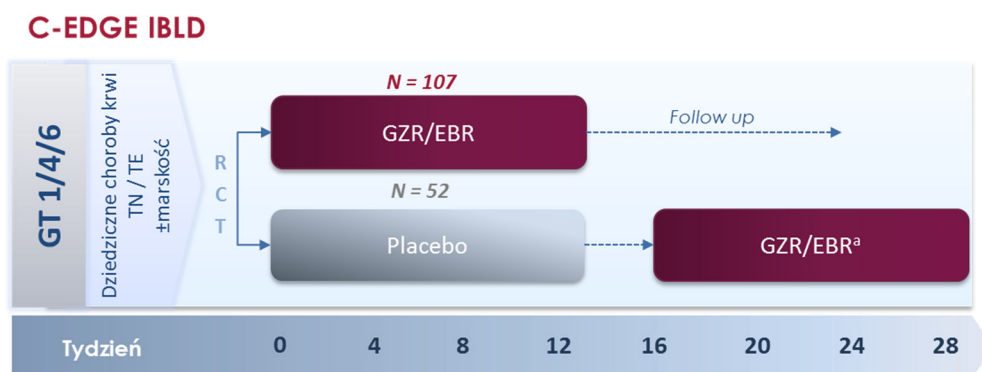
- **C-EDGE H2H** [8–11] – wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy przeprowadzone metodą otwartej próby, porównujące 12-tygodniową terapię GZR/EBR z terapią trójlekową z wykorzystaniem SOF podawanego w skojarzeniu z PegIFN i RBV w populacji pacjentów zakażonych GT1 lub 4 HCV, z wyrównaną funkcją wątroby i bez koinfekcji HIV. Pacjentów kwalifikowano bez względu na wcześniejszą terapię oraz niezależnie od obecności marskości wątroby. Ze względu na brak zaślepienia, opisu metody randomizacji i utraty z badania wiarygodność metodologiczną pracy oceniono na 3 pkt w skali Jadad.

Rysunek 3.  
Schemat badania C-EDGE H2H



- **C-EDGE IBLD** [12–15] – wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy przeprowadzone metodą podwójnej ślepej próby, porównujące 12-tygodniową terapię GZR/EBR z placebo, u pacjentów z zakażeniem GT1, 4 lub 6 HCV oraz z dziedzicznymi chorobami krwi (anemia sierpowata,  $\beta$ -talasemia, hemofilia/ choroba von Willebranda). Pacjentów kwalifikowano do badania niezależnie od wcześniejszego leczenia oraz obecności marskości wątroby. Zgodnie z protokołem badania w 4. tygodniu obserwacji badanie zostało odślepienie, a wszyscy pacjenci przydzieleni uprzednio do ramienia placebo otrzymywali 12-tygodniowy cykl terapii GZR/EBR. Ze względu na brak informacji dotyczącej metody zaślepienia i randomizacji oraz niepełny opis utraty z badania wiarygodność metodologiczną pracy oceniono na 2 pkt w skali Jadad.

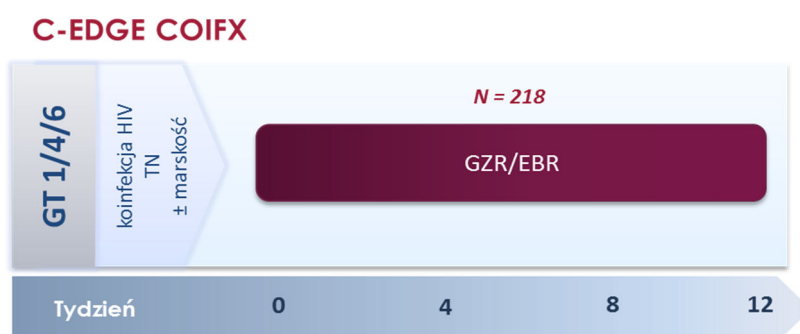
**Rysunek 4.**  
Schemat badania C-EDGE Inherited Blood Disorders (IBLD)



a) Wszyscy pacjenci przydzieleni losowo do ramienia placebo zostali odśledzeni w 4. tygodniu obserwacji i poddani 12-tygodniowej terapii GZR/EBR.

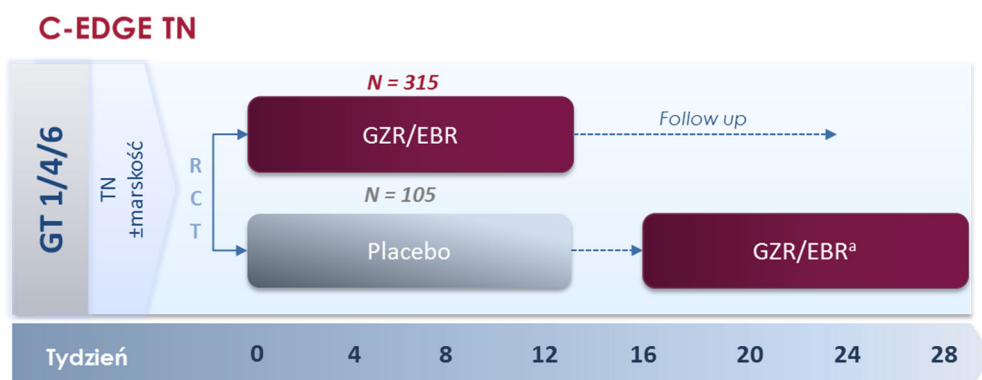
- **C-EDGE COIFX** [16–25] – wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne badanie III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, w którym oceniano 12-tygodniową terapię GZR/EBR u pacjentów uprzednio nieleczonych, zakażonych GT1, 4 lub 6 HCV z koinfekcją HIV. Pacjentów kwalifikowano niezależnie od obecności wyrównanej marskości wątroby. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 7 punktów w skali zaproponowanej przez NICE.

**Rysunek 5.**  
Schemat badania C-EDGE Coinfection (COIFX)



- **C-EDGE TN** [24–32] – wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy przeprowadzone metodą podwójnej ślepej próby, porównujące 12-tygodniową terapię GZR/EBR z placebo u pacjentów uprzednio nieleczonych, zakażonych GT1, 4 lub 6 HCV. Pacjentów kwalifikowano do badania niezależnie od obecności wyrównanej marskości wątroby. Zgodnie z protokołem badania po 4 tygodniach od zakończenia terapii wszyscy pacjenci zostali odśledzeni, zaś chorzy uprzednio przydzieleni do ramienia placebo otrzymali 12-tygodniowy cykl terapii GZR/EBR (Rysunek 6). Wiarygodność metodologiczną pracy oceniono na 5 pkt w skali Jadad.

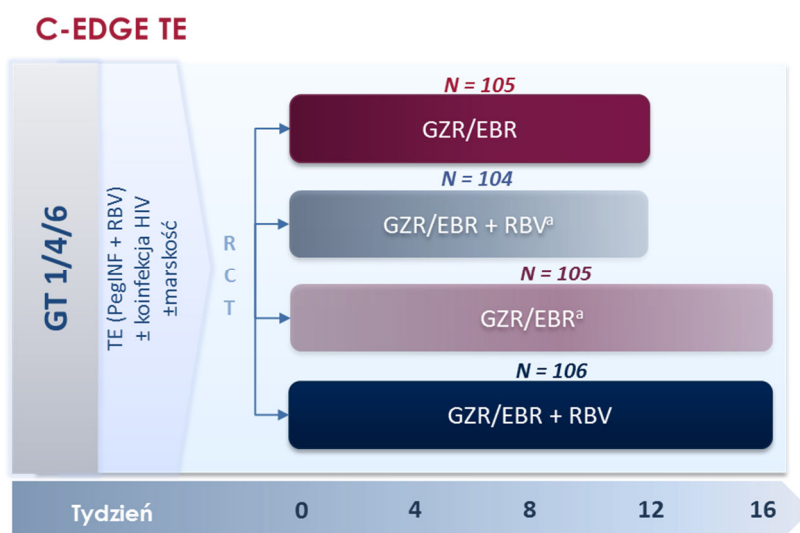
Rysunek 6.  
Schemat badania C-EDGE Treatment-Naive (TN)



a) Wszyscy pacjenci przydzieleni losowo do ramienia placebo zostali odśledzeni w 4. tygodniu obserwacji i poddani 12-tygodniowej terapii GZR/EBR.

- **C-EDGE TE** [24, 25, 33–36] – wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, ukierunkowane na porównanie czterech schematów terapii GZR/EBR, różniących się okresem leczenia (12 vs 16 tygodni) i obecnością rybawiryny (±RBV). Populację docelową w badaniu stanowili pacjenci zakażeni GT1, 4 lub 6 HCV nieodpowiadający na wcześniejszą terapię złożoną z PegIFN i RBV. Pacjentów kwalifikowano niezależnie od obecności wyrównanej marskości wątroby i koinfekcji HIV. Ze względu na brak zaślepienia interwencji wiarygodność metodologiczną pracy oceniono na 3 pkt w skali Jadad.

Rysunek 7.  
Schemat badania C-EDGE Treatment-Experience (TE)



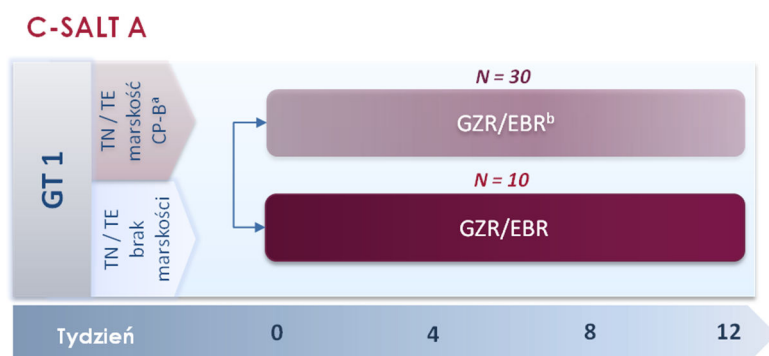
a) Niezarejestrowany schemat terapeutyczny: GZR/EBR przez 16 tygodni oraz GZR/EBR + RBV przez 12 tygodni.

- **C-SURFER** [24, 25, 37–41] – złożone, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie III fazy składające się z części randomizowanej (podwójnie zaślepionej) oraz części nierandomizowanej (otwartej próby), przeprowadzone w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV, u których zdiagnozowano przewlekłą chorobę nerek w stadium 4. lub 5., w tym u osób poddawanych hemodializie. Część randomizowaną badania zaprojektowano w celu oceny bezpieczeństwa





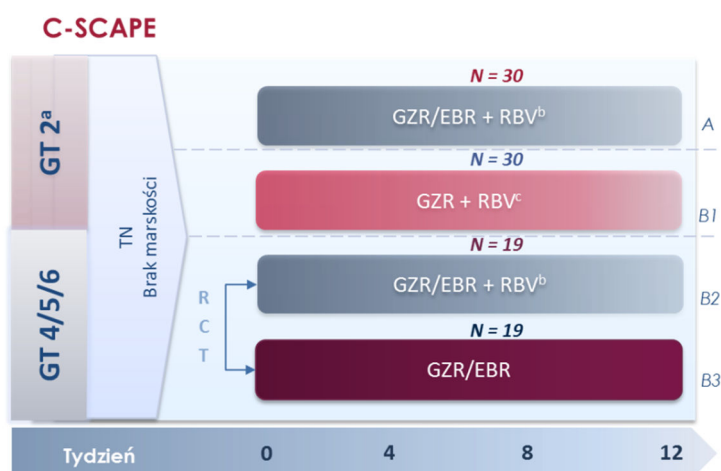
**Rysunek 9.**  
**Schemat badania C-SALT A**



- a) Zgodnie z ChPL populacja pacjentów z przeciwwskazaniem do stosowania preparatu Zepatier (zrekompensowana marskość wątroby),  
b) Niezarejestrowana dawka preparatu: GZR 50 mg/ EBR 50 mg.

- **C-SCAPE** [24, 25, 46–48] – złożone, wielośrodkowe, międzynarodowe, badanie II fazy składające się z dwóch części (A i B) oceniających terapię dwulekową z wykorzystaniem GZR w skojarzeniu z EBR lub RBV, lub terapię trójlekową składającą się z GZR w skojarzeniu z EBR i RBV, przeprowadzone metodą otwartej próby w populacji pacjentów z przewlekłym WZW-C, uprzednio nieleczonych i bez marskości wątroby. W ramach pierwszej części badania oceniano 12-tygodniową terapię trójlekową, GZR/EBR i RBV, u pacjentów z zakażeniem GT2 HCV. Drugą część badania podzielono na część nierandomizowaną (B1) i randomizowaną (B2/3). W ramach części nierandomizowanej oceniano 12-tygodniową terapię GZR i RBV, u pacjentów z zakażeniem GT2 HCV. Z kolei w części randomizowanej porównano skuteczność i bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii GZR/EBR w schemacie z lub bez RBV, u pacjentów z zakażeniem GT4, 5 lub 6 HCV. Z uwagi na brak zaślepienia badania oraz brak informacji na temat metody randomizacji wiarygodność metodologiczną części randomizowanej (B2/3) oceniono na 2 pkt w skali Jadad. Wiarygodność metodologiczną części nierandomizowanej (A i B1) oceniono na 7 pkt w skali zaproponowanej przez NICE.

**Rysunek 10.**  
**Schemat badania C-SCAPE**

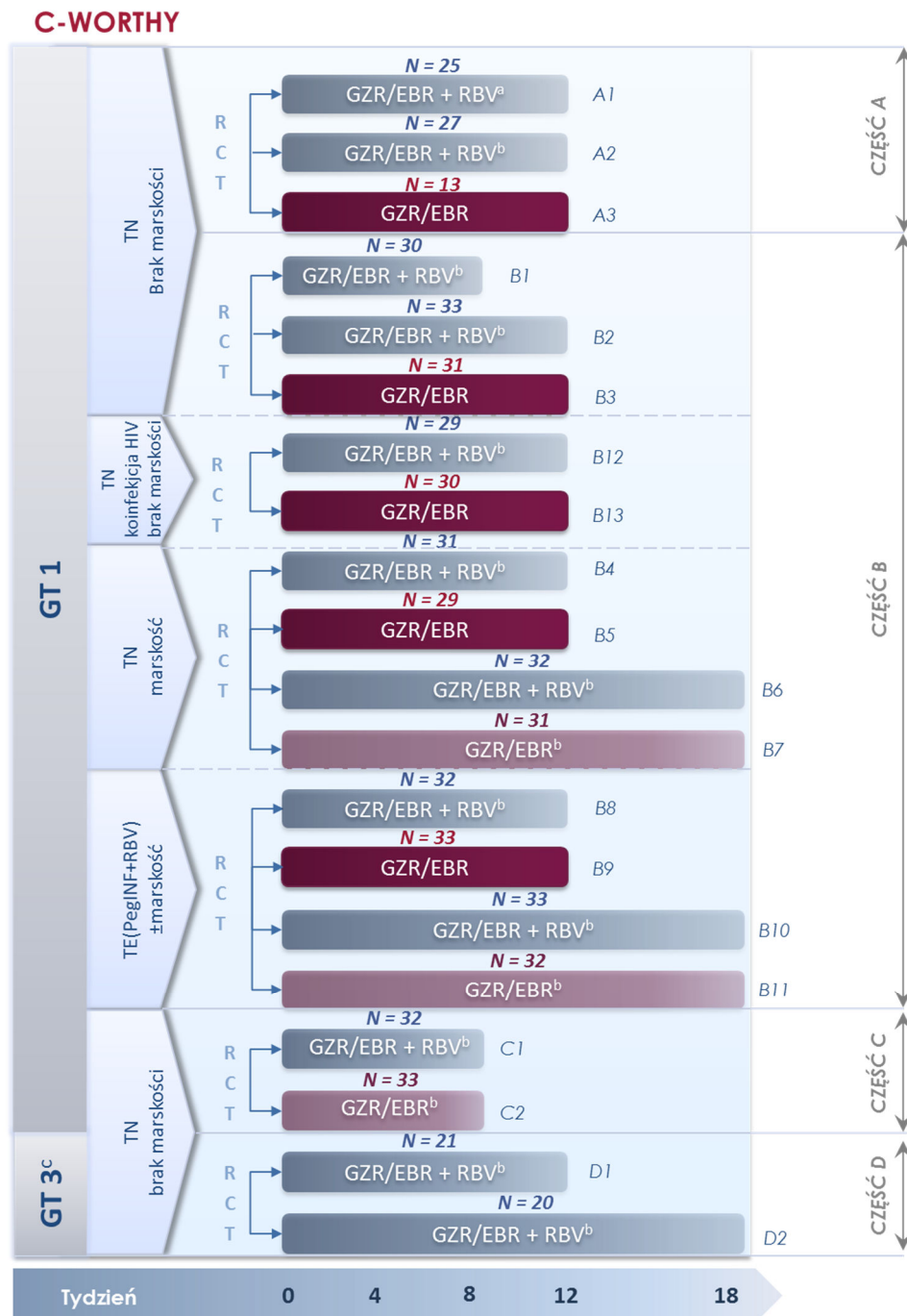


- a) Populacja niezgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi preparatu Zepatier (GZR/EBR).  
b) Niezarejestrowany schemat terapeutyczny preparatu: GZR/EBR + RBV przez 12 tygodni.  
c) Niezgodna interwencja: grazoprewir bez skojarzenia z elbaswirem.

**C-WORTHY** [24, 25, 43, 49–58] – złożone, wieloośrodkowe, randomizowane badanie II fazy składające się z czterech oddzielnych części (A, B, C, D), przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłym WZW-C. W ramach podwójnie zaślepionej części A, przeprowadzono porównanie trzech schematów terapeutycznych z wykorzystaniem GZR i EBR (A1-A3), różniących się dawkowaniem EBR (20 lub 50 mg) i obecnością RBV, w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych, bez marskości wątroby z GT1 HCV (Rysunek 11). Część B składała się z 4 odrębnych badań randomizowanych, przeprowadzonych w różnych populacjach chorych w zależności od wcześniejszej historii leczenia, obecności marskości wątroby oraz koinfekcji HIV. W ramach części B oceniano łącznie pięć schematów terapeutycznych z wykorzystaniem GZR i EBR, różniących się okresem leczenia (8, 12 lub 18 tygodni) i obecnością rybawiryny ( $\pm$ RBV), a jej celem był wybór optymalnego dawkowania. Wszystkie badania RCT oceniające pacjentów wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby przeprowadzone były metodą otwartej próby, natomiast w przypadku badań oceniających pacjentów nieleczonych z marskością wątroby oraz pacjentów wcześniej leczonych pacjenci oraz badacze pozostawali zaślepieni w odniesieniu do długości terapii aż do 12. tygodnia leczenia. Część C została przeprowadzona w schemacie otwartym i oceniała 8-tygodniową terapię GZR/EBR z lub bez RBV wśród pacjentów z zakażeniem GT 1b HCV, uprzednio nieleczonych i bez marskości wątroby. Z kolei w ramach części D przeprowadzono badanie randomizowane otwartej próby porównujące dwa schematy trójlekowej terapii z wykorzystaniem GZR/EBR i RBV różniące się długości trwania leczenia, tj. 12 vs 18 tygodni, u pacjentów z GT3 HCV uprzednio nieleczonych i bez marskości wątroby.

Każde ze składowych badań RCT stanowiących element pracy C-WORTHY poddano odrębnej ocenie wiarygodności, przyznając od 3 do 5 pkt w skali Jadad. Główną przyczyną obniżenia oceny wiarygodności w badaniach był brak zaślepienia (Rysunek 11).

Rysunek 11.  
Schemat badania C-WORTHY



a) Niezarejestrowana dawka preparatu: GZR 50 mg/ EBR 20 mg.

b) Niezarejestrowany schemat terapeutyczny: GZR/EBR ± RBV przez 8 lub 18 tygodni oraz GZR/EBR + RBV przez 12 tygodni.

c) Brak rejestracji w populacji pacjentów z zakażeniem GT3 HCV.

- **Kumada 2016** [59–64] – wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II/III fazy, złożone z dwóch części. Część I (II fazy) zaprojektowana została do oceny skuteczności, bezpieczeństwa oraz profilu farmakokinetycznego schematów dwulekowych z użyciem GZR i EBR, różniących się dawkowaniem GZR (50 lub 100 mg), u pacjentów pochodzenia japońskiego, zakażonych GT1b HCV. Do badania kwalifikowano wyłącznie pacjentów bez marskości wątroby, niezależnie od wcześniejszej terapii (Rysunek 12). Część II (III fazy) zaprojektowana została do

oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów dwulekowych z użyciem GZR/EBR w dawkach 100/50 mg, u pacjentów pochodzenia japońskiego, zakażonych GT 1a i 1b HCV. Badania składało się z części randomizowanej, do której kwalifikowano pacjentów bez marskości wątroby, oraz nierandomizowanej kohorty pacjentów z marskością wątroby. Wiarygodność metodologiczną części randomizowanej oceniono na 5 pkt w skali Jadad, zaś części nierandomizowanej na 7/8 punktów w skali NICE.

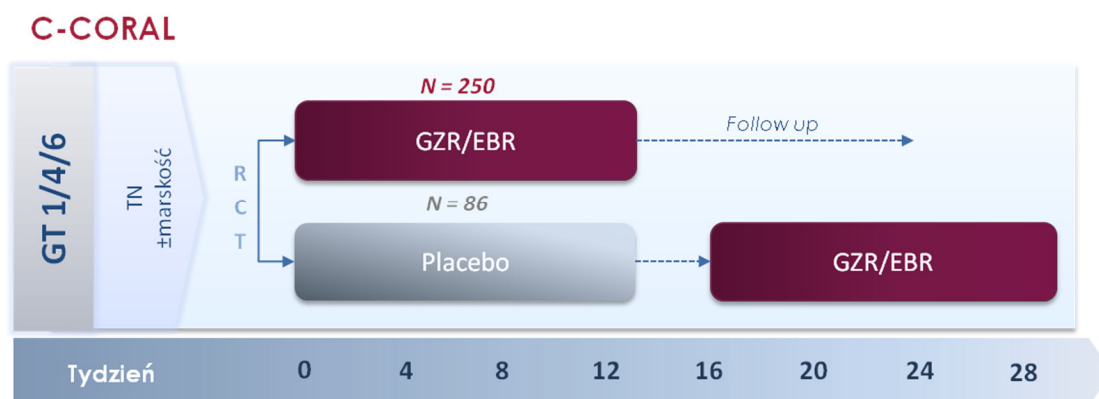
Rysunek 12.  
Schemat badania Kumada 2016



a) Niezarejestrowana dawka preparatu: GZR 50 mg/ EBR 50 mg.

- **C-CORAL** [65, 66] – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej GZR/EBR u pacjentów z przewlekłą infekcją HCV GT1, GT4 i GT6. Populację stanowili pacjenci pochodzący z Korei, Tajwanu, Wietnamu, Australii i Rosji oraz Chin. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 2/5 punkty w skali Jadad ze względu na brak opisu metody randomizacji, brak opisu metody zaślepienia oraz brak podania utraty pacjentów z badania wraz z przyczynami.

Rysunek 13.  
Schemat badania C-CORAL



Skróconą charakterystykę poszczególnych badań przedstawiono poniżej (Tabela 2), natomiast szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

**Tabela 2.**  
**Dostępność dowodów naukowych dotyczących Grazoprewiru w skojarzeniu z Elbaswirem**

Badanie	Ramiona	N	GT (%)	Wcześniejsza terapia (%)	Marskość (%)	Wyjściowa wiremia IU/ml		HIV (%)	RCT	DB	Hipoteza	Ocena
						Średnia (SD)	>800 000 (%)					
<b>Badania II fazy</b>												
<b>C-SALT A</b>	GZR(50)+EBR12	30	GT1a: 90% GT1b: 10%	37%	100% <sup>a</sup>	bd	bd	0%	NIE	NIE	bd	NICE: 5/8
	GZR+EBR12	10	GT1a: 60% GT1b: 40%	40%	0%	bd	bd	0%				
<b>C-WORTHY A</b>	A1: GZR/EBR(20)+RBV12	25	GT1a: 76% GT1b: 24%	0%	0%	6,1	68%	0%	TAK	TAK	Brak	Jadad: 5/5
	A2: GZR/EBR+RBV12	27	GT1a: 70% GT1b: 30%	0%	0%		63%	0%				
	A3: GZR+EBR12	13	GT1b: 100%	0%	0%		54%	0%				
<b>C-WORTHY B</b>	B1: GZR+EBR+RBV8	30	GT1a: 100%	0%	0%	6,4 (0,7) <sup>b</sup>	83%	0%	TAK	NIE	Brak	Jadad: 3/5
	B2: GZR+EBR+RBV12	33	GT1a: 42% GT1b: 52% GT1 inny: 6%	0%	0%	bd	88%	0%				
	B3: GZR+EBR12	31	GT1a: 97% GT1b: 3%	0%	0%	bd	84%	0%				
	B4: GZR+EBR+RBV12	31	GT1a: 65% GT1b: 32% GT1 inny: 3%	0%	100%	6,5 (0,6)	87%	0%				
	B5: GZR+EBR12	29	GT1a: 69% GT1b: 24% GT1 inny: 7%	0%	100%	6,4 (0,6)	86%	0%				
	B6: GZR+EBR+RBV18	32	GT1a: 75% GT1b: 25%	0%	100%	6,4 (0,5)	75%	0%				
	B7: GZR+EBR18	31	GT1a: 74% GT1b: 26%	0%	97%	6,6 (0,5)	87%	0%				
	B8: GZR+EBR+RBV12	32	GT1a: 56% GT1b: 44%	100%	34%	6,6 (0,6)	91%	0%				

Badanie	Ramiona	N	GT (%)	Wcześniejsza terapia (%)	Marskość (%)	Wyjściowa wiremia IU/ml		HIV (%)	RCT	DB	Hipoteza	Ocena
						Średnia (SD)	>800 000 (%)					
<b>C-WORTHY B</b>	B9: GZR+EBR12	33	GT1a: 67% GT1b: 33%	100%	42%	6,7 (0,4)	97%	0%				
	B10: GZR+EBR+RBV18	33	GT1a: 58% GT1b: 42%	100%	36%	6,8 (0,4)	100%	0%				
	B11: GZR+EBR18	32	GT1a: 53% GT1b: 47%	100%	34%	6,8 (0,4)	100%	0%				
	B12: GZR+EBR+RBV12	29	GT1a: 83% GT1b: 17%	0%	0%	6,3 (0,9) <sup>b</sup>	76%	100%				
	B13: GZR+EBR12	30	GT1a: 73% GT1b: 27%	0%	0%	6,4 (1,0) <sup>b</sup>	83%	100%				
<b>C-WORTHY C (w toku)</b>	C1: GZR+EBR+RBV8	30	GT1b: 100%	0%	0%	6,7	bd	0%	TAK	NIE	Brak	Jadad: 3/5
	C2: GZR+EBR8	31	GT1b: 100%	0%	0%	6,9	bd	0%				
<b>C-WORTHY D (w toku)</b>	D1: GZR+EBR+RBV12	21	GT3: 100%	0%	0%	bd	bd	0%	TAK	NIE	Brak	Jadad: 3/5
	D2: GZR+EBR+RBV18	20	GT3: 100%	0%	0%	bd	bd	0%				
<b>Kumada 2016</b>	GZR+EBR12	31	GT1b: 100%	55%	0%	6,2 (0,5)	bd	0%				
	GZR(50)+EBR12	32	GT1b: 100%	41%	0%	6,2 (0,5)	bd	0%				
	GZR+EBR12	227	GT1a: 1,8% GT1b: 98,2%	34%	0%	6,2 (0,5) <sup>b</sup>	bd	0%	TAK	TAK	bd	Jadad: 5/5
	PLC	74	GT1a: 1,4% GT1b: 98,6%	34%	0%	6,3 (0,5)	bd	0%				
	GZR+EBR12	35	GT1a: 2,9% GT1b: 97,1%	43%	100%	6,2 (0,5)	bd	0%	NIE	NIE	bd	NICE: 7/8



Badanie	Ramiona	N	GT (%)	Wcześniejsza terapia (%)	Marskość (%)	Wyjściowa wiremia IU/ml		HIV (%)	RCT	DB	Hipoteza	Ocena
						Średnia (SD)	>800 000 (%)					
<b>Badania III fazy</b>												
<b>C-EDGE COINFECTION</b>	GZR/EBR12	218	GT1a: 66% GT1b: 20% GT1 inny: <1% GT4: 13% GT6: <1%	0%	16%	6,0 (0,6)	58%	100%	NIE	NIE	Superiority <sup>c</sup>	NICE: 7/8
<b>C-CORAL</b>	GZR/EBR 12	250	GT1a: 10% GT1b: 75% GT4: 1% GT6: 14%	0%	19%	bd	67	0	TAK	TAK	bd	Jadad: 2/5
	PLC	86	GT1a: 13% GT1b: 73% GT4: 1% GT6: 13%	0%	20%	bd	67	0				
<b>C-EDGE H2H</b>	GZR/EBR12	129	GT1a: 14% GT1b: 81% GT4: 5%	22,5%	17%	bd	70%	0%	TAK	NIE	Non-inferiority <sup>f</sup>	Jadad: 3/5
	SOF+PegIFN+RBV12	126	GT1a: 14% GT1b: 83% GT4: 4%	28%	17%	bd	64%	0%				
<b>C-EDGE IBLD<sup>d</sup></b>	GZR+EBR12	107	GT1a: 44% GT1b: 43% GT1 inny: 2% GT4: 11%	50,5%	24%	bd	63%	6%	TAK	TAK	bd	Jadad: 2/5
	PLC12 → GZR/EBR12	52	GT1a: 35% GT1b: 52% GT4: 11,5% GT6: 2%	48%	23%	bd	bd	8%				

Badanie	Ramiona	N	GT (%)	Wcześniejsza terapia (%)	Marskość (%)	Wyjściowa wiremia IU/ml		HIV (%)	RCT	DB	Hipoteza	Ocena
						Średnia (SD)	>800 000 (%)					
C-EDGE TN	GZR/EBR12	316	GT1a: 50% GT1b: 41% GT4: 6% GT6: 3%	0%	22%	6,1 (0,7)	70%	0%	TAK	TAK	Superiority <sup>c</sup>	Jadad: 5/5
	PLC12→ GZR/EBR12	105	GT1a: 51% GT1b: 38% GT4: 8% GT6: 3%	0%	21%	6,1 (0,6)	63%	0%				
C-EDGE TE	GZR/EBR12	105	GT1a: 58% GT1b: 33% GT4: 9%	100%	35%	6,3 (0,5)	77%	6%	TAK	NIE	Superiority <sup>c</sup>	Jadad: 3/5
	GZR/EBR+RBV12	104	GT1a: 58% GT1b: 28% GT4: 14%		34%	6,3 (0,5)	79%	5%				
	GZR/EBR16	105	GT1a: 46% GT1b: 46% GT4: 5% GT6: 4%		36%	6,3 (0,5)	82%	6%				
	GZR/EBR+RBV16	106	GT1a: 55% GT1b: 36% GT4: 8% GT6: 4%		35%	6,2 (0,6)	74%	5%				
C-SCAPE	GZR+EBR+RBV12	30	GT2: 100%	0%	0%	bd	bd	0%	NIE	NIE	Brak	NICE: 7/8
	GZR+RBV12	30	GT2: 100%	0%	0%	bd	bd	0%				
	GZR+EBR12	19	GT1: 5% GT4: 53% GT5: 21% GT6: 21%	0%	0%	6,4 (0,6)	bd	0%	TAK	NIE	Brak	Jadad: 2/5
	GZR+EBR+RBV12	19	GT1: 5% GT4: 53% GT5: 21% GT6: 21%	0%	0%	6,2 (0,7)	bd	0%				

Badanie	Ramiona	N	GT (%)	Wcześniejsza terapia (%)	Marskość (%)	Wyjściowa wiremia IU/ml		HIV (%)	RCT	DB	Hipoteza	Ocena
						Średnia (SD)	>800 000 (%)					
C-SURFER <sup>e</sup>	GZR+EBR12	111	GT1a: 48% GT1b: 52%	18%	6%	5,9 (0,8)	55%	0%	TAK	TAK	Superiority <sup>c</sup>	Jadad: 5/5
	PLC12→ GZR/EBR12	113	GT1a: 52% GT1b: 47% GT1 inny: 1%	22%	6%	6,0 (0,7)	58%	0%				
	GZR+EBR12	11	GT1a: 91% GT1b: 9%	9%	0%	6,0 (0,7)	73%	0%	NIE	NIE	Superiority <sup>c</sup>	NICE: 6/8

Standardowa dawka GZR/EBR wynosi 100/50 mg, w przypadku oceny innych niż standardowe dawki zapis w nawiasie; GZR/EBR – grazoprewir i elbaswir stosowane jako jedna tabletkę; GZR+EBR – grazoprewir i elbaswir stosowano osobno, jako tabletkę i kapsułę; RCT-randomizacja; DB-podwójne zaslepienie;

a) Zdekompensowana marskość wątroby.

b) Średnia geometryczna (SD).

c) W stosunku do historycznej grupy kontrolnej.

d) Populacja pacjentów z dziedzicznymi chorobami krwi (anemia sierpowata, β-talasemia, hemofilia, choroba von Willebranda).

e) Populacja pacjentów z CKD 4-5.

f) W pierwszej kolejności testowano hipotezę *non-inferiority* dla różnicy w SVR12 między grupami; przedział *non-inferiority* dolnej granicy 2-stronnego 95-procentowego wynosił -10%. Analizę prowadzono sekwencyjnie: najpierw testowano hipotezę *non-inferiority* dla skuteczności, a w przypadku jej spełnienia testowano hipotezę *superiority*.

### 3.3.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Ocenę ryzyka błędu systematycznego w odnalezionych badaniach randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą zaproponowaną przez The Cochrane Collaboration. [5] Formularz przedstawiający kryteria oceny wiarygodności badań RCT przedstawiono w Aneksie (Rozdz. K.3).

W sześciu spośród 9 prac dotyczących GZR/EB randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem metod komputerowych przy użyciu narzędzi interaktywnych, co minimalizuje ryzyko popełnienia błędu w obszarach randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji. W pozostałych 3 pracach nie przedstawiono wystarczającego opisu metod randomizacji, co nie pozwoliło na określenie ryzyka błędu w omawianych obszarach. Wszystkie prace ukierunkowane zostały na ocenę odsetka osób uzyskujących SVR12, który jest punktem końcowym o charakterze obiektywnym, wolnym od efektu placebo. Uznano więc, iż obecność zaślepienia interwencji oraz oceny wyników nie wpływa na ryzyko błędu systematycznego. Wszystkie prace raportowały dane dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego, zaś w ramach analizy statystycznej uwzględniano wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Wyniki trzech badań (C-EDGE IBLD, C-SCAPE, C-CORAL ) raportowano jedynie w postaci doniesień konferencyjnych oraz innych publikacji o niższej jakości. W jednej z prac (C-EDGE TE) stwierdzono nieznaczne różnice w oszacowaniu skuteczności (%SVR12) pomiędzy doniesieniami, przy czym ich wpływ na wnioskowanie uznano za niewielki, a do niniejszej analizy włączono wyniki konserwatywne wskazujące na numerycznie niższą efektywność ocenianej interwencji.

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dla GZR/EBR przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 3, Tabela 4).

Tabela 3.  
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla GZR/EBR na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Ryzyko błędu systematycznego						
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
C-EDGE H2H	N	N	N	N	N	N	N
C-EDGE IBLD	NJ	NJ	N	N	N	N	NJ
C-EDGE TN	N	N	N	N	N	N	N
C-EDGE TE	N	N	N	N	N	N	NJ
C-SURFER	N	N	N	N	N	N	N
C-SCAPE	NJ	NJ	N	N	N	N	NJ
C-WORTHY	N	N	N	N	N	N	N
Kumada 2016	N	NJ	N	N	N	N	NJ

Badanie	Ryzyko błędu systematycznego						
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
C-CORAL	NJ	NJ	N	N	N	N	NJ

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości oceny

**Tabela 4.**  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla GZR/EBR na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
C-EDGE H2H	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem systemu IVRS lub IWRS.	Centralny system (IVRS, IWRS)	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	analiza mITT, utrata z badania >1% w każdej z grup; prawidłowy opis utraty	Zaprezentowano pierwszorzędowy punkt końcowy oraz szczegółowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa
C-EDGE IBLD	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>
	<b>Uzasadnienie</b>	Brak informacji o zastosowanej metodzie randomizacji	Brak informacji o metodzie ukrycia kodu alokacji	Badanie z podwójnie ślepą próbą względem placebo (I etap), następnie badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Brak informacji odnośnie zaślepienia oceny wyników. Obiektywny punkt końcowy %SVR12	Analiza mITT; niewielka utrata z badania (1%)	Zaprezentowano pierwszorzędowy punkt końcowy oraz szczegółowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa
C-EDGE TN	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS	Centralny system (IVRS)	Badanie z podwójnie ślepą próbą względem placebo (I etap), następnie badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Brak zaślepienia. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Analiza mITT; niewielka utrata z badania (2%)	Zaprezentowano pierwszorzędowy punkt końcowy oraz szczegółowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
<b>C-EDGE TE</b>	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>
	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IV(W)RS.	Centralny system (IV(W)RS)	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Analiza mITT; niewielka utrata z badania (2-4%)	Zaprezentowano pierwszorzędowy punkt końcowy oraz szczegółowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa
<b>C-SURFER</b>	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS	Centralny system (IVRS)	Badanie z podwójnie ślepa próbą względem placebo (I etap), następnie badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Brak informacji odnośnie zaślepienia oceny wyników. Obiektywny punkt końcowy %SVR12	Analiza mITT; niewielka utrata z badania (4-5%)	Zaprezentowano pierwszorzędowy punkt końcowy oraz szczegółowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa
<b>C-SCAPE</b>	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>
	<b>Uzasadnienie</b>	Brak informacji o zastosowanej metodzie randomizacji	Brak informacji o metodzie ukrycia kodu alokacji	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Analiza mITT; niewielka utrata z badania (0-5%)	Zaprezentowano pierwszorzędowy punkt końcowy oraz szczegółowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
<b>C-WORTHY</b>	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS	Centralny system (IVRS)	Badanie złożone obejmujące pracę z podwójnym zaślepieniem i badania otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Brak zaślepienia. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Analiza mITT; niewielka utrata z badania.	Zaprezentowano pierwszorzędowy punkt końcowy oraz szczegółowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa
<b>Kumada 2016</b>	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>
	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja komputerowa.	Brak informacji o metodzie ukrycia kodu alokacji	Badanie z podwójnie ślełą próbą. Obiektywny punkt końcowy %SVR12	Brak informacji odnośnie zaślepienia oceny wyników. Obiektywny punkt końcowy %SVR12	Analiza mITT	Zaprezentowano pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe
<b>C-CORAL</b>	<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>
	<b>Uzasadnienie</b>	Brak informacji o zastosowanej metodzie randomizacji	Brak informacji o metodzie ukrycia kodu alokacji	Badanie z podwójnie ślełą próbą. Obiektywny punkt końcowy %SVR12	Brak informacji odnośnie zaślepienia oceny wyników. Obiektywny punkt końcowy %SVR12	Analiza mITT	Zaprezentowano pierwszorzędowy punkt końcowy oraz szczegółowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości oceny



### 3.3.3. Schematy zarejestrowane w populacji pacjentów z genotypem 1 lub 4 HCV

Dane dotyczące efektywności klinicznej GZR/EBR w populacji pacjentów zainfekowanych GT1 lub GT4 HCV dostępne są we wszystkich odnalezionych badaniach włączonych do analizy, przy czym nie wszystkie oceniane schematy leczenia były zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi. Podstawowy schemat leczenia GZR/EBR stanowi 12-tygodniowa monoterapia, którą oceniano w każdej z włączonych prac. Schemat alternatywny obejmujący 16-tygodniową terapię trójlekową z wykorzystaniem GZR, EBR i RBV oceniano w jednym badaniu (C-EDGE TE).

Łącznie we wszystkich badaniach uczestniczyło 2492 pacjentów, przy czym kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej obejmowały ramiona, w ramach których leczeniem objęto 1299 pacjentów. Do badań rekrutowano chorych dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo (C-SCAPE, C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION) oraz pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (C-EDGE TE). W badaniach C-EDGE H2H, C-SALT, C-EDGE IBLD, C-SURFER, C-WORTHY i Kawada 2015 nie zastosowano żadnych obostrzeń dotyczących wcześniejszego leczenia.

Skróconą charakterystykę badań ze szczególnym uwzględnieniem ramion oceniających pacjentów zakażonych GT1–4 HCV przedstawiono poniżej (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
**Zgodność ocenianych schematów terapeutycznych ze wskazaniem rejestracyjnym**

Badanie	Faza badania	Randomizacja	Populacja	N	Schemat	Zgodność z ChPL
C-WORTHY A	II	TAK	TN, wyłącznie pacjenci z GT1	25	GZR//EBR(20)+RBV12	Niezgodny
				27	GZR/EBR+RBV12	Niezgodny
			TN, wyłącznie pacjenci z GT1b	13	GZR+EBR12	<b>Zgodny</b>
C-WORTHY B	II	TAK	TN, wyłącznie pacjenci z GT1a	30	GZR+EBR+RBV8	Niezgodny
				33	GZR+EBR+RBV12	Niezgodny
				31	GZR+EBR12	<b>Zgodny</b>
			TN, wyłącznie pacjenci z GT1	31	GZR+EBR+RBV12	Niezgodny
				29	GZR+EBR12	<b>Zgodny</b>
				32	GZR+EBR+RBV18	Niezgodny
				31	GZR+EBR18	Niezgodny
				32	GZR+EBR+RBV12	Niezgodny
			TE, wyłącznie pacjenci z GT1	33	GZR+EBR12	<b>Zgodny</b>
				33	GZR+EBR+RBV18	Niezgodny
				32	GZR+EBR18	Niezgodny
			TN, wyłącznie pacjenci z GT1a	29	GZR+EBR+RBV12	Niezgodny
	30	GZR+EBR12	<b>Zgodny</b>			

Badanie	Faza badania	Randomizacja	Populacja	N	Schemat	Zgodność z ChPL
C-WORTHY C	II	TAK	TN, wyłącznie pacjenci z GT1b	30	GZR+EBR+RBV8	Niezgodny
				31	GZR+EBR8	Niezgodny
C-WORTHY D	II	TAK	TN, wyłącznie pacjenci z GT3	21	GZR+EBR+RBV12	Niezgodny
				30	GZR+EBR+RBV18	Niezgodny
C-SALT A	II	NIE	TN / TE, wyłącznie pacjenci z GT1	30	GZR (50) EBR12	Niezgodny
				10	GZR+EBR12	Zgodny
Kumada 2016	II	TAK	TN/TE, wyłącznie pacjenci z GT1b	31	GZR+EBR12	Zgodny
				32	GZR(50)+EBR12	Niezgodny
	III	NIE	TN / TE, wyłącznie pacjenci z GT1	227	GZR+EBR12	Zgodny
				74	PLC	n/d
				35	GZR+EBR12	Zgodny
C-EDGE TN	III	TAK	TN, pacjenci z GT1,4 i 6	316	GZR/EBR 12	Zgodny
				105	PLC	n/d
C-EDGE TE	III	TAK	TE, pacjenci z GT1,4,5	105	GZR/EBR12	Zgodny
				104	GZR/EBR+RBV12	Niezgodny
				105	GZR/RBR16	Niezgodny
				106	GZR/EBR+RBV16	Zgodny
C-EDGE COINFECT	III	NIE	TN, pacjenci z GT1,4,6	218	GZR/EBR12	Zgodny
C-EDGE IBLD	III	TAK	TN/TE pacjenci z GT1,4	107	GZR/EBR 12	Zgodny
				52	PLC	n/d
C-EDHE H2H	III	TAK	TN/ TE pacjenci z GT1 i 4	129	GZR/EBR12	Zgodny
				126	SOF+PegIFN+RBV	n/d
C-SURFER	III	TAK	TN/TE, pacjenci z GT1	111	GZR/EBR12	Zgodny
				113	PLC	n/d
		NIE	TN/TE pacjenci z GT1	11	GZR/EBR12	Zgodny
C-SCAPE	III	TAK	TN, pacjenci z GT2	30	GZR+EBR +RBV12	Niezgodny
				30	GZR+RBV12	Niezgodny
			TN, pacjenci z GT 1,4,5,6	19	GZR+EBR12	Zgodny
				19	GZR+EBR+RBV12	Niezgodny
C-CORAL	III	TAK	TN, pacjenci z GT 1,4,6	250	GZR+EBR12	Zgodny
				86	PLC	n/d

### 3.4. Charakterystyka badań dla OMB/PAR/RIT±DAS włączonych do analizy klinicznej (zapytanie kliniczne II)

#### 3.4.1. Dostępność dowodów naukowych dotyczących OMB/PAR/RIT±DAS

W wyniku dodatkowego przeszukania systematycznego zidentyfikowano łącznie 12 badań dotyczących terapii z zastosowaniem preparatów Viekirax + Exviera, które pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą jakościową.

Wszystkie zidentyfikowane badania opisano jako randomizowane próby kliniczne. Podwójne zaślepienie raportowano w czterech pracach (SAPPHIRE I, SAPPHIRE II, PEARL III, PEARL IV) i we wszystkich podano prawidłowy opis metody zaślepienia. Pozostałe badania przeprowadzono metodą otwartej próby. Wiarygodność poszczególnych badań oceniono od 3 do 5 pkt w skali Jadad, a do głównych powodów obniżenia oceny należały: brak zaślepienia i brak opisu metody zaślepienia. Pierwszorzędowym punktem końcowym we wszystkich pracach był odsetek pacjentów osiągający SVR12.

Liczebność populacji w pojedynczych ramionach wahała się w bardzo szerokim zakresie, tj. od 31 chorych w badaniu AGATE II do 473 pacjentów w SAPPHIRE I. W 4 badaniach (MALACHITE I, SAPPHIRE I, PEARL III, PEARL IV) populację stanowili pacjenci dotychczas nieleczeni z powodu WZW-C, w 3 kolejnych badaniach (MALACHITE II, SAPPHIRE II, PEARL II) populację stanowili pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej złożonej z RBV+PegIFN, 4 badania (TURQUISE I, TURQUISE II, AGATE I, AGATE II) oceniały populację mieszaną pod względem wcześniejszego leczenia – tj. włączano zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (PegIFN+RBV), zaś w badaniu PEARL I porównywano ze sobą grupy osób dotychczas nieleczonych z pacjentami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

W badaniach brali udział pacjenci zakażeni HCV o różnych genotypach, przy czym we wszystkich pracach dostępna była analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na ten czynnik. W 3 badaniach oceniano wyłącznie pacjentów z GT4, zaś w pozostałych populację docelową stanowili pacjenci z GT1 (1a lub 1b). Pacjentów z marskością wątroby oceniano w 4 badaniach (AGATE I, AGATE II, TURQUISE I, TURQUISE II), w tym w jednym oceniającym populację mieszaną z i bez marskości wątroby z koinfekcją HIV (TURQUISE I).

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki odnalezionych badań zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 6), natomiast pełną krytyczną ocenę badań zaprezentowano w Aneksie (B.2).

Tabela 6.  
Charakterystyka badań włączonych dla komparatora OMB/PAR/RIT ± DAS ± RBV

Badanie	Ramiona	N	GT (%)	Wcześniejsza terapia	Marskość %	Wyjściowa wiremia IU/ml		HIV (%)	DB	Hipoteza	Jadad
						Średnia (SD)	>800 000 (%)				
<b>Badania II fazy</b>											
PEARL I [67, 68]	OMB/PAR/RIT+RBV 12	42	GT4: 100%	0%	0%	6,1 (0,6)	71%	0%	NIE	Superiority <sup>a</sup>	3/5
	OMB/PAR/RIT 12	44	GT4: 100%	0%	0%	6,1 (0,6)	61 %	0%			
	OMB/PAR/RIT+RBV 12	49	GT4: 100%	100%	0%	6,3 (0,5)	76 %	0%			
<b>Badania II/III fazy</b>											
TURQUOISE I [69]	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 12	31	GT1a: 87% GT1 inny: 12%	35%	19%	6,54 (0,57)	bd	100%	NIE	bd	3/5
	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 24	32	GT1a: 91% GT1 inny: 9%	31%	19%	6,60 (0,78)	bd	100%			
<b>Badania III fazy</b>											
AGATE I [70]	OMB/PAR/RIT +RBV 12	59	GT4: 100%	49 %	100%	6,2 (0,5)	76%	0%	NIE	Superiority <sup>c</sup>	3/5
AGATE II [71]	OMB/PAR/RIT +RBV12	31	GT4: 100%	52%	97%	6,02 (0,62)	bd	0%	NIE	Equivalence	3/5
MALACHITE I [72–74]	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 12	69	GT1a: 100%	0%	0%	6,29 (0,8)	bd	0%	NIE	Non-inferiority <sup>b</sup>	3/5
	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 12	84	GT1b: 100%	0%	0%	6,36 (0,6)	bd	0%			
	OMB/PAR/RIT+DAS 12	83	GT1b: 100%	0%	0%	6,33 (0,6)	bd	0%			
MALACHITE II [73–75]	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 12	101	GT1a: 19% GT1b: 81%	100%	0%	6,37 (0,50)	bd	0%	NIE	Superiority <sup>b</sup>	3/5
PEARL II [76]	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV12	91	GT1a: 2,2% GT1b: 97,8%	100%	0%	bd	bd	0%	NIE	Non-inferiority i superiority <sup>c</sup>	3/5
	OMB/PAR/RIT+DAS12	95	GT1a: 1,1% GT1b: 97,9%	100%	0%	bd	bd	0%			

Badanie	Ramiona	N	GT (%)	Wcześniejsza terapia	Marskość %	Wyjściowa wiremia IU/ml		HIV (%)	DB	Hipoteza	Jadad
						Średnia (SD)	>800 000 (%)				
PEARL III [74, 77, 78]	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 12	210	GT1b: 100%	0%	0%	6,29 (0,77)	76 %	0%	TAK	Non-inferiority i superiority <sup>c</sup>	5/5
	OMB/PAR/RIT+DAS 12	209	GT1b: 100%	0%	0%	6,33 (0,67)	71 %	0%			
PEARL IV [74, 78, 79]	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 12	100	GT1a: 100%	0%	0%	6,64 (0,50)	92 %	0%	TAK	Non-inferiority i superiority <sup>c</sup>	5/5
	OMB/PAR/RIT+DAS 12	205	GT1a: 99,5% GT1b: 0,5%	0%	0%	6,53 (0,68)	84 %	0%			
SAPPHIRE I [74, 80, 81]	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 12	473	GT1a: 68,1% GT1b: 31,9%	0%	0%	6,40 (0,62)	78 %	0%	TAK	Non-inferiority i superiority <sup>c</sup>	5/5
SAPPHIRE II [82]	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 12	297	GT1a: 58,2% GT1b: 41,4%	100%	0%	6,55 [4,61–7,70] <sup>d</sup>	86 %	0%	TAK	Non-inferiority i superiority <sup>c</sup>	5/5
TURQUOISE II [83, 84]	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 12	208	GT1a: 67,3% GT1b: 32,7%	59%	100%	6,41 (0,62)	Bd	0%	NIE	Non-inferiority i superiority <sup>c</sup>	3/5
	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 24	172	GT1a: 70,3% GT1b: 29,7%	57 %	100%	6,53 (0,52)	bd	0%			

a) Dla porównania skuteczności u pacjentów nowo zdiagnozowanych względem pacjentów uprzednio leczonych.

b) Względem schematu zawierającego TVR.

c) W odniesieniu do historycznej grupy kontrolnej.

d) średnia [zakres].

### 3.4.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego

We wszystkich odnalezionych pracach randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem metod komputerowych przy użyciu narzędzi interaktywnych. Ocenę skuteczności badanego leku przeprowadzono w oparciu o prawdopodobieństwo uzyskania SVR12, który jest punktem końcowym o charakterze obiektywnym, wolnym od efektu placebo. Tym samym ryzyko błędu systematycznego w obszarach randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji, a także zaślepienia oceniono jako niskie. Wszystkie prace raportowały dane dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego, zaś do analizy statystycznej włączano wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Nie stwierdzono innych obszarów mogących wpływać na zwiększone ryzyko błędu systematycznego.

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dla GZR/EBR przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 7, Tabela 8).

**Tabela 7.**  
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla leku Viekirax na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Ryzyko błędu systematycznego						
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
AGATE I	N	N	N	N	N	N	N
AGATE II	N	N	N	N	N	N	N
MALACHITE I	N	N	N	N	N	N	N
MALACHITE II	N	N	N	N	N	N	N
PEARL I	N	N	N	N	N	N	N
PEARL II	N	N	N	N	N	N	N
PEARL III	N	N	N	N	N	N	N
PEARL IV	N	N	N	N	N	N	N
SAPPHIRE I	N	N	N	N	N	N	N
SAPPHIRE II	N	N	N	N	N	N	N
TURQUISE I	N	N	N	N	N	N	N
TURQUOISE II	N	N	N	N	N	N	N

W – wysokie; **N** – niskie; **NJ** – niejasne, brak możliwości oceny

Tabela 8.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla GZR/EBR na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>AGATE I</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja blokowa generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	analiza mITT, niewielka utrata z badania 2%; prawidłowy opis utraty	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>AGATE II</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	analiza mITT, niewielka utrata z badania (2%); prawidłowy opis utraty	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>MALACHITE I</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Laboratorium centralne. Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Analiza mITT; niewielka utrata z badania w ramionach Viekirax (1-3%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
	<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>MALACHITE II</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Laboratorium centralne. Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Analiza mITT; niewielka utrata z badania ramieniu Viekirax (2%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
PEARL I	Ryzyko	N	N	N	N	N	N
	Uzasadnienie	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Laboratorium centralne. Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Analiza mITT; niewielka utrata z badania.	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa
PEARL II	Ryzyko	N	N	N	N	N	N
	Uzasadnienie	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Laboratorium centralne. Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Analiza mITT; niewielka utrata z badania (0-1%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa
PEARL III	Ryzyko	N	N	N	N	N	N
	Uzasadnienie	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie częściowo zaślepienie (PLC/RBV). Obiektywny punkt końcowy %SVR12	Badanie częściowo zaślepienie (PLC/RBV). Obiektywny punkt końcowy %SVR12	Analiza mITT; niewielka utrata (0-1%).	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa
PEARL IV	Ryzyko	N	N	N	N	N	N
	Uzasadnienie	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie częściowo zaślepienie (PLC/RBV). Obiektywny punkt końcowy %SVR12	Badanie częściowo zaślepienie (PLC/RBV). Obiektywny punkt końcowy %SVR12	Analiza mITT; niewielka utrata (0-3%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa



Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
SAPPHIRE I	Ryzyko	N	N	N	N	N	N
	Uzasadnienie	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie z podwójnie ślełą próbą względem placebo (I etap), następnie badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Laboratorium centralne. Brak informacji o zaślepieniu oceny. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Analiza mITT; niewielka utrata z badania (1,9%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa
SAPPHIRE II	Ryzyko	N	N	N	N	N	N
	Uzasadnienie	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie z podwójnie ślełą próbą względem placebo (I etap), następnie badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Laboratorium centralne. Brak informacji o zaślepieniu oceny. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Analiza mITT; niewielka utrata z badania (1,9%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa
TURQUOISE I	Ryzyko	N	N	N	N	N	N
	Uzasadnienie	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Analiza mITT; niewielka utrata z badania (1,9%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa
TURQUOISE II	Ryzyko	N	N	N	N	N	N
	Uzasadnienie	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Analiza mITT; niewielka utrata z badania (3%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości oceny

## 4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA TERAPII SKOJARZONEJ GRAZOPREWIR/ELBASWIR

### 4.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności terapii skojarzonej GZR/EBR (Rozdz. 4.1.1) oraz jej wpływu na jakość życia pacjentów (Rozdz. 4.1.2), uwzględniając wyłącznie zarejestrowane schematy terapeutyczne. W rozdziale 4.1.1, odnoszącym się do skuteczności GZR/EBR, zestawiono ze sobą wyniki kumulacji własnej z wynikami analizy warstwowej raportowanymi w charakterystyce produktu leczniczego Zepatier, opracowanej na podstawie niepublikowanych danych surowych z 6 badań klinicznych (C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-SCAPE, C-WORTHY oraz C-SURFER). Szczegółowe wyniki analizy skuteczności przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks D).

#### 4.1.1. Odpowiedź wirusologiczna

W toku przeszukania systematycznego odnaleziono 11 badań oceniających remisję wirusologiczną zdefiniowaną jako brak wykrywalnego poziomu HCV RNA po upływie 12 lub 24 tygodni od zakończenia terapii (SVR12 oraz SVR24).

GZR/EBR podawany przez 12 tygodni stanowi interwencję o bardzo wysokiej skuteczności, pozwalającą na uzyskanie SVR12 u 94%, 98% oraz 94% chorych zakażonych, odpowiednio HCV o genotypach 1a, 1b oraz 4. Porównywalne wskaźniki skuteczności uzyskano dla remisji wirusologicznej ocenianej 24 tygodnie po zakończeniu leczenia (Tabela 9, Rozdz. D.1).

Analiza warstwowa potwierdziła wysoką efektywność ocenianej terapii niezależnie od obecności marskości wątroby, koinfekcji HIV, czy funkcji nerek. W grupie osób z zakażeniem GT4 HCV z marskością wątroby raportowano niższy odsetek SVR12 (83%) niż w populacji ogólnej, przy czym wartość ta została określona na niewielkiej liczebnie próbie, przez co cechuje się większą niepewnością. Również w podgrupie chorych z wysokim wyjściowym poziomem wirerii nie stwierdzono istotnej redukcji odsetka osób uzyskujących SVR12. Niższą skuteczność 12-tygodniowego leczenia GZR/EBR obserwowano w niewielkiej subpopulacji chorych zakażonych GT1a HCV z polimorfizmami genu NS5A warunkującymi  $\geq 5$ -krotną redukcję skuteczności EBR. W tej grupie chorych korzystną alternatywą wydaje się zastosowanie 16-tygodniowej terapii GZR/EBR wraz z równoczesnym podawaniem RBV, co pozwoliło na uzyskanie remisji wirusologicznej u wszystkich pacjentów z tej grupy chorych, przy czym z uwagi na małą liczebność próby uzyskany rezultat obarczony jest niepewnością (Tabela 9, Rozdz. D.1).

Ogólne niepowodzenie wirusologiczne 12-tygodniowej terapii GZR/EBR wynosiło 5%, 1% oraz 4%, odpowiednio u chorych z GT1a, GT1b oraz GT4 i wynikało przede wszystkim z wystąpienia nawrotów po zakończeniu leczenia. Nawrót wirusologiczny raportowano u 5% pacjentów z zakażeniem GT1a, 1% chorych zakażonych GT1b oraz 4% pacjentów z zakażeniem GT4. Znacznie wyższe ryzyko nawrotu po 12-tygodniowym leczeniu zaobserwowano natomiast w podgrupie chorych z GT1a HCV z polimorfizmami genu NS5A, a zwłaszcza wariantami genu warunkującymi  $\geq 5$ -krotną redukcję skuteczności EBR. Przełom wirusologiczny w trakcie leczenia obserwowano u pojedynczych pacjentów, a łączne ryzyko jego wystąpienia dla każdego z genotypów kształtowało się na poziomie poniżej 1%. W badaniach raportowano nieliczne przypadki reinfekcji i dotyczyły one chorych z GT1 HCV (Tabela 9, Rozdz.D.3, D.4, D.5, D.6).

**Tabela 9.**  
Podsumowanie wyników dotyczących uzyskania odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GZR/EBR w terapii dwulekowej i trójlekowej (analiza zbiorcza)

Populacja	Źródło danych	GZR/EBR12				GZR/EBR16+RBV	
		GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
<b>SVR12</b>							
<b>Ogółem</b>	Kumulacja własna	<b>1663/1736 (96)</b>	<b>629/670 (94)</b>	<b>1030/1054 (98)</b>	<b>80/85 (94)</b>	<b>55/58 (95)</b>	<b>8/8 (100)</b>
	Analiza zbiorcza ChPL	784/831 (94)	483/519 (93)	301/312 (96)	61/65 (94)	55/58 (95)	8/8 (100)
<b>Marskość (+)</b>	Kumulacja własna	<b>106/110 (96)</b>	<b>39/41 (95)</b>	<b>40/41 (98)</b>	-	22/22 (100)	-
	Analiza zbiorcza ChPL	173/180 (96)	104/111 (94)	69/69 (100)	10/12 (83)	22/22 (100)	4/4 (100)
<b>Marskość (-)</b>	Kumulacja własna	<b>653/676 (97)</b>	<b>96/102 (94)</b>	<b>340/352 (97)</b>	9/10 (90)	31/31 (100)	-
	Analiza zbiorcza ChPL	611/651 (94)	379/408 (93)	232/243 (95)	51/53 (96)	33/36 (92)	4/4 (100)
<b>NS5A (+)</b>	Kumulacja własna <sup>a</sup>	NR	<b>45/66 (68)</b>	NR	NR	6/6 (100)	NR
<b>NS5A &gt;5xEBR</b>	Kumulacja własna <sup>c</sup>		7/19 (37)			4/4 (100)	
	Analiza zbiorcza ChPL <sup>b</sup>	NR	16/30 (53)	NR	NR	4/4 (100)	NR
<b>HVL</b>	Kumulacja własna	<b>374/392 (95)</b>	-		-	-	-
	Analiza zbiorcza ChPL	-	348/381 (91)	NR	34/36 (94)	46/49 (94)	5/5 (100)
<b>LVL</b>	Kumulacja własna	<b>136/140 (97)</b>	-		-	-	-
	Analiza zbiorcza ChPL	-	135/138 (98)	NR	27/29 (93)	9/9 (100)	3/3 (100)
<b>HIV</b>	Kumulacja własna	207/218 (95)	158/166 (95)	49/52 (94)	27/28 (96)	-	-
<b>CKD 4/5</b>	Kumulacja własna	212/224 (95) <sup>d</sup>	109/111 (98) <sup>d</sup>	102/103 (99) <sup>d</sup>	-	-	-
<b>SVR24</b>							
<b>Ogólna</b>	Kumulacja własna	<b>1021/1075 (95)</b>	359/385 (93)	257/263 (98)	61/64 (95)	-	-
<b>EOT</b>							
<b>Ogólna</b>	Kumulacja własna	<b>618/621 (&gt;99)</b>	<b>93/95 (98)</b>	<b>105/105 (100)</b>	9/10 (90)	-	-

Populacja	Źródło danych	GZR/EBR12			GZR/EBR16+RBV		
		GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
<b>Marskość (+)</b>	Kumulacja własna	43/43 (100)	20/20 (100)	7/7 (100)	–	–	–
<b>Marskość (-)</b>	Kumulacja własna	165/167 (99)	70/72 (97)	60/60 (100)	9/10(90)	–	–
<b>HVL</b>	Kumulacja własna	90/90 (100)	–	NR	–	–	–
<b>LVL</b>	Kumulacja własna	16/16 (100)	–	NR	–	–	–
<b>HIV</b>	Kumulacja własna	28/30 (93)	20/22 (91)	8/8 (100)	–	–	–
<b>CKD 4/5</b>	Kumulacja własna	119/119 (100)	–	–	–	–	–
<b>Przełom wirusologiczny</b>							
<b>Ogółem</b>	Kumulacja własna	<b>3/1736 (&lt;1)</b>	<b>3/670 (&lt;1)</b>	<b>0/1054 (0)</b>	<b>0/85 (0)</b>	0/58 (0)	0/8 (0)
	Analiza zbiorcza ChPL	3/831 (4)	3/519 (1)	0/312 (0)	0/65 (0)	0/58 (0)	0/8 (0)
<b>Marskość (+)</b>	Kumulacja własna	<b>0/110 (0)</b>	<b>0/41 (0)</b>	<b>0/41 (0)</b>	–	0/22 (0)	–
<b>Marskość (-)</b>	Kumulacja własna	<b>2/676 (&lt;1)</b>	<b>2/102 (2)</b>	<b>0/352 (0)</b>	0/10 (0)	0/31 (0)	–
<b>NS5A (+)</b>	Kumulacja własna <sup>a</sup>	NR	<b>1/66 (2)</b>	NR	NR	0/6 (0)	NR
<b>NS5A &gt;5xEBR</b>	Kumulacja własna <sup>c</sup>	NR	1/19 (5)	NR	NR	0/4 (0)	NR
<b>NS5A (-)</b>	Kumulacja własna	NR	<b>0/495 (0)</b>	NR	NR	0/49 (0)	NR
<b>HVL</b>	Kumulacja własna	<b>0/418 (0)</b>	–	NR	–	–	–
<b>LVL</b>	Kumulacja własna	<b>0/145 (0)</b>	–	NR	–	–	–
<b>HIV</b>	Kumulacja własna	2/218 (<1)	2/166 (1)	0/52 (0)	0/28 (0)	–	–
<b>CKD 4/5</b>	Kumulacja własna	0/224 (0)	0/111 (0)	0/103 (0)	–	–	–
<b>Nawrót</b>							
<b>Ogółem</b>	Kumulacja własna	<b>44/1736 (3)</b>	<b>31/664 (5)</b>	<b>6/725 (1)</b>	<b>3/85 (4)</b>	0/58 (0)	0/8 (0)
	Analiza zbiorcza ChPL	27/831 (3)	23/519 (4)	4/312 (1)	2/65 (3)	–	–
<b>Marskość (+)</b>	Kumulacja własna	<b>3/90 (3)</b>	1/20 (5)	0/7 (0)	–	0/22 (0)	–
<b>Marskość (-)</b>	Kumulacja własna	<b>13/637 (2)</b>	1/58 (2)	1/57 (2)	0/10 (0)	0/31 (0)	–
<b>NS5A (+)</b>	Kumulacja własna <sup>a</sup>	NR	18/58 (31)	NR	NR	0/6 (0)	NR
<b>NS5A &gt;5xEBR</b>	Kumulacja własna <sup>c</sup>	NR	12/19 (63)	NR	NR	0/4 (0)	NR
<b>NS5A (-)</b>	Kumulacja własna	NR	7/471 (1)	NR	NR	0/49 (0)	NR
<b>HVL</b>	Kumulacja własna	5/158 (3)	–	NR	–	–	–
<b>LVL</b>	Kumulacja własna	0/69 (0)	–	NR	–	–	–
<b>HIV</b>	Kumulacja własna	4/218 (2)	4/166 (2)	0/52 (0)	1/28 (4)	–	–
<b>CKD 4/5</b>	Kumulacja własna	3/224 (1)	2/111 (2)	1/103 (1)	–	–	–
<b>Reinfekcja</b>							
<b>Ogółem</b>	Kumulacja własna	2/1188 (<1)	1/638 (<1)	1/538 (<1)	0/83 (0)	0/58 (0)	0/8 (0)
<b>Marskość (+)</b>	Kumulacja własna	0/55 (0)	0/20 (0)	0/7 (0)	–	0/22 (0)	–
<b>Marskość (-)</b>	Kumulacja własna	0/337 (0)	0/58 (0)	0/57 (0)	0/10 (0)	0/31 (0)	–

Populacja	Źródło danych	GZR/EBR12			GZR/EBR16+RBV		
		GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
NS5A (+)	Kumulacja własna <sup>a</sup>	NR	0/58 (0)	NR	NR	0/6 (0)	NR
NS5A >5xEBR	Kumulacja własna <sup>c</sup>	NR	0/19 (0)	NR	NR	0/4 (0)	NR
NS5A (-)	Kumulacja własna	NR	1/471 (<1)	NR	NR	0/49 (0)	NR
HVL	Kumulacja własna	0/184 (0)	–	NR	–	–	–
LVL	Kumulacja własna	0/74 (0)	–	NR	–	–	–
HIV	Kumulacja własna	2/218 (<1)	1/166 (<1)	1/52 (2)	0/28 (0)	–	–
CKD 4/5	Kumulacja własna	0/224 (0)	0/111 (0)	0/103 (0)	–	–	–
<b>Niepowodzenie wirusologiczne</b>							
Ogółem	Kumulacja własna	<b>50/1736 (3)</b>	<b>35/664 (5)</b>	<b>7/725 (1)</b>	<b>3/85 (4)</b>	0/58 (0)	0/8 (0)
Marskość (+)	Kumulacja własna	<b>3/90 (3)</b>	1/20 (5)	0/7 (0)	–	0/22 (0)	–
Marskość (-)	Kumulacja własna	<b>16/637 (3)</b>	3/58 (5)	1/57 (2)	0/10 (0)	0/31 (0)	–
NS5A (+)	Kumulacja własna <sup>a</sup>	NR	19/58 (33)	NR	NR	0/6 (0)	NR
NS5A >5xEBR	Kumulacja własna <sup>c</sup>	NR	12/19 (63)	NR	NR	0/4 (0)	NR
NS5A (-)	Kumulacja własna	NR	7/471 (1)	NR	NR	0/49 (0)	NR
HVL	Kumulacja własna	5/133 (4)	–	NR	–	–	–
LVL	Kumulacja własna	0/64 (0)	–	NR	–	–	–
HIV	Kumulacja własna	8/218 (4)	7/166 (4)	1/52 (2)	1/28 (4)	–	–
CKD 4/5	Kumulacja własna	3/224 (1)	2/111 (2)	1/103 (1)	–	–	–

a) Dowolny wariant polimorfizmu NS5A występujący w pozycji: 28,30, 31, 58 lub 93.

b) Warianty polimorfizmu NS5A takie jak: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D i Y93C/H/N.

c) Warianty NS5A skutkujące pięciokrotnym wzrostem oporności elbaswiru, w tym M/L28A/T, Q/R30H/K/R, L31M/V, H58D lub Y93C/H/N.

d) Niespójność pomiędzy wynikiem łącznym oraz wynikami cząstkowymi wynika z odmiennych metod analizy statystycznej.

#### 4.1.2. Jakość życia

Zmianę jakości życia względem wartości wyjściowych na skutek terapii GZR/EBR raportowano w dwóch badaniach klinicznych (C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION). W obu pracach do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusze SF-36, EQ5D-VAS, FACIT, CLDQI oraz WPAI. Informacje opisujące założenia wykorzystanych kwestionariuszy i skal oceny jakości życia przedstawiono w Aneksie wraz z wartościami odpowiadającymi minimalną istotnej różnicy (MID, ang. *minimal important difference*) oraz walidacją w populacji HCV (Rozdz. J.1).

W obu badaniach w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji wykazano znamiennej statystycznie poprawę jakości życia ocenianą na podstawie kwestionariusza CLDQ-HCV, dedykowanego dla pacjentów z pWZW-C. Istotną statystycznie korzyść odnotowano w odniesieniu do domen odnoszących się do aktywności życiowej, reakcji emocjonalnych, nerwowości, objawów ogólnych, jak również w odniesieniu do całkowitej oceny wg kwestionariusza CLDQI-HCV. W obu pracach po terapii GZR/EBR wykazano również poprawę produktywności oraz aktywności chorych

mierzonych za pomocą kwestionariusza WPAI oraz znamiennej statystycznie redukcję zmęczenia wg kwestionariusza FACIT-F. Dodatkowo, po zastosowaniu ocenianej terapii odnotowano również poprawę użyteczności stanu zdrowia wg kwestionariusza EQ5D (C-EDGE TN), jak i poprawę w domenach kwestionariusza SF-36 odnoszących się do ogólnej oceny zdrowia (C-EDGE COINFECTION), witalności (C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION), całkowitego zdrowia fizycznego (C-EDGE COINFECTION) oraz psychicznego (C-EDGE TN) (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
Zmiany jakości życia względem wartości przed leczeniem u pacjentów leczonych GZR/EBR12

Domena	C-EDGE CO-INFECTION		C-EDGE TN	
	TW + FU [tyg]	$\Delta^a$ [95% CI]	TW + FU [tyg]	$\Delta^a$ [95% CI]
<b>CLDQ-HCV<sup>bd</sup></b>				
Aktywność życiowa		<b>0,72 [0,42; 1,02]</b>		<b>0,57 [0,37; 0,77]</b>
Reakcje emocjonalne		<b>0,64 [0,33; 0,95]</b>		<b>0,46 [0,30; 0,63]</b>
Nerwowość	12 + 24	<b>0,99 [0,66; 1,31]</b>	12 + 12	<b>0,76 [0,59; 0,93]</b>
Objawy ogólne		<b>0,59 [0,25; 0,92]</b>		<b>0,33 [0,13; 0,53]</b>
Wynik całkowity		<b>0,74 [0,45; 1,02]</b>		<b>0,53 [0,37; 0,69]</b>
<b>WPAI<sup>c</sup></b>				
Upośledzenie produktywności pracy	12 + 24	<b>-8,17% [-12; -4,22]</b>	12 + 12	<b>-6,29% [-8,83; -3,96]</b>
Upośledzenie aktywności		<b>-0,98% [-4,87; -2,77]</b>		<b>-2,72% [-5; -0,45]</b>
<b>FACIT-F<sup>b</sup></b>				
Zmęczenie	12 + 24	<b>1,77 [0,43; 3,07]</b>	12 + 12	<b>1,7 [0,78; 2,66]</b>
<b>EQ5D-VAS<sup>b</sup></b>				
Ogółem	12 + 24	1,77 [-0,42; 3,98]	12 + 12	<b>3,61 [1,44; 4,56]</b>
<b>SF-36<sup>b</sup></b>				
PF		1,68 [-1,55; 4,9]	12	0,55 [-1,76; 2,96]
RLP		3,29 [0,00; 6,15]	12	1,26 [-1,36; 3,87]
BP		2,65 [-0,65; 5,87]	12	-1,46 [-3,67; 0,85]
GH		<b>3,85 [1,10; 6,40]</b>	12	1,46 [-0,25; 3,47]
VT		<b>4,77 [2,06; 7,48]</b>	12	<b>2,26 [0,05; 4,77]</b>
SC	12 + 24	1,74 [-1,94; 5,16]	12	1,66 [-0,55; 4,18]
RLM		1,35 [-2,65; 5,23]	12	2,36 [-0,35; 4,77]
MH		-0,97 [-3,68; 1,81]	12	1,76 [-0,05; 3,67]
PCS		<b>1,47 [0,53; 2,38]</b>	12 + 12	0,60 [-0,07; 1,39]
MCS		0,30 [-1,26; 1,86]	12 + 12	<b>1,78 [0,75; 2,78]</b>

Dane zostały zczytane z wykresów; wartości istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką; BP – odczuwanie bólu (ang. *bodily pain*); CLDQ – kwestionariusz jakości życia pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby z powodu WZW typu C (ang. *chronic liver disease questionnaire – hepatitis C*); EQ5D – kwestionariusz europejski oceny jakości życia (ang. *euro-quality of life questionnaire*); FACIT-F – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych (ang. *functional assessment of chronic illness therapy questionnaire*); FU – czas trwania okresu obserwacji; GH – ogólne poczucie zdrowia (ang. *general health*); MCS – całkowite zdrowie psychiczne (ang. *mental component summary*); MH – zdrowie psychiczne (ang. *mental health*); PCS – całkowite zdrowie fizyczne (ang. *physical component summary*); PF – funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning*); RLM – ograniczenie emocjonalne w pełnieniu ról (ang. *role limitation mental*); RLP – ograniczenie fizyczne w pełnieniu ról (ang. *role limitation physical*); SC – funkcjonowanie społeczne (ang. *social functioning*); SF-36 – kwestionariusz do pomiaru zależnej od stanu zdrowia jakości życia (ang. *36-items short-form health survey*); TW – czas trwania terapii; VAS – wizualno-analogowa skala kwestionariusza

EQ5D (ang. *visual analogue scale*); VT – witalność (ang. *vitality*); WPAI – kwestionariusz do oceny upośledzenia produktywności i aktywności chorego (ang. *work productivity and activity impairment*)

- a) Średnia zmiana od wartości wyjściowych.
- b) Wynik dodatni świadczy o poprawie jakości życia.
- c) Wyższa ocena świadczy o pogorszeniu jakości życia.
- d) Kwestionariusz wypełnili jedynie pacjenci leczeni w ośrodkach na terenie USA.

Dodatkowo, w dwóch badaniach (C-SURFER i C-EDGE TN) przeprowadzono porównawczą ocenę jakości życia pomiędzy ramieniem GZR/EBR oraz PLC. W badaniu C-EDGE TN po 4 tygodniach od zakończenia terapii chorzy otrzymujący aktywne leczenie w porównaniu z grupą PLC raportowali poprawę w odniesieniu do ograniczeń fizycznych w pełnieniu ról (MD = 5,0 [0,2; 9,8]), ogólnego poczucia zdrowia (MD = 4,9 [1,3; 8,6]), funkcjonowania społecznego (MD = 7,0 [2,4; 11,6]) ocenianych za pomocą kwestionariusza SF-36, jak również poprawę ogólnej użyteczności stanu zdrowia według oceny EQ5D-VAS. Z kolei w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia pacjenci otrzymujący GZR/EBR w porównaniu z PLC raportowali lepszą ocenę całkowitego zdrowia psychicznego (MD = 2,3 [0,3; 4,4]) oraz funkcjonowania społecznego (MD = 7,3 [2,5; 12,0]) w oparciu o pomiar z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy aktywną formą terapii oraz PLC w odniesieniu do oceny jakości życia wg kwestionariuszy FACIT-F oraz CLDQ-HCV, jak również w zakresie produktywności ocenianej wg kwestionariusza WPAI.

W badaniu C-SURFER oceniającym pacjentów z CKD 4-5 porównanie GZR/EBR z PLC przedstawiono jedynie w formie graficznej bez możliwości ilościowej oceny nasilenia efektu. Numeryczną przewagę GZR/EBR nad PLC po 12 tygodniach od zakończenia leczenia przedstawiono w odniesieniu do następujących domen kwestionariusza SF-36: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia fizyczne w pełnieniu ról, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, zdrowie psychiczne. Z kolei numeryczną przewagę PLC stwierdzono w odniesieniu do funkcjonowania społecznego oraz ograniczeń emocjonalnych w pełnieniu ról. [40]

## 4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena profilu bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o uśrednione odsetki zdarzeń raportowane w poszczególnych pracach, w których GZR/EBR podawany był w schematach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego, tj. przez 12 tygodni bez rybawiryny lub przez 16 tygodni w połączeniu z RBV.

Profil bezpieczeństwa GZR/EBR zależy od czasu trwania terapii oraz konieczności podawania RBV. W przypadku schematu podstawowego obejmującego 12-tygodniowe leczenie bez RBV uśrednione prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych ogółem wynosiło 67%, przy czym przeważająca większość zdarzeń miała charakter łagodny (65%) lub umiarkowany (23%). Działania niepożądane związane z leczeniem raportowano u 32% badanych. Epizody o poważnym charakterze obserwowano odpowiednio u 3% chorych, zdarzenia o ciężkim nasileniu raportowano u 6% pacjentów, z kolei utratę z badania z powodu wystąpienia AE oraz zgon odnotowano u 1% chorych (Aneks F.1). Do najczęstszych zdarzeń u osób leczonych z wykorzystaniem schematu podstawowego należały zaburzenia ogólne (22%) oraz w obrębie przewodu pokarmowego (25%), układu nerwowego



(21%), a także zakażenia i zarażenia (16%) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (15%). Wśród zdarzeń szczegółowych najczęściej raportowano: ból głowy (14%) oraz zmęczenie (14%) (Aneks F.1). Poszczególne zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu raportowano u pojedynczych pacjentów, a ich ryzyko na ogół nie przekraczało 1%, z wyjątkiem infekcji i zakażeń pasożytniczych (4%), zaburzeń krążenia (3%) zaburzeń układu oddechowego (2%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (2%), zaburzeń kardiologicznych (2%) oraz zaburzeń metabolizmu i odżywiania. (Tabela 11, Aneks F.3).

Powyższe wyniki uzyskano, kumulując wyniki wszystkich badań dla 12-tygodniowego schematu GZR/EBR, w tym również rezultaty pracy C-SURFER, obejmującej pacjentów z ciężką chorobą nerek, u których raportowano szczególnie wysokie ryzyko niektórych zdarzeń niepożądanych. W analizie wrażliwości, polegającej na wykluczeniu badania C-SURFER, ryzyko AE ogółem, ciężkich AE, utraty z badania z powodu AE oraz zgonu wynosiło odpowiednio 66%, 4%, 0,7%, 0,4%.

W przypadku 16-tygodniowego leczenia GZR/EBR z RBV, dopuszczonego do stosowania jedynie u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem braku odpowiedzi, obserwowano wyższe niż w przypadku schematu podstawowego ryzyko AE ogółem (90%), AE związanych z leczeniem (76%), utraty z badania z powodu AE (5%), a także szeregu poszczególnych zdarzeń, w tym zaburzeń ogólnych (35%), zmęczenia (30%), bólu głowy (19%), nudności (17%) i anemii (16%) (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii GZR/EBR w skojarzeniu z lub bez RBV (przedstawiono zdarzenia ogółem, specjalnego zainteresowania oraz AE odnotowane u  $\geq 10\%$  pacjentów)

Punkt końcowy	Liczba badań	GZR/EBR 12		Liczba badań	GZR/EBR+RBV16		
		FU [tyg.]	n/N (%)		FU [tyg.]	n/N (%)	
<b>Analiza zbiorcza</b>							
<b>AE ogółem</b>	11	12-36	1314/1971 (67)	1	18	95/106 (90)	
<b>Łagodne AE</b>	3	bd	416/639 (65)	1	bd	89/106 (84)	
<b>Umiarkowane AE</b>	3	bd	148/639 (23)	1	bd	38/106 (36)	
<b>AE poważne</b>	3	bd	21/639 (3)	1	bd	6/106 (6)	
<b>AE specjalnego zainteresowania</b>	4	14-16	13/593 (2)	–	–	–	
<b>AE hepatologiczne specjalnego zainteresowania</b>	7	14	14/1129 (1)	1	bd	0/106 (0)	
<b>AE związane z leczeniem (DRAE)</b>	10	12–16	558/1756 (32)	1	bd	81/106 (76)	
<b>Ciężkie AE</b>	11	12–52	123/1982 (6)	1	40	6/106 (6)	
<b>Ciężkie AE związane z leczeniem</b>	10	12–36	4/1661 (<1)	–	–	–	
<b>Utrata z badania ogółem</b>	11	16–36	61/1998 (3)	1	40	8/106 (8)	
<b>Utrata z badania z powodu AE</b>	11	12–36	18/1809 (1)	1	40	5/106 (5)	
<b>Utrata z badania z powodu DRAE</b>	3	14	2/639 (<1)	–	–	–	



Punkt końcowy	Liczba badań	GZR/EBR 12		Liczba badań	GZR/EBR+RBV16	
		FU [tyg.]	n/N (%)		FU [tyg.]	n/N (%)
Utrata z badania z powodu AE hepatologicznych	3	bd	2/639 (<1)	1	bd	0/106 (0)
Utrata z badania z powodu AE hepatologicznych specjalnego zainteresowania	2	14	1/148 (1)	–	–	–
Zgon	10	12–36	13/1865 (1)	1	40	0/106 (0)
<b>Działania niepożądane specjalnego zainteresowania</b>						
Anemia	5	36–52	5/754 (1)	1	40	17/106 (16)
Astenia	6	12–52	48/719 (7)	1	40	10/106 (9)
Bezsenna	7	36–52	53/1130 (5)	1	40	10/106 (9)
Biegunka	8	36–52	86/1486 (6)	1	40	9/106 (8)
Ból głowy	10	12–52	242/1732 (14)	1	40	20/106 (19)
Depresja	2	36	4/154 (3)	–	–	–
Nudności	9	12–52	113/1253 (9)	1	40	18/106 (17)
Świąd	5	36–52	18/902 (2)	1	18	11/106 (10)
Wysypka	4	36–52	20/625 (3)	1	40	8/106 (8)
Zmęczenie	9	12–52	194/1366 (14)	1	40	32/106 (30)
<b>Pozostałe działania niepożądane z podziałem na zdarzenia bez względu na stopień nasilenia odnotowane u ≥10% pacjentów</b>						
Konieczność przeprowadzenia badań	1	14	18/316 (6)	1	18	12/106 (11)
Duszność DR	–	–	–	1	bd	15/106 (14)
Dyskomfort w uchu	1	36	1/10 (10)	–	–	–
Hemoroidy	1	36	2/19 (11)	–	–	–
Infekcja zęba	1	36	1/10 (10)	–	–	–
Nadwyrężenie mięśnia	1	36	1/10 (10)	–	–	–
Nudności DR	1	40	14/111 (13)	1	40	13/106 (12)
Odwartwienie siatkówki	1	36	1/10 (10)	–	–	–
Przekrwienie zatok	1	36	1/10 (10)	–	–	–
Przypadkowe przedawkowanie	5	14–52	17/736 (2)	1	40	14/106 (13)
Świąd DR	1	14	2/111 (2)	1	bd	11/106 (10)
Trądzik	1	36	1/10 (10)	–	–	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1	14	48/316 (15)	1	bd	12/106 (11)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	1	14	26/316 (8)	1	bd	19/106 (18)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1	14	69/316 (22)	1	bd	37/106 (35)
Zaburzenia psychiatryczne	2	14	47/445 (11)	1	bd	21/106 (20)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1	14	37/316 (12)	–	bd	22/106 (21)

Punkt końcowy	Liczba badań	GZR/EBR 12		Liczba badań	GZR/EBR+RBV16	
		FU [tyg.]	n/N (%)		FU [tyg.]	n/N (%)
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	–	–	–	1	bd	19/106 (18)
Zaburzenia układu nerwowego	1	14	65/316 (21)	1	bd	26/106 (25)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2	14	109/445 (25)	1	bd	25/106 (24)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2	14	69/445(16)	–	–	–
Zapalenie nosogardzieli	6	12–52	135/1264 (11)	–	–	–
Zapalenie płuc	1	36	1/10 (10)	–	–	–
Zatokowy ból głowy	1	36	1/10 (10)	–	–	–
Zerwanie więzadła	1	36	1/10 (10)	–	–	–
Zmęczenie DR	2	14	22/329 (7)	1	18	27/106 (25)
Zwiększona tendencja do powstawania siniaków	1	36	1/10 (10)	–	–	–

AE – zdarzenia niepożądane; DR – epizody związane z leczeniem; FU – okres obserwacji; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane.

Podstawowy schemat podawania GZR/EBR posiada korzystniejszy profil bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń wartości oznaczeń laboratoryjnych, które na ogół częściej występowały w przypadku schematu obejmującego 16-tygodniowe leczenie w skojarzeniu z RBV (Aneks F.4). Wysoki odsetek osób z podwyższonym poziomem eozynofiliów, fosfatazy alkalicznej, amylazy, lipazy oraz kreatyniny w przypadku schematu podstawowego raportowano przede wszystkim w badaniu C-SURFER rekrutującym szczególnie obciążoną populację pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, stąd raportowane wartości nie są reprezentatywne dla populacji ogólnej (Tabela 12, Aneks F.4).

Tabela 12.

Wyniki analizy nieprawidłowości oznaczeń biochemicznych w trakcie terapii GZR/EBR w skojarzeniu lub bez RBV (przedstawiono zdarzenia odnotowane u  $\geq 10\%$  pacjentów)

Pomiar	Stopień/ poziom	Liczba badań	GZR/EBR 12		Liczba badań	GZR/EBR +RBV 16	
			FU [tyg.]	n/ N (%)		FU [tyg.]	n/ N (%)
Spadek hemoglobiny	stopień 1	3	14	35/543 (6)	1	18	15/106 (14)
	stopień 2	3	14	26/543 (5)	1	18	17/106 (16)
	<10 g/dl	3	14-36	1/369 (<1)	1	40	22/106 (21)
%eozynofiliów	>5% i baseline <5%	1	14	26/122 (21)	–	–	–
	>5% i baseline $\geq 5\%$	1	14	19/122 (16)	–	–	–
Wzrost INR PT	stopień 1	1	14	17/122 (14)	1	bd	25/106 (24)
Wzrost bilirubiny całkowitej	stopień 1	1	14	5/135 (4)	1	bd	27/106 (25)
	stopień 2	1	14	3/135 (2)	1	bd	20/106 (19)
Wzrost bilirubiny związanej	stopień 1	1	14	1/122 (1)	1	bd	11/106 (10)

Pomiar	Stopień/ poziom	Liczba badań	GZR/EBR 12		Liczba badań	GZR/EBR +RBV 16	
			FU [tyg.]	n/ N (%)		FU [tyg.]	n/ N (%)
<b>Wzrost AP</b>	stopień 1	1	14	27/122 (22)	–	–	–
	1,1–2,5 x baseline	3	14–16	109/517 (21)	–	–	–
<b>Wzrost amylazy</b>	stopień 1	1	14	34/122 (28)	1	bd	17/106 (16)
	stopień 2	1	14	24/122 (20)	1	bd	2/106 (2)
	stopień 3	1	14	25/122 (20)	1	bd	4/106 (4)
<b>Wzrost lipazy</b>	stopień 1	1	14	25/122 (20)	1	bd	20/106 (19)
	stopień 2	1	14	46/122 (38)	1	bd	9/106 (8)
	stopień 1 lub 2	1	36	146/418 (35)	–	–	–
<b>Wzrost kreatyniny</b>	stopień 4	2	14	78/438 (18)	–	–	–

AP – fosfataza alkaliczna; FU – okres obserwacji; INR PT – wskaźnik Quicka podaje czas, po jakim specjalnie przygotowana krew krzepnie. Jest to stosunek czasu protrombinowego prawidłowego do czasu protrombinowego określonego w badanym przypadku.

## 5. WYNIKI PORÓWNIANIA BEZPOŚREDNIEGO TERAPII SKOJARZONEJ GZR/EBR Z AKTUALNIE DOSTĘPNYMI OPCJAMI TERAPEUTYCZNYMI

### 5.1. Porównanie skuteczności GZR/EBR z SOF

Wyniki badania RCT (C-EDGE H2H) bezpośrednio porównującego terapię skojarzoną GZR/EBR względem schematu trójlekowego z wykorzystaniem SOF, PegIFN oraz RBV w łącznej populacji osób zakażonych GT1/4 HCV wykazały istotną statystycznie przewagę GZR/EBR nad komparatorem w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR12. Przewagę GZR/EBR wykazano również w analizie warstwowej u pacjentów z: zakażeniem GT1b HCV, marskością i brakiem marskości wątroby oraz wysokim wyjściowym poziomem wirerii. W podgrupie chorych zakażonych GT1a HCV obie terapie prowadziły do uzyskania SVR12 u wszystkich pacjentów. Z kolei u osób z GT4 HCV terapia GZR/EBR charakteryzowała się numerycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania SVR12, przy czym wynik nie uzyskał istotności statystycznej, co może być związane z niewielką liczebnością tej podgrupy.

W ramieniu osób otrzymujących GZR/EBR nie obserwowano przypadków niepowodzenia wirusologicznego. Tymczasem w grupie leczonej SOF+PegIFN+RBV odsetek osób z niepowodzeniem wynosił 9%, a analiza statystyczna wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy ramionami badania zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie chorych zakażonych GT1b HCV.

W obu grupach odnotowano pojedyncze przypadki utraty z badania. Szczegółowe wyniki C-EDGE H2H zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
Analiza skuteczności dla porównania schematu GZR/EBR12 z SOF w terapii dodanej do PegIFN i RBV w populacji pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV (porównanie bezpośrednie)

Populacja	GT	n/N (%)		RB/RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
		GZR/EBR12	SOF+RBV+PegIFN		
<b>SVR12</b>					
Ogółem	1a	18/18 (100)	17/17 (100)	1,00 [0,90; 1,12]	RD = 0,00 [-0,10; 0,10]
	1b	104/105 (99)	94/104 (90)	<b>1,10 [1,03; 1,17]</b>	<b>NNT = 12 [7; 38]</b>
	4	6/6 (100)	3/5 (60)	1,59 [0,79; 3,23]	RD = 0,40 [-0,04; 0,84]
	1/4	128/129 (99)	114/126 (90)	<b>1,10 [1,03; 1,16]</b>	<b>NNT = 12 [8; 30]</b>
Marskość (+)	1/4	22/22 (100)	16/21 (76)	<b>1,30 [1,02; 1,67]</b>	<b>NNT = 5 [3; 22]</b>
Marskość (-)	1/4	106/107 (99)	98/105 (93)	<b>1,06 [1,01; 1,12]</b>	<b>NNT = 18 [10; 161]</b>
HVL	1/4	89/90 (99)	69/81 (85)	<b>1,16 [1,06; 1,27]</b>	<b>NNT = 8 [5; 18]</b>

Populacja	GT	n/N (%)		RB/RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
		GZR/EBR12	SOF+RBV+PegIFN		
LVL	1/4	39/39 (100)	45/45 (100)	1,00 [0,95; 1,05]	RD = 0,00 [-0,05; 0,05]
<b>Niepowodzenie terapii</b>					
Ogółem	1a	0/18 (0)	0/17 (0)	0 vs 0	0 vs 0
	1b	0/105 (0)	9/104 (9)	<b>0,05 [0,003; 0,88]</b>	<b>NNH = 11 [6; 33]</b>
	4	0/6 (0)	2/5 (40)	0,17 [0,01; 2,92]	RD = -0,40 [-0,84; 0,04]
	1/4	0/129 (0)	11/126 (9)	<b>0,04 [0,003, 0,71]</b>	<b>NNH = 11 [7, 27]</b>
<b>Utrata z badania lub okresu obserwacji</b>					
Ogółem	1a	0/18 (0)	0/17 (0)	0 vs 0	0 vs 0
	1b	1/105 (1)	1/104 (1)	0,99 [0,06; 15,63]	RD = -0,0001 [-0,03; 0,03]
	4	0/6 (0)	0/5 (0)	0 vs 0	0 vs 0
	1/4	1/129 (1)	1/126 (1)	0,98 [0,06; 15,45]	RD = -0,0002 [-0,02; 0,02]

GT – genotyp HCV; HVL – wysoki poziom wyjściowej wirerii (HCV RNA >800 000 IU/ml); LVL – niski poziom wyjściowej wirerii (HCV RNA ≤800 000 IU/ml); TE – pacjenci wcześniej leczeni; TN – pacjenci dotychczas nieleczeni.

## 5.2. Porównanie profilu bezpieczeństwa GZR/EBR z SOF

Terapia z wykorzystaniem GZR/EBR w porównaniu z 12-tygodniowym leczeniem z wykorzystaniem SOF w połączeniu z PegIFN charakteryzuje się znamienne statystycznie niższym ryzykiem działań niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń związanych z przyjmowanym leczeniem oraz zdarzeń specjalnego zainteresowania, do których zaliczono: wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem, spadek poziomu neutrofilii <0,75\*10<sup>9</sup>/l, spadek hemoglobiny <10 g/dl, ciężką depresję, powodującą utratę z badania, oraz wystąpienie innych zdefiniowanych w protokole badania zdarzeń powodujących utratę z badania, w tym poważnej depresji lub podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych (AST/ALT >3 x baseline i 100 IU/l). W ramieniu GZR/EBR stwierdzono również niższy niż w grupie SOF+PR12 odsetek osób raportujących anemię, ból głowy, astenię i zmęczenie, gorączkę, dreszcze, choroby grypopodobne, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, ból mięśni, ból stawów, choroby psychiatryczne, choroby żołądkowo-jelitowe, jak również szereg nieprawidłowości biochemicznych, w tym: hiperbilirubinemii, neutropenii, obniżonego poziomu hemoglobiny ogółem oraz o nasileniu stopnia 3/4.

Tabela 14.

Analiza bezpieczeństwa dla porównania schematu GZR/EBR12 z SOF w terapii dodanej do PegIFN i RBV w populacji pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV (porównanie bezpośrednie)

Zdarzenie niepożądane	GZR/EBR12	SOF+PR12	RR [95% CI]	NNT/ NNH/ RD [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>				
AE ogółem	67/129 (52)	117/126 (93)	<b>0,56 [0,47; 0,66]</b>	<b>NNT = 3 [2; 4]</b>
DRAE	32/129 (25)	114/126 (90)	<b>0,27 [0,20; 0,37]</b>	<b>NNT = 2 [2; 2]</b>
SAE	1/129 (1)	5/126 (4)	0,20 [0,02; 1,65]	-0,03 [-0,07; 0,01]

Zdarzenie niepożądane	GZR/EBR12	SOF+PR12	RR [95% CI]	NNT/ NNH/ RD [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
SAE DR	0/129 (0)	3/126 (2)	0,14 [0,01; 2,67]	-0,02 [-0,05; 0,01]
<b>AE specjalnego zainteresowania<sup>a</sup></b>	1/129 (1)	35/126 (28)	<b>0,03 [0,004; 0,20]</b>	<b>NNT = 4 [3; 6]</b>
<b>Utrata z badania</b>				
Utrata z badania	1/129 (1)	1/126 (1)	0,98 [0,06; 15,45]	-0,0002 [-0,02; 0,02]
Utrata z powodu AE	1/129 (1)	1/126 (1)	0,98 [0,06; 15,45]	-0,0002 [-0,02; 0,02]
Utrata z badania z powodu DRAE	0/129 (0)	1/126 (1)	0,33 [0,01; 7,92]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Utrata z powodu SAE	0/129 (0)	0/126 (0)	n/a	n/a
Utrata z powodu SAE DR	0/129 (0)	0/126 (0)	n/a	n/a
Utrata z badania z powodu zdarzeń hepatologicznych specjalnego zainteresowania <sup>b</sup>	0/129 (0)	0/126 (0)	0 vs 0	0 vs 0
Utrata z badania z powodu ciężkiej depresji	0/129 (0)	0/126 (0)	0 vs 0	0 vs 0
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane</b>				
Anemia	1/129 (1)	16/126 (13)	<b>0,06 [0,01; 0,45]</b>	<b>NNT = 9 [6; 17]</b>
Ból głowy	17/129 (13)	50/126 (40)	<b>0,33 [0,20; 0,54]</b>	<b>NNT = 4 [3; 7]</b>
Zmęczenie	9/129 (7)	32/126 (25)	<b>0,27 [0,14; 0,55]</b>	<b>NNT = 6 [4; 11]</b>
Astenia	7/129 (5)	30/126 (24)	<b>0,23 [0,10; 0,50]</b>	<b>NNT = 6 [4; 11]</b>
Gorączka	2/129 (2)	68/126 (54)	<b>0,03 [0,01; 0,11]</b>	<b>NNT = 2 [2; 3]</b>
Nudności	8/129 (6)	13/126 (10)	0,60 [0,26; 1,40]	-0,04 [-0,11; 0,03]
Dreszcze	2/129 (2)	21/126 (17)	<b>0,09 [0,02; 0,39]</b>	<b>NNT = 7 [5; 13]</b>
Choroby grypopodobne	1/129 (1)	23/126 (18)	<b>0,04 [0,01; 0,31]</b>	<b>NNT = 6 [5; 10]</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	11/129 (9)	33/126 (26)	<b>0,33 [0,17; 0,62]</b>	<b>NNT = 6 [4; 12]</b>
Ból mięśni	4/129 (3)	19/126 (15)	<b>0,21 [0,07; 0,59]</b>	<b>NNT = 9 [6; 20]</b>
Ból stawów	4/129 (3)	13/126 (10)	<b>0,30 [0,10; 0,90]</b>	<b>NNT = 14 [8; 90]</b>
Choroby psychiatryczne	6/129 (5)	32/126 (25)	<b>0,18 [0,08; 0,42]</b>	<b>NNT = 5 [4; 9]</b>
Choroby żołądkowo-jelitowe	27/129 (21)	104/126 (83)	<b>0,25 [0,18; 0,36]</b>	<b>NNT = 2 [2; 2]</b>
<b>Nieprawidłowości w oznaczeniach laboratoryjnych</b>				
Hemoglobina <10 g/dl	1/129 (1)	18/126 (14)	<b>0,05 [0,01; 0,40]</b>	<b>NNT = 8 [6; 14]</b>
Spadek Hb stopnia 3. lub 4. <sup>d</sup>	0/129 (0)	5/126 (4)	<b>0,09 [0,005; 1,59]</b>	<b>NNT = 26 [13; 412]</b>
Neutrofilie <0,75 x 10 <sup>9</sup> /l	0/129 (0)	16/126 (13)	<b>0,03 [0,002; 0,49]</b>	<b>NNT = 8 [6; 15]</b>
Bilirubina >2,5–5x wzrost	1/129 (1)	17/126 (13)	<b>0,06 [0,01; 0,43]</b>	<b>NNT = 8 [6; 16]</b>
Bilirubina >5x wzrost	0/129 (0)	1/126 (1)	0,33 [0,01; 7,92]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Podwyższenie ALT stopnia 3. lub 4. <sup>c</sup>	0/129 (0)	0/126 (0)	0 vs 0	0 vs 0
Podwyższenie AST stopnia 3. lub 4. <sup>c</sup>	0/129 (0)	1/126 (1)	0,33 [0,01; 7,92]	-0,01 [-0,03; 0,01]

Zdarzenie niepożądane	GZR/EBR12	SOF+PR12	RR [95% CI]	NNT/ NNH/ RD [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
<b>Kreatynina &gt;2,5x wzrost</b>	1/129 (0)	1/126 (1)	0,98 [0,06; 15,45]	-0,0002 [-0,02; 0,02]

Okres leczenia w badaniu wynosił 12 tygodni, zaś maksymalny okres obserwacji 24 tygodnie, w badaniu nie określono z jakiego okresu obserwacji raportowano dane; AE – zdarzenia niepożądane; DR – epizody związane z leczeniem; FU – okres obserwacji; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane.

a) Za AE specjalnego zainteresowania autorzy publikacji uznali parametry zdefiniowane jako wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem, spadek poziomu neutrofilii  $<0,75 \cdot 10^9/l$ , spadek hemoglobiny  $<10$  g/dl, ciężka depresja powodująca utratę z badania oraz wystąpienie innych zdefiniowanych w protokole badania zdarzeń powodujących utratę z badania, w tym poważnej depresji lub podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych (AST/ALT  $>3x$  wzrost względem wartości wyjściowych i 100 IU/l).

b) Zdarzenie było uznane za hepatologiczne specjalnego zainteresowania, jeżeli: ALT/ AST wzrosło o  $>500$  IU/l lub ALT/ AST wzrosło  $3x$  w stosunku do wartości wyjściowych i wynosi  $>100$  IU/l oraz odnotowano jednoczesny wzrost bilirubiny całkowitej  $>2$  x ULN i/lub INR wzrosło od wartości wyjściowych i wynosi  $>1,5$  (chyba, że pacjent przyjmuje leki antykoagulacyjne) lub jeżeli AP wzrosło do  $>3x$ ULN oraz odnotowano jednocześnie wzrost całkowitej bilirubiny  $>2$  x ULN i inne przyczyny wzrostu AP wykluczono.

c)  $> 5,1$  x ULN [IU/l];

d)  $< 9$  mg/ dl.

## 6. WYNIKI PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO GZR/EBR Z OMB/PAR/RIT ± DAS

### 6.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego metodą jakościową w oparciu o badania najwyższej wiarygodności (RCT) wskazują, iż terapia z wykorzystaniem leku GZR/EBR charakteryzuje się porównywalną skutecznością do leczenia skojarzonego z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT w połączeniu z DAS i/lub RBV.

W ogólnej **populacji chorych z zakażeniem GT1a HCV** 12-tygodniowa terapia GZR/EBR bez dodatku rybawiryny prowadziła do uzyskania SVR12 u porównywalnego odsetka chorych jak w przypadku 12-24 tygodniowego leczenia skojarzonego z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT, DAS oraz rybawiryny (93% vs 94-96%). Podobną efektywność porównywanych schematów obserwowano zarówno w podgrupie pacjentów z marskością wątroby, jak i w subpopulacji nieobciążonej marskością. Wyniki jednego badania wskazują, iż GZR/EBR pozwalał na uzyskanie SVR u 98% chorych zakażonych GT1a HCV z zaawansowaną chorobą nerek, natomiast nie odnaleziono dowodów naukowych wysokiej wiarygodności dla leku OMB/PAR/RIT w tej populacji pacjentów.

W ogólnej **populacji chorych z zakażeniem GT1b HCV** 12-tygodniowa terapia GZR/EBR bez dodatku RBV pozwalała na uzyskanie SVR u 98% chorych i tym samym charakteryzowała się porównywalną skutecznością jak leczenie skojarzone z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT, DAS z lub bez RBV (99%) o tej samej długości trwania. Analiza warstwowa na podstawie ograniczonej liczby pacjentów nie wykazała wpływu wyrównanej marskości wątroby na skuteczność 12-tygodniowego leczenia GZR/EBR. W jednej z prac SVR12 raportowano u wszystkich 7 chorych z wyrównaną marskością wątroby leczonych za pomocą GZR/EBR. Wyniki pojedynczego badania wskazują, iż GZR/EBR pozwalał na uzyskanie SVR u 99% chorych z zakażeniem GT1b z zaawansowaną chorobą nerek, natomiast nie odnaleziono dowodów naukowych wysokiej jakości dla leku OMB/PAR/RIT w tej populacji pacjentów.

W ogólnej **populacji chorych z zakażeniem GT4 HCV** 12-tygodniowa terapia GZR/EBR bez dodatku rybawiryny pozwalała na uzyskanie SVR u 93% chorych i tym samym nie różniła się znacząco pod względem skuteczności od terapii skojarzonej z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT z RBV trwającej 12 tygodni (98%). Ograniczone dowody naukowe mogą wskazywać na numerycznie niższą skuteczność GZR/EBR w podgrupie chorych z marskością w porównaniu do zawierającego rybawirynę 12-tygodniowego leczenia z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT+RBV (97%).



Tabela 15.  
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do skuteczności wirusologicznej (SVR12) w zależności od populacji i zastosowanej terapii

Genotyp	Populacja	GZR/EBR12	GZR/EBR+RBV16	OMB/PAR/RIT +DAS+RBV12	OMB/PAR/RIT +DAS+RBV24	OMB/PAR/RIT +DAS12	OMB/PAR/RIT +RBV12
1a	<b>OGÓLEM</b>	<b>93%</b> 8 badań (N=519)	<b>95%</b> 1 badanie (N=58)	<b>96%<sup>e</sup></b> 6 badań (N=708)	<b>94%<sup>e</sup></b> 2 badania (N=127)		
	<b>Marskość (+)</b>	<b>95%</b> 2 badania (N=40)	<b>100%</b> 1 badanie (N=22)	NR	<b>94%<sup>e</sup></b> 2 badania (N=127)		
	<b>Marskość (-)</b>	<b>94%</b> 3 badania (N=96)	<b>100%</b> 1 badanie (N=31) <sup>b</sup>	<b>96%<sup>e</sup></b> 6 badań (N=708)	NR		
	<b>NS5A (+)</b>	<b>66%</b> 7 badań (N=56)	<b>100%</b> 1 badanie (N=6)	–	–		
	<b>NS5A &gt;5xEBR</b>	<b>27%</b> 2 badania (N=15) <sup>d</sup>	<b>100%</b> 1 badanie (N=4)	–	–	NR	NR
	<b>NS5A (-)</b>	<b>99%</b> 6 badań (N=362)	<b>100%</b> 1 badanie (N=49)	–	–		
	<b>HVL</b>	<b>91%</b> dane z ChPL (N=381)	<b>94%</b> dane z ChPL (N=49)	–	–		
	<b>LVL</b>	<b>98%</b> dane z ChPL (N=138)	<b>100%</b> dane z ChPL (N=9)	–	–		
	<b>HIV</b>	<b>86%</b> 1 badanie (N=22)	–	<b>96%<sup>e</sup></b> 1 badanie (N=25)	<b>83%<sup>e</sup></b> 1 badanie (N=6)		
	<b>CKD 4-5</b>	<b>98%</b> 1 badanie (N=111)	–	–	–		

Genotyp	Populacja	GZR/EBR12	GZR/EBR+RBV16	OMB/PAR/RIT +DAS+RBV12	OMB/PAR/RIT +DAS+RBV24	OMB/PAR/RIT +DAS12	OMB/PAR/RIT +RBV12
1b <sup>a</sup>	<b>OGÓŁEM</b>	<b>98%</b> 8 badań (N=972)				<b>99%</b> 3 badania (N=383)	
	<b>Marskość(+)</b>	<b>100%</b> 1 badanie (N=7)				–	
	<b>Marskość(-)</b>	<b>97%</b> 2 badania (N=348)	NR	<b>NR</b>	NR	<b>99%</b> 3 badania (N=383)	NR
	<b>HIV</b>	<b>87%</b> 1 badanie (N=8)				–	
	<b>CKD 4-5</b>	<b>99%</b> 1 badanie (N=103)				–	
4	<b>OGÓŁEM</b>	<b>93%</b> 6 badań (N=57)	<b>100%</b> 1 badanie (N=8)				<b>98%</b> 3 badania (N=181)
	<b>Marskość(+)</b>	<b>83%</b> dane z ChPL (N=12)	<b>100%</b> dane z ChPL (N=4)				<b>97%</b> 2 badania (N=90)
	<b>Marskość(-)</b>	<b>90%</b> 1 badanie (N=10) <sup>c</sup>	<b>100%</b> dane z ChPL (N=4)	NR	NR	NR	<b>100%</b> 1 badanie (N=91)
	<b>HVL</b>	<b>94%</b> dane z ChPL (N=36)	<b>100%</b> dane z ChPL (N=5)				<b>100%</b> 1 badanie (N=67)
	<b>LVL</b>	<b>93%</b> dane z ChPL (N=29)	<b>100%</b> dane z ChPL (N=3)				<b>100%</b> 1 badanie (N=24)

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; CKD 4-5 – przewlekła choroba nerek w stadium 4. lub 5.; HVL – wysoki poziom wirerii, HCV RNA >800 000 IU/ml; LVL – niski poziom wirerii HCV RNA ≤800 000 IU/ml; NR – schemat niezarejestrowany w danej populacji; NS5A >5xEBR – polimorfizm genu NS5A powodujący 5-krotne zwiększenie oporności elbaswiru (EBR).

a) U pacjentów z genotypem 1b HCV nie prezentowano danych w zależności od wyjściowej wirerii, ze względu na brak wskazań rejestracyjnych co do wymogu pomiaru HCV RNA u pacjentów z GT1b.

b) Odnotowano różnicę względem odsetka pacjentów wyekstrahowanych z dostępnych źródeł, a prezentowanych w ChPL (100% vs 92%), różnica wynika z rodzaju analizy danych (PP) w dostępnych publikacjach.

c) Odnotowano różnicę względem odsetka pacjentów wyekstrahowanych z dostępnych źródeł, a prezentowanych w ChPL (90% vs 96%), różnica wynika z braku dostępności danych.

d) Odnotowano różnicę względem odsetka pacjentów wyekstrahowanych z dostępnych źródeł, a prezentowanych w ChPL (37% vs 53%), różnica wynika z braku dostępności danych.

e) W tym badanie TOURQUISE I, gdzie włączano pacjentów z genotypem innym niż 1a, przy czym odsetek pacjentów z HCV GT1a wynosił 89%.

## 6.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki porównania bez dostosowania w oparciu o tabelaryczne zestawienie bezwzględnych odsetków ocenianych zdarzeń wskazują, iż zarówno w przypadku ocenianej interwencji, jak i technologii opcjonalnej, schematy zakładające dłuższe leczenie oraz obejmujące równoczesne podawanie RBV posiadają gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z leczeniem krótszym bez RBV. Szczególnie korzystny pod względem oceny ryzyka działań niepożądanych jest schemat podstawowy obejmujący 12-tygodniowe leczenie GZR/EBR bez RBV, który zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zalecany jest u większości pacjentów zakażonych GT1 oraz GT4 HCV. Wyjątek stanowią osoby z wysokim wyjściowym poziomem wirerii (dotyczy GT1a i GT4) lub z obecnością specyficznych polimorfizmów genu NS5A (dotyczy GT1a), u których zalecana jest 16-tygodniowa terapia GZR/EBR z dodatkiem RBV.

Schemat GZR/EBR w porównaniu z komparatorami charakteryzował się numerycznie najniższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem (65% vs 72–91%), zmęczenia (15% vs 18-46%), bólu głowy (14% vs 24–30%), świądu (2% vs 6–17%), biegunki (5% vs 10-16%), anemii (<1% vs <1–10%) oraz wysypki (3% vs 3–15%). Z kolei ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych, epizodów o ciężkim nasileniu, utraty z badania z powodu AE oraz zgonu było porównywalne pomiędzy GZR/EBR12 oraz pozostałymi ocenianymi schematami terapii. Odsetek osób raportujących depresję wynosił 3% w przypadku schematu GZR/EBR12 oraz 2–7% u chorych otrzymujących OMB/PAR/RIT w połączeniu z RBV. Nie stwierdzono natomiast wystąpienia depresji u pacjentów otrzymujących OMB/PAR/RIT w schemacie niezawierającym RBV (Tabela 16, Aneks F, Aneks G).

Alternatywny schemat podawania GZR/EBR przez 16 tygodni (GZR/EBR16+RBV) wraz z RBV w zestawieniu z leczeniem OMB/PAR/RIT w połączeniu z RBV (z lub bez DAS) cechował się porównywalnym ryzykiem działań niepożądanych ogółem (90% vs 85–91%), a ewentualne rozbieżności pomiędzy oszacowaniami odnoszącymi się do poszczególnych zdarzeń z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedlają niepewności oceny, wynikające z ograniczonych liczebnie prób. Nie odnaleziono danych dotyczących ryzyka depresji u chorych otrzymujących GZR/EBR16+RBV, natomiast zdarzenia te raportowano u 2–7% chorych leczonych OMB/PAR/RIT w połączeniu z RBV z lub bez DAS (Tabela 16, Aneks F, Aneks G).

**Tabela 16.**  
Zestawienie uśrednionego ryzyka działań niepożądanych u pacjentów leczonych z wykorzystaniem GZR/EBR oraz OMB/PAR/RIT

Zdarzenie	GZR/EBR12	GZR/EBR16 +RBV	OMB/PAR/RIT +DAS12	OMB/PAR/RIT +DAS+RBV12	OMB/PAR/RIT +DAS+RBV24	OMB/PAR/RIT +RBV12
<b>Działania niepożądane ogółem</b>						
<b>AE ogółem</b>	<b>65%</b> 8 badań (N=1495) [OB 12-36 tyg.]	<b>90%</b> 1 badanie (N=106) [OB 18 tyg.]	<b>72%</b> 4 badania (N=592) [OB 16 tyg.]	<b>85%</b> 9 badań (N=1664) [OB 12-16 tyg.]	<b>91%</b> 2 badania (N=202) [OB 28 tyg.]	<b>85%</b> 3 badania (N=182) [OB 16 tyg.]

Zdarzenie	GZR/EBR12	GZR/EBR16 +RBV	OMB/PAR/RIT +DAS12	OMB/PAR/RIT +DAS+RBV12	OMB/PAR/RIT +DAS+RBV24	OMB/PAR/RIT +RBV12
<b>Poważne AE</b>	<b>4%</b> 2 badania (N=421) [OB brak danych]	<b>6%</b> 1 badanie (N=106) [OB brak danych]	<b>1%</b> 4 badania (N=592) [OB 16 tyg.]	<b>2%</b> 6 badań (N=686) [OB 16 tyg.]	<b>3%</b> 1 badanie (N=30) [OB 28 tyg.]	<b>2%</b> 2 badania (N=91) [OB 16 tyg.]
<b>Ciężkie AE</b>	<b>4%</b> 8 badań (N=1495) [OB 12-52 tyg.]	<b>6%</b> 1 badanie (N=106) [OB 40 tyg.]	<b>1%</b> 4 badania (N=592) [OB 60 tyg.]	<b>2%</b> 9 badań (N=1664) [OB 12-96 tyg.]	<b>4%</b> 2 badania (N=202) [OB 28-60 tyg.]	<b>2%</b> 3 badania (N=182) [OB 60 tyg.]
<b>Utrata z powodu AE</b>	<b>1%</b> 8 badań (N=1422) [OB 12-36 tyg.]	<b>5%</b> 1 badanie (N=106) [OB 40 tyg.]	<b>&lt;1%</b> 4 badania (N=592) [OB 16 tyg.]	<b>1%</b> 9 badań (N=1664) [OB 12-16 tyg.]	<b>2%</b> 2 badania (N=202) [OB 28 tyg.]	<b>0%</b> 3 badania (N=182) [OB 16 tyg.]
<b>Zgon</b>	<b>&lt;1%</b> 7 badań (N=1367) [OB 12-36 tyg.]	<b>0%</b> 1 badanie (N=106) [OB 40 tyg.]	<b>0%</b> 3 badania (N=387) [OB 16-28 tyg.]	<b>&lt;1%</b> 8 badań (N=1137) [OB 16-28 tyg.]	<b>0%</b> 2 badania (N=202) [OB 28 tyg.]	<b>0%</b> 3 badania (N=182) [OB 16-28 tyg.]
<b>Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane</b>						
<b>Zmęczenie</b>	<b>15%</b> 6 badań (N=914) [OB 12-52 tyg.]	<b>30%</b> 1 badanie (N=106) [OB 40 tyg.]	<b>23%</b> 4 badania (N=592) [OB 16 tyg.]	<b>30%</b> 9 badań (N=1664) [OB 12-16 tyg.]	<b>46%</b> 2 badania (N=202) [OB 28 tyg.]	<b>18%</b> 3 badania (N=182) [OB 16 tyg.]
<b>Ból głowy</b>	<b>14%</b> 7 badań (N=1245) [OB 12-52 tyg.]	<b>19%</b> 1 badanie (N=106) [OB 40 tyg.]	<b>24%</b> 4 badania (N=592) [OB 16 tyg.]	<b>30%</b> 9 badań (N=1664) [OB 12-16 tyg.]	<b>28%</b> 2 badania (N=202) [OB 28 tyg.]	<b>28%</b> 3 badania (N=182) [OB 16 tyg.]
<b>Nudności</b>	<b>9%</b> 7 badań (N=1025) [OB 12-40 tyg.]	<b>17%</b> 1 badanie (N=106) [OB 40 tyg.]	<b>8%</b> 4 badania (N=592) [OB 16 tyg.]	<b>19%</b> 9 badań (N=1664) [OB 12-16 tyg.]	<b>20%</b> 2 badania (N=202) [OB 28 tyg.]	<b>13%</b> 2 badania (N=151) [OB 16 tyg.]
<b>Świąd</b>	<b>2%</b> 4 badań (N=678) [OB 36-52 tyg.]	<b>10%</b> 1 badanie (N=106) [OB 40 tyg.]	<b>6%</b> 4 badania (N=592) [OB 16 tyg.]	<b>15%</b> 9 badań (N=1664) [OB 12-16 tyg.]	<b>17%</b> 2 badania (N=202) [OB 28 tyg.]	<b>8%</b> 3 badania (N=182) [OB 16 tyg.]
<b>Bezsennosc</b>	<b>4%</b> 4 badania (N=678) [OB 36-52 tyg.]	<b>9%</b> 1 badanie (N=106) [OB 40 tyg.]	<b>4%</b> 4 badania (N=592) [OB 16 tyg.]	<b>13%</b> 9 badań (N=1664) [OB 12-16 tyg.]	<b>19%</b> 2 badania (N=202) [OB 28 tyg.]	<b>11%</b> 2 badania (N=122) [OB 16 tyg.]
<b>Biegunka</b>	<b>5%</b> 5 badań (N=1009) [OB 36-52 tyg.]	<b>8%</b> 1 badanie (N=106) [OB 40 tyg.]	<b>11%</b> 4 badania (N=592) [OB 16 tyg.]	<b>11%</b> 9 badań (N=1664) [OB 12-16 tyg.]	<b>16%</b> 2 badania (N=202) [OB 28 tyg.]	<b>10%</b> 1 badanie (N=91) [OB 16 tyg.]
<b>Astenia</b>	<b>7%</b> 5 badań (N=495) [OB 12-40 tyg.]	<b>9%</b> 1 badanie (N=106) [OB 40 tyg.]	<b>5%</b> 3 badania (N=387) [OB 16 tyg.]	<b>12%</b> 7 badań (N=1533) [OB 12-16 tyg.]	<b>13%</b> 1 badanie (N=172) [OB 28 tyg.]	<b>25%</b> 2 badania (N=151) [OB 16 tyg.]
<b>Anemia</b>	<b>&lt;1%</b> 5 badań (N=719) [OB 36-52 tyg.]	<b>16%</b> 1 badanie (N=106) [OB 40 tyg.]	<b>&lt;1%</b> 4 badania (N=592) [OB 16 tyg.]	<b>6%</b> 9 badań (N=1664) [OB 12-16 tyg.]	<b>10%</b> 2 badania (N=202) [OB 28 tyg.]	<b>7%</b> 3 badania (N=182) [OB 16 tyg.]
<b>Wysypka</b>	<b>3%</b> 4 badania (N=590) [OB 36-52 tyg.]	<b>8%</b> 1 badanie (N=106) [OB 40 tyg.]	<b>3%</b> 4 badania (N=592) [OB 16 tyg.]	<b>9%</b> 8 badań (N=1633) [OB 12-16 tyg.]	<b>15%</b> 1 badanie (N=172) [OB 28 tyg.]	–
<b>Depresja</b>	<b>3%</b> 2 badania (N=145) [OB 36 tyg.]	<b>bd</b>	<b>0%</b> 1 badanie (N=83) [OB 16 tyg.]	<b>2%</b> 3 badania (N=462) [OB 16 tyg.]	<b>7%</b> 1 badanie (N=172) [OB 28 tyg.]	<b>4%</b> 1 badanie (N=91) [OB 16 tyg.]

## 7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### 7.1. Komunikaty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania GZR/EBR (Zepatier), oraz OMB/PAR/RIT + DAS (Viekirax/Exviera) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Ostatniego przeszukania stron internetowych wymienionych agencji dokonano 14 grudnia 2016 roku.

#### 7.1.1. GZR/EBR (Zepatier)

GZR/EBR jest nową interwencją w leczeniu pWZW-C. Jak dotąd informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu pochodzą jedynie z charakterystyk produktu leczniczego wydanych przez FDA i EMA. Na stronie EMA odnaleziono informację, że produkt Zepatier objęty jest dodatkowym monitoringiem bezpieczeństwa. [85]

#### 7.1.2. OMB/PAR/RIT ± DAS (Viekirax ± Exviera).

Od czasu rejestracji, agencja FDA opublikowała jedno ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa produktów Viekirax (OMB/PAR/RIT + DAS) oraz Technivie (OMB/PAR/RIT). Również agencja URPL 1 kwietnia 2016 roku na swojej stronie internetowej opublikowała list producenta produktu leczniczego Viekirax dotyczący bezpieczeństwa. Oba dokumenty zawierają informację o przypadkach wystąpienia dekompensacji czynności wątroby i niewydolności wątroby, prowadzących do przeszczepu, a nawet zgonu u pacjentów z zaawansowaną lub niewyrównaną marskością wątroby. Pacjenci z marskością wątroby stosujący Viekirax lub Technivie powinni być monitorowani pod kątem objawów nasilenia choroby wątroby, takich jak wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, krwotoki z żyłaków i/lub wzrost poziomu wolnej bilirubiny we krwi. Pacjenci powinni natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia zmęczenia, słabości, braku apetytu, nudności, wymiotów, żółtego zabarwienia oczu lub skóry oraz jasno zabarwionego stolca. W przypadku wystąpienia tych objawów, nie powinni odstawiać stosowanych preparatów bez konsultacji z lekarzem, ponieważ może to skutkować wystąpieniem oporności na leczenie. [86, 87]

EMA oraz MHRA nie wydały ostrzeżeń dotyczących stosowania terapii opartej na OMB/PAR/RIT, jednak Viekirax jest dodatkowo monitorowany przez EMA, względem bezpieczeństwa stosowania. [88]

#### Zmiany ulotki:

W bazie FDA – MedWatch odnaleziono 5 komunikatów o zmianie treści ulotki Viekirax oraz 3 komunikaty dotyczące zmiany treści ulotki Technivie. W lipcu 2015 roku dodano informacje o możliwej interakcji preparatu Viekirax z kwetiapiną oraz uaktualniono wskazówki odnośnie do stosowania produktu u kobiet w ciąży. W październiku 2015 przeciwwskazania, ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności oraz działania niepożądane Viekirax i Technivie uzupełniono o ryzyko wzrostu aktywności AIAT, dekomensacji marskości wątroby, niewydolności wątroby oraz reakcji nadwrażliwości, które mogą prowadzić do przeszczepu lub zgonu u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim uszkodzeniem wątroby. Dodano także informację odnośnie do zmniejszenia skuteczności produktu przy jednoczesnym stosowaniu silnych induktorów CYP3A lub CYP2C8. Ulotkę uzupełniono również o przeciwwskazania dla jednoczesnego stosowania preparatów kolchicyny. W styczniu 2016 roku zaktualizowano informacje odnośnie do interakcji pomiędzy Viekirax i Technivie, a antagonistami receptora angiotensynowego oraz blokerami kanałów wapniowych. W kwietniu 2016 dodano informację dla Viekirax o stosowaniu preparatu w populacjach specjalnych: u kobiet w ciąży, karmiących piersią oraz u osób z niewydolnością nerek, a w czerwcu 2016 ulotkę Viekirax i Technivie uzupełniono o występowanie interakcji z lekiem przeciwcukrzycowym: metforminą oraz lekami zwiotczającymi mięśnie: carisoprodołem i cyklobenzapryną. Co więcej dodano informacje o występowaniu interakcji z lekami przeciwbólowymi (hydrokodonem i acetaminofenem), a także lekiem uspokajającym – diazepamem. Uzupełniono również listę produktów leczniczych nie wchodzących w reakcję z tymi lekami (tj. abacawir, dolutegrawir, lamiwudyna, sofosbuwir, sulfamethoxazol i trimethoprim). Ulotkę Technivie uzupełniono również o 5 dodatkowych substancji (ranolazyna, dronedaron, lurasydon, pimozyd, cisapride), których łączenie z Technivie jest przeciwwskazane, informacje dotyczącą ciąży oraz sposobu przyjmowania. [89, 90]

### 7.1.3. DAA

EMA oraz FDA wydały alerty dotyczące całej grupy produktów leczniczych DAA. Oba alerty opublikowane w 2016 roku mówią o ryzyku ponownego uaktywnienia się WZW-B u pacjentów, którzy są leczeni DAA przeciw WZW-C. Definiuje się to jako nagłe zwiększenie replikacji HBV przejawiającego się między innymi jako gwałtowny wzrost stężenia DNA HBV w surowicy krwi. Reaktywacja replikacji wirusa powoduje często zapalenie wątroby, a w skrajnych wypadkach niewydolność wątroby i zgon. Mechanizm rozwoju i nawrotu WZW-B po podaniu DAA jest nieznan. EMA raportuje około 30, a FDA 24 zgłoszonych przypadków nawrotów WZW-B, co w porównaniu z liczbą leczonych pacjentów stanowi wg raportów EMA i FDA niewielki odsetek. Niemniej obie agencje zalecają szczególną ostrożność pacjentom, świadomym koinfekcji HBV/HCV, oraz profesjonalistom, którzy leczą pacjentów z HCV. Zalecany jest skreening wszystkich pacjentów mających poddać się

leczeniu DAA, w kierunku infekcji HBV (testy zalecane przez FDA to HBsAg, anty-HBc oraz DNA-HBV). W przypadku wykrycia koinfekcji HBV/HCV powinno się monitorować pacjenta w kierunku nawrotu lub rozwoju WZW-B. [91, 92]

## 8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Tabela 17  
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts.	Punkty końcowe	Wnioski
Banerjee 2016 [93]	<p><b>Populacja docelowa:</b> WZW-C</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, FDA surveillance studies</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> Badania II i III fazy</p> <p><b>Analiza danych:</b> Ilościowa</p>	<p><u>GZR/EBR</u> OMB/PAR/RIT +/- DAS (Viekirax, Exviera) SOF/LDV (Harvoni) SOF (Sovaldi) SMV / ASA / DCV / LDV</p>	bd / bd	Bezpieczeństwo (AEs)	<p>Wstępne wyniki badań dla schematu GZR/EBR są obiecujące – wskazują na efektywność i bezpieczeństwo oraz brak nietypowych działań niepożądanych, niezależnie od czasu trwania terapii i obecności wyrównanej marskości wątroby. Najczęściej raportowane AE dla GZR/EBR to: zmęczenie, ból głowy, nudności, które raportowano z porównywalną częstością w grupie stosującej GZR/EBR oraz w grupie przyjmującej placebo.</p>
Ferreira 2016 [94]	<p><b>Populacja docelowa:</b> przewlekła infekcja HCV o GT1-6</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Pubmed/Medline, Scopus, Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts, Web of Science</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT</p> <p><b>Analiza danych:</b> ilościowa</p>	<p><u>GZR/EBR</u> OMB/PAR/RIT+ DAS SOF/VLP SOF SOF/LDV ASA+DCV</p>	51 / 13 089	Bezpieczeństwo (AEs, SAE)	<p>Terapia skojarzona GZR/EBR jest bezpieczniejsza w odniesieniu do częstości występowania AE niż terapia OMB/PAR/RIT+DAS+RBV oraz terapia SOF+RBV a także SOF/VLP/RBV. Nie odnotowano różnic w częstości występowania SAE dla ocenianych interwencji.</p>
Kohli 2016 [95]	<p><b>Populacja docelowa:</b> WZW-C z zaawansowaną CKD stopnia IV i V</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, referencje odnalezionych badań (2014-2016)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, badania obserwacyjne</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<p><u>GZR/EBR</u> OMB/PAR/RIT + DAS SOF/SMV DCV/ASA SOF+RBV SOF/LDV SOF/DCV</p>	9 / bd	Skuteczność i bezpieczeństwo	<p>Kombinacja GZR/EBR posiada najbardziej wiarygodne dowody skuteczności u pacjentów zakażonych HCV z zaawansowaną CKD. W przedmiotowej populacji 12-tygodniowa terapia schematem GZR/EBR pozwalała uzyskać SVR12 u 94,8% chorych, bez dodatkowych AE. Skuteczność schematu porównywalna jest do wyników osiąganych w populacji mniej obciążonej (bez CKD).</p>
Majumdar 2016 [96]	<p><b>Populacja docelowa:</b> WZW-C z marskością wątroby</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> Badania II i III fazy</p> <p><b>Analiza danych:</b> Ilościowa</p>	<p><u>GZR/EBR</u> SOF (Sovaldi) OMB/PAR/RIT + DAS (Viekirax, Exviera) SOF/LDV (Harvoni) SMV / DCV / ASA / VLP / BOC / TVR</p>	bd / bd	Efektywność kliniczna (SVR)	<p>W przeprowadzonych badaniach SVR wśród pacjentów leczonych GZR/EBR wynosił ≥89%. Wśród pacjentów zakażonych HCV GT1, z marskością wątroby oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, leczonych schematem GZR/EBR/RBV 94% osiągnęło SVR24.</p>



Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts.	Punkty końcowe	Wnioski
Papudesu 2016 [97]	<p><b>Populacja docelowa:</b> WZW-C</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE i Cochrane Library (styczeń 2005–marzec 2016), referencje odnalezionych badań</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> bd</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<p><u>GZR/EBR</u> GZR</p>	bd (34 publikacje) / bd	Skuteczność i bezpieczeństwo	<p>Terapia skojarzona GZR/EBR cechuje się doskonałą skutecznością, bezpieczeństwem oraz toletrancją wśród pacjentów zakażonych HCV o różnych genotypach zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych, z i bez marskości wątroby. Ponadto korzyści w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa odnotowano w grupie pacjentów z chorobami nerek, zwłaszcza ze schyłkową chorobą nerek i/lub osób hemodializowanych.</p>
Smolders 2016 [98]	<p><b>Populacja docelowa:</b> WZW-C z marskością wątroby i/lub niewydolnością nerek</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, Embase, , Google/Google Scholar, ClinicalTrials.gov, referencje włączonych badań, EMA, FDA (10.2015)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> bd</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<p><u>GZR/EBR</u> SOF (Sovaldi) OMB/PAR/RIT + DAS (Viekirax, Exviera) LDV / SMV / TVR / DCV</p>	bd / bd	Skuteczność i bezpieczeństwo	<p>Terapia GZR/EBR±RBV wydaje się być skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów z HCV GT 1 i marskością wątroby w stopniu A wg klasyfikacji Childa-Pugha. SVR osiągnęło &gt;90% pacjentów. U pacjentów z marskością wątroby w stopniu B konieczne może być zmniejszenie dawki, ale badania wskazują, iż EOT osiąga 100%. Do najczęściej raportowanych AE w tak zdefiniowanej populacji należy zmęczenie (30% pts), bóle głowy (20%), bóle stawów (17%).</p> <p>W populacji pacjentów z GFR &lt;29 ml/min zakażonych HCV GT1 terapia GZR/EBR pozwala uzyskać SVR u niemal 95% pacjentów. Najczęściej obserwuje się bóle głowy (17% pts), nudności (15%) i zmęczenie (10%).</p>
Sorbera 2016 [99]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pWZW-C z niewydolnością nerek lub ESRD</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> FDA, rekomendacje AASLD/IDSA/IAS-USA oraz EASL (sekcje dotyczące pacjentów z niewydolnością nerek), abstrakty zaprezentowane na konferencjach AASLD (2014) i EASL (2015)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> badania I-II fazy oceniające farmakokinetykę, badania dotyczące DAA drugiej generacji aktualnie zatwierdzonych przez FDA</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<p><u>GZR/EBR</u> SOF/ SMV/ LDV/ DCV/ OMB/PAR/RIT</p>	bd / bd	Skuteczność i bezpieczeństwo	<p>Dane dla DAA drugiej generacji zatwierdzonych przez FDA (SMV, LDV, PAR, OMB, DAS i DCV) sugerują bezpieczeństwo ich stosowania w populacji pacjentów z ESRD.</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo SOF pozostaje nadal niepewne, jednak istnieją obecnie dane wspierające dostosowanie dawki u pacjentów z GFR &lt;30 ml/min. Terapie skojarzona GZR/EBR i DCV/ASV/BVB są obiecującymi opcjami u chorych z ESRD. Zgodnie z wynikami badań 99% pacjentów z niewydolnością nerek uzyskuje SVR12 po zastosowaniu GZR/EBR.</p>

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts.	Punkty końcowe	Wnioski
<b>Fabrizi 2015 [100]</b>	<p><b>Populacja docelowa:</b> WZW-C z niewydolnością nerek i/lub ESRD</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, Embase, International Pharmaceutical Abstracts, Google/Google Scholar, ClinicalTrials.gov (2015)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> bd</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<p>GZR/EBR SOF (Sovaldi) OMB/PAR/RIT + DAS (Viekirax, Exviera) LDV / SMV / BOC / TVR / DCV</p>	bd / bd	Skuteczność i bezpieczeństwo	12-tygodniowa terapia GZR/EBR q.d. wydaje się być skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów z HCV o genotypie 1 z zaawansowaną CKD. SVR12 osiągnęło 99% pacjentów, którzy ukończyli leczenie. SAEs wystąpiły u 14% pacjentów leczonych GZR/EBR.
<b>Maruyama 2015 [101]</b>	<p><b>Populacja docelowa:</b> WZW-C z zaawansowaną CKD stopnia IV i V</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, Embase, International Pharmaceutical Abstracts, Google/Google Scholar, ClinicalTrials.gov (maj 2015)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b>bd</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<p>GZR/EBR SOF (Sovaldi) OMB/PAR/RIT + DAS (Viekirax, Exviera) LDV / SMV / DCV</p>	bd / bd	Skuteczność i bezpieczeństwo	Kombinacja GZR/EBR posiada najbardziej wiarygodne dowody skuteczności u pacjentów zakażonych HCV z zaawansowaną CKD. W populacji z CKD stopnia IV lub V zakażonej HCV GT1 lub 4 terapia schematem GZR/EBR przez 12 tygodni pozwalała uzyskać SVR u 94% chorych. GZR/EBR jest terapią bezpieczną, wydalaną z moczem w <1%. Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, ESRD oraz hemodializowani nie wymagają modyfikacji dawek leku.

## 9. WNIOSKI KOŃCOWE

### 9.1. Efektywność kliniczna GZR/EBR w oparciu o dostępne badania kliniczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 11 badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo GZR/EBR podawanego z lub bez RBV. Program badawczy dla GZR/EBR ukierunkowano na kompleksową ocenę leku w szerokiej populacji pacjentów obejmującej chorych różniących się pod względem genotypu wirusa (GT1a, GT1b, GT4), marskości wątroby, wcześniejszego leczenia, koinfekcji HIV oraz obecności ciężkiej niewydolności nerek.

Wyniki odnalezionych opracowań w sposób spójny potwierdzają wysoką skuteczność GZR/EBR w leczeniu pWZW-C w populacji docelowej. Podstawowy schemat podawania leku zakładający 12-tygodniową terapię GZR/EBR bez RBV prowadził do remisji wirusologicznej (SVR12) u 96% chorych z zakażeniem GT1 HCV oraz u 94% pacjentów zakażonych GT4 HCV. Wysoką skuteczność terapii potwierdzono w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na obecność marskości wątroby, wyjściowy poziom wirerii czy koinfekcję HIV, a także w szczególnie obciążonej grupie chorych z ciężką niewydolnością nerek. W niektórych szczególnych sytuacjach klinicznych (np.: obecność specyficznych wariantów wirusa opornych na EBR) skuteczną alternatywą dla podstawowego schematu wydaje się terapia obejmująca 16-tygodniowe podawania GZR/EBR wraz z RBV.

Pacjenci poddani terapii GZR/EBR raportowali znamiennej statystycznie poprawę jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza CLDQ dedykowanego chorym na pWZW-C oraz istotną redukcję stopnia upośledzenia produktywności i aktywności zawodowej ocenianej według kwestionariusza WPAI. W pojedynczych badaniach po terapii GZR/EBR zaobserwowano również poprawę użyteczności stanu zdrowia pacjentów (EQ5D), stopnia zmęczenia (FACIT-F), jak również niektórych domen jakości życia ocenianej wg kwestionariusza SF-36, w tym ogólnego stanu zdrowia, witalności oraz całkowitego zdrowia fizycznego i psychicznego. W badaniach porównujących ocenianą interwencję względem PLC po zakończeniu terapii choroby leczeni GZR/EBR w porównaniu z grupą kontrolną raportowali poprawę w odniesieniu do ograniczeń fizycznych w pełnieniu ról, ogólnego poczucia zdrowia, funkcjonowania społecznego, całkowitego zdrowia psychicznego, funkcjonowania społecznego, jak również poprawę ogólnej użyteczności stanu zdrowia.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, iż ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wzrasta w przypadku dłuższego leczenia oraz konieczności stosowania RBV, stąd podstawowy schemat terapeutyczny obejmujący 12-tygodniową monoterapię GZR/EBR charakteryzuje się szczególnie korzystnym profilem bezpieczeństwa. Działania niepożądane ogółem w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu stwierdzono u 67% chorych, przy czym charakteryzowały się one przeważnie łagodnym (65% chorych) lub umiarkowanym (23% chorych) nasileniem. Do najczęstszych zdarzeń u osób leczonych z wykorzystaniem schematu podstawowego należały: zaburzenia ogólne oraz w obrębie przewodu pokarmowego, układu nerwowego, a także zakażenia i zarażenia, ból głowy, zmęczenie oraz

zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu raportowano u pojedynczych pacjentów, z czego do najczęstszych należały infekcje i zakażenia pasożytnicze (4%), zaburzenia krążenia (3%) zaburzenia układu oddechowego (2%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (2%) oraz zaburzenia kardiologiczne (2%) oraz zaburzenia metabolizmu. Średnie ryzyko ciężkich działań niepożądanych w populacji ogólnej wynosiło 6%.

## 9.2. Porównanie pośrednie względem technologii referencyjnej

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w oparciu o dowody najwyższej jakości (RCTs) wskazują, iż GZR/EBR stosowany w podstawowym schemacie leczenia charakteryzuje się porównywalną skutecznością jak leczenie oparte na OMB/PAR/RIT. Obie technologie prowadziły do uzyskania SVR12 u co najmniej 94% pacjentów z zakażeniem GT1 i GT4 HCV. Analiza w subpopulacjach chorych wyodrębnionych w zależności od obecności marskości wątroby czy wyjściowego poziomu wirerii również wskazuje na porównywalny efekt terapeutyczny 12-tygodniowej terapii GZR/EBR i technologii referencyjnej. Ewentualne rozbieżności w odsetkach SVR12 pomiędzy opcjami najpewniej nie odzwierciedlają rzeczywistych różnic w efektywności klinicznej, ale związane są prawdopodobnie z niepewnościami oszacowań wynikającymi z niewielkich liczebności niektórych subpopulacji.

Wyniki pojedynczego badania wskazują, iż GZR/EBR pozwalał na uzyskanie SVR u 95% chorych **z zakażeniem GT1 HCV z ciężką niewydolnością nerek**, natomiast nie odnaleziono dowodów naukowych wysokiej jakości dla leku OMB/PAR/RIT w tej populacji pacjentów.

Uśrednione odsetki zdarzeń niepożądanych wskazują, iż schematy zakładające dłuższe leczenie oraz obejmujące równoczesne podawanie RBV posiadają gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z leczeniem krótszym bez RBV. Dlatego podstawowy schemat obejmujący 12-tygodniową monoterapię GZR/EBR w porównaniu ze wszystkimi dostępnymi schematami terapii alternatywnej (OMB/PAR/RIT±DAS±RBV przez 12 lub 24 tyg.) charakteryzował się numerycznie najniższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem (65% vs 72–91%), zmęczenia (15% vs 18–46%), bólu głowy (14% vs 24–30%), świądu (2% vs 6–17%), biegunki (5% vs 10–16%), anemii (<1% vs <1–10%), wysypki (3% vs. 3–15%). Z kolei ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych, epizodów o ciężkim nasileniu, utraty z badania z powodu AE oraz zgonu było porównywalne pomiędzy GZR/EBR12 oraz schematami terapii referencyjnej.

Schemat GZR/EBR stosowany w skojarzeniu z RBV przez 16 tygodni cechował się porównywalnym do terapii referencyjnej ryzykiem AE ogółem (90% vs 85–91%), przy nieznacznie wyższym ryzyku poważnych i ciężkich AE. Należy jednak zaznaczyć, iż schemat dłuższego podawania ocenianej interwencji znajduje zastosowanie jedynie w wąskiej grupie chorych obciążonych czynnikami ryzyka niepowodzenia terapeutycznego.

## 10. OGRANICZENIA

Na etapie analizy klinicznej natrafiono na ograniczenia wynikające z obiektywnych przyczyn, które mogą wpływać na wnioskowanie dotyczące efektywności klinicznej ocenianej interwencji:

1. Dostępne dowody nie pozwalają na bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji ze schematami leczenia opartymi na OMB/PAR/RIT. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono natomiast badanie RCT bezpośrednio porównujące GZR/EBR z terapią skojarzoną opartą na SOF, PegIFN i RBV, którego wyniki przedstawiono w niniejszym opracowaniu.
2. Nie odnaleziono badań porównujących GZR/EBR i komparator względem wspólnej interwencji referencyjnej, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Z tego powodu porównanie pomiędzy technologiami możliwe było jedynie w oparciu o jakościowe zestawienie tabelaryczne uśrednionych efektów dla każdej z terapii. Zastosowanie tej metody znajduje swoje uzasadnienie w obliczu zarówno ograniczonej dostępności dowodów naukowych, jak i obiektywnego charakteru remisji wirusologicznej ocenianej odsetkiem osób uzyskujących SVR12, w przypadku którego nie obserwuje się efektu placebo.
3. Wnioskowanie w analizie klinicznej przeprowadzono w oparciu o zastępczy punkt końcowy, jakim jest SVR12. Wykorzystanie tego parametru do wnioskowania odnośnie do efektywności klinicznej ocenianej interwencji należy jednak uznać za uzasadnione w świetle wytycznych EMA oraz FDA odnośnie do projektowania i przeprowadzania badań klinicznych dla leków przeciw pWZW C, jak również w obliczu dowodów wskazujących na zależność pomiędzy uzyskaniem SVR a redukcją ryzyka rozwoju powikłań wątrobowych (HCC, dekompensacji wątroby), poprawą przeżycia i poprawą jakości życia.
4. Jako że produkt Zepatier jest nową interwencją w leczeniu pWZW C, nie wszystkie informacje zostały opublikowane w formie pełnotekstowych publikacji. Dlatego też w niniejszej analizie w celu oszacowania efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa GZR/EBR korzystano również z publikacji o niższej wiarygodności, w tym doniesień i prezentacji konferencyjnych.
5. W nielicznych przypadkach stwierdzono niezgodności wyników pomiędzy różnymi doniesieniami odnoszącymi się do tego samego badania, co mogło wynikać np.: z odmiennych metod analizy statystycznej. W sytuacji, gdy identyfikacja przyczyn rozbieżności pomiędzy publikacjami nie była możliwa w analizie klinicznej uwzględniano wynik konserwatywny, tzn. faworyzujący technologię referencyjną.
6. Ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych przeprowadzana była w poszczególnych badaniach w różnych punktach czasowych, co mogło wpływać na uzyskiwane wyniki.
7. Oszacowania dotyczące efektywności leku w niektórych subpopulacjach populacji docelowej przeprowadzono jedynie w oparciu o badania lub analizy warstwowe na próbach o niewielkiej liczebności, stąd uzyskane wyniki obarczone są wysoką niepewnością.

## 11. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa GZR/EBR w leczeniu pacjentów z pWZW-C z zakażeniem GT1 lub GT4 HCV z wyrównaną funkcją wątroby. Jako technologię referencyjną dla ocenianej interwencji w ramach niniejszej analizy wybrano leczenie złożone polegające na podawaniu OMB/PAR/RIT w skojarzeniu z DAS i/lub rybawiryną, w zależności od genotypu wirusa i obecności marskości wątroby. Wyboru OMB/PAR/RIT jako komparatora dla GZR/EBR dokonano przy uwzględnieniu minimalnych wymagań dla analiz HTA określonych rozporządzeniem Ministra Zdrowia oraz wytycznych HTA opracowanych przez AOTM. Schematy terapeutyczne zawierające OMB/PAR/RIT są rekomendowane w leczeniu pWZW-C przez aktualne wytyczne praktyki klinicznej, w tym przez PGE-HCV i odpowiadają praktyce klinicznej w Polsce. OMB/PAR/RIT jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, a dane rynkowe wskazują, iż stanowi najpowszechniej stosowaną opcję spośród wszystkich technologii refundowanych w obrębie populacji docelowej. OMB/PAR/RIT jest interwencją o wysokiej skuteczności w leczeniu pacjentów z GT1 i GT4 HCV, którą potwierdzono w ramach szeregu badań klinicznych na dużych liczebnie próbach, co stanowi dodatkowy argument za jego uwzględnieniem jako komparatora w niniejszej analizie.

Ocena efektywności klinicznej GZR/EBR przeprowadzona została na szeroką skalę w ramach badań klinicznych rekrutujących różne grupy pacjentów z zakażeniem GT1 i GT4 HCV. Łącznie w wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 11 badań o zróżnicowanej metodologii, które pozwoliły na oszacowanie skuteczności GZR/EBR w zależności od genotypu wirusa, a także od obecności: marskości, polimorfizmów genu NS5A warunkującego oporność na leczenie, wyjściowego poziomu wirerii, koinfekcji HIV oraz obecności zaawansowanej choroby nerek. We wszystkich pracach głównym punktem końcowym w ocenie skuteczności była trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) definiowana jako brak detekcji wirerii w 12. lub 24. tygodniu po zakończeniu przyjmowania leczenia przeciwwirusowego, co w praktyce oznacza całkowitą eliminację wirusa z organizmu chorego. SVR nie odzwierciedla w sposób bezpośredni poprawy stanu klinicznego pacjenta, jednak ocena prawdopodobieństwa wystąpienia SVR zalecana jest przez organizacje regulatorowe w celu określania skuteczności terapii przeciw pWZW-C, w tym również w badaniach rejestracyjnych. [1, 2] Dostępne dowody naukowe wskazują bowiem, iż osiągnięcie SVR jest korzystnym predyktorem w odniesieniu do szeregu klinicznie istotnych punktów końcowych. Wyniki przeglądów systematycznych (w tym niedawno opublikowanej pracy Smith-Palmer 2016, do której włączono 34 doniesienia naukowe) dowodzą, iż pacjenci uzyskujący SVR, w porównaniu z osobami nieuzyskującymi tego rodzaju odpowiedzi, w dłuższej perspektywie charakteryzują się znamienne statystycznie lepszym rokowaniem odnośnie do śmiertelności ogółem oraz śmiertelności z przyczyn wątrobowych, a także niższym ryzykiem rozwoju HCC i niewyrównanej marskości wątroby. Dodatkowo, pacjenci uzyskujący SVR raportują znamienne wyższą jakość życia w porównaniu



z populacją, która nie uzyskała SVR. [102–106] Bezpośrednia ocena konsekwencji klinicznych wynikających z pWZW-C wymagałaby długotrwałej obserwacji dużej grupy pacjentów, co niechybnie wiązałoby się ze znacznym opóźnieniem w dostępie do nowych technologii o wysokiej skuteczności. Tym samym, w świetle dostępnych dowodów naukowych, wykorzystanie SVR jako surogatu wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń u chorych na pWZW-C do oceny efektywności nowych terapii, jest podejściem w pełni zasadnym.

Zebrane dowody wskazują, iż GZR/EBR podawany przez 12 tygodni stanowi interwencję o bardzo wysokiej skuteczności, pozwalającą na uzyskanie SVR u 98% pacjentów z najpowszechniejszym w Polsce genotypem 1b HCV oraz u 94% chorych z rzadziej występującymi infekcjami GT1a oraz GT4 HCV. Ponadto wysoki poziom efektywności klinicznej obserwowany w populacji ogólnej utrzymywał się niezależnie od obecności marskości wątroby, koinfekcji HIV czy funkcji nerek. W grupie osób z zakażeniem GT4 HCV z marskością wątroby zaobserwowano co prawda niższy odsetek SVR12 (83%) niż w przypadku chorych zakażonych genotypami GT1, jednak obserwacja ta została przeprowadzona na niewielkiej liczebnie próbie liczącej jedynie 12 pacjentów. W tak małej próbie badanej nawet pojedyncze zdarzenie prowadzi do znacznej zmiany oszacowania, stąd nie można wykluczyć, iż wynik zaobserwowany w grupie pacjentów z GT4 HCV stanowi dzieło przypadku.

GZR/EBR jest interwencją o udowodnionej skuteczności w populacji pacjentów z niewydolnością nerek w stopniu CKD 4/5, z których 76% wymagało hemodializy. W tej szczególnie obciążonej grupie chorych, w której zaleca się terapię bezinterferonową bez RBV, 12-tygodniowe leczenie GZR/EBR pozwoliło na uzyskanie SVR12 u 95% chorych z GT1 w analizie uwzględniającej wszystkich chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku. Ponadto po wykluczeniu pacjentów, którzy przegrali uczestnictwo w badaniu z przyczyn niezwiązanych z przyjmowaną terapią, odsetek SVR12 osiągnął 98% i 99% odpowiednio u chorych z zakażeniem GT1a i GT1b. Zgodnie z posiadaną wiedzą badanie C-SURFER było pierwszą próbą potwierdzającą skuteczność leków z grupy DAA w warunkach eksperymentalnych u chorych z ciężką niewydolnością nerek poddawanych hemodializie. Tym samym GZR/EBR jest jedyną interwencją dopuszczoną do obrotu w leczeniu pWZW-C z potwierdzoną skutecznością w tej szczególnie obciążonej grupie pacjentów. [37, 40, 107]

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Zepatier w szczególnych sytuacjach klinicznych należy rozważyć zastosowanie dłuższego, 16-tygodniowego schematu terapii GZR/EBR wraz z jednoczesnym podaniem RBV. Jednym z dwu wskazań do dłuższej terapii jest wysoki wyjściowy poziom wirerii przekraczający  $8 \times 10^5$  IU/ml u chorych z GT1a oraz GT4 HCV, pomimo iż wyniki analizy warstwowej w oparciu o dane surowe przedstawione w charakterystyce produktu leczniczego Zepatier wskazują na stosunkowo wysoką skuteczność w tej podgrupie pacjentów również schematu 12-tygodniowego bez RBV (SVR12: 91% i 94%, odpowiednio u chorych z GT1a i GT4 HCV). Wydłużenie leczenia do 16 tygodni z równoczesnym dołączeniem RBV w przypadku wysokiej wyjściowej wirerii prowadzi do poprawy skuteczności do poziomu 94% u chorych z GT1a HCV oraz do 100% u pacjentów z GT4 HCV, przy czym oszacowania te obarczone są niepewnością i powinny być interpretowane z należytą ostrożnością z uwagi na niewielką liczebnie próbę badaną, zwłaszcza

w przypadku GT4 HCV (5 pacjentów). Drugą z przesłanek za wydłużeniem leczenia GZR/EBR do 16 tygodni z dodaniem RBV jest obecność specyficznych polimorfizmów NS5A warunkujących >5-krotną redukcję skuteczności EBR (NS5A >5xEBR) w badaniach *in vitro*, tj.: Q30D/E/H/R, L31M/V oraz Y93C/H/N). [108] Skuteczność kliniczna GZR/EBR w podstawowym schemacie u chorych z zakażeniem GT1a z lekoopornymi mutacjami jest niższa niż w populacji ogólnej. W poszczególnych badaniach pierwotnych SVR12 raportowano u 22-73% osób z polimorfizmem NS5A, leczonych GZR/EBR przez 12 tygodni (przeciętnie 37% w oparciu o analizę własną oraz 53% w oparciu o ChPL). [108] W tej grupie chorych korzystną alternatywą jest zastosowanie dłuższej, 16-tygodniowej terapii GZR/EBR wraz z równoczesnym podawaniem RBV, co pozwala na uzyskanie remisji wirusologicznej u wszystkich badanych, przy czym z uwagi na niewielką liczebność próby uzyskany rezultat również obarczony jest niepewnością. Należy zaznaczyć, iż obecność polimorfizmów NS5A >5xEBR ma stosunkowo nieduże znaczenie epidemiologiczne, gdyż dotyczy głównie niewielkiej grupy pacjentów zakażonych wirusem o stosunkowo rzadkim w warunkach polskich podtypie GT1a. [109] W poszczególnych badaniach polimorfizm NS5A >5xEBR raportowano u 2,9-10,2% pacjentów zakażonych GT1a HCV (średnio 5,5%). Przy założeniu, iż w całym 2016 roku leczonych będzie 107 pacjentów z GT1a liczba chorych z NS5A >5xEBR wyniesie około 6 osób. [110] Ponadto, podkreślić należy, iż problem istnienia lekoopornych wariantów HCV dotyczy również innych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. Zidentyfikowano bowiem szereg polimorfizmów warunkujących oporność na m.in.: asunaprewir, daklataswir, ledipaswir, ombitaswir, parytaprewir, symeprewir, sofosbuwir i inne leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. [111] Ponadto rutynowe testowanie wszystkich mutacji wirusa przed rozpoczęciem leczenia wydaje się niemożliwe ze względu na brak metod o odpowiedniej czułości. Z tych powodów wydaje się, że wybór terapii pierwszym DAA powinien być prowadzony niezależnie od polimorfizmów, natomiast ewentualne ich określanie można rozważać w przypadku niepowodzenia DAA w celu wyboru właściwej terapii kolejnej linii, co jest zgodne z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej. [112–114]

W ramach przeszukania systematycznego nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej GZR/EBR z OMB/PAR/RIT, jak również nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Tym samym, w celu porównania obu opcji w ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie bez dostosowania, polegające na tabelarycznym zestawieniu uśrednionych efektów dla każdej z opcji. Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o dowody naukowe najwyższej jakości (RCTs), pozwalające na możliwie ściśle kontrolowanie czynników zakłócających. Wyniki zestawienia odsetków SVR12 wskazują na porównywalną skuteczność GZR/EBR oraz leczenia opartego na OMB/PAR/RIT w populacji docelowej, w tym u chorych z GT1a (93–95% vs 94–96%), GT1b (98% vs 99%) oraz GT4 (93% vs 98%). Wyniki analizy warstwowej wskazały również na porównywalną skuteczność ocenianych interwencji w różnych grupach pacjentów w zależności od obecności marskości wątroby czy wyjściowego poziomu wiremii.

Istotną korzyścią stosowania leku GZR/EBR w przeciwieństwie do produktu Viekirax jest możliwość skutecznego leczenia większości pacjentów z zakażeniem GT1a oraz GT4 bez wykorzystania



rybawiryry, co najpewniej przekłada się na niższe ryzyko działań niepożądanych. Porównanie profili bezpieczeństwa ocenianych interwencji wskazuje, iż schematy zakładające dłuższe leczenie oraz obejmujące równoczesne podawanie RBV posiadają gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z leczeniem krótszym bez RBV. Tym samym schemat podstawowy obejmujący 12-tygodniowe podawanie GZR/EBR w porównaniu ze schematami OMB/PAR/RIT wymagającymi koadministracji RBV charakteryzował się numerycznie najniższym odsetkiem zdarzeń obejmujących działania niepożądane ogółem (65% vs 85–91%), zmęczenie (15% vs 18–46%), ból głowy (14% vs 28–30%), bezsenność (4% vs 11–19%), świąd (2% vs 8–17%), biegunkę (5% vs 10–16%), anemię (<1% vs 6–10%), wysypkę (3% vs. 9–15%).

W ramach niniejszego przeglądu zidentyfikowano jedno badanie porównujące GZR/EBR z terapią skojarzoną opartą na SOF, RBV oraz PegIFN u chorych z GT1 i GT4. Pomimo dopuszczenia jej do obrotu w populacji docelowej, terapia ta nie stanowiła komparatora dla leku Zepatier, gdyż nie jest refundowana u chorych z GT1 HCV w Polsce, a jej rozpowszechnienie u pacjentów zakażonych GT4 HCV w oparciu o dane sprzedażowe jest ograniczone. Mając jednak na uwadze, iż zidentyfikowane badanie randomizowane H2H posiada najwyższy poziom wiarygodności spośród odnalezionych doniesień, a oceniana w nim technologia referencyjna charakteryzuje się wysoką skutecznością (SVR12 = 90% w badaniu NEUTRINO, n=292) zdecydowano się na zaprezentowanie wyników odnalezionego porównania w ramach niniejszej analizy klinicznej. Podejście takie nie jest sprzeczne z minimalnymi wymaganiami dla analiz HTA i dostarcza dodatkowych informacji na temat efektywności ocenianej technologii w porównaniu z zarejestrowanymi opcjami terapeutycznymi. Wyniki porównania H2H wskazują na znamienne statystycznie wyższą korzyść GZR/EBR względem SOF+PegIFN+RBV zarówno w populacji łącznej GT1/4 HCV (RR = 1,10 [1,03; 1,16]), jak i w podgrupie zakażonych najpowszechniejszym w Polsce wariantem GT1b HCV (RR = 1,10 [1,03; 1,17]). Ponadto, GZR/EBR wykazał przewagę w porównaniu z technologią referencyjną w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR12 niezależnie od obecności marskości wątroby, a także w podgrupie pacjentów z wysokim wyjściowym poziomem wirerii. Dodatkowo, GZR/EBR posiada korzystniejszy profil bezpieczeństwa względem SOF+PegIFN+RBV i charakteryzuje się niższym ryzykiem działań niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń związanych z przyjmowanym leczeniem, bólów głowy, zmęczenia. W grupie GZR/EBR stwierdzono również niższy odsetek pacjentów z podwyższonym poziomem bilirubiny, obniżonym stężeniem hemoglobiny, w tym o nasileniu stopnia 3. i 4., a także obniżonym poziomem neutrofilii.

Podsumowując, GZR/EBR jest terapią celowaną przeciw pWZW-C o potwierdzonej wysokiej skuteczności u chorych z zakażeniem GT1 oraz GT4 HCV. Podstawowy schemat stosowania ocenianej interwencji obejmuje 12-tygodniowe leczenie bez RBV, przez co objęcie leku refundacją poszerzy wachlarz opcji terapeutycznych niewymagających równoczesnego stosowania PegIFN oraz RBV, zwiększając tym samym dostępność do terapii o najwyższych parametrach efektywności i korzystnym profilu bezpieczeństwa.

## 12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE

Tabela 18.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2.3.2 Rozdz. Aneks A	Str. 21 Str. 105
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. Opis problemu zdrowotnego	Dokument ADP Rozdz. 2	Dokument APD Str. 10
2. Opis technologii opcjonalnych	Dokument ADP Rozdz. 5	Dokument APD Str. 53
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 3 Rozdz. Aneks A	Str. 26 Str. 105
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2	Str. 17
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 8	Str. 80
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
6. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 2.2 Rozdz. Aneks B	Str. 17 Str. 109
7. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 2.2 Rozdz. Aneks B	Str. 17 Str. 109
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
8. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.2.1.1	Str. 19
9. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3	Str. 26
10. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. Aneks A	Str. 105
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1	Str. 27-28
12. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 3.3 i 3.4 Rozdz. B.1 i B.2	Str. 30 i 51 Str. 109 i 135
13. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4 do 6 Rozdz. Aneks D do Aneks G	Str. 58 do 77 Str. 164 do 247
14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 7	Str. 77
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/d	n/d

## 13. BIBLIOGRAFIA

1. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/07/WC500209917.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209917.pdf) (17.8.2016).
2. (2013) Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct- Acting Antiviral Drugs for Treatment. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM225333.pdf> (5.9.2016).
3. EuNEThta, KCE Belgium, AAZ Croatia, Agostino Gemelli Teaching Hospital, Italy. (2015) Pilot rapid assessment of pharmaceuticals using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment - RAPID RELATIVE EFFECTIVENESS ASSESSMENT OF NEW PHARMACEUTICALS FOR THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C. Dostęp: <http://eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/WP5-SA6%20Final%20Version%20of%20Assessment%20Complete%20Update%20January%202016.pdf>.
4. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
5. Haggins J, Green S. (2011) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration Dostęp: [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_8/8\\_assessing\\_risk\\_of\\_bias\\_in\\_included\\_studies.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm).
6. Appendix 4 Quality of case series form. Dostęp: [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf) (25.2.2014).
7. NICE. Formularz oceny serii rzypadków, zaproponowany przez brytyjską agencję HTA (NICE). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
8. Merck (MRK) Announces Strong Data from C-EDGE Head-to-Head Study. Dostęp: <http://www.streetinsider.com/Corporate+News/Merck+%28MRK%29+Announces+Strong+Data+from+C-EDGE+Head-to-Head+Study/11501258.html>.
9. (2015) C-EDGE HEAD 2 HEAD - Efficacy and safety of Elbasvir/Grazoprevir versus Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin in Treatment NAive and Prior PR Treatment Failure Subjects with Chronic HCV GT1 or 4 infection. NATAP Dostęp: [http://www.natap.org/2016/EASL/EASL\\_09.htm](http://www.natap.org/2016/EASL/EASL_09.htm).
10. Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, Werling K, Kileng H, Koklu S, Gerstoft J, Urbanek P, Flisiak R, Leiva R, Kazenaite E, Prinzing R, i in. (2016) Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: a phase III randomized controlled trial. *J. Hepatol.*
11. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL Elbasvir-grazoprevir for treating chronic hepatitis C [ID842. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA413/documents/committee-papers> (14.12.2016).
12. Hezode C, Colombo M, Spengler U, Ben-Ari Z, Strasser S, Lee WM, Morgan L, Qiu J, Hwang P, Robertson M, Nguyen B, Barr E, Wahl J, Haber B, Talwani R, i in. C-EDGE IBLD: Efficacy and Safety of Elbasvir/Grazoprevir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Inherited Blood Disorders. Dostęp: [http://www.natap.org/2016/EASL/EASL\\_105.htm](http://www.natap.org/2016/EASL/EASL_105.htm).
13. Hezode C, Colombo M, Spengler U, Ben-Ari Z, Strasser S, Lee M, Morgan L, Qiu J, Hwang P, Robertson M, Nguyen BY, Barr E, Wahl J, Haber B, Talwani R, i in. C-EDGE IBLD: Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) in subjects with chronic hepatitis C virus infection and inherited blood disorders. *Journal of Hepatology* 64:S753.
14. Inc MG. C-EDGE IBLD: EFFICACY AND SAFETY OF ELBASVIR/GRAZOPREVIR (EBR/GZR) IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS (HCV) INFECTION AND INHERITED BLOOD DISORDERS (IBLD). Dostęp: <http://learningcenter.ehaweb.org/eha/2016/21st/133657/christophe.hezode.c-edge.ibld.efficacy.and.safety.of.elbasvir.grazoprevir.28ebr.html?f=p6m3e968o12139> (8.6.2016).
15. C-EDGE IBLD: grazoprevir/elbasvir for HCV infected patients with inherited blood disorders (IBLD). Dostęp: [www.hcv-trials.com/studies/C-EDGE-IBLD/C-EDGE-IBLD.pptx](http://www.hcv-trials.com/studies/C-EDGE-IBLD/C-EDGE-IBLD.pptx).
16. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, Matthews GV, Saag MS, Zamor PJ, Orkin C, Gress J, Klopfer S, Shaughnessy M, Wahl J, Nguyen BY, i in. (2015) Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2(2352–3018 (Electronic)):e319–e327.

17. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, Matthews G, Saag M, Zamor P, Orkin C, Gress J, Klopfer S, Platt H, Robertson M, Sulkowski M. (2015) C-EDGE co-infected: Phase 3 study of grazoprevir/elbasvir in patients with HCV/HIV. *Journal of hepatology* 62:S675.
18. Arduino JM, Jiang Z, Shaughnessy M, Khawaja S, Martinez E, Platt HL, Nwankwo C, Mast TC. (2015) C-EDGE co-infection: Impact of 12-week oral regimen of grazoprevir (GZR, MK-5172)/elbasvir (EBR, MK-8742) on patient-reported outcomes (PROs) in treatment-naive patients with HCV/HIV co-infection. *Hepatology* 62:572A–573A.
19. C-EDGE COINFECTION: PHASE 3 STUDY OF GRAZOPRE VIR/ELBASVIR IN PATIENTS WITH HCV/HIV. Dostęp: [http://www.natap.org/2015/EASL/EASL\\_07.htm](http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_07.htm) (21.4.2016).
20. C-EDGE Co-Infected: final results from Phase 3 Study of elbasvir / grazoprevir in Patients with HCV/HIV. Dostęp: [http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD\\_61.htm](http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_61.htm) (21.4.2016).
21. (2015) Corrections: Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): A nonrandomised, open-label trial. [Lancet HIV. 2(2015); e319-327]. *Lancet HIV* 2(10):.
22. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, Matthews G, Saag MS, Zamor P, Orkin C, Gress J, Shaughnessy M, Klopfer S, Platt HL, Robertson M, i in. (2015) High efficacy of grazoprevir/elbasvir in HCV genotype 1, 4 and 6-infected patients with HIV co-infection: The phase 3 CEDGE co-infection study. *J.Int.AIDS Soc.* 18:42.
23. An Efficacy and Safety Study of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) in the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus in Participants Who Are Co-Infected With Human Immunodeficiency Virus:C-EDGE CO-INFXN (MK-5172-061) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105662?term=02105662&rank=1> (16.8.2016).
24. (2015) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 208261 Orig1s000 MEDICAL REVIEW (S) Clinical Review Sarita Boyd, PharmD Prabha Viswanathan, MD NDA 208261 Zepatier (elbasvir and grazoprevir). FDA Dostęp: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/208261Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208261Orig1s000MedR.pdf).
25. (2016) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 208261 Orig1s000 STATISTICAL REVIEW(S). ZEPATIER ® ( MK-5172/8742) (Grazoprevir 100 mg /Elbasvir 50 mg) fixed dose combination. FDA Dostęp: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/208261Orig1s000StatR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208261Orig1s000StatR.pdf).
26. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben AZ, Zhao Y, Brown DD, Wan S, DiNubile MJ, Nguyen BY, Robertson MN, Wahl J, Barr E, Butterson JR. (2015) Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern.Med* 163(1539–3704 (Electronic)):1–13.
27. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros P, Ari ZB, Zhao Y, Brown D, DiNubile M, Robertson M, Wahl J, Barr E, Butterson J, Martin E. (2016) Final SVR24 data from the phase 3 C-EDGE treatment naive study of elbasvir(EBR)/grazoprevir(GZR) in patients with chronic HCV genotype 1,4 lub 6 infection. *Journal of Hepatology* 64:S821.
28. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ari ZB, Zhao Y, Brown D, DiNubile M, Robertson M, Wahl J, Barr E, Butterson J. (2015) The phase 3 c-edge treatment-naive (TN) study of a 12-week oral regimen of grazoprevir (GZR, mk-5172)/ elbasvir (EBR, mk-8742) in patients with chronic hcv genotype (GT) 1, 4, or 6 infection. *Journal of hepatology* 62:S213.
29. C-EDGE TN: Impact of 12-Week Oral Regimen of Elbasvir (EBR, MK-8742) / Grazoprevir (GZR, MK-5172) on Patient-Reported Outcomes (PROs) in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype (GT) 1, 4, or 6 Infection. Dostęp: [http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD\\_171.htm](http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_171.htm) (21.4.2016).
30. Arduino JM, Wang Y, Brown DD, Khawaja S, Martinez E, Butterson JR, Robertson M, Nwankwo C, Mast TC. (2015) C-EDGE TN: Impact of 12-week oral regimen of grazoprevir (GZR, MK-5172)/Elbasvir (EBR, MK-8742) on patient-reported outcomes (PROs) in treatment-naive patients with chronic hepatitis c virus (HCV) genotype (GT) 1, 4, or 6 infection. *Hepatology* 62:565A–566A.
31. Study of Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172)/Elbasvir (MK-8742) Combination Regimen for Treatment-Naive Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotypes 1, 4, and 6 (MK-5172-060) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105467?term=5172%3D060&rank=1> (16.8.2016).
32. Final SVR24 Data from the Phase 3 C-EDGE Treatment-Naive Study of Elbasvir/Grazoprevir in Patients With Chronic HCV Genotype 1, 4, or 6 Infection. Dostęp: [http://www.natap.org/2016/EASL/EASL\\_113.htm](http://www.natap.org/2016/EASL/EASL_113.htm) (16.8.2016).
33. Kwo PY, Gane E, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, Buti M, Shafran SD, Stryszak P, Lin L, Gress JO, Robertson M, Wahl J, Barr E, Haber B. (2015) Efficacy and safety of grazoprevir/elbasvir +/- ribavirin (RBV) for 12 or 16 weeks in patients with HCV G1, G4, or G6 infection who previously failed peginterferon/RBV: C-EDGE treatment-experienced trial. *Gastroenterology* 148:S1194–S1195.
34. Merck sharp & Dohme. Study of Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) With or Without Ribavirin for Participants With Hepatitis C Genotype 1, 4, or 6 Infections Who Have Failed Prior

- Treatment With Pegylated Interferon + Ribavirin (MK-5172-068). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105701?term=02105701&rank=1>.
35. EFFICACY AND SAFETY OF GRAZOPREVR/ELBASVIR +/- RBV FOR 12 OR 16 WEEKS IN PATIENTS WITH HCV G1, G4 OR G6 INFECTION WHO PREVIOUSLY FAILED PEGINTERFERON/RBV: C-EDGE TREATMENT-EXPERIENCED. Dostęp: [http://www.natap.org/2015/EASL/EASL\\_04.htm](http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_04.htm) (21.4.2016).
  36. Kwo P, Gane E, Peng C-Y, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, Buti M, Shafraan S, Stryszak P, Lin L, Gress J, Black S, Dutko FJ, Robertson M, Wahl J, i in. (2016) Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology* 0(0):.
  37. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, Martin P, Pol S, Londono MC, Hassanein T, Zamor PJ, Zuckerman E, Wan S, Jackson B, Nguyen BY, i in. (2015) Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 386(1474-547X (Electronic)):1537-1545.
  38. C-SURFER: GRAZOPREVR PLUS ELBASVIR IN TREATMENT-NAIVE AND TREATMENT-EXPERIENCED PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE 1 INFECTION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE. Dostęp: [http://www.natap.org/2015/EASL/EASL\\_10.htm](http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_10.htm) (21.4.2016).
  39. Safety and Efficacy of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) in Participants With Chronic Hepatitis C and Chronic Kidney Disease (MK-5172-052) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092350?term=02092350&rank=1> (16.8.2016).
  40. Bruchfeld A, Roth D, Nelson D, Liapakis AM, Silva M, Monsour H, Martin P, Pol S, Londono MC, Hassanein T, Zamor P, Zuckerman E, Zhao Y, Robertson M, Wahl J, i in. (2015) C-surfer: Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis c virus genotype 1 infection and chronic kidney disease. *Nephrol.Dial.Transplant.* 30:iii156.
  41. Renal Conf: ELBASVIR/GRAZOPREVR TREATMENT OF HCV INFECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 4/5: CLINICAL, VIROLOGIC, AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE OUTCOMES IN THE C-SURFER STUDY. Dostęp: [http://www.natap.org/2016/EASL/EASL\\_147.htm](http://www.natap.org/2016/EASL/EASL_147.htm) (16.6.2016).
  42. EFFICACY AND SAFETY OF GRAZOPREVR AND ELBASVIR IN HEPATITIS C GENOTYPE 1-INFECTED PATIENTS WITH CHILD-PUGH CLASS B CIRRHOSIS (C-SALT PART A). Dostęp: [http://www.natap.org/2015/EASL/EASL\\_13.htm](http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_13.htm) (21.4.2016).
  43. (2015) A SPECIAL MEETING REVIEW EDITION: Advances in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection From EASL 2015: The 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver \* April 22-26, 2015 \* Vienna, Austria Special Reporting on: \* Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients With Advanced Cirrhosis or Posttransplant Recurrence: Phase 3 ALLY-1 Study\* Efficacy and Safety of Grazoprevir and Elbasvir in Hepatitis C Genotype 1-Infected Patients With Child-Pugh Class B Cirrhosis (C-SALT Part A)\* Ledipasvir/Sofosbuvir With Ribavirin Is Safe and Efficacious in Decompensated and Post Liver Transplantation Patients With HCV Infection: Preliminary Results of the Prospective SOLAR 2 Trial\* Retreatment of Patients Who Failed 8 or 12 Weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir-Based Regimens With Ledipasvir/Sofosbuvir for 24 Weeks\* Sofosbuvir + Peginterferon/Ribavirin for 12 Weeks Vs Sofosbuvir + Ribavirin for 16 or 24 Weeks in Genotype 3 HCV Infected Patients and Treatment-Experienced Cirrhotic Patients With Genotype 2 HCV: The BOSON Study\* Safety and Efficacy of the Combination Daclatasvir-Sofosbuvir in HCV Genotype 1-Mono-Infected Patients From the French Observational Cohort ANRS CO22 HEPATHER\* C-SWIFT: Grazoprevir/Elbasvir + Sofosbuvir in Cirrhotic and Noncirrhotic, Treatment-Naive Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection for Durations of 4, 6 or 8 Weeks and Genotype 3 Infection for Durations of 8 or 12 Weeks PLUS Meeting Abstract Summaries With Expert Commentary by: Steven L. Flamm, MD Chief, Liver Transplantation Program Professor of Medicine and Surgery Northwestern University Feinberg School of Medicine Chicago, Illinois. *Gastroenterol.Hepatol.(N.Y)* 11(1554-7914 (Print)):1-23.
  44. Jacobson IM, Poordad F, Firpi-Morell R, Everson GT, Verna EC, Bhanja S, Zhang B, Caro L, Wahl J, Robertson M, Barr E, Charles ED. (2015) Efficacy and safety of grazoprevir and elbasvir in hepatitis c genotype 1-infected patients with child-pugh class B cirrhosis (C-SALT part A). *Journal of hepatology* 62:S193-S194.
  45. Study of Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) in Chronic Hepatitis C Participants With Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency (MK-5172-059) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02115321?term=02115321&rank=1> (16.8.2016).
  46. C-SCAPE: EFFICACY AND SAFETY OF 12 WEEKS OF GRAZOPREVR ± ELBASVIR ± RIBAVIRIN IN PATIENTS WITH HCV GT2, 4, 5, OR 6 INFECTION. Dostęp: [http://www.natap.org/2015/EASL/EASL\\_06.htm](http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_06.htm) (21.4.2016).
  47. Brown A, Hezode C, Zuckerman E, Foster G, Zekry A, Roberts S, Howe A, Durkan C, Badshah C, Zhang B, Robertson M, Wahl J, Barr E, Haber B. (2015) C-SCAPE: Efficacy and safety of 12 weeks of grazoprevir +/- elbasvir +/- ribavirin in patients with HCV GT2, 4, 5 or 6 infection. *Journal of hepatology* 62:S619.



48. Efficacy and Safety of Combination Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) + Ribavirin (RBV) in Genotype 2 Hepatitis C Infection (MK-5172-047). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01932762?term=01932762&rank=1>.
49. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, Alric L, Bronowicki JP, Lester L, Sievert W, Ghalib R, Balart L, Sund F, Lagging M, Dutko F, i in. (2015) Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 385(1474–547X (Electronic)):1075–1086.
50. Lawitz E, Vierling JM, Murillo A, Kugelmas M, Gerstoft J, Winkle P, Balart LA, Christensen PB, Ghalib RH, Nahass R, Shaughnessy M, Sun X, Hwang P, Wahl J, Robertson M, i in. (2014) High efficacy and safety of the all-oral combination regimen, MK-5172/MK-8742-RBV for 12 weeks in HCV genotype 1 infected patients: The C-WORTHY study. *Hepatology international* 8:S163–S164.
51. Black S, Pak I, Ingravallo P, McMonagle P, Chase R, Shaughnessy M, Hwang P, Haber B, Harrigan PR, Brumme C, Howe AYM. (2015) Resistance analysis of virologic failures in hepatitis C genotype 1 infected patients treated with grazoprevir/ Elbasvir +/-ribavirin: The C-WORTHY study. *Journal of hepatology* 62:S677–S678.
52. Hezode C, Serfaty L, Vierling JM, Kugelmas M, Pearlman B, Sievert W, Ghesquiere W, Zuckerman E, Sund F, Shaughnessy M, Hwang P, Wahl J, Robertson MN, Haber B. (2014) Safety and efficacy of the all-oral regimen of MK-5172/MK-8742 + ribavirin in treatment-naïve, non-cirrhotic patients with hepatitis c virus genotype 1 infection: The C-worthy study. *Journal of hepatology* 60(1):S5.
53. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, Kugelmas M, Murillo A, Weis N, Nahass R, Shibolet O, Serfaty L, Bourliere M, DeJesus E, Zuckerman E, i in. (2015) Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 385(1474–547X (Electronic)):1087–1097.
54. Lawitz E, Gane EJ, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, Alric L, Bronowicki JP, Rossaro L, Sievert W, Ghalib RH, Balart LA, Sund F, Lagging M, Dutko F, i in. (2014) Efficacy and safety of MK-5172 and MK-8742 + ribavirin in hepatitis C genotype 1 infected patients with cirrhosis or previous null response: Final results of the C-worthy study (parts a and b). *Hepatology* 60:296A–297A.
55. Sulkowski MS, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, Kugelmas M, Murillo A, Weis N, Nahass R, Shibolet O, Serfaty L, Bourlie M, DeJesus E, Zuckerman E, i in. (2014) Efficacy and safety of MK-5172 + MK-8742 + ribavirin in HCV mono-infected and HIV/HCV co-infected treatment-naïve, non-cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: The C-worthy study (final results, parts a and b). *Hepatology* 60:318A–319A.
56. Sulkowski M, Mallolas J, Pol S, Bourliere M, Gerstoft J, Shibolet O, Nahass R, DeJesus E, Shaughnessy M, Hwang P, Wahl J, Robertson MN, Haber B. (2014) Efficacy and safety of the all-oral regimen, MK-5172/MK-8742 +/- RBV for 12 weeks in GT1 HCV/HIV co-infected patients: The c-worthy study. *Journal of hepatology* 60:S26.
57. High Efficacy and Safety of the All-Oral Combination Regimen, MK-5172 / MK-8742 ± RBV for 12 Weeks in HCV Genotype 1 Infected Patients: The C-WORTHY Study. Dostęp: [http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD\\_16.htm](http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_16.htm) (21.4.2016).
58. A Study of the Combination Regimen Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) ± Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C (MK-5172-035). Merck Dostęp: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:qll6vlqvZkJ:www.trialdetails.com/pdf/NCT01717326/A-Study-of-the-Combination-Regimen-Grazoprevir-MK-5172-and-Elbasvir-MK-8742-Ribavirin-in-Participants-With-Chronic-Hepatitis-C-MK-5172-035+&cd=5&hl=pl&ct=clnk&gl=pl>.
59. Kawada N, Suzuki F, Karino Y, Chayama K, Itoh Y, Okanoue T, Nakamuta M, Yatsuzuka N, Fujimoto G, Lupinacci LC, Robertson M, Caro L, Tatosian DA, Howe AY, Kumada H. (2015) Efficacy, safety and pharmacokinetics of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) In hepatitis C genotype 1 infected non-cirrhotic Japanese patients (phase 2 portion in phase 2/3 combined study). *Hepatology* 62:559A.
60. Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) in Hepatitis C Genotype 1 Infected Non-cirrhotic Japanese Patients (Phase 2 Portion in Phase 2/3 Combined Study). Dostęp: [http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD\\_172.htm](http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_172.htm) (21.4.2016).
61. Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, Chayama K, Kawada N, Okanoue T, Itoh Y, Mochida S, Toyoda H, Yoshiji H, Takaki S, Yatsuzuka N, Yodoya E, Iwasa T, Fujimoto G, i in. (2016) The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. *J. Gastroenterol.*
62. Study of Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) in Japanese Participants With Chronic Hepatitis C (MK-5172-058) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02203149?term=02203149&rank=1> (13.12.2016).

63. Itoh Y, Suzuki F, Karino Y, Chayama K. Prevalence and Impact of Baseline Resistance-Associated Variants on the Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir in Hepatitis C Genotype 1-Infected Japanese Patients. NATAP Dostęp: [http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD\\_05.htm](http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_05.htm).
64. Suzuki F, Karino Y, Chayama K, Kawada N. Final Results From Phase 3 Portion in Phase 2/3 Study of Elbasvir/Grazoprevir in Hepatitis C Genotype 1-Infected Japanese Patients. Dostęp: [http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD\\_08.htm](http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_08.htm).
65. George J, Burnevich EZ, Sheen I-S, Heo J. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir in treatment-naïve subjects with chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 infection (C-CORAL): A phase III randomized multinational clinical trial. *Hepatology* 63(1):.
66. EFFICACY AND SAFETY OF ELBASVIR/GRAZOPREVR IN TREATMENT-NAÏVE PATIENTS WITH CHRONIC HCV GT 1, GT 4 AND GT 6 INFECTION (C-CORAL): A PHASE III RANDOMIZED MULTINATIONAL CLINICAL TRIAL. Dostęp: [http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD\\_16.htm](http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_16.htm) (14.12.2016).
67. ClinicalTrials.gov. (2016) NCT01685203: A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Coadministration of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685203?term=01685203&rank=1>.
68. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, Marcellin P, Hall C, Schnell G, Pilot-Matias T, Mobashery N, Redman R, Vilchez RA, Pol S. (2015) Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 385(9986):2502–2509.
69. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer AF, Asmuth D, Gaggar A, Ni L, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, i in. (2014) Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* 312(4):353–361.
70. Asselah T, Hézode C, Qaqish RB, ElKhashab M, Hassanein T, Papatheodoridis G, Feld JJ, Moreno C, Zeuzem S, Ferenci P, Yu Y, Redman R, Pilot-Matias T, Mobashery N. (2016) Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 1(1):25–35.
71. Waked I, Shiha G, Qaqish RB, Esmat G, Yosry A, Hassany M, Soliman R, Mohey MA, Allam N, Zayed N, Asselah T, Hall C, Redman R, Mobashery N, Doss W. (2016) Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 1(1):36–44.
72. ClinicalTrials.gov. (2016) 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. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854697> (14.9.2016).
73. Dore GJ, Conway B, Luo Y, Janczewska E, Knysz B, Liu Y, Streinu-Cercel A, Caruntu FA, Curescu M, Skoien R, Ghesquiere W, Mazur W, Soza A, Fuster F, Greenbloom S, i in. (2016) Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *J. Hepatol.* 64(1):19–28.
74. (2015) IQWiG Reports - Commission No A15-04. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir- Benefit assessment according to 35 a social Code Book V. IQWiG Dostęp: [https://www.iqwig.de/download/A15-04\\_Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir\\_Extract-of-dossier-assessment.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-04_Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir_Extract-of-dossier-assessment.pdf).
75. ClinicalTrials.gov. (2016) NCT01854528: A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered With Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered With Pegylated Interferon a-2a and Ribavirin in Treatment-Experienced Adults With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE-II). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854528?term=01854528&rank=1>.
76. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, Müllhaupt B, Horsmans Y, Weiland O, Reesink HW, Rodrigues L, Hu YB, Podsadecki T, Bernstein B. (2014) 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* 147(2):359–365.e1.
77. Cohen DE. A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection (PEARL-III). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767116?term=01767116&rank=1>.
78. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, Marinho RT, Tsai N, Nyberg A, Box TD, Younes Z, Enayati P, Green S, Baruch Y, i in. (2014) ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N. Engl. J. Med.* 370(21):1983–1992.
79. Yan L. A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection (PEARL-IV). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01833533?term=01833533&rank=1>.
80. Shulman N. A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01716585?term=01716585&rank=1>.

81. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, Aguilar H, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. (2014) Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 370(17):1594–1603.
82. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen DM, Di Bisceglie AM, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, i in. (2014) Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 370(17):1604–1614.
83. ClinicalTrials.gov. (2015) NCT01704755: A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704755?term=01704755&rank=1>.
84. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida EM, Forns X, Lovell SS, Da Silva-Tillmann B, Collins CA, Campbell AL, i in. (2014) ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 370(21):1973–1982.
85. EMA. (2016) Authorisation details - Zepatier. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004126/human\\_med\\_002001.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004126/human_med_002001.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (13.12.2016).
86. URPL. (2016) Ważna informacja: Produkt leczniczy Viekirax z lub bez produktu leczniczego Exviera - niezalecany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu B wg klasyfikacji Childa-Pugha. Dostęp: [http://urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC\\_Viekirax\\_Exviera.pdf](http://urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC_Viekirax_Exviera.pdf) (16.12.2016).
87. Safety Alerts for Human Medical Products > Hepatitis C Treatments Viekira Pak and Technivie: Drug Safety Communication - Risk of Serious Liver Injury. Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm468757.htm> (5.5.2016).
88. EMA. (2015) Authorisation details - Viekirax. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003839/human\\_med\\_001838.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003839/human_med_001838.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (13.12.2016).
89. FDA. Safety Information - Viekira Pak (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets; dasabuvir tablets), Copackaged for Oral Use. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm458365.htm> (16.12.2016).
90. FDA. Safety Information - Technivie (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir) Tablets. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm471849.htm> (16.12.2016).
91. FDA. (2016) FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM523499.pdf> (16.12.2016).
92. EMA. (2016) PRAC warns of risk of hepatitis B re-activation with direct-acting antivirals for hepatitis C. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2016/12/WC500217496.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/12/WC500217496.pdf) (16.12.2016).
93. Banerjee D, Reddy KR. (2016) Review article: Safety and tolerability of direct-acting anti-viral agents in the new era of hepatitis C therapy. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 43(6):674–696.
94. Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, Borba HHL, Wiens A, Pontarolo R. (2016) Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.*
95. Kohli A, Alshati A, Georgie F, Manch R, Gish RG. (2016) Direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *Therap Adv Gastroenterol* 9(6):887–897.
96. Majumdar A, Kitson MT, Roberts SK. (2016) Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.*
97. Papudesu C, Kottlilil S, Bagchi S. (2016) Elbasvir/grazoprevir for treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Int*1–9.
98. Smolders EJ, de Kanter CTMM, van Hoek B, Arends JE, Drenth JPH, Burger DM. (2016) Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Hepatitis C Virus Drugs in Patients with Liver and/or Renal Impairment. *Drug Saf* 39(7):589–611.
99. Sorbera MA, Friedman ML, Cope R. (2016) New and Emerging Evidence on the Use of Second-Generation Direct Acting Antivirals for the Treatment of Hepatitis C Virus in Renal Impairment. *J Pharm Pract.*
100. Fabrizi F, Messa P. (2015) Therapy of hepatitis C by direct-acting anti-virals: the end of HCV in dialysis population? *Expert Rev.Clin.Pharmacol.* 8(1751–2441 (Electronic)):785–793.
101. Maruyama A, Partovi N, Yoshida EM, Erb SR, Azalgará VM, Hussaini T. (2015) A review of direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol.Dial.Transplant* (1460–2385 (Electronic)):
102. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J. (2002) Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 35(3):704–708.



103. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. (2015) Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect. Dis.* 15:19.
104. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. (2013) Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann. Intern. Med.* 158(5 Pt 1):329–337.
105. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. (2010) A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 8(3):280–288, 288.e1.
106. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. (2015) Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis* 61(5):730–740.
107. EMA. (2016) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Viekirax. Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130406/anx\\_130406\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130406/anx_130406_pl.pdf) (13.12.2016).
108. EMA. (2016) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Zepatier. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004126/WC500211235.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf) (10.8.2016).
109. Gowin E, Bereszyńska I, Adamek A, Kowala-Piaskowska A, Mozer-Lisewska I, Wysocki J, Michalak M, Januszkiewicz-Lewandowska D. (2016) The prevalence of mixed genotype infections in Polish patients with hepatitis C. *International Journal of Infectious Diseases* 43:13–16.
110. Pochopien M, Lembas A, Fialek K, Drzal R. (2016) Analiza wpływu na budżet płatnika. Grazoprewir (Zepatier®) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 lub 4. HTA Consulting.
111. Sarrazin C. (2016) The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *Journal of Hepatology* 64(2):486–504.
112. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, Juszczyk J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K. (2016) Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2016. PGE Dostęp: <http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-PGE-HCV-20162.pdf>.
113. (2016) Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center Program and National Viral Hepatitis Program. U.S. Department of Veterans Affairs Dostęp: <http://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2016-03-28.pdf>.
114. European Association for Study of Liver. (2015) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J. Hepatol.* 63(1):199–236.
115. Direct-acting Antivirals: The Beginning of the End for HCV? Dostęp: <http://www.medscape.com/viewarticle/756591> (27.6.2016).
116. Arduino JM, Zhang B, Nwankwo C, Khawaja S, Shaughnessy M, Gendrano IN, Hwang P, Robertson M, Mobashery N, Haber BA. (2014) Health-related quality of life (HRQOL) is not negatively impacted by therapy of MK-5172/MK-8742 during treatment of genotype (GT) 1 chronic hepatitis C in contrast to pegylated-interferon (IFN) or ribavirin (RBV)-containing therapy. *Hepatology* 60:897A–898A.
117. Elbasha EH, Ferrante S, Agarwal E, Greaves W, Nwankwo C. (2015) Projected Clinical And Economic Impact Of Grazoprevir (Gzr, Mk-5172)/Elbasvir (Ebr, Mk-8742) For Chronic Hcv Genotype 1 Infection In Chronic Kidney Disease. *Value Health* 18(1524–4733 (Electronic)):A510.
118. Howe AYM, Black S, Pak I, Chase R, Ingravallo P, Ludmerer S, Hwang P, Gilbert C, Bhanja S, Shaughnessy M, Gendrano NN, Haber BA, Robertson M, Mobashery N. (2014) Resistance profile of MK-5172 in interferon-containing-and interferon-free regimens. *Antiviral Ther.* 19:A46.
119. Lawitz E, Hezode C, Gane E, Tam E, Lagging M, Balart L, Rossaro L, Ghalib R, Shaughnessy M, Hwang P, Wahl J, Robertson MN, Haber B. (2014) Efficacy and safety of MK-5172 and MK-8742 +/- ribavirin in hepatitis C genotype 1 infected patients with cirrhosis or previous null-response: The C-worthy study. *Journal of hepatology* 60:S25–S26.
120. Sulkowski M, Mallolas J, Bourliere M, Gerstoft J, Shibolet O, Nahass R, DeJesus E, Shaughnessy M, Hwang P, Haber B. (2014) On-treatment viral response to MK-5172/MK-8742 + RBV for 12 weeks in HCV/HIV-coinfected patients. *Top.Antiviral Med.* 22:324–325.
121. Sulkowski M, Mallolas J, Pol S, Bourliere M, Gerstoft J, Shibolet O, Nahass R, DeJesus E, Shaughnessy M, Hwang P, Wahl J, Robertson MN, Haber B. (2014) Efficacy and safety of the all-oral regimen, MK-5172/MK-8742 +/- RBV for 12 weeks in GT1 HCV/HIV co-infected patients: The c-worthy study. *Journal of hepatology* 60(1):S26.
122. Vierling JM, Kugelmas M, Lawitz E, Hwang P, Robertson M, Wahl J, Barr E, Haber B. (2015) Efficacy of an eight-week regimen of grazoprevir plus elbasvir with and without ribavirin in treatment-naïve, noncirrhotic HCV genotype 1B infection. *Journal of hepatology* 62:S618.

123. (2014) A SPECIAL MEETING REVIEW EDITION: Highlights in the Treatment of Hepatitis C Virus From the 2014 Liver Meeting: A Review of Selected Presentations From the 2014 Liver Meeting November 7-11, 2014 \* Boston, Massachusetts Special Reporting on: \* Evaluation of Sofosbuvir and Simeprevir-Based Regimens in the TRIO Network\* Safety and Efficacy of New DAA-Based Therapy for Hepatitis C Post-Transplant: Interval Results From the HCV-TARGET Longitudinal, Observational Study\* Efficacy and Safety of MK-5172 and MK-8742 +/- Ribavirin in Hepatitis C Genotype 1 Infected Patients With Cirrhosis or Previous Null Response: Final Results of the C-WORTHY Study (Parts A & B)\* Safety and Efficacy of Sofosbuvir in Combination With Simeprevir + Ribavirin in Patients With Genotype 1: Interim Results of a Prospective, Observational Study\* All-Oral Fixed-Dose Combination Therapy With Daclatasvir/Asunaprevir/BMS-791325, +/- Ribavirin, for Patients With Chronic HCV Genotype 1 Infection and Compensated Cirrhosis: UNITY-2 Phase 3 SVR-12 Results\* 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 PLUS Meeting Abstract Summaries With Expert Commentary by: Ira M. Jacobson, MD Chief of the Division of Gastroenterology and Hepatology Vincent Astor Distinguished Professor of Medicine Weill Cornell Medical College Attending Physician New York-Presbyterian Hospital New York, New York. *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)* 10(1554–7914 (Print)):1–19.
124. Vierling JM. (2015) C-WORTHY Study Part C: grazoprevir+elbasvir+RBV in genotype 1b. Dostęp: [https://www.google.pl/search?q=Vierling+JM+EASL+2015+ABS+P\)769&ie=utf-8&oe=utf-8&gws\\_rd=cr&ei=uqoYV9zxD6nEgAaH4J-YCA#](https://www.google.pl/search?q=Vierling+JM+EASL+2015+ABS+P)769&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=uqoYV9zxD6nEgAaH4J-YCA#).
125. Vierling JM. C-WORTHY STUDY Part C: grazoprevir + elbasvir + RBV in genotype 1. HCV-Trials.com Dostęp: [https://www.google.pl/search?q=Vierling+JM+EASL+2015+ABS+P\)769&ie=utf-8&oe=utf-8&gws\\_rd=cr&ei=uqoYV9zxD6nEgAaH4J-YCA#](https://www.google.pl/search?q=Vierling+JM+EASL+2015+ABS+P)769&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=uqoYV9zxD6nEgAaH4J-YCA#).
126. Nicoll, A., Zeuzem, S.E, Ghalib, R., Reddy, K.R. (2016) Final SVR24 data from the phase 3 C-EDGE treatment-naïve (TN) study of elbasvir (EBR)/ grazoprevir (GZR) in patients with chronic HCV genotype 1, 4 or 6 infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 31 Suppl 2:65–88.
127. Martinello M, Dore GJ, Skurowski J, Bopage RI, Finlayson R, Baker D, Bloch M, Matthews GV. (2016) Antiretroviral Use in the CEASE Cohort Study and Implications for Direct-Acting Antiviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection. *Open Forum Infect Dis* 3(2):ofw105.
128. Asselah T, Marcellin P. (2015) Optimal IFN-free therapy in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection. *Liver Int.* 35 Suppl 1(1478–3231 (Electronic)):56–64.
129. Asselah T, Reesink HW, Gerstoft J, De Ledinghen V, Pockros PJ, Robertson M, Hwang P, Nguyen BYT, Wahl J, Barr E, Talwani R, Serfaty L. (2015) High efficacy of grazoprevir and elbasvir with or without ribavirin in 103 treatment-naïve and experienced patients with HCV genotype 4 infection: A pooled analysis. *Hepatology* 62:340A.
130. Chaudhri E, Serfaty L, Zeuzem S, Vierling J, Howe A, Hwang P, Robertson M, Butterson J, Wahl J, Barr E, Haber B. (2016) Elbasvir and grazoprevir-ribavirin for 8 or 12 weeks in HCV GT1b-infected patients. *Hepatology international* 10(1):S11.
131. Dusheiko GM, Manns MP, Vierling JM, Reddy KR, Sulkowski MS, Kwo PY, Lawitz E, Brown DD, Klopfer S, Robertson M, Wahl J, Barr E, Charles E. (2015) Safety and tolerability of grazoprevir/elbasvir in patients with chronic hepatitis C (HCV) infection: Integrated analysis of phase 2-3 trials. *Hepatology* 62:562A.
132. Jacobson IM, Lawitz E, Kwo PY, Hezode C, Peng CY, Howe AY, Hwang P, Wahl J, Robertson M, Barr E, Haber BA. (2015) An integrated analysis of 402 compensated cirrhotic patients with HCV genotype (GT) 1, 4 or 6 infection treated with grazoprevir/elbasvir. *Hepatology* 62:229A.
133. Kwo P, Jacobson I, Lawitz E, Hezode C, Peng CY, Howe A, Hwang P, Wahl J, Robertson M, Barr E, Haber B. (2016) Elbasvir/grazoprevir in cirrhotic patients with HCV infection. *Hepatology international* 10(1):S139.
134. Kwo P, Zeuzem S, Rockstroh J, Roth D, Lawitz E, Sulkowski M, Forns X, Wahl J, Robertson M, Nguyen BY, Barr E, Howe A, Miller M, Hwang P, Chen E, et al. (2016) Predictors of response to elbasvir/grazoprevir in HCV genotype 1-infected patients. *Hepatology international* 10(1):S21.
135. Manns MP, Dusheiko GM, Vierling JM, Reddy KR, Sulkowski M, Kwo P, Lawitz E, Brown DD, Klopfer SO, Robertson M, Wahl J, Barr E, Haber B, Charles ED. (2016) Safety and tolerability of elbasvir/grazoprevir in chronic hepatitis C infection. *Hepatology international* 10(1):S10–S11.
136. Ronsholt FF, Gerstoft J. (2015) Grazoprevir and elbasvir: A second-generation protease inhibitor and a second-generation NS5A inhibitor in a combination regimen for treatment of chronic hepatitis C. *Future Virol.* 10(6):691–698.
137. Serfaty L, Zeuzem S, Vierling JM, Howe AY, Hwang P, Robertson M, Butterson JR, Wahl J, Barr E, Haber BA. (2015) High efficacy of the combination HCV regimen grazoprevir and elbasvir for 8 or 12 weeks with or without ribavirin in treatment-naïve, noncirrhotic HCV GT1B-infected patients: An integrated analysis. *Hepatology* 62:555A–556A.
138. Thompson AJ, Zeuzem S, Rockstroh JK, Kwo PY, Roth D, Lawitz E, Sulkowski MS, Forns X, Wahl J, Nguyen BYT, Barr E, Howe AY, Miller MD, Hwang P, Robertson M. (2015) The combination of grazoprevir and elbasvir + RBV is highly effective for the treatment of GT1A-infected patients. *Hepatology* 62:556A–557A.

139. Zamor PJ, McCone J, Vierling JM, Ghalib RH, Luketic VA, Pearlman B, Ravendhran N, Balart LA, Robertson M, Hwang P, Nguyen BYT, Wahl J, Barr E, Talwani R. (2015) Efficacy of grazoprevir (GZR) and elbasvir (EBR) in black HCV-infected patients: Results of a pooled analysis of phase 2/3 studies. *Hepatology* 62:564A–565A.
140. Zeuzem S, Rockstroh JK, Kwo PY, Roth D, Lawitz E, Sulkowski MS, Forns X, Wahl J, Robertson M, Nguyen BYT, Barr E, Howe AY, Miller MD, Hwang P, Chen E, i in. (2015) Predictors of response to grazoprevir/elbasvir among HCV genotype 1 (GT1)-infected patients: Integrated analysis of phase 2-3 trials. *Hepatology* 62:554A–555A.
141. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, Gilbert C, Palcza J, Howe AY, DiNubile MJ, Robertson MN, Wahl J, Barr E, Forns X. (2016) Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. *Clin.Infect.Dis* 62(1537–6591 (Electronic)):32–36.
142. Forns X, Gordon S, Zuckerman E, Lawitz E, Buti M, Calleja Panero J, Hofer H, Gilbert C, Palcza J, Howe A, DiNubile M, Robertson M, Wahl J, Barr E, Sullivan-Bolyai J. (2015) C-SALVAGE: Grazoprevir (GZR; mk-5172), elbasvir (EBR; mk-8742) and ribavirin (RBV) for chronic HCV-genotype 1 (GT1) infection after failure of direct-acting antiviral (DAA) therapy. *Journal of hepatology* 62:S190.
143. Hull M, Shafran S, Wong A, Tseng A, Giguère P, Barrett L, Haider S, Conway B, Klein M, Cooper C. (2016) CIHR Canadian HIV Trials Network Coinfection and Concurrent Diseases Core Research Group: 2016 Updated Canadian HIV/Hepatitis C Adult Guidelines for Management and Treatment. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2016:4385643.
144. Alric L, Bonnet D. (2016) Grazoprevir + elbasvir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Expert Opin.Pharmacother.*1–8.
145. Pedraza F, Ladino M, Roth D. (2016) Impact of grazoprevir and elbasvir in the treatment of hepatitis C virus–infected patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Clinical Liver Disease* 7(5):112–115.
146. Barr, E., Martin, P, Bruchfeld, A., Roth, D.; (2016) Elbasvir (EBR)/grazoprevir (GZR) treatment of hepatitis C virus (HCV) infection in patients with chronic kidney disease stage 4/5: Final results of the C-SURFER phase 3 study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 31 Suppl 2:65–88.
147. Reddy, K.R., Roth, D., Bruchfeld, A., Hwang, P. Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) does not worsen renal function in patients with hepatitis C Virus (HCV) infection and pre-existing renal disease. *Hepatology* (63):443A–444A.
148. Barr, E., Katlama, C, Nelson, M., Rockstroh, J.K.; (2016) High efficacy of elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) in HCV genotype 1, 4, and 6-infected patients with HIV coinfection: SVR24 data from the phase 3 C-EDGE Coinfection study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 31:65–88.
149. Strasser, S., Hezode, C., Colombo, M., Spengler, U. C-EDGE IBLD: Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection and inherited blood disorders (IBLD). *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (31):82–83.
150. Thompson AJV. (2016) Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement. *Med. J. Aust.* 204(7):268–272.
151. Bell AM, Wagner JL, Barber KE, Stover KR. (2016) Elbasvir/Grazoprevir: A Review of the Latest Agent in the Fight against Hepatitis C. *Int J Hepatol* 2016:.
152. Kalaghatgi P, Sikorski AM, Knops E, Rupp D, Sierra S, Heger E, Neumann-Fraune M, Beggel B, Walker A, Timm J, Walter H, Obermeier M, Kaiser R, Bartenschlager R, Lengauer T. (2016) Geno2pheno[HCV] - A Web-based Interpretation System to Support Hepatitis C Treatment Decisions in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents. *PLoS ONE* 11(5):e0155869.
153. Carrion AF, Martin P. (2016) Safety and efficacy of elbasvir and grazoprevir for treatment of hepatitis C. *Expert Opin Drug Saf* 15(6):883–890.
154. Sarpel D, Dieterich DT. (2016) C-WORTHY: the beginning of the rise of elbasvir and grazoprevir for the treatment of hepatitis C genotype 1 mono and HIV co-infected patients. *Ann Transl Med* 4(Suppl 1):S12.
155. Zhong Y-L, Yasuda N, Li H, McLaughlin M, Tschaen D. (2016) Process Chemistry in Antiviral Research. *Top Curr Chem (J)* 374(6):77.
156. Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Fobian K, Katakam KK, Hauser G, Poropat G, Djuricic S, Weiss KH, Bjelakovic M, Bjelakovic G, Klingenberg SL, Liu JP, Nikolova D, Koretz RL, i in. (2016) Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
157. Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, Gilbert C, Palcza J, Howe AY, DiNubile MJ, Robertson MN, Wahl J, Barr E, Buti M. (2015) Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. *J Hepatol.* 63(1600–0641 (Electronic)):564–572.
158. Wade, A.J., Thompson, A.J., Hellard, M.E., Doyle, J.S.; (2016) A randomised trial of community vs hospital direct acting antiviral therapy: Preliminary data. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 31:65–88.

159. Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, Wells JT, Landaverde CE, Evans B, Howe A, Huang H-C, Li JJ, Hwang P, Dutko FJ, Robertson M, Wahl J, Barr E, Haber B. (2016) Short-duration Treatment With Elbasvir/Grazoprevir and Sofosbuvir for Hepatitis C: A Randomized Trial. *Hepatology*.
160. Chayama K, Notsumata K, Kurosaki M, Sato K, Rodrigues L, Setze C, Badri P, Pilot-Matias T, Vilchez RA, Kumada H. (2015) Randomized trial of interferon- and ribavirin-free ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in treatment-experienced hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 61(5):1523–1532.
161. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, Elkhatab M, Bernstein DE, Younes Z, Reindollar RW, Larsen L, Fu B, Howieson K, Polepally AR, Pangerl A, i in. (2016) Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J. Hepatol.* 64(2):301–307.
162. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, Everson GT, Kwo P, Foster GR, Sulkowski MS, Xie W, Pilot-Matias T, Lioussis G, Larsen L, Khatri A, i in. (2014) Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med* 370(1533–4406 (Electronic)):222–232.
163. Kumada H, Chayama K, Rodrigues L, Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, Sato K, Karino Y, Matsuzaki Y, Kioka K, Setze C, Pilot-Matias T, Patwardhan M, Vilchez RA, Burroughs M, i in. (2015) Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology* 62(4):1037–1046.
164. Lawitz E, Sullivan G, Rodriguez-Torres M, Bennett M, Poordad F, Kapoor M, Badri P, Campbell A, Rodriguez L, Hu YB, Pilot-Matias T, Vichez R. (2015) Exploratory trial of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin for HCV genotype 1, 2, and 3 infection. *J Infect Dis* 70(2):197–205.
165. Poizot-Martin I, Naqvi A, Obry-Roguet V, Valantin MA, Cuzin L, Billaud E, Rey D, Jacomet C, Duvivier CC, Pugliese P, Pradat P, Cotte L. (2015) Potential for drug-drug interactions between antiretrovirals and HCV direct acting antivirals in a large cohort of HIV/HCV coinfecting patient. *Hepatology* 62:747A–748A.
166. Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, Cohen DE, Podsadecki T, Siggelkow S, Heckaman M, Larsen L, Menon R, Koev G, Tripathi R, Pilot-Matias T, Bernstein B. (2013) Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 368(1):45–53.
167. Poordad F, Agarwal K, Younes Z, Cohen D, Xie W, Podsadecki T. (2015) Low relapse rate leads to high concordance of sustained virologic response (SVR) at 12 weeks with SVR at 24 weeks after treatment with ABT-450/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir plus ribavirin in subjects with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in the AVIATOR study. *Clin. Infect. Dis.* 60(4):608–610.
168. Poordad F, Landis CS, Asatryan A, Jackson DF, Ng TI, Fu B, Lin C-W, Yao B, Kort J. (2016) High antiviral activity of NS5A inhibitor ABT-530 with paritaprevir/ritonavir and ribavirin against hepatitis C virus genotype 3 infection. *Liver Int.* 36(8):1125–1132.
169. Gopalakrishnan S, Khatri A, Mensing S, Redman R, Menon R, Zha J. (2016) Exposure-Response Relationship for Ombitasvir and Paritaprevir/Ritonavir in Hepatitis C Virus Subgenotype 1b-Infected Japanese Patients in the Phase 3 Randomized GIFT-I Study. *Adv Ther* 33(4):670–683.
170. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, Bernstein DE, Cohen DE, Shulman NS, Wang D, Khatri A, Abunimeh M, Podsadecki T, Lawitz E. (2016) Efficacy of Direct-acting Antiviral Combination for Patients with HCV Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology*.
171. Walker DR, Pedrosa MC, Manthena SR, Patel N, Marx SE. (2015) Early View of the Effectiveness of New Direct-Acting Antiviral (DAA) Regimens in Patients with Hepatitis C Virus (HCV). *Adv Ther* 32(11):1117–1127.
172. Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, Galen E, Kowdley KV, Rustgi V, Aguilar H, Felizarta F, McGovern B, King M, Polepally AR, Cohen DE. (2015) Ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *J. Hepatol.* 63(2):364–369.
173. Ferenci P, Nyberg A., Bernstein D., Baruch Y, Chulanov V., Xie W., Cohen D, Podsadecki D, Reddy KR. (2014) 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* 22:16.
174. Jensen DM, Baykal T, Lawitz E, Feld JJ, Angarano G, Jayakumar S., Welzel TM, Coakley E, Xiong JJ, Silva TB, Larsen L. (2014) Adverse event profile of the interferon-free all-oral abt-450/r/ombitasvir, dasabuvir, and ribavirin regimen in HCV patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 19:155.
175. Wang C, Trinh R, Ruane P, Wyles D, Eron JJ, Bhatti L, Hu YB, McGovern B, Shulman N, Sulkowski M. (2015) 91-94% SVR24 in HCV/HIV co-infected patients treated with ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir with ribavirin. *Journal of the International AIDS Society* 18(suppl 2):14.
176. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Hunt S. (2016) An In-Depth Analysis of Patient-Reported Outcomes in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Different Anti-Viral Regimens. *Am. J. Gastroenterol.*
177. Heo J, Wei L, Luo Y, Fredrick L. A double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir in non-cirrhotic adult Asians with HCV genotype 1B. *Journal of Hepatology* 64:295.



178. Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. *VALIDITY OF OUTCOME MEASURES*. 2014.
179. Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. (2005) Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 41(4):790–800.
180. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Gane E, Jacobson IM, Lawitz E, Nelson D, Gerber L, Nader F, Hunt S. (2014) Effects of sofosbuvir-based treatment, with and without interferon, on outcome and productivity of patients with chronic hepatitis C. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 12(8):1349–1359.e13.
181. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. (1999) Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 45(2):295–300.
182. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L. (2016) Performance and Validation of Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Version (CLDQ-HCV) in Clinical Trials of Patients with Chronic Hepatitis C. *Value Health* 19(5):544–551.
183. Prasad M, Wahlqvist P, Shikier R, Shih Y-CT. (2004) A review of self-report instruments measuring health-related work productivity: a patient-reported outcomes perspective. *Pharmacoeconomics* 22(4):225–244.
184. Blackburn S, McCool R, Panter C, Young V, Peterson S, Mitchell L, Machouf N, Scott J, Humphrey L. (2013) Interviews With Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Virus Infection Document Unmet Needs, Content Validity, And Comprehension Of Pros For Clinical Trials. *Value in Health* 16(3):A6.
185. Younossi Z. (2012) The Chronic Liver Disease Questionnaire- Hepatitis C (CLDQ-HCV): A Sensitive and Valid Health Related Quality of Life Instrument. [Abstrakt AASLD]. *AASLD LiverLearning*.
186. Coteur G, Feagan B, Keininger DL, Kosinski M. (2009) Evaluation of the meaningfulness of health-related quality of life improvements as assessed by the SF-36 and the EQ-5D VAS in patients with active Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 29(9):1032–1041.

## 14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	15
Tabela 2.	Dostępność dowodów naukowych dotyczących Grazoprewiru w skojarzeniu z Elbaswirem .....	39
Tabela 3.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla GZR/EBR na podstawie Cochrane Handbook .....	44
Tabela 4.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla GZR/EBR na podstawie Cochrane Handbook .....	46
Tabela 5.	Zgodność ocenianych schematów terapeutycznych ze wskazaniem rejestracyjnym .....	49
Tabela 6.	Charakterystyka badań włączonych dla komparatora OMB/PAR/RIT ± DAS ± RBV .....	52
Tabela 7.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla leku Viekirax na podstawie Cochrane Handbook .....	54
Tabela 8.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla GZR/EBR na podstawie Cochrane Handbook .....	55
Tabela 9.	Podsumowanie wyników dotyczących uzyskania odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GZR/EBR w terapii dwulekowej i trójlekowej (analiza zbiorcza) .....	59
Tabela 10.	Zmiany jakości życia względem wartości przed leczeniem u pacjentów leczonych GZR/EBR12 .....	62
Tabela 11.	Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii GZR/EBR w skojarzeniu z lub bez RBV (przedstawiono zdarzenia ogółem, specjalnego zainteresowania oraz AE odnotowane u ≥10% pacjentów) .....	64
Tabela 12.	Wyniki analizy nieprawidłowości oznaczeń biochemicznych w trakcie terapii GZR/EBR w skojarzeniu lub bez RBV (przedstawiono zdarzenia odnotowane u ≥10% pacjentów) .....	66
Tabela 13.	Analiza skuteczności dla porównania schematu GZR/EBR12 z SOF w terapii dodanej do PegIFN i RBV w populacji pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV (porównanie bezpośrednie) .....	68
Tabela 14.	Analiza bezpieczeństwa dla porównania schematu GZR/EBR12 z SOF w terapii dodanej do PegIFN i RBV w populacji pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV (porównanie bezpośrednie) .....	69
Tabela 15.	Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do skuteczności wirusologicznej (SVR12) w zależności od populacji i zastosowanej terapii .....	73
Tabela 16.	Zestawienie uśrednionego ryzyka działań niepożądanych u pacjentów leczonych z wykorzystaniem GZR/EBR oraz OMB/PAR/RIT .....	75
Tabela 17.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych .....	80
Tabela 18.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy kliniczne .....	90
Tabela 19.	Wyniki wyszukiwania w bazie danych PubMed (w tym Medline) .....	105
Tabela 20.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE przez embase.com .....	105
Tabela 21.	Wyniki wyszukiwania w bazie CENTRAL .....	106
Tabela 22.	Wyniki wyszukiwania w bazie PubMed (w tym Medline) .....	106
Tabela 23.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE przez embase.com .....	106
Tabela 24.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane CENTRAL .....	107
Tabela 25.	Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych .....	107
Tabela 26.	Wyniki wyszukiwania na stronie producenta .....	108
Tabela 27.	Definicje punktów końcowych ocenianych w ramach analizy skuteczności .....	162
Tabela 28.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia terapii dwulekowej lub trójlekowej z wykorzystaniem GZR/EBR u pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV .....	165
Tabela 29.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej uzyskanej w chwili zakończenia terapii (EOT) dwulekowej lub trzylekowej z wykorzystaniem GZR/EBR u pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV .....	170

Tabela 30.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące wystąpienia przełomu wirusologicznego po zastosowaniu terapii dwulekowej lub trzylekowej z wykorzystaniem GZR/EBR u pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV .....	171
Tabela 31.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące wystąpienia nawrotu po zastosowaniu terapii dwulekowej lub trzylekowej z wykorzystaniem GZR/EBR u pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV .....	175
Tabela 32.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące wystąpienia reinfekcji lub niepowodzenia wirusologicznego po zastosowaniu terapii dwulekowej lub trzylekowej z wykorzystaniem GZR/EBR u pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV .....	178
Tabela 33.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące wystąpienia reinfekcji lub niepowodzenia wirusologicznego po zastosowaniu terapii dwulekowej lub trzylekowej z wykorzystaniem GZR/EBR u pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV .....	181
Tabela 34.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 12 tygodniach od zakończenia terapii z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT±DAS u pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV .....	185
Tabela 35.	Wystąpienie AE ogółem dla preparatu Zepatier (schematy: GZR/EBR 12 lub GZR/EBR/RBV 16).....	188
Tabela 36.	AE ogółem dla preparatu Zepatier (schematy GZR/EBR12 i GZR/EBR/RBV16) .....	195
Tabela 37.	SAE dla preparatu Zepatier (Schematy GZR/EBR12 i GZR/EBR/RBV16).....	206
Tabela 38.	Nieprawidłowości w oznaczeniach biochemicznych odnotowane dla preparatu Zepatier (Schematy terapeutyczne: GZR/EBR12 lub GZR/EBR/RBV16).....	219
Tabela 39.	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa OMB/PAR/RIT ± DAS .....	238
Tabela 40.	Wyniki wyszukania badań klinicznych w toku dla Grazopewiru/Elbaswiru .....	247
Tabela 41.	Badania wykluczone z analizy klinicznej .....	251
Tabela 42.	Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z WZW C .....	253
Tabela 43.	Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii .....	256
Tabela 44.	Formularz do oceny wiarygodności badań RCT wg skali Jadad .....	257
Tabela 45.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. <i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	257
Tabela 46.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane.....	258
Tabela 47.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych (skala NICE).....	261
Tabela 48.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych w badaniach z grupą kontrolną.....	263
Tabela 49.	Formularz do ekstrakcji danych w badaniach bez grupy kontrolnej.....	263

## 15. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA dla zapytania klinicznego I.....	27
Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA dla zapytania klinicznego II.....	28
Rysunek 3. Schemat badania C-EDGE H2H .....	30
Rysunek 4. Schemat badania C-EDGE Inherited Blood Disorders (IBLD).....	31
Rysunek 5. Schemat badania C-EDGE Coinfection (COIFX) .....	31
Rysunek 6. Schemat badania C-EDGE Treatment-Naive (TN).....	32
Rysunek 7. Schemat badania C-EDGE Treatment-Experience (TE) .....	32
Rysunek 8. Schemat badania C-SURFER.....	33
Rysunek 9. Schemat badania C-SALT A .....	34
Rysunek 10. Schemat badania C-SCAPE .....	34
Rysunek 11. Schemat badania C-WORTHY.....	36
Rysunek 12. Schemat badania Kumada 2016.....	37
Rysunek 13. Schemat badania C-CORAL .....	38



## ANEKS A. WYNIKI WYSZUKIWANIA

### A.1. Zapytanie kliniczne I (skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Zepatier)

Tabela 19.  
Wyniki wyszukiwania w bazie danych PubMed (w tym Medline)

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#1	(("hepatitis C" or HCV) OR ("Hepatitis C"[MeSH] or "Hepatitis C, chronic"[MeSH] or "Hepacivirus"[MeSH]))	81 618
#2	grazoprevir OR gZR OR MK-5172 OR "MK 5172" OR MK5172	123
#3	e basvir OR ebr OR MK-8742 OR "MK 8742" OR MK8742	611
#4	#2 AND #3	69
#5	Zepatier OR "Grazoprevir-Elbasvir" OR "Grazoprevir - Elbasvir" OR "Elbasvir-Grazoprevir" OR "Elbasvir - Grazoprevir" OR "Grazoprevir/Elbasvir" OR "Elbasvir/grazoprevir" OR Grazoprevir+E basvir OR "Grazoprevir + Elbasvir" OR Elbasvir+Grazoprevir OR "Elbasvir + Grazoprevir"	26
#6	#4 OR #5	69
#7	#1 AND #6	65
<b>Data przeszukania: 08.12.2016</b>		

Tabela 20.  
Wyniki wyszukania w bazie EMBASE przez embase.com

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#1	('hepatitis C' or hcv) OR ('Hepatitis C, chronic'/exp or 'Hepatitis C virus'/exp OR Hepacivirus/exp) AND [embase]/lim	119 266
#2	'grazoprevir' OR gZR OR 'mk 5172' OR mk5172 AND [embase]/lim	489
#3	elbasvir OR ebr OR 'mk 8742' OR mk8742 AND [embase]/lim	1 364
#4	#2 AND #3	294
#5	Zepatier OR 'Grazoprevir-Elbasvir' OR 'Grazoprevir – Elbasvir' OR 'Elbasvir-Grazoprevir' OR 'Elbasvir - Grazoprevir' OR 'Grazoprevir/Elbasvir' OR 'Elbasvir/grazoprevir' OR Grazoprevir+E basvir OR 'Grazoprevir + Elbasvir' OR E basvir+Grazoprevir OR 'Elbasvir + Grazoprevir' AND [embase]/lim	84
#6	#4 OR #5	294
#7	#1 AND #6	289
<b>Data przeszukania: 08.12.2016</b>		

**Tabela 21.**  
Wyniki wyszukiwania w bazie CENTRAL

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1	("hepatitis C" or HCV)	6816
2	grazoprevir OR gzh OR MK-5172 OR "MK 5172" OR MK5172	42
3	e basvir OR ebr OR MK-8742 OR "MK 8742" OR MK8742	43
4	#2 AND #3	28
5	Zepatier OR "Grazoprevir-Elbasvir" OR "Grazoprevir - Elbasvir" OR "Elbasvir-Grazoprevir" OR "Elbasvir - Grazoprevir" OR "Grazoprevir/Elbasvir" OR "Elbasvir/grazoprevir" OR Grazoprevir+E basvir OR "Grazoprevir + Elbasvir" OR Elbasvir+Grazoprevir OR "Elbasvir + Grazoprevir"	22
6	#4 OR #5	28
7	#1 AND #6	27
<b>Data przeszukania: 08.12.2016</b>		

## A.2. Zapytanie kliniczne II (skuteczność i bezpieczeństwo schematów zawierających OMB/PAR/RIT ± DAS ± RBV)

**Tabela 22.**  
Wyniki wyszukiwania w bazie PubMed (w tym Medline)

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#1	((("hepatitis C" or HCV) OR ("Hepatitis C"[MeSH] or "Hepatitis C, chronic"[MeSH] or "Hepacivirus"[MeSH]))	81 618
#2	Ombitasvir OR ABT-267 [Supplementary Concept] OR ABT-267 OR viekirax OR ABT-450/r OR ABT-450 OR paritaprevir OR ABT-450 [Supplementary concept] OR (ABT-450 AND ritonavir) OR dasabuvir OR ABT-333 [Supplementary concept] OR ABT-333 OR Exviera	264
#9	#1 AND #2	255
<b>Data przeszukania: 08.12.2016</b>		

**Tabela 23.**  
Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE przez embase.com

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1	('hepatitis C' or hcv) OR ('Hepatitis C, chronic'/exp or 'Hepatitis C virus'/exp OR Hepacivirus/exp) AND [embase]/lim	119 266
2	Ombitasvir OR ABT-267 OR viekirax OR ABT-450 OR ABT-450 OR paritaprevir OR (ABT-450 AND ritonavir) OR dasabuvir OR ABT-333 OR Exviera	1 270
3	#1 AND #2	1 238
<b>Data przeszukania: 08.12.2016</b>		

**Tabela 24.**  
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane CENTRAL

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#1	("hepatitis C" or HCV)	6816
#2	Ombitasvir OR ABT-267 OR viekirax OR ABT-450 OR ABT-450 OR paritaprevir OR (ABT-450 AND ritonavir) OR dasabuvir OR ABT-333 OR Exviera	97
#3	#1 AND #2	95
<b>Data przeszukania: 08.12.2016</b>		

### A.3. Przeszukanie stron towarzystw naukowych

**Tabela 25.**  
Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych

Towarzystwo	Hasło
<b>American Gastroenterological Association (AGA)</b>	grazoprevir OR MK-5172 – 24 elbasvir OR MK-8742 – 19 grazoprevir AND elbasvir – 10 zepatier – 0
<b>The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)</b>	grazoprevir OR MK-5172 – 51 elbasvir OR MK-8742 – 42 grazoprevir AND elbasvir – 19 zepatier – 0
<b>The British Society of Gastroenterology (BSG)</b>	grazoprevir – 0 e basvir – 0 grazoprevir/e basvir – 0 zepatier – 0
<b>The European Association for the Study of the Liver (EASL)</b>	grazoprevir – 44 elbasvir – 47 grazoprevir AND elbasvir – 44 zepatier – 0
<b>The International Association for the Study of the Liver (IASL)</b>	grazoprevir OR MK-5172 – 137 elbasvir OR MK-8742 – 104 grazoprevir AND elbasvir – 62 zepatier – 0
<b>United European Gastroenterology Federation (UEGF)</b>	grazoprevir OR MK-5172 – 0 elbasvir OR MK-8742 – 0 grazoprevir AND elbasvir – 0 zepatier – 0
<b>Data przeszukania:</b>	<b>08.12.2016</b>

**Tabela 26.**  
**Wyniki wyszukiwania na stronie producenta**

<b>Strony producentów</b>	<b>Hasło</b>
<b>MSD</b>	grazoprevir OR MK-5172 – 28 elbasvir OR MK-8742 – 20 grazoprevir AND elbasvir – 19 grazoprevir/e basvir – 7 zepatier – 0
<b>Data przeszukania:</b>	<b>08.12.2016</b>

## ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

### B.1. Zapytanie kliniczne I (GZR/EBR)

#### C-EDGE COINFECTION [16–25]

Nierandomizowane, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie 3 fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Zepatier w populacji pacjentów z koinfekcją HIV/HCV, z GT 1, 4 lub 6 z/bez marskości wątroby.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat z udokumentowaną infekcją HCV GT1, GT4 i GT6 bez oznak nietypowego zakażenia lub zakażenia HCV o genotypie mieszanym (potwierdzony pozytywnym wynikiem anty-HCV Ab, HCV RNA min 6 miesięcy przed rozpoczęciem skринingu)</li> <li>Wyjściowy poziom HCV RNA <math>\geq 10\,000</math> IU/ml.</li> <li>Współistniejąca koinfekcja HIV-1, zarówno pacjenci wcześniej nieleczeni terapią przecirotrowirusową (ART) jak i leżący stałą terapią ART z użyciem tenofowiru lub abacawiru oraz emtricitabinę, lamiwudynę w skojarzeniu z raltegrawirem, dolutegrawirem lub rilpiwiryną przez min. 8 tygodni przed włączeniem do badania.</li> <li>Pacjenci wcześniej nieleczeni ART włączani jeżeli CD3 lub CD4 w <math>&gt;500</math> komórek /<math>\mu</math>l oraz wyjściowe miano HIV RNA <math>&gt;50\,000</math> kopii/ml</li> <li>Pacjenci leżący stabilną terapią ART włączani jeżeli CD3 lub CD4 <math>&gt;200</math> komórek/<math>\mu</math>l oraz gdy HCV RNA jest niewykrywalny (<math>&lt;20</math> kopii/ml)</li> <li>Brak zmian w przyjmowanej terapii HIV w ciągu 4 tygodni od randomizacji.</li> <li>Zgoda na powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych lub przyjmowanie środków antykoncepcyjnych w trakcie badania oraz 14 dni po ostatniej dawce leku</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Udokumentowana niewyrównana choroba wątroby objawiająca się obecnością lub obecnością w wywiadzie krwawienia z żyłaków przełyku lub żołądka, wodobrzusza, encefalopatii wątrobowej lub innych oznak zaawansowanej choroby wątroby</li> <li>Obecność dowodów na HCC lub w trakcie oceny w kierunku HCC</li> <li>Marskość w skali Child-Pugh B lub C lub w skali Child-Turcotte-Pugh <math>&gt;6</math></li> <li>Koinfekcja HBV</li> <li>Choroba nowotworowa przeżyta <math>\leq 5</math> lat przed badaniem z wyłączeniem odpowiednio leczonego podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry lub nieinwazyjnej postaci raka szyjki macicy lub pacjenci będący w trakcie oceny obecności innych aktywnych bądź podejrzewanych nowotworów</li> <li>Pacjenci przyjmujący lub zamierzający podjęcie jakiegokolwiek terapii HIV zawierającej wzmocniony rytonawirem lub niewzmocniony inhibitor proteazy, efawirenz lub etrawiryne</li> <li>Obecne lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu zawierającym oceniany lek (w ciągu 30 dni od rozpoczęcia badania, brak skłonności do rezygnacji z udziału w innym badaniu).</li> <li>Zażywanie leków klinicznie istotnych lub nadużywanie a alkoholu w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia badania</li> <li>Kobiety w ciąży, karmiące, zamierzające przyjąć lub oddać komórki jajowe od 1 dnia badania przez cały okres leczenia i 14 dni po ostatniej dawce leku, lub dłużej gdy wymagają tego lokalne przepisy</li> <li>Przeszczep organów (w tym przeszczep komórek krwiotwórczych szpiku) innych niż rogówki i włosy.</li> <li>Zły dostęp żylny</li> <li>Przeżyta operacja żołądka lub zespół złego wchłaniania.</li> <li>Stan zdrowia wymagający lub mogący wymagać przewlekłego ogólnoustrojowego podawania kortykosteroidów w trakcie badania.</li> <li>Zakażenie oportunistyczne w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania.</li> <li>Zażywanie leków na HIV innych niż nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy.</li> </ol>

#### Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR 12

Pozostałe PK: SVR24, odsetek pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA w 2, 4 i 12 tygodniu terapii, brak odpowiedzi na leczenie, nawrót infekcji, przełom wirusologiczny, AEs

#### Charakterystyka populacji

Cecha populacji	GZR/EBR12
Liczba pacjentów	218

C-EDGE COINFECTION [16–25]		
Wcześniejsze leczenie [%]	0%	
Wiek w latach [średnia (SD)]	48,7 (8,9)	
Mężczyźni [%]	84%	
Rasa biała [%]	77%	
BMI [średnia (SD)]	25,3 (4,6)	
Genotyp HCV [%]	1a	66%
	1b	20%
	4	13%
	6	1%
Polimorfizm NS5A u pacjentów z GT1a [n/N (%)]	Ogółem	10/140 (7%)
	≥5x zwiększający oporność na EBR	4/140 (3%)
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml] [średnia (SD)]	6,03 (0,57)	
Baseline HCV RNA >800 000 IU/ml [%]	58%	
Marskość wątroby [%]	16%	
Koinfekcja HIV [%]	100%	
Interwencja i komparator		
Schemat badania	GZR/EBR (12 tyg.); jednoramienne	
Interwencje	grazoprewir (GZR) w dawce 100 mg w skojarzeniu z elbaswirem (EBR) w dawce 50 mg, stosowane jako jedna tabletkę raz dziennie	
Kointerwencje	terapia przeciwretrowirusowa (ART)	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12/24	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IID	
Randomizacja	Brak	
Kierunek badania	Prospektywny	
Ukrycie kodu alokacji	Nie dotyczy	
Zaślepienie	Brak	
Utrata z badania (%)	<1% (n=1) z powodu stosowanie zabronionych kointerwencji	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i> w stosunku do SVR12 (70%) z historycznej grupy kontrolnej (badanie PHOTON-1)	
Metoda analizy wyników	Sk: mITT <sup>b</sup> /PP <sup>c</sup> Bp: ITT	
Ocena wiarygodności badania	NICE: 7/8	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, USA, Australia)	
Sponsor badania	Merck Sharp & Dohme Corp.	

b) Pacjenci przyjmujący co najmniej jedną dawkę leku.

c) Analiza z wyłączeniem pacjentów z niewirusologicznym niepowodzeniem leczenia i odchyleniem od protokołu badania, które mogłyby w znaczący sposób wpłynąć na wyniki pierwszorzędnego punktu końcowego.

**C-EDGE H2H [8–11]**

**Randomizowane, wielośrodkowe, badanie 3 fazy przeprowadzone metodą otwartej próby w schemacie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Zepatier z Sofosbuwirem stosowanym w skojarzeniu z PegIFN i RBV u pacjentów z HCV GT1 lub GT4.**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci <math>\geq 18</math> r.ż. ważący <math>\geq 40</math> kg i <math>\leq 125</math> kg</li> <li>Udokumentowana infekcja HCV GT1, 4 lub 6</li> <li>Wyjściowy poziom wirerii <math>&gt; 10000</math> IU/ml</li> <li>Z/bez marskości wątroby zdefiniowanej przez biopsję, Fibroscan lub Fibrosure</li> <li>Zarówno wcześniej leczenia (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź lub nawrót) jak i nieleczeni</li> <li>Zgoda na stosowanie przynajmniej 2 skutecznych metod antykoncepcji od 2 tygodni przed rozpoczęciem badania do 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku lub dłużej jeśli wymagają tego lokalne przepisy</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Zdekompensowana choroba wątroby</li> <li>Koinfekcja HBV lub HIV</li> <li>Choroba nowotworowa przebyta <math>\leq 5</math> lat przed podpisaniem zgody na udział w badaniu lub pacjenci będący w trakcie oceny obecności innych aktywnych bądź podejrzewanych nowotworów.</li> <li>Marskość lub obrazowanie wątroby wziągu 6 miesięcy przed badaniem wskazujące na obecność HCC lub HCC w trakcie diagnostyki</li> <li>Pacjenci z przynajmniej jednym z wymienionych stanów: choroba immunologiczna, przeszczep organu inny niż rogówki lub włosów, zły dostęp żyłny, który wyklucza rutynowe badanie krwi obwodowej, operacja żołądka lub wcześniejszy zespół złego wchłaniania, lub inny stan zdrowia wymagający przewlekłego ogólnoustrojowego podawania kortykosteroidów w trakcie badania, zapalenie wątroby o etiologii innej niż wirus HCV.</li> </ol>

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** SVR12, AE specjalnego zainteresowania<sup>a</sup>

**Pozostałe PK:** SVR24, AE

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	GZR/EBR12	SOF/PegIFN/RBV12
<b>Liczba pacjentów</b>	129	126
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>	<b>Ogółem (Interwencja)</b>	22% (PR)
	<b>Brak odpowiedzi</b>	9%
	<b>Częściowa odpowiedź</b>	5%
	<b>Nawrót</b>	9%
<b>Wiek w latach [średnia [zakres]]</b>	47,6 [21-68]	48,2 [22-76]
<b>Mężczyźni [%]</b>	43%	49%
<b>Rasa biała [%]</b>	99%	99%
<b>BMI [średnia [zakres]]</b>	bd	bd
<b>Genotyp HCV [%]</b>	<b>1a</b>	14%
	<b>1b</b>	81%
	<b>4</b>	5%
<b>Polimorfizm NS5A u pacjentów z GT1a [n/N (%)]</b>	<b>Ogółem</b>	2/18 (11%)
	<b><math>\geq 5x</math> zwiększający oporność na EBR</b>	0/18 (0%)
<b>HCV RNA [<math>\log_{10}</math> IU/ml], średnia (SD)</b>	bd	bd
<b>Baseline HCV RNA <math>&gt; 800\ 000</math> IU/ml [%]</b>	70%	64%
<b>Marskość wątroby [%]</b>	17%	17%
<b>Koinfekcja HIV [%]</b>	0%	0%

**Interwencja i komparator**

<b>Schemat badania</b>	GZR/EBR (12 tyg.) vs SOF+PegIFN+RBV (12 tyg); układ równoległy w schemacie 1:1
------------------------	--

C-EDGE H2H [8–11]		
<b>Interwencje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg stosowane jako jedna tabletką raz dziennie</li> <li>• SOF w dawce 400 mg raz dziennie, PegIFN w dawce 1,5µg/kg mc raz w tygodniu oraz RBV w dawce 1000–1200 mg BID w zależności od masy ciała</li> </ul>	
<b>Kointerwencje</b>	bd	
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	12/24	
Metodyka		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA	
<b>Randomizacja</b>	TAK/ metodą centralną z wykorzystaniem IVRS	
<b>Kierunek badania</b>	Prospektywny	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe	
<b>Zaślepienie</b>	brak	
<b>Utrata z badania (%)</b>	1% (n=1) utrata z okresu obserwacji	1% (n=1) utrata z powodu AE
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Non-inferiority</i> <sup>b</sup> w stosunku do różnicy w SVR12 pomiędzy ocenianymi grupami, zdefiniowany margines non-inferiority wynosił 10%	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: mITT <sup>c</sup> / PP <sup>d</sup> Bp: bd	
<b>Ocena wiarygodności badania ryzyka błędu systematycznego</b>	Jadad	3/5
	Proces randomizacji	Niskie
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie
	Kompletność danych	Niskie
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie
	Inne	Niskie
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Unia Europejska, Turcja)	
<b>Sponsor badania</b>	Merck Sharp & Dohme	

a) W tym SAE związane z leczeniem, utrata z badania z powodu AE związanych z leczeniem, spadek poziomu neutrofilii <0,75\*10<sup>9</sup>/l, spadek hemoglobiny <10 g/dl, jakiegokolwiek zdarzenie powodujące utratę z badania (głównie aktywność transaminazy wątrobowej).

b) W pierwszej kolejności testowano hipotezę non-inferiority dla różnicy w SVR12 między grupami; Margines non-inferiority dla dolnej granicy 2-stronnego 95-procentowego przedziału ufności wynosił -10%. W przypadku spełnienia hipotezy non-inferiority testowano hipotezę superiority.

c) Pacjenci przyjmujący co najmniej jedną dawkę leku.

d) Analiza z wyłączeniem pacjentów z istotnym odchyleniem od protokołu badania (naruszenie kryteriów włączenie/wykluczenia, przyjmowanie zabronionych leków lub inne naruszenia zidentyfikowane w trakcie badania).



## C-EDGE IBLD [12–15]

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene kontrolowane badanie 3 fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Zepatier z PLC w populacji pacjentów z HCV GT 1, 4 i 6 oraz dziedzicznymi chorobami krwi.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dorośli pacjenci <math>\geq 18</math> r.ż.</li> <li>2. Infekcja HCV o GT1, 4 lub 6 oraz anemia sierpowata, talasemia lub hemofilia/ choroba von Willebranda</li> <li>3. Pacjenci z anemią sierpowatą i <math>\beta</math>-talasemią poziom hemoglobiny <math>&gt;7,0</math> g/dl.</li> <li>4. Pacjenci z i bez marskości, przy czym dozwolona wyłącznie wyrównana marskość wątroby określana w oparciu o wyn k biopsji, FibroScan <math>&gt;12,5</math> Kpa w przeciągu 12 miesięcy od włączenia do badania lub łączny wynik FibroTest <math>&gt;0,75</math> i stosunek AST/płytek krwi <math>&gt;2</math></li> <li>5. Pacjenci z koinfekcją HIV włączani do badania pod warunkiem, że otrzymywali stabilną terapię antyretrowirusową z użyciem tenofowiru lub abacawiru i któregośkolwiek z leków: emitricitabina lub lamiwudyna w skojarzeniu z raltagawirem, dolutegrawirem lub ripilwiryną <math>\geq 8</math> tygodni przed włączeniem do badania oraz mieli miano limfocytów T CD4+ <math>&gt;200</math> komórek/mm<sup>3</sup> oraz niewykrywalny poziom HIV1 RNA</li> <li>6. Kobiety które nie mogą zająć w ciąży, lub mężczyźni i kobiety stosujące akceptowalne metody antykoncepcji</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Udokumentowana niewyrównana choroba wątroby objawiająca się obecnością lub obecnością w wywiadzie krwawienia z żyłaków przełyku lub żołądka, wodobrzusza, encefalopatii wątrobowej lub innych oznak zaawansowanej choroby wątroby</li> <li>2. Koinfekcja HBV</li> <li>3. Choroba nowotworowa przebyta <math>\leq 5</math> lat przed podpisaniem zgody na badanie, z wyłączeniem odpowiednio leczonego podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry lub nieinwazyjnej postaci raka szyjki macicy I</li> <li>4. Obecność dowodów na HCC lub w trakcie oceny w kierunku HCC</li> <li>5. Zażywanie leków klinicznie istotnych lub nadużywanie alkoholu w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia badania</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12,

Pozostałe PK: SVR24, bezpieczeństwo, profil tolerancji leku

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	GZR/EBR12	PLC→ GZR/EBR12
<b>Liczba pacjentów</b>	107	52
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>		
Ogółem (Interwencja)	50% (PR)	48% (PR)
Nawrót	16% <sup>b</sup>	bd
Brak odpowiedzi	22% <sup>b</sup>	bd
Brak tolerancji/ nieznane	12% <sup>b</sup>	bd
<b>Wiek w latach [średnia]</b>	44	
<b>Mężczyźni [%]</b>	75%	75%
<b>Rasa biała [%]</b>	76%	77%
<b>BMI [średnia (SD)]</b>	bd	bd
<b>Genotyp HCV [%]</b>		
1a	44%	35%
1b	43%	52%
1 inny	2%	0%
4	11%	12%
6	0%	2%
<b>Polimorfizm NS5A u pacjentów z GT1a [n/N(%)]<sup>a</sup></b>		
Ogółem	4/47 (9%)	bd
$\geq 5x$ zwiększający oporność na EBR	bd	bd
<b>HCV RNA [log<sub>10</sub> IU/ml] [średnia (SD)]</b>	bd	bd
<b>Baseline HCV RNA <math>&gt;800\ 000</math> IU/ml [%]</b>	63% <sup>b</sup>	bd

<b>C-EDGE IBLD [12–15]</b>		
<b>Marskość wątroby [%]</b>	24%	23%
<b>Koinfekcja HIV [%]</b>	6%	8%
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Schemat badania</b>	GZR/EBR (12 tyg.) vs PLC (12 tyg.) następnie po 4 tyg. GZR/EBR (12 tyg.); układ równoległy w schemacie 2:1	
<b>Interwencje</b>	GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg stosowane jako jedna tabletką raz dziennie lub odpowiadające PLC	
<b>Kointerwencje</b>	bd	
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	12/24	
<b>Metodyka</b>		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA	
<b>Randomizacja</b>	TAK, brak opisu metody	
<b>Kierunek badania</b>	Prospektywny	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd	
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne (pacjenci, badacze)	
<b>Utrata z badania (%)</b>	1% (n=1) z powodu niestosowania się do zaleceń lekarskich ( <i>non-compliance</i> )	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: mITT <sup>c</sup> Bp: ITT	
<b>Ocena wiarygodności badania oraz ryzyka błędu systematycznego</b>	Jadad	2/5
	Proces randomizacji	Niejasne
	Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie
	Kompletność danych	Niskie
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie
	Inne	Niejasne
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Sponsor badania</b>	Merck Sharp & Dohme Corp	

- a) Pacjenci z polimorfizmem nukleotydów kodujących aminokwasy w pozycji 28, 30, 31 lub 93.  
b) W przeliczeniu na populację mITT- po odjęciu jednego pacjenta nie stosującego się do zaleceń lekarskich.  
c) Pacjenci, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku.

**C-EDGE TE [24, 25, 33–36]**

**Randomizowane, wielośrodkowe badanie 3 fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby w schemacie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Zepatier stosowanego przez 12 lub 16 tygodni z lub bez RBV u pacjentów z HCV GT1, 4 lub 6 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii złożonej z PegIFN+RBV.**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat z udokumentowaną infekcją HCV GT1, GT4 i GT6 bez oznak nietypowego zakażenia lub zakażenia HCV o genotypie mieszanym (potwierdzony pozytywnym wynikiem anty-HCV Ab, HCV RNA min 6 miesięcy przed rozpoczęciem skriningu).</li> <li>Marskość wątroby zdefiniowana jako wyn k biopsji wskazujący na marskość w skali METAVIR F4 lub FibroScan <math>&gt;12,5</math>kPa lub F braSure <math>&gt;0,75</math> i stosunek AST/APRI <math>&gt;2</math> lub brak marskości (biopsja nie wykazująca oznak marskości lub FibroScan <math>\leq 12,5</math> kPa lub FibroSure <math>\leq 0,48</math> i APRI <math>\leq 1</math>)</li> <li>Wcześniejszy status leczenia terapią skojarzoną PegIFN+RBV obejmujący brak odpowiedzi, odpowiedź częściowa lub nawrót</li> <li>Pacjenci z koinfekcją HIV: <ul style="list-style-type: none"> <li>udokumentowane zakażenie wirusem HIV</li> <li>wcześniejszej nieleczeni terapią antyretrowirusową (ART) lub leczeni ART min. 8 tygodni przed rozpoczęciem badania (tenofowir lub abacawir i albo emtricitabina lub lamiwudyną w skojarzeniu z raltegrawirem (lub dolutegrawirem lub rilpiwiryną),</li> <li>limfocyty T CD4+ <math>&gt;200</math> komórek/mm<sup>3</sup> na skrinigu,</li> <li>udokumentowany niewykrywalny HIV RNA min 8 tygodni przed skrinigiem (pacjenci leczeni) lub <math>&lt;50000</math> kopii/ml (pacjenci nieleczeni).</li> </ul> </li> <li>Zgoda na korzystanie z dostępnych metod antykoncepcyjnych od 2 tygodni przed rozpoczęciem badania do 6 miesięcy po jego zakończeniu.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Udokumentowana niewyrównana choroba wątroby objawiająca się obecnością lub obecnością w wywiadzie krwawienia z żyłaków przełyku lub żołądka, wodobrzusza, encefalopatii wątrobowej lub innych oznak zaawansowanej choroby wątroby</li> <li>Marskość i obrazowanie wątroby wskazujące na HCC oraz w trakcie oceny w kierunku HCC.</li> <li>Pacjenci z marskością B lub C w skali Childa-Pugha lub Pugh-Turcotte'a <math>&gt;6</math></li> <li>Koinfekcja HBV</li> <li>Wcześniejsze przyjmowanie bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych</li> <li>Choroba nowotworowa przeżyta <math>\leq 5</math> lat przed badaniem z wyłączeniem odpowiednio leczonego podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry lub nieinwazyjnej postaci raka szyjki macicy lub pacjenci będący w trakcie oceny obecności innych aktywnych bądź podejrzewanych nowotworów</li> <li>Pacjenci przyjmujący lub zamierzający podjęcie jakiegokolwiek terapii HIV zawierającej wzmocniony rytonawirem lub niewzmocniony inh bitor proteazy, efawirenz lub etrawirynę</li> <li>Obecne lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu zawierającym oceniany lek (w ciągu 30 dni od rozpoczęcia badania, brak skłonności do rezygnacji z udziału w innym badaniu).</li> <li>Zażywanie leków klinicznie istotnych lub nadużywanie alkoholu w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia badania.</li> <li>Kobiety w ciąży, karmiące, zamierzające przyjąć lub oddać komórki jajowe od 1 dnia badania przez cały okres leczenia i 14 dni po ostatniej dawce leku, lub dłużej gdy wymagają tego lokalne przepisy; lub mężczyźni, których partnerka jest w ciąży.</li> <li>Przeszczep organów (w tym przeszczep komórek krwiotwórczych szpiku) inne niż rogówki i włosów.</li> <li>Zły dostęp żylny.</li> <li>Przeżyta operacja żołądka lub zespół złego wchłaniania.</li> <li>Hemoglobinopatia w tym m.in. talasemia</li> <li>Jakiegokolwiek schorzenie wymagające stosowania kortykosteroidów systemowych, antagonistów TNF lub innych leków immunosupresyjnych.</li> <li>Zażywanie leków na HIV innych niż nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy</li> <li>Udowodniona przewlekłe zapalenie wątroby o etiologii innej niż wirus HCV, w tym m.in. NASH (niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby), zapalenie wątroby wywołane lekami, choroba autoimmunologiczna.</li> </ol>

**Oceniane punkty końcowe**

**I rzędowy PK:** SVR12

**Pozostałe PK:** niepowodzenie terapii definiowane jako brak odpowiedzi, przełom wirusologiczny lub nawrót, AEs

Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	GZR/EBR12	GZR/EBR+RBV12*	GZR/EBR16*	GZR/EBR+RBV16
<b>Liczba pacjentów</b>	105	104	105	106
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>				
<b>Ogółem (Interwencja)</b>	100% (PR)	100% (PR)	100% (PR)	100% (PR)
<b>Brak odpowiedzi</b>	47%	42%	44%	41%
<b>Częściowa odpowiedź</b>	20%	21%	20%	22%
<b>Nawrót</b>	33%	37%	36%	38%
<b>Wiek w latach [średnia [zakres]]</b>	56 [25–76]	56 [23–75]	55 [31–73]	55 [19–77]
<b>Mężczyźni [%]</b>	63%	69%	66%	60%

C-EDGE TE [24, 25, 33–36]					
Rasa biała [%]		63%	67%	69%	74%
Genotyp HCV [%]	1a	58%	58%	46%	55%
	1b	32%	28%	46%	34%
	1 inny	1%	0%	0%	2%
	4	9%	14%	5%	8%
	6	0%	0%	4%	2%
Polimorfizm NS5A u pacjentów z GT1a [n/N(%)]	Ogółem	10/60 (17)	9/60 (15)	6/48 (13)	6/55 (11)
	≥5x zwiększający oporność na EBR <sup>a</sup>	6/59 (10)	1/22 (5)	5/48 (5)	4/55 (7)
HCV RNA [log <sub>10</sub> IU/ml] [średnia (SD)]		6,3 (0,5)	6,3 (0,5)	6,3 (0,5)	6,2 (0,6)
Baseline HCV RNA >800 000 IU/ml [%]		77%	79%	82%	74%
Marskość wątroby [%]		35%	34%	36%	35%
Koinfekcja HIV [%]		6%	5%	6%	4%
Interwencja i komparator					
Schemat badania	GZR/EBR ± RBV (12 tyg.) vs GZR/EBR ± RBV (16 tyg.); układ równoległy w schemacie 1:1:1:1				
Interwencje	GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg stosowane raz dziennie z lub bez RBV w dawce 800–1400 mg zależnej od masy ciała				
Kointerwencje	bd				
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12/ 24				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA				
Randomizacja	Tak, metodą centralną z wykorzystaniem IV(W)RS				
Kierunek badania	Prospektywny				
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe				
Zaślepienie	Brak				
Utrata z badania (%)	9% (n=9) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu (n=2), niepowodzenie wirusologiczne (n=6) i zgon (n=1)	6% (n=6) z powodu niepowodzenia wirusologicznego (n=6)	5% (n=5) z powodu niepowodzenia wirusologicznego (n=4) i innych (n=1)	3% (n=3) z powodu utraty obserwacji (n=2) i innych powodów (n=1)	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i> w stosunku do SVR12 (58%) z historycznej grupy kontrolnej (badanie rejestracyjne 3 fazy dla simeprewiru)				
Metoda analizy wyników	Sk: mITT <sup>b</sup> Bp: ITT				

C-EDGE TE [24, 25, 33–36]	
Jadad	3/5
Proces randomizacji	Niskie
Ukrycie kodu alokacji	Niskie
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie
Zaślepienie oceny wyników	Niskie
Kompletność danych	Niskie
Selektywne raportowanie wyników	Niskie
Inne	Niejasne
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Australia, Azja, Europa, Kanada, USA)
<b>Sponsor badania</b>	Merck Sharp & Corp.

\*Ramiona niekwalifikujące się do dalszej analizy (ze względu na niezarejestrowany schemat w danej populacji)

a) Polimorfizm NS5a: M/L28A/T, Q/R30H/K/R, L31M/V, H58D, Y93C/H/N (związany z >5 krotnym wzrostem skuteczności EBR).

b) Pacjenci przyjmujący co najmniej jedną dawkę leku.

### C-EDGE TN [24–32]

**Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie 3 fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Zepatier w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z HCV GT 1, 4, 6.**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku &gt;18 lat z udokumentowaną infekcją HCV GT1, GT4 i GT6 bez oznak nietypowego zakażenia lub zakażenia HCV o genotypie mieszanym (potwierdzony pozytywnym wynikiem anty-HCV Ab, HCV RNA min 6 miesięcy przed rozpoczęciem skriningu)</li> <li>HCV RNA &gt;10<sup>4</sup> IU/ml</li> <li>Marskość wątroby zdefiniowana jako wynik biopsji wskazujący na marskość w skali METAVIR F4 lub FibroScan &gt;12,5kPa lub F braSure &gt;0,75 i stosunek AST/APRI &gt;2 lub brak marskości (biopsja nie wykazująca oznak marskości lub FibroScan ≤12,5 kPa lub FibroSure ≤0,48 i APRI ≤1)</li> <li>Pacjenci uprzednio nieleczeni oraz niekwalifikujący się do terapii pegylowanym interferonem.</li> <li>Kobiety w wieku rozrodczym stosujące antykoncepcję w trakcie badania oraz 14 dni po ostatniej dawce leku.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Udokumentowana niewyrównana choroba wątroby objawiająca się obecnością lub obecnością w wywiadzie krwawienia z żyłaków przełyku lub żołądka, wodobrzusza, encefalopatii wątrobowej lub innych oznak zaawansowanej choroby wątroby</li> <li>Obecność dowodów na HCC lub w trakcie oceny w kierunku HCC</li> <li>Pacjenci z marskością B lub C w skali Childa-Pugha lub Pugh-Turcotte &gt;6</li> <li>Koinfekcja HIV lub HBV</li> <li>Niekontrolowana cukrzyca typu 2 (HbA1c &gt;10%)</li> <li>Nieprawidłowe wyniki parametrów laboratoryjnych tj. podwyższony czas protrombinowy nie związany z antykoagulacją, klirens kreatyniny &lt;50 ml/min, poziom hemoglobiny &lt;95 g/l, trombocytopenia (płytki krwi &lt;50x10<sup>9</sup> komórek/l), ALT &gt;10xULN lub hipalbuminemia (poziom albumin y &lt;30g/l).</li> <li>Choroba nowotworowa przeżyta ≤5 lat przed badaniem z wyłączeniem odpowiednio leczonego podstawnowomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry lub nieinwazyjnej postaci raka szyjki macicy lub pacjenci będący w trakcie oceny obecności innych aktywnych bądź podejrzewanych nowotworów</li> <li>Obecne lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu zawierającym oceniany lek (w ciągu 30 dni od rozpoczęcia badania, brak skłonności do rezygnacji z udziału w innym badaniu).</li> <li>Zażywanie leków klinicznie istotnych lub nadużywanie alkoholu w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia badania.</li> <li>Kobiety w ciąży, karmiące, zamierzające przyjąć lub oddać komórki jajowe od 1 dnia badania przez cały okres leczenia i 14 dni po ostatniej dawce leku, lub dłużej gdy wymagają tego lokalne przepisy</li> <li>Przeszczep organów (w tym przeszczep komórek krwiotwórczych szpiku) inne niż rogówki i włosów.</li> <li>Zły dostęp żylny.</li> <li>Przeżyta operacja żołądka lub zespół złego wchłaniania.</li> <li>Stan zdrowia wymagający lub mogący wymagać przewlekłego ogólnoustrojowego podawania kortykosteroidów, antagonistów TNF i innych leków immunosupresyjnych w trakcie badania.</li> <li>Udowodniona przewlekłe zapalenie wątroby o etiologii innej niż wirus HCV, w tym m.in. NASH (niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby), zapalenie wątroby wywołane lekami, choroba autoimmunologiczna.</li> </ol>

### Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** SVR12

**Pozostałe PK:** SVR24, niepowodzenie terapii, przełom wirusologiczny, nawrót, AEs

C-EDGE TN [24–32]		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	GZR/EBR (ITG)	PLC→ GZR/EBR (DTG)
Liczba pacjentów	316	105
Wcześniejsze leczenie [%]	0%	0%
Wiek w latach [średnia (SD)]	52,2 (11,1)	53,8 (11,2)
Mężczyźni [%]	54%	53%
Rasa biała [%]	60%	70%
Genotyp HCV [%]	1a	50%
	1b	42%
	4	6%
	6	3%
Polimorfizm NS5A u pacjentów z GT1a [n/N(%)]	GT1a	19/154 (12)
	≥5x zwiększający oporność na EBR <sup>a</sup>	9/154 (6)
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml] [średnia geometryczna (SD)]	6,4 (6,5)	6,4 (6,5)
Baseline HCV RNA >800 000 IU/ml [%]	70%	63%
Marskość wątroby [%]	22%	21%
Koinfekcja HIV [%]	0%	0%
Interwencja i komparator		
Schemat badania	GZR/EBR (12 tyg.) vs PLC (12 tyg.) następnie po 4 tyg. GZR/EBR (12 tyg.); układ równoległy w schemacie 3:1	
Interwencje	GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg stosowane jako jedna tabletkę raz dziennie lub odpowiadające PLC	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12/24	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA	
Randomizacja	TAK, metodą centralną z wykorzystaniem IVRS	
Kierunek badania	Prospektywny	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	TAK, podwójne	
Utrata z badania (%)	2 % (n=4) z powodu AE, utraty z okresu obserwacji i zgonu	1% (n=2) z powodu wystąpienia AE, wycofania się z badania
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i> (dot. wyłącznie grupy ITG) w stosunku do SVR12 (73%) z historycznej grupy kontrolnej (badania QUEST-1 i QUEST-2)	
Metoda analizy wyników	Sk/Bp: mITT <sup>b</sup>	

<b>C-EDGE TN [24–32]</b>	
Jadad	5/5
Proces randomizacji	Niskie
Ukrycie kodu alokacji	Niskie
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie
Zaślepienie oceny wyników	Niskie
Kompletność danych	Niskie
Selektywne raportowanie wyników	Niskie
Inne	Niskie
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Australia, Azja, Europa, Korea, USA)
<b>Sponsor badania</b>	Merck & Co.

a) NS5A w pozycjach aminokwasów: 28, 30, 31, 58 i 93 w tym substytucje: M28/T/V/A/G, Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D oraz Y93C/H/N/S  
b) Pacjenci przyjmujący co najmniej jedną dawkę leku;

<b>C-SALT A [42–45]</b>
<b>Nierandomizowane, badanie 2 fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę GZR/EBR w populacji pacjentów z HCV GT1 marskością wątroby w stadium B w skali Childa-Pugha oraz bez marskości wątroby.</b>

<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat z udokumentowaną infekcją HCV GT1 bez oznak nietypowego zakażenia lub zakażenia HCV o genotypie mieszanym</li> <li>Klinicznie potwierdzona marskość wątroby z wynikiem 7-9 wg skali Childa-Pugha i pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu wątroby w ciągu następnych 36 tyg.</li> <li>Brak marskości wątroby</li> <li>Zgoda na korzystanie z dostępnych metod antykoncepcyjnych od 2 tygodni przed rozpoczęciem badania do 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Koinfekcja HBV lub HIV</li> <li>Wcześniejsza terapia bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi (DAA)</li> <li>Choroba nowotworowa przebyta <math>\leq 5</math> lat przed badaniem z wyłączeniem odpowiednio leczonego podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry lub nieinwazyjnej postaci raka szyjki macicy lub pacjenci będący w trakcie oceny obecności innych aktywnych bądź podejrzewanych nowotworów</li> <li>Marskość i obrazowanie wątroby wskazujące na HCC oraz w trakcie oceny w kierunku HCC.</li> <li>Obecne lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu zawierającym oceniany lek (w ciągu 30 dni od rozpoczęcia badania, brak skłonności do rezygnacji z udziału w innym badaniu).</li> <li>Zażywanie leków klinicznie istotnych lub nadużywanie alkoholu w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia badania.</li> <li>Kobiety w ciąży, karmiące, zamierzające przyjąć lub oddać komórki jajowe/spermę od 1 dnia badania przez cały okres leczenia i obserwacji, lub dłużej gdy wymagają tego lokalne przepisy;</li> <li>Przeszczep organów (w tym przeszczep komórek krwiotwórczych szpiku) inne niż rogówki i włosów.</li> <li>Zły dostęp żylny.</li> <li>Przebyta operacja żołądka lub zespół złego wchłaniania.</li> <li>Wymagający lub mogący wymagać przewlekłego stosowania kortykosteroidów systemowych w trakcie badania</li> <li>Udowodniona przewlekłe zapalenie wątroby o etiologii innej niż wirus HCV, w tym m.in. NASH (niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby), zapalenie wątroby wywołane lekami, choroba autoimmunologiczna.</li> </ol>

#### Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** SVR12

**Pozostałe PK:** RVR, EOT, SVR4, SVR24, AEs, niepowodzenie terapii, profil farmakokinetyczny

<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>GZR/EBR12*</b>	<b>GZR/EBR12</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	30	10

C-SALT A [42–45]			
Wcześniejsze leczenie [%]	Ogółem (Interwencja)	37% (bd)	40 (bd)
	Brak odpowiedzi	20%	20%
	Częściowa odpowiedź	0%	10%
	Nawrót	17%	10%
Wiek w latach [średnia (SD)]		58,3 (7,0)	60,4 (5,3)
Mężczyźni [%]		57%	50%
Rasa biała [%]		97%	90%
BMI [średnia (SD)]		bd	bd
Genotyp HCV [%]	1a	90%	60%
	1b	10%	40%
Polimorfizm NS5A u pacjentów z GT1a [n/N (%)] [%]	Ogółem	8/29 (28%) <sup>a</sup>	bd
	≥5x zwiększający oporność na EBR	bd	bd
HCV RNA [log <sub>10</sub> IU/ml] [średnia (SD)]		bd	bd
Baseline HCV RNA [IU/ml] >1 000 000 [%]		50%	bd
Marskość wątroby [%]		100%	0%
Koinfekcja HIV [%]		0%	0%
Interwencja i komparator			
Schemat badania		GZR/EBR (12 tyg.) populacja z marskością vs populacja bez marskości	
Interwencje		GZR w dawce 50 mg u pacjentów z marskością lub 100 mg u pacjentów bez marskości w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg stosowane raz dziennie przez 12 tygodni	
Kointerwencje		bd	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]		12/24	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IIIB	
Randomizacja		Brak	
Kierunek badania		Prospektywny	
Ukrycie kodu alokacji		Nie dotyczy	
Zaślepienie		Brak	
Utrata z badania (%)		3% (n=1) z powodu zgonu	0% (n=0)
Testowana hipoteza wyjściowa		bd	
Metoda analizy wyników		Sk: mITT <sup>b</sup> Bp: bd	
Ocena wiarygodności badania		NICE: 5/8	
Lokalizacja badania		bd	
Sponsor badania		Merck Sharp & Dohme Corp.	

\*Ramię niekwalifikujące się do dalszej analizy (pacjenci ze zdekompenowaną marskością wątroby)

a) W tym pacjenci z GT1b; b) Pacjenci przyjmujący co najmniej jedną dawkę leku;



**C-SCAPE [24, 25, 46–48]**

Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie II fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby i składające się z dwóch części (A i B) oceniających skuteczność terapii GZR/EBR, GZR+RBV lub GZR/EBR+RBV, w populacji pacjentów z HCV GT 2, 4, 5 i 6, uprzednio nieleczonych i bez marskości wątroby.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Część A i B</b> 1. Dorośli pacjenci w wieku $\geq 18$ lat. 2. Pacjenci wcześniej nieleczeni z HCV GT2, 4, 5 i 6. 3. Bez marskości, z monoinfekcją HCV. 4. Waga $\geq 50$ kg i $\leq 125$ kg 5. Zgoda na stosowanie dwóch zaakceptowanych metod antykoncepcji min. 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania do 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku	1. Pacjenci wcześniej leczeni (IFN, RBV lub inne terapie o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym). 2. Koinfekcja HBV lub HIV 3. Udokumentowane HCC lub w trakcie diagnostyki HCC 4. Klinicznie zdiagnozowane uzależnienie od substancji psychoaktywnych: alkoholu, narkotyków, leków psychotropowych, przeciwbólowych, kokainy, opiatów, marihuany itp. 5. Zdiagnozowana choroba nowotworowa lub jej podejrzenie w ciągu ostatnich 5 lat 6. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, zamierzające przyjąć lub oddać komórki jajowe lub kobiety które nie zobowiązały się do stosowania dwóch zaakceptowanych metod antykoncepcji. 7. Udowodniona przewlekłe zapalenie wątroby o etiologii innej niż wirus HCV, w tym m.in. NASH (niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby), zapalenie wątroby wywołane lekami, choroba autoimmunologiczna. 8. Niekontrolowana cukrzyca ( $HbA1c > 8,5\%$ )

**Oceniane punkty końcowe**

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: SVR4, AEs, utrata z badania, oznaczenia biochemiczne

Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	GZR/EBR + RBV12*	GZR/RBV12*	GZR/EBR + RBV12*	GZR/EBR12	
Liczba pacjentów	30	30	19	19	
Wcześniejsze leczenie	0%	0%	0%	0%	
Wiek w latach [średnia (SD)]	47,3 (13,6)	48,3 (14,6)	52,2 (9,3)	52,8 (12,3)	
Mężczyźni [%]	63%	57%	42%	63%	
Rasa biała [%]	100%	87%	74%	68%	
BMI [średnia (SD)]	bd	bd	bd	bd	
Genotyp HCV [%]	1	0%	13%	5%	
	2	100%	87%	0%	
	4	0%	0%	53%	53%
	5	0%	0%	21%	21%
	6	0%	0%	21%	21%
Polimorfizm NS5A u pacjentów z GT1a [n/N(%)]	Ogółem	bd	bd	bd	
	$\geq 5x$ zwiększający oporność na EBR <sup>a</sup>	bd	bd	bd	
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml] [średnia (SD)]	bd	bd	6,2 (0,7)	6,4 (0,6)	
Baseline HCV RNA $> 2\,000\,000$ IU/ml [%]	63%	63%	42%	63%	
Marskość wątroby [%]	0%	0%	0%	0%	
Koinfekcja HIV [%]	0%	0%	0%	0%	

C-SCAPE [24, 25, 46–48]				
Interwencja i komparator				
<b>Schemat badania</b>	<b>Część A:</b> GZR/EBR + RBV (12 tyg.); niekontrolowane <b>Część B:</b> GZR + RBV (12 tyg.) vs GZR/EBR ± RBV (12 tyg.); układ równoległy			
<b>Interwencje</b>	GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg stosowane jako jedna tabletkę raz dziennie z lub bez RBV w dawce 800–1400 mg zależnej od masy ciała			
<b>Kointerwencje</b>	bd			
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>	12/24			
Metodyka				
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA			
<b>Randomizacja</b>	Tak, brak opisu metody			
<b>Kierunek badania</b>	Prospektywny			
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	bd			
<b>Zaślepienie</b>	Brak			
<b>Utrata z badania (%)</b>	2% (n=6) utrata z okresu obserwacji, wycofanie zgody na badanie, decyzja lekarza	0% (n=0)	0% (n=0)	5% (n=1) utrata z okresu obserwacji
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	W badaniu nie testowano hipotezy			
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: mITT <sup>a</sup> Bp: ITT			
<b>Ocena wiarygodności badania oraz ryzyka błędu systematycznego</b>	Jadad	2/5		
	Proces randomizacji	Niejasne		
	Ukrycie kodu alokacji	Niejasne		
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie		
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie		
	Kompletność danych	Niskie		
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie		
	Inne	Niejasne		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe			
<b>Sponsor badania</b>	Merck Sharp & Corp.			

\*Ramiona niekwalifikujące się do dalszej analizy (ze względu na brak rejestracji schematów w danej populacji)

a) Analiza z wykluczeniem 6 pacjentów z niezgodnym oznaczeniem genotypu.

**C-SURFER [24, 25, 37–41]**

**Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene badanie 3 fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Zepatier u pacjentów z GT1 HCV oraz przewlekłą chorobą nerek (CKD) stopnia 4–5. Badanie obejmuje również kohortę pacjentów z GT1 i CKD 4–5 w których oceniano parametry farmakokinetyczne i skuteczność terapii. Dodatkową kohortę rekrutowano na zasadzie dobrowolności a interwencję podawano metodą otwartej próby.**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat z udokumentowaną infekcją HCV GT1 bez oznak nietypowego lub mieszane go zakażenia HCV (potwierdzony pozytywnym wyn kiem anti-HCV Ab, HCV RNA <math>\geq 10\ 000</math> IU/ml w krwi obwodowej)</li> <li>Pacjenci z lub bez marskości wątroby potwierdzone przez biopsję wątroby (przeprowadzoną w ciągu 24 miesięcy od 1 dnia badania u pacjentów bez marskości), Fibroscan (w ciągu 12 miesięcy od dnia 1), FibroSure i wskaźnik APRI</li> <li>Zarówno wcześniej leczenia IFN lub PegIFN w skojarzeniu z RBV (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź lub nawrót), jak i wcześniej nieleczeni oraz z nietolerancją IFN lub PegIFN</li> <li>CKD zdefiniowana jako GFR <math>\leq 29</math> niedializowani lub dializowani od 3 miesięcy (włączając pacjentów oczekujących na przeszczep nerek i z niepowodzeniem po przeszczepie i nieprzyjmujący już terapii immunosupresyjnej)</li> <li>Zgoda na zachowanie abstynencji seksualnej lub używanie antykoncepcji od min. 2 tygodni przed rozpoczęciem badania do 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki preparatu</li> <li>Kobiety które nie są w wieku rozrodczym (zdefiniowano jako kobiety, które przeszły menopauzę czyli od 12 miesięcy nie miesiączkują z przyczyn niemedycznych, 6 tygodni po operacyjnym obustronnym usunięciu jajników lub usunięciu macicy lub obustronnym podwiązaniu jajników)</li> <li>Mężczyźni, którzy nie są w wieku rozrodczym (zdefiniowano jako po przejściu wazektomii z m kroskopowo udokumentowaną azoospermia lub wazektomia wykonana <math>&gt; 2</math> lat od włączenia do badania nie skutkująca zajściem w ciążę partnerki przy zachowaniu aktywnego życia seksualnego)</li> <li>Zrozumienie procedur wykonywanych w badaniu, dostępnych alternatywnych metod leczenia, ryzyka związanego z udziałem w badaniu oraz dobrowolne wyrażenie zgody na udział w badaniu</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Wiek niezgodny, osoby ubezwłasnowolnione, z poważnymi problemami emocjonalnymi, lub z obecną/wcześniejszą chorobą psychiczną, która w opinii badacza może wpływać na nieprzestrzeganie protokołu badania</li> <li>Udowodniona zdekompensowana choroba wątroby objawiająca się obecnym lub w wywiadzie wodobrzuszem, krwawieniem z żyłaków układu pokarmowego, encefalopatią wątrobową, lub innymi objawami lub oznakami zaawansowanej choroby wątroby</li> <li>Dializa z powodu choroby nerek</li> <li>W opinii badacza istnieje wysokie ryzyko, iż pacjent będzie wymagał przeszczepu nerki w czasie trwania badania</li> <li>Koinfekcja HBV lub HIV</li> <li>Choroba nowotworowa przeżyta <math>\leq 5</math> lat przed badaniem z wyłączeniem odpowiednio leczonego podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry lub nieinwazyjnej postaci raka szyjki macicy lub pacjenci z podejrzeniem HCC lub w trakcie oceny w kierunku innych nowotworów</li> <li>Zażywa lub planuje zażywanie któregośkolwiek z leków zabronionych w czasie trwania badania</li> <li>Obecne lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu zawierającym oceniany lek (w ciągu 30 dni od rozpoczęcia badania, brak skłonności do rezygnacji z udziału w innym badaniu).</li> <li>Klinicznie zdiagnozowane uzależnienie od substancji psychoaktywnych (alkohol, dożylnie narkotyki, inhalacje, leki psychotropowe, leki przeciwbólowe, kokaina, narkotyki w okresie 1 roku przed wizytą skriningową)</li> <li>Kobiety w ciąży, karmiące, zamierzające przyjąć lub oddać komórki jajowe od 1 dnia badania przez cały okres leczenia i 14 dni po ostatniej dawce leku, lub dłużej gdy wymagają tego lokalne przepisy</li> <li>Przeszczep organu innego niż nerka, włosy lub rogowka</li> <li>Zły dostęp żylny</li> <li>Przeżyta operacja żołądka lub zespół złego wchłaniania</li> <li>Stan zdrowia wymagający ciągłego zażywania kortykosteroidów systemowych</li> <li>Niekontrolowana lub źle kontrolowane nadciśnienie</li> <li>Istotna klinicznie choroba układu krwionośnego lub wykonana operacja serca w okresie 3 miesięcy od podpisania zgody na udział w badaniu</li> <li>Nowe lub pogarszające się objawy i oznaki zastoinowej niewydolności serca w okresie 3 miesięcy od podpisania zgody na udział w badaniu</li> <li>Poważna czynna choroba żył obwodowych</li> <li>Niedawna diagnoza (na 3 miesiące przed podpisaniem zgody na udział w badaniu) zawału, przemijającego ataku niedokrwienne go lub choroby neurologicznej w tym m.in. drgawki, utrata przytomności, lub niedawna zmiana schematu dawkowania lub leków</li> <li>Jakakolwiek choroba, wyniki badań laboratoryjnych lub EKG które w opinii badacza wykluczają udział pacjenta w badaniu</li> <li>Wystąpienie zagrażających życiu SAE w okresie skriningu</li> <li>Udowodniona przewlekłe zapalenie wątroby o etiologii innej niż wirus HCV, w tym m.in. NASH (niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby), zapalenie wątroby wywołane lekami, choroba autoimmunologiczna</li> <li>Pacjenci z cukrzyca HbA1c <math>&gt; 8,5\%</math> (wykluczenie niekontrolowanej cukrzycy)</li> <li>Nieprawidłowe wyn ki oznaczeń biochemicznych: eGFR <math>&gt; 29</math> ml/min, hemoglobina <math>&lt; 9,0</math> g/dl, neutrofile <math>&lt; 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}</math> (u osób rasy czarnej <math>&lt; 1,2 \times 10^3/\mu\text{l}</math>), płytki krwi <math>&lt; 70 \times 10^3/\mu\text{l}</math>, bilirubina związana <math>&gt; 1,5 \times \text{ULN}</math>, całkowita bilirubina <math>&gt; 1,6</math> mg/dl przy braku choroby Gilberta, albumina w osoczu <math>&lt; 3,0</math> g/dl, INR <math>&gt; 1,7</math> chyba, że pacjent ma stabilne INR w trakcie leczenia antykoagulacyjnego, AST i ALT <math>&gt; 350</math></li> </ol>
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	
<p><b>I-rzędowy PK:</b> SVR12  <b>Pozostałe PK:</b> SVR24, SVR12, nawrót, profil bezpieczeństwa,</p>	

C-SURFER [24, 25, 37–41]			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	RCT		nRCT
	GZR/EBR12 (ITG)	PLC→ GZR/EBR (DTG)	GZR/EBR12 (PK)
Liczba pacjentów	111	113	11
Wcześniejsze leczenie [%] (interwencja)	18% (bd)	22% (bd)	9% (bd)
Wiek w latach [średnia (SD)]	56,5 (9,1)	55,2 (10,1)	58,2 (6,8)
Mężczyźni [%]	73%	71%	100%
Rasa biała [%]	50%	42%	55%
Genotyp HCV [%]	1a	52%	91%
	1b	47%	9%
	Inne	1%	0%
Polimorfizm NS5A u pacjentów z GT1a [n/N(%)]	Ogółem	13/ 111 (12)	bd
	≥5x zwiększający oporność na EBR <sup>a</sup>	bd	bd
HCV RNA [log <sub>10</sub> IU/ml] [średnia (SD)]	5,9 (0,8)	6,0 (0,7)	6,0 (0,7)
Baseline HCV RNA >800 000 IU/ml [%]	55%	58%	73%
Marskość wątroby [%]	6%	6%	0%
Koinfekcja HIV [%]	0%	0%	0%
CKD [%]	4	16%	36%
	5	84%	64%
Interwencja i komparator			
Schemat badania	GZR/EBR (12 tyg.) vs PLC (12 tyg.) następnie po 4 tyg. GZR/EBR (12 tyg.); układ równoległy w schemacie 1:1		GZR/EBR (12 tyg.)
Interwencje	GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg stosowane jako jedna tabletkę raz dziennie lub odpowiadające PLC		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12/24		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA		
Randomizacja	Tak, centralna metodą IVRS		
Kierunek badania	Prospektywny		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	TAK, podwójne		
Utrata z badania (%)	4% (n=5) z powodu zgonu, przeszczepu nerki, utraty z okresu obserwacji, niestosowania się do protokołu badania, wycofania zgody na udział w badaniu	5% (n=6) z powodu utraty z okresu obserwacji i AE	0% (n=0)
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i> (dot. ramion ITG i PK) w stosunku do SVR12 (45%) z historycznej grupy kontrolnej		

<b>C-SURFER [24, 25, 37–41]</b>		
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: PP <sup>b</sup> /mITT <sup>c</sup> Bp: mITT <sup>c</sup>	
	Jadad	5/5
	NICE (część nierandomizowana)	6/8
<b>Ocena wiarygodności badania oraz ryzyka błędu systematycznego</b>	Proces randomizacji	Niskie
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie
	Kompletność danych	Niskie
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie
	Inne	Niskie
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Estonia, Francja, Hiszpania, Holandia, Izrael, Kanada, Korea Południowa, Litwa, Szwecja, USA)	
<b>Sponsor badania</b>	Merck Sharp & Dohme Corp.	

a) Dotyczy wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, z GT1a oraz polimorfizmem NS5A w pozycjach 28, 30, 31 i 93.

b) Z wyłączeniem pacjentów, którzy nie otrzymali ani jednej dawki leku, zmarli lub zakończyli leczenie wcześniej z powodów niezwiązanych z leczeniem HCV.

c) Pacjenci przyjmujący co najmniej jedną dawkę leku.

**C-WORTHY [24, 25, 43, 49–58]**

**Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie 2 fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby w schemacie grup równoległych, oceniające skuteczność preparatu Zepatier w populacji pacjentów z HCV GT1.**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>2. Infekcja HCV GT1</li> <li>3. Kobiety w wieku rozrodczym lub partnerzy kobiet w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie dwóch zaakceptowanych metod antykoncepcji od <math>\geq 2</math> tygodni przed rozpoczęciem badania do <math>\geq 6</math> miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku</li> <li>4. Pacjenci biorący udział w części A badania dodatkowo: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. brak wodobrzusza, krwawienia z żyłaków przełyku, encefalopatii wątrobowych lub innych objawów i oznak zaawansowanej choroby wątroby lub marskości, brak oznak zaawansowanej choroby wątroby, marskości, HCC potwierdzone wynikami biopsji lub innymi metodami nieinwazyjnymi (FibroScan, FibroTest)</li> </ol> </li> <li>5. Pacjenci biorący udział w części B, C i D badania dodatkowo: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. wcześniej nieleczeni z/ bez marskości lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PegIFN/RBV z/bez marskości lub z koinfekcją HIV bez marskości,</li> <li>b. Brak wodobrzusza, krwawienia z żyłaków przełyku, encefalopatii wątrobowych lub innych objawów i oznak zaawansowanej choroby wątroby lub marskości, brak oznak zaawansowanej choroby wątroby, marskości, HCC potwierdzone wynikami biopsji lub innymi metodami nieinwazyjnymi (FibroScan, FibroTest)</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci z infekcją HCV o GT innym niż 1, nieznanym lub mieszanym GT HCV</li> <li>2. HCC lub podejrzenie HCC</li> <li>3. Obecne lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu zawierającym oceniany lek (w ciągu 30 dni od rozpoczęcia badania, brak skłonności do rezygnacji z udziału w innym badaniu).</li> <li>4. Cukrzyca i/lub nadciśnienie z klinicznie istotnymi powikłaniami ocznymi</li> <li>5. Depresja wymagająca hospitalizacji, terapia elektrokonwulsyjna lub skutkująca w przedłużającej się nieobecności w pracy i/lub istotnym zakłóceniem wykonywania czynności domowych w przeszłości</li> <li>6. Myśli i/lub próby samobójcze, lub poważne choroby psychiczne w wywiadzie</li> <li>7. Kliniczna diagnoza nadużywania substancji odurzających</li> <li>8. Zaburzenia napadowe, udar lub przejściowa choroba niedokrwienna serca</li> <li>9. Choroba o podłożu immunologicznym</li> <li>10. Przewlekła choroba płuc</li> <li>11. Klinicznie istotne wady/dysfunkcje sercowe,</li> <li>12. Hemoglobinopatia lub zespół mielodysplastyczny</li> <li>13. Przeszczep organu w przeszłości w tym przeszczep komórek szpiku kostnego</li> <li>14. Zły dostęp żylny</li> <li>15. Zamocowany na stałe cewnik żylny</li> <li>16. Operacja żołądka lub zespół złego wchłaniania</li> <li>17. Poważne choroby współistniejące</li> <li>18. Obecność lub podejrzenie nowotworu złośliwego lub nowotwór złośliwy <math>\leq 5</math> lat przed włączeniem do badania</li> <li>19. Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę</li> <li>20. Mężczyzna którego partnerka jest w ciąży</li> <li>21. Członek rodziny osoby zaangażowanej w przeprowadzenie tego badania klinicznego</li> <li>22. Udokumentowana obecność lub podejrzenie zapalenia wątroby o etiologii innej niż HCV</li> <li>23. Pacjenci biorący udział w części A badania: nieleczeni, z koinfekcją HIV, zażywający leki z grupy inhibitorów CTP3A4 lub suplementy ziołowe na 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania</li> <li>24. Pacjenci biorący udział w części B, C i D badania: wcześniej leczeni lekami z grupy bezpośrednich inhibitorów przeciwwirusowych, wymagający lub istnieje duże prawdopodobieństwo, iż będą wymagać leczenia systemowymi kortykosteroidami, pacjenci z cukrzycą HbA1c <math>&gt; 8,5\%</math></li> </ol>

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** SVR12,

**Pozostałe PK:** RVR, EOT, SVR4, SVR24, profil bezpieczeństwa

C-WORTHY [24, 25, 43, 49–58]																
Charakterystyka populacji <sup>a</sup>																
Cecha populacji	GZR/EBR +RBV12*				GZR/EBR+ RBV8*		GZR/EBR8*	GZR/EBR12			GZR/EBR + RBV18*		GZR/EBR18*			
	A1/A2/B2	B12	B4	B8	B1	C1	C2	B13	A3/B3	B5	B9	B6	B10	B7	B11	
Liczba pacjentów	85	29	31	32	30	30	31	30	44	29	33	32	33	31	32	
Wcześniejsze leczenie [%] (interwencja)	0%	0%	0%	100% (PR)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	
Wiek w latach [mediana [zakres]]	51 [20-70]	48 [27-63]	56 [44-73]	53 [35-67]	52 [25-63]	bd	bd	44,5 [22-62]	52 [24-73]	58 [43-82]	56 [29-72]	60 [71-79]	58 [24-76]	58 [42-75]	56 [18-77]	
Mężczyźni [%]	47%	79%	61%	63%	60%	53%	42%	80%	52%	66%	61%	47	48	68%	56%	
Rasa biała [%]	95%	83%	97%	94%	90%	83%	81%	80%	82%	97%	97%	84	91	87%	91%	
Genotyp HCV [%]	1a	61%	83%	65%	56%	100%	0%	0%	73%	68%	69%	67%	75%	58%	74%	53%
	1b	37%	17%	32%	44%	0%	100%	100%	27%	32%	24%	33%	25%	42%	26%	47%
	1 inny	2%	0%	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	7%	0%	0%	0%	0%	0%
Polimorfizm NS5A u pacjentów z GT1a [n/N(%)]	Ogółem	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	≥5x EBR <sup>a</sup>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
HCV RNA [log <sub>10</sub> IU/ml] [średnia geometryczna (SD)]	6,2 (0,8)	6,3 (0,9)	6,5 (0,6)	6,6 (0,6)	6,4 (0,7)	6,7	6,9	6,4 (0,99)	6,4 (0,6)	6,4 (0,6)	6,7 (0,4)	6,4 (0,5)	6,8 (0,4)	6,6 (0,5)	6,8 (0,4)	
Baseline HCV RNA >800 000 IU/ml [%]	74%	76%	87%	91%	83%	bd	bd	83%	75%	86%	97%	75%	100%	87%	100%	
Marskość wątroby [%]	0%	0%	34%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	42%	100%	36%	97%	34%	

C-WORTHY [24, 25, 43, 49–58]													
Koinfekcja HIV [%]	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%
Interwencja i komparator													
Schemat badania	GZR/EBR ± RBV (12 tyg.) vs GZR/EBR ± RBV (18 tyg.) vs GZR/EBR ± RBV (8 tyg.); układ równoległy (interwencje trwające 8 i 18 tygodni nie spełniają kryteriów włączenia)												
Interwencje	GZR w dawce 100 mg EBR w dawce 20 lub 50 mg stosowane raz dziennie i RBV 800-1400 mg w zależności od masy ciała												
Kointerwencje	bd												
Okres interwencji /obserwacji [tyg.]	12/24												
Metodyka													
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA												
Randomizacja	Tak, centralna z użyciem IVRS												
Kierunek badania	Prospektywne												
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe												
Zaślepienie	Część A: Tak Część B, C i D: Brak												
Utrata z badania (%)	3% (n=18) z powodu zgonu, utraty z okresu obserwacji, decyzji lekarza, naruszenia protokołu, wycofanie zgody												
Testowana hipoteza wyjściowa	Brak												
Metoda analizy wyników	Sk/Bp: mITT <sup>b</sup>												



<b>C-WORTHY [24, 25, 43, 49–58]</b>		
	Jadad	<b>Część A: 5/5</b> <b>Część B, C i D: 3/5</b>
<b>Ocena wiarygodności badania oraz ryzyka błędu systematycznego</b>	Proces randomizacji	Niskie
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie
	Kompletność danych	Niskie
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie
	Inne	Niskie
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Sponsor badania</b>	Merck Sharp & Dohme Corp.	

\* Ramiona nie kwalifikujące się do dalszej analizy (ze względu na brak rejestracji w badanym schemacie)

a) W charakterystyce nie uwzględniono części D badania która dotyczyła pacjentów z genotypem 3.

b) Pacjenci przyjmujący co najmniej jedną dawkę leku.

**Kumada 2016 [59–64]**

**Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie 2/3 fazy oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę GZR w skojarzeniu z EBR w leczeniu pacjentów z GT1 HCV oraz z/bez marskości wątroby.**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci w wieku 20–80 lat.</li> <li>Kraj pochodzenia Japonia.</li> <li>Udokumentowana przewlekła infekcja HCV GT1 bez oznak nietypowego zakażenia lub zakażenia o genotypie mieszanym (przewlekła infekcja zdefiniowana jako obecność przeciwciał anti-HCV lub HCV RNA we krwi na 6 msc. przed włączeniem do badania lub pozytywny wynik oznaczenia przeciwciał anti HCV lub HCV RNA wraz z wynikiem biopsji świadczącym o przewlekłym zakażeniu HCV)</li> <li>HCV RNA <math>\geq 100\,000</math> IU/ml w krwi obwodowej.</li> <li>Wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii złożonej z IFN bez bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych (DAA), IFN z DAA lub DAA</li> <li>Klirens kreatyniny <math>&gt;50</math> ml/min</li> <li>Zgoda na użycie antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym</li> <li>Marskość wątroby zdefiniowana była jako wynik biopsji: METAVIR stopień 4 przed 1 dniem badania lub F broScan <math>&gt;12,5</math> kPa w okresie 12 msc przed rozpoczęciem badania</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Udokumentowana niewyrównana choroba wątroby objawiająca się obecnością lub obecnością w wywiadzie krwawienia z żyłaków przełyku lub żołądka, wodobrzusza, encefalopatii wątrobowej lub innych oznak zaawansowanej choroby wątroby</li> <li>Marskość i obrazowanie wątroby wskazujące na HCC oraz w trakcie oceny w kierunku HCC.</li> <li>Koinfekcja HBV lub HIV</li> <li>Choroba nowotworowa przebyta <math>\leq 5</math> lat przed podpisaniem zgody na badanie z wyłączeniem odpowiednio leczonego podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry lub nieinwazyjnej postaci nowotworów</li> <li>Zażywanie leków klinicznie istotnych lub nadużywanie alkoholu w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia badania.</li> <li>Kobiety w ciąży, karmiące, zamierzające przyjąć lub oddać komórki jajowe od 1 dnia badania przez cały okres leczenia i 14 dni po ostatniej dawce leku, lub dłużej gdy wymagają tego lokalne przepisy.</li> <li>Przeszczep organów (w tym przeszczep komórek krwiotwórczych szpiku) inne niż rogówki i włosów.</li> <li>Zły dostęp żylny.</li> <li>Przebyta operacja żołądka lub zespół złego wchłaniania.</li> <li>Wcześniejszy stan medyczny/chirurgiczny skutkujący hospitalizacją w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem.</li> <li>Stan medyczny/chirurgiczny mogący prowadzić do hospitalizacji w trakcie badania.</li> <li>Jakiegokolwiek schorzenie wymagające stosowania kortykosteroidów systemowych, antagonistów TNF lub innych leków immunosupresyjnych.</li> <li>Udowodnione przewlekłe zapalenie wątroby o etiologii innej niż wirus HCV, w tym m.in. NASH (niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby), zapalenie wątroby wywołane lekami, choroba autoimmunologiczna.</li> <li>Wyniki oznaczeń biochemicznych: <ol style="list-style-type: none"> <li>Hemoglobina <math>&lt;9,5</math> g/l</li> <li>Klirens kreatyniny <math>&lt;50</math> ml/min</li> <li>Płytki krwi <math>&lt;50 \times 10^3/\mu\text{l}</math></li> <li>Albumina w surowicy <math>&lt;3</math> g/dl</li> <li>ALT/AST <math>&gt;10 \times</math> ULN</li> </ol> </li> </ol>

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** SVR 12 (część II), Bezpieczeństwo terapii (część I i II)

**Pozostałe PK:** VE-RVR, RVR, EOT, SVR24, SVR12, SVR4, farmakokinetyka

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	Część I		Część II		
	RCT		RCT		nRCT
	GZR/EBR12 (50/50 mg)*	GZR/EBR12 (100/50mg)	GZR/EBR12 (100/50mg) ITG	PLC12 → GZR/EBR12 (100/50mg) DTG	GZR/EBR12 (100/50mg)
Liczba pacjentów	31	32	227	74	35

Kumada 2016 [59–64]						
Wcześniej ze leczenia [%]	Ogółem (Interwencja)	55% (PR)	41% (PR)	34% (PR)	34% (PR)	43% (PR)
	Brak tolerancji	13%	6%	5%	4%	9%
	Przełom/na wrót	26%	22%	18%	18%	17%
	Brak/częściowa odpowiedź na leczenie	16%	13%	12%	12%	17%
Wiek Średnia (SD)		61,1 (9,7)	58 (12,5)	61 (12,5)	60,9 (10,8)	64,8 (9,2)
Mężczyźni [%]		39%	47%	38%	28%	51%
Rasa biała [%]		0%	0%	0%	0%	0%
BMI [średnia (SD)]		22,8 (3,9)	23 (3,4)	22,7 (3,0)	22,3 (3,5)	23,8 (3,0)
Genotyp HCV [%]	1a	0%	0%	1,8%	1,4%	2,9%
	1b	100%	100%	98,2%	98,6%	97,1%
Polimorfizm NS5A u pacjentów z GT1a [n/N (%)]	Ogółem	bd	bd	bd	bd	bd
	≥5x zwiększający oporność na EBR	bd	bd	bd	bd	bd
HCV RNA [log <sub>10</sub> IU/ml] [średnia geo]		6,2 (0,5)	6,2 (0,5)	6,2 (0,5)	6,3 (0,5)	6,2 (0,5)
Marskość wątroby [%]		0%	0%	0%	0%	100%
Koinfekcja HIV [%]		0%	0%	0%	0%	0%
Interwencja i komparator						
Schemat badania	GZR/EBR (12 tyg.) vs GZR/EBR (12 tyg.); układ równoległy		GZR/EBR (12 tyg.) vs PLC12/FU4/GZR/EBR (12 tyg.); układ równoległy		GZR/EBR (12 tyg.)	
Interwencje	GZR w dawce 50 lub 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg podawane raz dziennie		GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg podawane raz dziennie			
Kointerwencje	bd					
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12/36		12/36		28/52	
Metodyka						
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA					
Randomizacja	TAK; komputerowo wygenerowana lista; ze stratyfikacją (część 1 – wiek; część 2 – wiek, wcześniejsze leczenie)					
Kierunek badania	Prospektywny					
Ukrycie kodu alokacji	bd					
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie, identycznie wyglądające tabletki PLC oraz GZR/RBR					

Kumada 2016 [59–64]					
Utrata z badania (%)	0	0	1 (n=3) Z powodu AE	3 (n=2) Z powodu AE oraz niepowodzenia terapii	0
Testowana hipoteza wyjściowa	bd				
Metoda analizy wyników	Sk/Bp: mITT <sup>a</sup>				
Ocena wiarygodności badania oraz ryzyka błędu systematycznego	Jadad	5/5			
	NICE (część nierandomizowana)	7/8			
	Proces randomizacji	Niskie			
	Ukrycie kodu alokacji	Niejasne			
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie			
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie			
	Kompletność danych	Niskie			
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie			
	Inne	Niejasne			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)				
Sponsor badania	Merck Sharp & Dohme				

\* Ramię nie zakwalifikowane do dalszej analizy (ze względu na brak rejestracji w danej dawce)

a) Pacjenci przyjmujący co najmniej jedną dawkę leku;

C-CORAL [65, 66]		
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie fazy III, z podwójnym zaślepieniem oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu GZR/EBR stosowanego przez 12 tygodni u pacjentów z przewlekłą infekcją HCV GT1,4,6.		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci pochodzący z Korei, Wietnamii, Tajlandii, Australii oraz Rosji</li> <li>Wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo</li> <li>Przewlekła infekcja HCV GT1, 4 lub 6</li> <li>Brak koinfekcji HIV</li> <li>Wyrównana marskość wątroby była dopuszczalna, zdefiniowana jako: <ol style="list-style-type: none"> <li>Biopsja wykonana przed 1 dniem badania potwierdzająca marskość (stopień 4)</li> <li>Wynik FibroScan &gt;12,5kPa w okresie 12 msc przed włączeniem do badania</li> <li>F brotest &gt;0,75 i stosunek AST/platek krwi &gt;2</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Wodobrzusze, krwawienie z przewodu pokarmowego lub żyłaków przełyku, encefalopatie wątrobowe lub inne oznaki/objawy niewyrównanej choroby wątroby</li> </ol>	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
I-rzędowy PK: SVR12		
Pozostałe PK: Bezpieczeństwo terapii, niepowodzenie terapii, zgony		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>GZR/EBR12</b>	<b>PLC</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	250	86

C-CORAL [65, 66]			
Wcześniejsze leczenie [%]	0%	0%	
Wiek w latach [średnia (SD)]	49,9 (12,2)	50,8 (11,7)	
Mężczyźni [%]	42	45	
Rasa biała [%]	40%	41%	
BMI [średnia (SD)]	bd	bd	
Genotyp HCV [%]	1a	10	13
	1b	75	73
	4	1	1
	6	14	13
Polimorfizm NS5A u pacjentów z GT1a [n/N (%)]	Ogółem	6/26 (23)	bd
	≥5x zwiększający oporność na EBR	bd	bd
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml] [średnia (SD)]	bd	bd	
Baseline HCV RNA >800 000 IU/ml [%]	67%	67%	
Marskość wątroby [%]	19%	20%	
Koinfekcja HIV [%]	0%	0%	
Interwencja i komparator			
Schemat badania	GZR/EBR12	PLC → FU4→GZR/EBR12	
Interwencje	Grazoprewir w dawce 100mg w skojarzeniu z E baswirem w dawce 50 mg	Placebo przez 12 tygodni, następnie po trwającym 4 tygodnie okresie FU pacjenci leczeni schematem : Grazoprewir w dawce 100mg w skojarzeniu z Elbaswirem w dawce 50 mg	
Kointerwencje	bd	bd	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12/36	12PLC/4 tyg FU/12 GZR/ FU do 52	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA		
Randomizacja	TAK, brak opisu metody; ze stratyfikacją ze względu na marskość oraz lokalizację (kraj)		
Kierunek badania	prospektywny		
Ukrycie kodu alokacji	bd		
Zaślepienie	Podwójne		
Utrata z badania (%)	1 (n=2) AE, wycofanie zgody	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd		
Metoda analizy wyników	mITT <sup>a</sup>		

<b>C-CORAL [65, 66]</b>	
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	Jadad: 2/5
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Korea, Tajwan, Wietnam, Tajlandia, Australia, Rosja)
<b>Sponsor badania</b>	bd

a) Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku.

## B.2. Zapytanie kliniczne II (preparat Viekrax ± Exviera)

AGATE I	
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie fazy III oceniające w sposób niezaślepiony, skuteczność i bezpieczeństwo Viekiraxu skojarzeniu z Rybawiryną u pacjentów z GT4 HCV oraz wyrównaną marskością wątroby.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 18</math> lat na etapie skriningu;</li> <li>2. Infekcja HCV GT4;</li> <li>3. Zdiagnozowanie przewlekłej infekcji HCV przed włączeniem do badania (zdefiniowane jako: obecność Ab anti-HCV lub HCV RNA <math>&gt;1000</math> IU/ml min. 6 msc przed skrinikiem oraz obecność Ab anti-HCV na etapie skriningu; HCV RNA <math>&gt;1000</math> IU/ml na etapie skriningu oraz biopsja wątroby wskazująca na przewlekłą infekcję HCV)</li> <li>4. Udokumentowana obecność marskości wątroby (Wcześniejsza diagnoza potwierdzona wynikami biopsji np. Metavir <math>&gt;3</math>, Ishak <math>&gt;4</math>; FibroScan <math>\geq 14,6</math> kPa w okresie do 6 miesięcy przed skrinikiem lub w czasie skriningu; FibroTest <math>&gt;0,72</math> i APRI <math>&gt;2</math> w czasie skriningu)</li> <li>5. Wyrównana marskość wątroby zdefiniowana jako Child-Pugh <math>\leq 6</math> na etapie skriningu;</li> <li>6. Pacjenci wcześniej nieleczeni (także terapią IFN/RBV) lub pacjenci wcześniej leczeni terapią IFN/RBV i spełniają kryteria przynależności do jednej z poniższych kategorii:</li> <li>7. Brak odpowiedzi: leczony IFN/RBV min. 10 tygodni lecz nie osiągnął redukcji HCV RNA o 2 log<sub>10</sub> IU/ml w 12 tygodniu lub leczeni IFN/RBV min. 4 tygodnie i osiągnął redukcję HCV RNA 1log<sub>10</sub> IU/ml</li> <li>8. Częściowa odpowiedź: leczeni IFN/RBV min. 20 tygodni i osiągnął redukcję HCV RNA <math>\geq 2</math> log<sub>10</sub> w tygodniu 12 lecz nie osiągnął niewykrywalnego poziomu HCV RNA na zakończenie leczenia;</li> <li>9. Nawrót: leczony IFN/RBV min. 36 tygodni oraz osiągnął niewykrywalny poziom HCV RNA na /po zakończeniu terapii lecz HCV RNA było wykrywalne po 52 tygodniach obserwacji po zakończeniu leczenia</li> <li>10. Bez udokumentowanego HCC (negatywny wynik badania USG, CT, MRI na 3 miesiące przed skrinikiem lub negatywny wynik USG na etapie skriningu)</li> <li>11. Kobiety praktykujące całkowitą wstrzeźliwość seksualną, kobiety współżyjące wyłącznie z kobietami oraz kobiety nie będące w okresie rozrodczym (tj. min. 2 lata przed rozpoczęciem skriningu w stanie menopauzy, chirurgicznie wysterylizowan)</li> <li>12. Kobiety w okresie rozrodczym pod warunkiem stosowania przynajmniej jednej skutecznej metody antykoncepcji na etapie skriningu oraz wyrażające zgodę na stosowanie dwóch skutecznych metod antykoncepcji od 1 dnia badania do 7 miesięcy po zakończeniu leczenia</li> <li>13. Mężczyźni którzy nie są chirurgicznie wysterylizowani oraz aktywni seksualnie z partnerkami płci żeńskiej będącymi w okresie rozrodczym, muszą wyrazić zgodę na stosowanie dwóch skutecznych metod antykoncepcji od 1 dnia badania do 7 miesięcy po zakończeniu leczenia</li> <li>14. Świadome wyrażenie zgody na udział w badaniu i stosowanie się do założeń badania</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wystąpienie ciężkiej, zagrażającej życiu lub innej poważnej reakcji nadwrażliwości na lek w przeszłości</li> <li>2. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę w przeciągu 7 miesięcy od ukończenia leczenia w ramach badania</li> <li>3. Pozytywny wynik testu anti-HbsAg HBV lub antiHIV Ab potwierdzone testem Multispot HIV-1 / HIV-2</li> <li>4. Stosowanie leków przeciwwskazanych do stosowania w skojarzeniu z badanym lekiem m.in. alfuzosyny, astemizolu, karbamazepiny, dihydroergotaminy, efawirnezu, ergotaminy, ergo nowiny, leków zawierających estrogen, leków to stosowania systemowego, kwasu fusydowego, lowastatyny, metylergonowiny, midozolamu doustnie, fenobarbitalu, fenytoiny, pimozydu, rifampiny, simwastatyny, dziurawiec zwyczajny, terfenadynę, triazolam i inne</li> <li>5. Stosowanie silnych indykatorów cytochromu P4503A w przeciągu 2 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki leku</li> <li>6. Klinicznie istotne zaburzenia lub choroby współistniejące inne niż HCV np. wysokie ryzyko wystąpienia krwawienia z żyłaków</li> <li>7. Udokumentowana niewydolność wątroby w skali Childa-Pugha stopnia B lub C obecnie lub w przeszłości, lub występowanie oznak niewyrównania funkcji wątroby w tym wodobrzusza, krwawnia z żyłaków lub encefalopatii</li> <li>8. Pacjenci biorący udział równocześnie w innym badaniu klinicznym, wcześniejsze włączenie do tego samego badania, lub wcześniejsze stosowanie przez pacjentów leków z grupy inhibitorów proteaz, nie nukleozydowych inhibitorów polimerazy, inhibitorów NS5a</li> <li>9. Przeszczep organu w przeszłości</li> <li>10. Genotypowanie wirusa HCV na etapie skriningu z wynikiem: genotyp niemożliwy do ustalenia lub koinfekcja HCV o innym genotypie</li> <li>11. Wcześniejsze leczenie lekami z grupy DAAw tym m.in. telaprewirem, boceprewirem, daklataswirem. Simeprewirem lub sofosbuwirem</li> <li>12. Oznaczenia biochemiczne na etapie skriningu wskazujące na: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ALT <math>&gt;7</math> xULN</li> <li>b. AST <math>&gt;7</math> xULN</li> <li>c. Albumina <math>&lt;2,8</math> g/dl</li> <li>d. INR <math>&gt;2,3</math> (pacjenci ze znanymi, dziedzicznymi zaburzeniami układu krzepnięcia i INR <math>&gt;2,3</math> mogą być włączeni do badania pod warunkiem uzyskania zgody od lekarza wyznaczonego w badaniu)</li> <li>e. Klirens kreatyniny <math>&lt;30</math> ml/min</li> <li>f. Hemoglobina <math>\leq</math>LLN</li> <li>g. Płytki krwi <math>&lt;50</math> 000 komórek/mm<sup>3</sup></li> <li>h. Związana bilirubina <math>&gt;1,5</math> mg/dl</li> <li>i. Całkowita bilirubina <math>\geq 3,0</math> mg/dl</li> <li>j. sAFP <math>&gt; 100</math> ng/ml na etapie skriningu</li> </ol> </li> <li>13. Potwierdzona obecność HCC (w badaniach CT lub MRI w przeciągu 3 miesięcy przed skrinikiem lub USG na etapie skriningu)</li> <li>14. Przyczyna choroby wątroby inna niż HCV, m.in.: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Hemochromatoza</li> <li>b. Niedobór alfa-1-antytrypsyny</li> <li>c. Choroba Wilsona</li> <li>d. Żółtaczką o podłożu autoimmunologicznym</li> <li>e. Alkoholowa choroba wątroby</li> <li>f. Choroba wątroby wywołana lekami</li> </ol> </li> </ol>

<b>AGATE I</b>		
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<b>I rzędowy PK:</b> SVR 12		
<b>Pozostałe PK:</b> Niepowodzenie wirusologiczne terapii, nawrót, AE, SAE, nieprawidłowości oznaczeń biochemicznych		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>OMB/PAR/RIT+RBV12</b>	<b>OMB/PAR/RIT+RBV16*</b>
<b>Wcześniejsze leczenie</b>	49% (PR)	51% (PR)
<b>Liczba pacjentów</b>	59	61
<b>Mediana wieku pacjentów w latach (zakres)</b>	56 (43–81)	56 (32–76)
<b>Odsetek mężczyzn</b>	76	64
<b>Odsetek pacjentów rasy czarnej</b>	17	16
<b>Średni BMI [kg/m<sup>2</sup>] (SD)</b>	28,2 (4,5)	28,2 (4,7)
<b>Odsetek pacjentów z genotypem 4</b>	100	100
<b>Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]</b>	100	100
<b>Schemat badania</b>		
<b>Schemat badania</b>	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 12 tyg vs OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 16 tyg	
<b>Interwencje</b>	OMBitaswir w dawce 25 mg, Paritaprewir w dawce 150 mg i Ritonawir w dawce 100 mg QD Rybawiryna stosowana dwa razy dziennie w zależności od masy ciała w dawce całkowitej wynoszącej: 1000 mg (pacjenci ważący <75kg) lub 1200 mg (pacjenci ważący ≥75 kg)	
<b>Kointerwencje</b>	–	
<b>Okres interwencji / obserwacji</b>	12 tyg lub 16 tyg / min. 24–28 tyg.	
<b>Metodyka</b>		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA	
<b>Randomizacja</b>	TAK, metodą komputerową z wykorzystaniem IVRS	
<b>Kierunek badania</b>	Prospektywny	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe	
<b>Zaślepienie</b>	BRAK	
<b>Utrata z badania</b>	2% (n=2) utracono z badania z powodu nie stosowania się do zaleceń lekarskich oraz przełomu wirusologicznego	
<b>Testowana hipoteza</b>	<i>Superiority(względem historycznej grupy kontrolnej)</i>	
<b>Analiza wyników</b>	mITT (Pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku)	



AGATE I	
	Jadad 3/5
<b>Ocena wiarygodności badania oraz ryzyka błędu systematycznego</b>	Proces randomizacji Niskie
	Ukrycie kodu alokacji Niskie
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego Niskie
	Zaślepienie oceny wyników Niskie
	Kompletność danych Niskie
	Selektywne raportowanie wyników Niskie
	Inne Niskie
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Austria, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Hiszpania, USA)
<b>Sponsor badania</b>	Abbvie

\* Ramię niekwalifikujące się do dalszej analizy (brak rejestracji schematu w danej populacji)

AGATE II	
Częściowo randomizowane, wieloośrodkowe badanie fazy III przeprowadzone w Egipcie, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo Viekiraxu w skojarzeniu z Rybawiryną u pacjentów z GT4 HCV, z/bez wyrównanej marskości wątroby.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z przewlekłą infekcją HCV o GT4 (infekcja stwierdzona min. 6 miesięcy przed włączeniem do badania, stężenie HCV RNA &gt;1000 IU/ml na etapie skriningu)</li> <li>Zarówno pacjenci wcześniej nieleczeni anty-HCV jak i pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z użyciem PegIFN i RBV</li> <li>Zarówno pacjenci z wyrównaną marskością wątroby (zdefiniowaną jako diagnoza marskości wątroby postawiona na podstawie biopsji wątroby wykonanej w czasie skriningu lub przed skriningiem – Metavir &gt;3, Ishak &gt;4 lub F broScan <math>\geq</math>14,6 kPa w czasie 6 miesięcy przed lub w trakcie skriningu lub FibroTest wykonany w trakcie skriningu z wynikiem <math>\geq</math>0,72 i stosunek AST/płytek krwi &gt;2; dodatkowo wynik w skali Childa-Pugha na etapie skriningu <math>\leq</math>6) jak i bez marskości wątroby (zdefiniowane jako brak oznak marskości w biopsji wątroby wykonanej na 24 msc przed skriningiem lub w trakcie skriningu; jeżeli pacjent nie miał wykonywanej biopsji wątroby wymagane było wykonanie badania F broTest z wynikiem <math>\leq</math>0,72 oraz stosunek ALT/płytek krwi <math>\leq</math>2 lub wynik FibroScan &lt;12,5 kPa</li> <li>Kobiety w okresie menopauzy lub po niej, w okresie nie – rozrodczym lub stosujące specyficzne metody antykoncepcji</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Koinfekcja HBV lub HIV</li> <li>Pacjenci zainfekowani HCV o GT innym niż 4</li> <li>Dodatkowe kryteria wykluczenia dla pacjentów bez marskości: <ol style="list-style-type: none"> <li>ALT, AST &gt;5xULN</li> <li>Klirens kreatyniny &lt;60 ml/min</li> <li>INR &gt;1,5</li> <li>Hemoglobina lub albumina &lt; LLN</li> <li>Płytki krwi &lt;100*10<sup>9</sup>/l</li> </ol> </li> <li>Dodatkowe kryteria wykluczenia dla pacjentów z wyrównaną marskością: <ol style="list-style-type: none"> <li>ALT, AST &gt;7xULN</li> <li>Klirens kreatyniny &lt;60 ml/min</li> <li>INR &gt;2,3</li> <li>Hemoglobina &lt; LLN</li> <li>Płytki krwi &lt;50*10<sup>9</sup>/l</li> <li>Albumina &lt;2,8 g/dl</li> </ol> </li> <li>HCC</li> <li>Kobiety w ciąży lub karmiące piersią</li> <li>Nieprawidłowości oznaczeń biochemicznych</li> <li>Pacjenci, którzy zadeklarowali spożywanie &gt;2 drinków alkoholowych dziennie</li> <li>Pacjenci aktualnie biorący udział w innym badaniu klinicznym</li> <li>Pacjenci wcześniej leczeni schematem terapeutycznym zawierającym DAA</li> </ol>

#### Oceniane punkty końcowe

**I rzędowy PK:** SVR12

**Pozostałe PK:** Niepowodzenie wirusologiczne w trakcie terapii, nawrót w okresie 12 tygodni po zakończeniu leczenia, AE, TEAE, SAE

<b>AGATE II</b>		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>OMB/PAR/RIT+RBV12</b>	<b>OMB/PAR/RIT+RBV24*</b>
<b>Wcześniejsze leczenie</b>	52% (PR)	48% (PR)
<b>Liczba pacjentów</b>	31	29
<b>Średni wiek pacjentów w latach (SD)</b>	57,3 (6,5)	55,8 (8,0)
<b>Odsetek mężczyzn</b>	94	76
<b>Odsetek pacjentów rasy czarnej</b>	6	3
<b>Średni BMI [kg/m<sup>2</sup>] (SD)</b>	29,3 (4,4)	31,0 (4,7)
<b>Odsetek pacjentów z genotypem 4</b>	100	100
<b>Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]</b>	97	100
<b>Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]</b>	<b>F0-1</b>	0
	<b>F2</b>	0
	<b>F3</b>	3 <sup>a</sup>
<b>Schemat badania</b>		
<b>Schemat badania</b>	Część randomizowana <sup>b</sup> : OMB/PAR/RIT+RBV12 tyg. vs OMB/PAR/RIT+RBV24 tyg.	
<b>Interwencje</b>	Ombitaswir w dawce 25 mg, Paritaprewir w dawce 150 mg oraz Ritonawir w dawce 100 mg QD, w skojarzeniu z RBV w dawce dostosowanej do masy ciała (1000 mg u pacjentów ważących <75kg, 1200mg ≥75 kg)	
<b>Kointerwencje</b>	–	
<b>Okres interwencji / obserwacji</b>	12 lub 24 tygodnie / min. 24 –36 tygodni	
<b>Metodyka</b>		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA	
<b>Randomizacja</b>	W stosunku 1:1 z użyciem systemu IVRS komputerowo wygenerowanych list randomizacyjnych	
<b>Kierunek badania</b>	Prospektywne	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe	
<b>Zaślepienie</b>	Brak	
<b>Utrata z badania (1/1 pkt)</b>	2% (n=1) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu po wirusologicznym niepowodzeniu terapii	
<b>Testowana hipoteza</b>	<i>Equivalence</i>	
<b>Analiza wyników</b>	mITT (Pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę badanego leku)	

AGATE II	
Jadad	3/5
Proces randomizacji	Niskie
Ukrycie kodu alokacji	Niskie
Zasłepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie
Zasłepienie oceny wyników	Niskie
Kompletność danych	Niskie
Selektywne raportowanie wyników	Niskie
Inne	Niskie
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Egipt)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

\* Ramię niekwalifikujące się do dalszej analizy (brak rejestracji schematu w danej populacji)

a) Jeden pacjent bez marskości został błędnie przypisany do grupy pacjentów z marskością.

b) W badaniu dodatkowo oceniano kohortę 100 pacjentów bez marskości w ramach nierandomizowanej części badania, grupy tej nie uwzględniono w niniejszej charakterystyce.

MALACHITE I	
Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12. tyg. terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir ) z / bez RBV w porównaniu z terapią TVR+PegIFN + RBV (T12PR24-48) u pacjentów uprzednio nieleczonych z WZW-C o genotypie 1a lub 1b, bez marskości wątroby.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 18–65 lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW-C o genotypie 1 uprzednio nielezione terapią antywirusową (zdefiniowaną jako obecność przeciwciał antyHCV na 6 mies. przed skринingiem oraz pozytywny wynik oznaczenia HCV RNA i anty-HCV Ab w momencie skринingu lub pozytywny wynik oznaczenia HCV RNA i anty-HCV Ab w momencie skринingu i wyn k biopsji świadczący o przewlekłej infekcji HCV);</li> <li>3. Udokumentowane wyniki: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. biopsja wątroby w czasie 24 miesięcy przed skринingiem lub w jego trakcie świadcząca o braku marskości np. METAVIR <math>\leq 3</math> lub Ishak <math>\leq 4</math></li> <li>b. F broTest <math>\leq 0,72</math> i stosunek AST/APRI <math>\leq 2</math></li> <li>c. F broScan <math>&lt; 9,6</math> kPa</li> <li>d. HCV RNA <math>&gt; 10\,000</math> IU/ml na etapie skринingu</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skринingu;</li> <li>2. Nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku;</li> <li>3. Kobiety w ciąży, planujące ciążę lub karmiące; 4) obecna lub w wywiadzie marskość wątroby;</li> <li>4. Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych; <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ALT <math>&gt; 5 \times</math> ULN</li> <li>b. AST <math>&gt; 5 \times</math> ULN</li> <li>c. Klirens kreatyniny <math>&lt; 60</math> ml/min</li> <li>d. Albumina <math>&lt; LLN</math></li> <li>e. Czas protrombinowy/INR <math>&gt; 1,5</math></li> <li>f. Hemoglobina <math>&lt; LLN</math></li> <li>g. Płytki krwi <math>&lt; 120\,000</math> komórek/mm<sup>3</sup></li> <li>h. ANC <math>&lt; 1500</math> komórek/<math>\mu</math>l</li> <li>i. Bilirubina wolna <math>&gt; 1,5 \times</math> ULN, bilirubina związana <math>&gt; ULN</math></li> <li>j. Potas <math>&lt; 3,5</math> mmol/l</li> <li>k. TSH poza normą</li> </ol> </li> <li>5. Niekontrolowane drgawki, niekontrolowana cukrzyca, aktywny lub zaleczony (lub jego podejrzenie) nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania</li> <li>6. Stosowanie leków przeciwwskazanych</li> <li>7. Osoby z przeciwwskazaniami do przyjmowania TVR, PegIFN lub RBV.</li> <li>8. Kliniczna manifestacja marskości wątroby obecnie lub w przeszłości tj. wodobrzusze, żylaki przełyku, biopsja wskazująca na marskość wątroby</li> <li>9. Stosowanie leków przeciw HCV w przeszłości.</li> <li>10. Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub uczestnictwo w tym badaniu w przeszłości.</li> </ol>
Oceniane punkty końcowe	

**I-rzędowy PK:** Skuteczność: SVR (poziom HCV RNA  $< 25$  IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia terapii

**Pozostałe PK:** Skuteczność: przełom wirusologiczny, jakość życia, nawrót choroby, Bezpieczeństwo: AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

MALACHITE I					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	GT1a			GT1b	
	OMB/PAR/RIT+ DAS + RBV12	T12PR24-48	OMB/PAR/RIT+DAS+ RBV12	OMB/PAR/RIT+DAS1 2	T12PR24 -48
Wcześniejsze leczenie	0%	0%	0%	0%	0%
Liczba pacjentów	69	34	84	83	41
Wiek pacjentów w latach, średnia (SD)	46,1 (12,3)	44,5 (14,1)	46,2 (11,3)	47,1 (11,3)	45,9 (10,8)
Odsetek mężczyzn	70	50	45	48	41
Odsetek pacjentów rasy białej	90	88	95	99	93
Średni BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (SD)	26,6 (4,9)	25,8 (3,6)	25,5 (3,6)	25,4 (4,0)	25,2 (3,6)
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	100%	100%	0%	0%
	1b	0%	0%	100%	100%
Odsetek pacjentów z polimorfizme m IL28B	CC	28	32	17	17
	non CC	72	68	83	83
HCV RNA [log <sub>10</sub> IU/ml], średnia (SD)	6,29 (0,8)	6,37 (0,8)	6,36 (0,6)	6,33 (0,6)	6,23 (0,7)
HCV RNA ≥ 800 000 IU/ml n(%)	bd	bd	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]	0%	0%	0%	0%	0%
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-1	72	71	83	76
	F2	18	21	8	10
	F3	10	9	8	14
Interwencja i komparator					
Schemat badania	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs OMB/PAR/RIT+DAS vs T12PR24-48				
	GT1a: pacjenci po randomizacji, przez 12 tyg. otrzymywali OMB/PAR/RIT+DAS+RBV lub TVR + PR. GT1b: pacjenci po randomizacji, przez 12 tyg. otrzymywali OMB/PAR/RIT+DAS+RBV, OMB/PAR/RIT+DAS lub TVR + PR. W obu grupach w przypadku terapii TVR + PR, pacjenci po 12 tyg. otrzymywali PegIFN + RBV przez kolejne 12–36 tyg. <sup>a</sup>				
Interwencje	ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. Telaprewir: 750 mg q8h, p.o. Peg/IFNα2a: 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	OMB/PAR/RIT+DAS oraz OMB/PAR/RIT+DAS+RBV: 12 tyg. OI / 60 tyg. OB. TVR + PR: 12–48 tyg. OI <sup>a</sup> / 96 tyg. OB				

<b>MALACHITE I</b>		
<b>Metodyka</b>		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA	
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja komputerowa z zastosowaniem IVRS, ze stratyfikacją ze względu na genotyp IL28B (CC vs nie-CC)	
<b>Kierunek badania</b>	prospektywne	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe	
<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia	
<b>Utrata z badania</b>	<p>Tak, przyczyny opisane prawidłowo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OMB/PAR/RIT+DAS+RBV (1a) ogółem: 2 (2,9%), 1 (1,4%) – z powodu utraty z okresu <i>follow-up</i>, 1 (1,4%) – z powodu rozpoczęcia udziału w innym badaniu;</li> <li>TVR/PR (1a) ogółem: 3 (8,8%), 2 (5,9%) – z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 2 (5,9%) – z powodu utraty z okresu <i>follow-up</i>, 1 (2,9%) – z innych powodów;</li> <li>OMB/PAR/RIT+DAS+RBV (1b) ogółem: 1 (1,2%) – z innych powodów;</li> <li>OMB/PAR/RIT+DAS (1b) ogółem: 2 (2,4%); 1 (1,2%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 1 (1,2%) – z powodu utraty z okresu <i>follow-up</i>;</li> <li>TVR/PR (1b) ogółem: 2 (4,9%), 1 (2,4%) – z powodu AE, 1 (2,4%) – z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 1 (2,4%) – z powodu rozpoczęcia udziału w innym badaniu.</li> </ul>	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Non-inferiority względem schematu zawierającego TVR)</i>	
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.	
<b>Ocena wiarygodności badania oraz ryzyka błędu systematycznego</b>	Jadad	3/5
	Proces randomizacji	Niskie
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie
	Kompletność danych	Niskie
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie
	Inne	Niskie
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie	

a) W zależności od odpowiedzi na terapię, zgodnie z ChPL dla TVR.

### MALACHITE II

Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) z RBV w porównaniu z TVR+PR (T12PR24-48) u pacjentów uprzednio leczonych z WZW-C o genotypie 1, bez marskości wątroby.

MALACHITE II	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Wiek 18–65 lat;</li> <li>Przewlekłe WZW-C o genotypie 1 uprzednio leczone terapią antywirusową;</li> <li>Udokumentowana adherencja do uprzedniej terapii pegIFN/RBV oraz kwalifikacja do jednej z poniższych kategorii: <ol style="list-style-type: none"> <li>Brak odpowiedzi: stosowanie min. 12 tygodniowej terapii PegIFN/RBV oraz nieuzyskanie redukcji HCV RNA o 2log<sub>10</sub> IU/ml w tygodniu 12 lub stosowanie min. 4 tygodniowej terapii PegIFN/RBV oraz uzyskanie &lt;1log<sub>10</sub> IU/ml redukcji HCV RNA w tygodniu 4</li> <li>Częściowa odpowiedź: stosowanie min 20 tygodniowej terapii PegIFN/RBV oraz uzyskanie ≥2 log<sub>10</sub> IU/ml redukcji w HCV RNA w tygodniu 12 lecz brak niewykrywalnego poziomu HCV RNA na zakończenie leczenia</li> <li>Nawrót: stosowanie min 36 tygodniowej terapii PegIFN/RBV, niewykrywalny poziom HCV RNA na koniec terapii oraz HCV RNA wykrywalny po 52 tygodniach od zakończenia leczenia</li> </ol> </li> <li>Udokumentowane wyniki: <ol style="list-style-type: none"> <li>Biopsja wątroby w czasie 24 miesięcy przed skринingiem lub w jego trakcie świadcząca o braku marskości np. METAVIR ≤3 lub Ishak ≤4</li> <li>F broTest ≤0,72 i stosunek AST/APRI ≤2</li> <li>F broScan &lt;9,6kPa</li> <li>HCV RNA&gt;10 000 IU/ml na etapie skринingu</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Obecność HBsAg i przeciwciała anty-HIV podczas skринingu;</li> <li>Nadużywanie a alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku;</li> <li>Kobiety w ciąży, planujące ciążę lub karmiące;</li> <li>Obecna lub w wywiadzie marskość wątroby;</li> <li>Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych: <ol style="list-style-type: none"> <li>ALT&gt;5xULN</li> <li>AST&gt;5xULN</li> <li>Klirens kreatyniny &lt;60ml/min</li> <li>Albumina&lt;LLN</li> <li>Czas protrombinowy/INR&gt;1,5</li> <li>Hemoglobina&lt;LLN</li> <li>Płytki krwi&lt;120000 komórek/mm<sup>3</sup></li> <li>ANC &lt;1500 komórek/μl</li> <li>Wolna bilirubina&gt;1,5xULN, związana bilirubina&gt;ULN</li> <li>Potas&lt;3,5mmol/l</li> <li>TSH poza normą</li> </ol> </li> <li>Niekontrolowane drgawki, niekontrolowana cukrzyca aktywny lub zaleczony (lub jego podejrzenie) nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania</li> <li>Kliniczna manifestacja marskości wątroby obecnie lub w przeszłości tj. wodobrzusze, żylaki przełyku, biopsja wskazująca na marskość wątroby</li> <li>Aktywny udział w konkurencyjnym badaniu klinicznym, wcześniejszy udział w badaniu lub stosowanie badanego lub komercyjnie dostępnego leku innego niż IFN lub RBV</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia terapii

**Pozostałe PK:** Skuteczność: przełom wirusologiczny, SVR po 24 tyg. od zakończenia terapii, jakość życia, nawrót choroby , Bezpieczeństwo: AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 12	T12PR24–48
Wcześniejsze leczenie	100% (PR)	100% (PR)
Liczebność grup	101	47
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	46,9 (12,2)	45 (10,4)
Odsetek mężczyzn	54	60
Odsetek pacjentów rasy białej	100	100
Średni BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (SD)	25,9 (4,0)	26,4 (4,1)
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	15
	1b	85
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	13
	Non CC	87
HCV RNA [log <sub>10</sub> IU/ml], średnia (SD)	6,37 (0,50)	6,39 (0,50)
HCV RNA ≥ 800 000 IU/ml n(%)	bd	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]	0%	0%
Odsetek pacjentów	F0-1	68

<b>MALACHITE II</b>			
z włóknieniem wątroby [%]	<b>F2</b>	17	23
	<b>F3</b>	5	9
<b>Interwencja i komparator</b>			
OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs T12PR24-48			
<b>Schemat badania</b>	Pacjenci po randomizacji, przez 12 tyg. otrzymywali terapię OMB/PAR/RIT+DAS+RBV lub TVR+PR. W przypadku terapii TVR+PR, pacjenci po 12 tyg. otrzymywali PegIFN+RBV przez kolejne 12–36 tydz. .		
<b>Interwencje</b>	ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. Telaprewir: 750 mg q8h, p.o. Peg/IFNα2a: 180 µg/tyg. RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)		
<b>Kointerwencje</b>	bd		
<b>Okres interwencji / obserwacji</b>	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV: 12 tyg. OI / 60 tyg. OB TVR + PR: 12–48 tyg. OI <sup>a</sup> / 96 tyg. OB		
<b>Metodyka</b>			
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA		
<b>Randomizacja</b>	TAK, komputerowa z zastosowaniem IVRS, ze stratyfikacją ze względu na genotyp 1 (1a vs nie-1a) oraz poprzednią odpowiedź na leczenie PegIFN + RBV (brak odpowiedzi vs częściowa odpowiedź vs nawrót).		
<b>Kierunek badania</b>	prospektywny		
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe		
<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia		
<b>Utrata z badania (1/1 pkt)</b>	Prawidłowy opis utraty z badania, • OMB/PAR/RIT+DAS+RBV ogółem: 2 (2,0), 1 (1,0% - z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 1 (1,0%) – z powodu utraty z okresu <i>follow-up</i> ; • TVR/PR ogółem: 6 (12,8%), 1 (2,1%) – z powodu AE, 3 (6,4%) – z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 1 (2,1%) – z powodu rozpoczęcia udziału w innym badaniu, 1 (2,15) – z innych powodów.		
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority(względem schematu zawierającego TVR)</i>		
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.		
<b>Ocena wiarygodności badania oraz ryzyka błędu systematycznego</b>	Jadad	3/5	
	Proces randomizacji	Niskie	
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie	
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie	
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie	
	Kompletność danych	Niskie	
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie	
	Inne	Niskie	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe		
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie		

a) W zależności od odpowiedzi na terapię, zgodnie z ChPL dla TVR.

### PEARL I

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 OMB/PAR/RIT ± RBV może być stosowany wyłącznie u pacjentów z genotypem 4, w dokumencie przedstawiono charakterystykę i wyniki wyłącznie dla tej populacji.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek 18–70 lat; 2. pWZW–C TE <sup>a</sup> lub TN, GT4 (bez koinfekcji z innym genotypem); 3. HCV RNA w osoczu >10 000 IU/ml; 4. 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 Ishak) lub wynik badania F brotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania Fibroskan <9,6 kPa.	1. Obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skriningu; 2. Współistniejące choroby wątroby, niezwiązane z WZW-C 3. Ciężka, zagrażająca życia lub inna poważna nadwrażliwość na jakikolwiek lek w wywiadzie 4. Stosowanie suplementów ziołowych na 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania 5. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią 6. Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie, które uniemożliwiłoby zastosowanie się do protokołu badania 7. Kliniczna manifestacja marskości wątroby obecnie lub w wywiadzie tj. wodobrzusze, żylaki przełyku, lub biopsja wskazująca na marskość 8. Stosowanie któregośkolwiek z leków przeciwwskazanych do stosowania w skojarzeniu z rytonawirem lub rybawiryną oraz silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu P450 3A na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu lub 10-czasów półtrwania leku (którekolwiek jest dłuższe) 9. Pozytywny wynik testu na obecność narkotyków w moczu 10. Niekontrolowane drgawki, niekontrolowana cukrzyca, aktywny, jego podejrzenie lub zaleczony nowotwór złośliwy, w ciągu ostatnich 5 lat 11. Stosowanie CSF tj. GCSF lub erytropoetyny na 2 miesiące przed rozpoczęciem leczenia w badaniu 12. Infekcja HCV o genotypie innym niż GT4 13. Przeszczep organu w przeszłości 14. Stosowanie jednego z ocenianych leków w okresie 10 czasów półtrwania produktu lub min. 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania 15. Klinicznie istotne schorzenia współistniejące, inne niż HCV, które uniemożliwiają udział pacjenta w badaniu 16. Równoległy udział w innym badaniu klinicznym, wcześniejszy udział w tym samym badaniu lub stosowanie leków innych niż IFN i RBV (dotyczy pacjentów wcześniej leczonych) 17. Nieprawidłowe wyniki oznaczeń biochemicznych: ALT >5xULN, AST >5xULN, klirens kreatyniny <60 ml/min, albumina <LLN, czas protrombinowy/INR>1,5 (za wyjątkiem pacjentów z znaną chorobą dziedziczną układu krwionośnego), hemoglobina <LLN, płytki krwi <120 000/mm <sup>3</sup> u pacjentów z METAVIR <3 lub Ishak <4 w biopsji z ostatnich 24 miesięcy, pacjenci z METAVIR 3 lub Ishak 4 płytki krwi <LLN, ANC<1500komórek/μl, bilirubina>1,5xULN

### Oceniane punkty końcowe

**I rządowy PK:** Skuteczność: SVR 12

**Pozostałe PK:** Drugorzędowe punkty końcowe: Skuteczność: przełom wirusologiczny, nawrót choroby, SVR4, RVR, Bezpieczeństwo: AE, AE i SAE prowadzące do utraty z badania, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	OMB/PAR/RIT+RBV12	OMB/PAR/RIT12*	OMB/PAR/RIT+RBV12
<b>Wcześniejsze leczenie</b>	0%	0%	100%
<b>Liczba pacjentów</b>	42	44	49
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	44 (13)	49 (10)	51 (10)
<b>Odsetek mężczyzn</b>	67	55	74
<b>Odsetek pacjentów rasy białej</b>			
<b>Średni BMI [kg/m<sup>2</sup>] (SD)</b>	25 (4)	25 (4)	27 (4)
<b>Odsetek pacjentów z genotypem</b>	<b>4</b>	100%	100%
<b>Odsetek pacjentów</b>	<b>CC</b>	26	27
			12



PEARL I				
z polimorfizmem IL28B	CT	62	55	65
	TT	12	18	22
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)		6,1 (0,6)	6,1 (0,6)	6,3 (0,5)
HCV RNA $\geq$ 800 000 IU/ml n(%)		30 (71)	27 (61)	37 (76)
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		0%	0%	0%
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-1	79	86	67
	F2	14	9	22
	$\geq$ F3	7	5	10
Interwencja i komparator				
OMB/PAR/RIT+RBV vs OMB/PAR/RIT				
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 OMB/PAR/RIT+RBV lub OMB/PAR/RIT.			
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 $\geq$ 75 kg)			
Kointerwencje	bd			
Okres interwencji / obserwacji	12 tyg. OI / 60 tyg. OB			
Metodyka				
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA			
Randomizacja	TAK, metodą IVRS			
Kierunek badania	prospektywny			
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe			
Zaślepienie	Brak zaślepienia			
Utrata z badania [n(%)]	1% (n=2) z powodu utraty z okresu obserwacji i niepowodzenia wirusologicznego			
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>superiority</i> (w odniesieniu do pacjentów wcześniej nieleczonych)			
Metoda analizy wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.			
Ocena wiarygodności badania oraz ryzyka błędu systematycznego	Jadad	3/5		
	Proces randomizacji	Niskie		
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie		
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie		
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie		
	Kompletność danych	Niskie		
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie		

PEARL I	
Inne	Niskie
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	AbbVie

\* Ramie niekwalifikujące się do dalszej analizy (ze względu na brak rejestracji schematu w danej populacji)

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 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*).

PEARL II	
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	Kryteria wykluczenia

- |   |   |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 18–70 lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW-Ca o genotypie 1b;</li> <li>3. Stężenie HCV RNA w osoczu <math>&gt; 10\,000</math> IU/mL;</li> <li>4. Pacjenci wykazujący całkowity/częściowy brak odpowiedzi na leczenie lub nawrót zakażenia po leczeniu PegIFN/RBV; którzy zakończyli terapię pegIFN/RBV przynajmniej 2 mies. przed skринingiem;</li> <li>5. Kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez <math>\geq 2</math> 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;</li> <li>6. Kobiety, które posiadają negatywny wynik testu ciążowego z surowicy krwi wykonanego podczas skринingu (w przeciągu 35 dni przed rozpoczęciem terapii) oraz testu ciążowego z moczu w trakcie baseline;</li> <li>7. Mężczyźni aktywnie 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 skринingiem lub w trakcie wykazująca brak marskości wątroby (<math>\leq 3</math> pkt w skali METAVIR lub <math>\leq 4</math> pkt w skali Ishaka) lub wyn k badania Fibrotestu <math>\leq 0,72</math> i APRI <math>\leq 2</math> lub wynik badania Fibroskan <math>&lt; 9,6</math> kPa.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skринingu;</li> <li>2. Nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku;</li> <li>3. Zakażenie WZW-C o genotypie innym niż 1b lub koinfekcja genotypu 1b z innym;</li> <li>4. Niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c <math>&gt; 8,5\%</math> podczas skринingu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawonokomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>5. Obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby– tj. wodobrzusze lub żylaki przełyku lub wynik biopsji wątroby oceniający stopień zwłóknienia wątroby: <math>&gt; 3</math> pkt w skali METAVIR lub <math>&gt; 4</math> pkt w skali Ishaka;</li> <li>6. Inne niż WZW-C przyczyny choroby wątroby (w tym hemochromatoza, niedobór <math>\alpha</math>-1 antytrypsyny, choroba Wilsona, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, choroby wątroby związane z uzależnieniem od narkotyków);</li> <li>7. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ALT <math>&gt; 5</math> x ULN;</li> <li>b. AST <math>&gt; 5</math> x ULN;</li> <li>c. klirens kreatyniny <math>&lt; 60</math> mL/min,</li> <li>d. stężenie albumin <math>&lt; LLN</math>, PT/INR <math>&gt; 1,5</math>;</li> <li>e. Hb <math>&lt; LLN</math>;</li> <li>f. płytki krwi <math>&lt; 120\,000</math> komórek/mm<sup>3</sup>;</li> <li>g. ANC <math>&lt; 1500</math> komórek/<math>\mu</math>L (<math>&lt; 1200</math> komórek/<math>\mu</math>L dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnym kolorze skóry);</li> <li>h. stężenie bilirubiny pośredniej <math>&gt; 1,5</math> x ULN i stężenie bilirubiny związanej <math>&gt; ULN</math>;</li> </ol> </li> <li>8. Stosowanie określonych leków lub leków, które są przeciwwskazane podczas przyjmowania rytonawiru i RBV w przeciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem terapii lub 10 x okresu półtrwania (jeśli znany).</li> </ol> |
|---|---|

#### Oceniane punkty końcowe

**I rzędowy PK:** Skuteczność: SVR (poziom HCV RNA  $< 25$  IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia terapii (*non-inferiority* OMB/PAR/RIT+DAS oraz OMB/PAR/RIT+DAS+RBV w porównaniu z uprzednią terapią – TVR+PR)

**Pozostałe PK:** odsetek pacjentów ze spadkiem poziomu hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy podczas badania, SVR po 12 tyg. od zakończenia leczenia (*superiority* OMB/PAR/RIT+DAS oraz OMB/PAR/RIT+DAS+RBV nad terapią TVR + PR oraz *non-inferiority* OMB/PAR/RIT+DAS+RBV w porównaniu z OMB/PAR/RIT+DAS), niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót choroby, jakość życia, **Bezpieczeństwo:** AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE.

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV12	OMB/PAR/RIT+DAS12

PEARL II			
Wcześniejsze leczenie		100%	100%
Liczba pacjentów		91	95
Średni wiek pacjentów w latach (SD)		54,2 (10,9)	54,2 (10,5)
Odsetek mężczyzn		49,5	60,0
Odsetek pacjentów rasy białej		92,3	90,5
Średni BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (SD)		26,2 (4,1)	27,5 (4,3)
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	2,2%	1,1%
	1b	97,8%	97,9%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	11,0	7,4
	Non CC	89,0	92,6
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]		0%	0%
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	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs OMB/PAR/RIT+DAS		
	Pacjenci po randomizacji przez 12 tyg. otrzymywali OMB/PAR/RIT+DAS+RBV lub OMB/PAR/RIT+DAS		
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		
Metodyka			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Randomizacja	TAK, za pomocą systemu IRT, 1:1, ze stratyfikacją ze względu na odpowiedź na leczenie PegIFN + RBV (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź, nawrót).		
Kierunek badania	Prospektywny		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	Brak zaślepienia		
Utrata z badania	Tak, przyczyny opisane prawidłowo • OMB/PAR/RIT+DAS+RBV ogółem: 2% (n=2) z powodu AE • OMB/PAR/RIT+DAS: 0% (n=0)		
Testowana hipoteza	Non-inferiority i superiority (względem historycznej grupy kontrolnej stosującej TVR) oraz non-inferiority (OMB/PAR/RIT+DAS vs OMB/PAR/RIT+DAS+RBV)		
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.		
Ocena wiarygodności badania oraz	Jadad	3/5	

PEARL II		
ryzyka błędu systematycznego	Proces randomizacji	Niskie
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie
	Kompletność danych	Niskie
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie
	Inne	Niskie
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie	

- 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 przebiegu 52. tyg. okresu *follow-up*).
- c) Alfuzosin, Amiodaron, 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	
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	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 18–70 lat;</li> <li>2. Zakażenie WZW-Ca o genotypie 1b uprzednio nielezione terapią antywirusową;</li> <li>3. Stężenie HCV RNA w osoczu <math>&gt; 10\,000</math> IU/mL;</li> <li>4. Kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez <math>\geq 2</math> 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;</li> <li>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;</li> <li>6. BMI <math>\geq 18</math> <math>&lt; 38</math> kg/m<sup>2</sup> podczas skринingu;</li> <li>7. Wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skринingiem lub w trakcie wykazująca brak marskości wątroby (<math>\leq 3</math> pkt w skali METAVIR lub <math>\leq 4</math> pkt w skali Ishaka) lub wynik badania F brotestu <math>\leq 0,72</math> i APRI <math>\leq 2</math> lub wynik badania Fibroskan <math>&lt; 9,6</math> kPa.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skринingu;</li> <li>2. Nadużywanie a alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku;</li> <li>3. Zakażenie WZW-C o genotypie innym niż 1b lub koinfekcja genotypu 1b z innym;</li> <li>4. Niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c <math>&gt; 8,5\%</math> podczas skринingu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>5. Obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby–tj. wodobrzusze lub żyłki przełyku lub wyn k biopsji wątroby oceniający stopień zwłóknienia wątroby (<math>&gt; 3</math> pkt w skali METAVIR lub <math>&gt; 4</math> pkt w skali Ishaka)</li> <li>6. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ALT <math>&gt; 5</math> x ULN;</li> <li>b. AST <math>&gt; 5</math> x ULN;</li> <li>c. klirens keratyniny <math>&lt; 60</math> mL/min,</li> <li>d. stężenie albumin <math>&lt; LLN</math>, PT/INR <math>&gt; 1,5</math>;</li> <li>e. Hb <math>&lt; LLN</math>;</li> <li>f. płytki krwi <math>&lt; 120\,000</math> komórek/mm<sup>3</sup>;</li> <li>g. ANC <math>&lt; 1500</math> komórek/<math>\mu</math>L (<math>&lt; 1200</math> komórek/<math>\mu</math>L dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnym kolorze skóry);</li> <li>h. stężenie bilirubiny pośredniej <math>&gt; 1,5</math> x ULN i stężenie bilirubiny związanej <math>&gt; ULN</math>.</li> </ol> </li> </ol>

PEARL III		
Oceniane punkty końcowe		
<p><b>I-rzędowy PK:</b> SVR (poziom HCV RNA &lt;25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia;  <b>Pozostałe PK:</b> Skuteczność: SVR po 12 tyg. od zakończenia leczenia (non-inferiority OMB/PAR/RIT+DAS w porównaniu z OMB/PAR/RIT+DAS+RBV oraz superiority OMB/PAR/RIT+DAS i OMB/PAR/RIT+DAS+RBV nad terapią TVR+PR), odsetek pacjentów ze spadkiem poziomu hemoglobiny poniżej normy podczas badania, niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót, jakość życia, <u>Bezpieczeństwo:</u> AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.</p>		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV12	OMB/PAR/RIT+DAS+PLC12
Wcześniejsze leczenie	0%	0%
Liczba pacjentów	210	209
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	48,4 (11,9)	49,2 (12,0)
Odsetek mężczyzn	50,5	41,1
Średni BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (SD)	25,8 (3,8)	26,1 (4,2)
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	nd
	1b	100%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	21,0%
	Non CC	79,0%
HCV RNA [log <sub>10</sub> IU/ml], średnia (SD)	6,29 (0,77)	6,33 (0,67)
HCV RNA ≥800 000 IU/ml (n)	159	148
HCV RNA <800 000 IU/ml (n)	51	71
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]	0%	0%
Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]	F0-1	71,4
	F2	18,1
	F3	10,5
Schemat badania		
Schemat badania	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs OMB/PAR/RIT+DAS+PLC	
	Badanie składało się z 12 tyg. fazy podczas której pacjenci po randomizacji, otrzymywali podwójnie zaślepienie RBV lub PLC oraz OMB/PAR/RIT+DAS 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	
Metodyka		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Randomizacja	TAK, za pomocą systemu IRT, 1:1, ze stratyfikacją ze względu na genotyp IL28B (CC vs nie CC).	

PEARL III		
Kierunek badania	prospektywny	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Tak, podwójne; RBV identyczna z PLC.	
Utrata z badania	Tak, przyczyny opisane prawidłowo <ul style="list-style-type: none"> <li>• OMB/PAR/RIT+DAS ogółem: &lt;1% (n=1) z powodu wycofania zgody</li> <li>• OMB/PAR/RIT+DAS+RBV ogółem: &lt;1% (n=1) z powodu wycofania zgody</li> </ul>	
Testowana hipoteza	<i>Non-inferiority i superiority</i> (względem historycznej grupy kontrolnej stosującej TVR) oraz <i>non-inferiority</i> (OMB/PAR/RIT+DAS vs OMB/PAR/RIT+DAS+RBV)	
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.	
Ocena wiarygodności badania oraz ryzyka błędu systematycznego	Jadad	5/5
	Proces randomizacji	Niskie
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie
	Kompletność danych	Niskie
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie
	Inne	Niskie
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	AbbVie	

a) Definiowane jako pozytywny wynik na obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy przed skringiem oraz podczas skringingu lub pozytywny wynik podczas skringingu na obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA, potwierdzony biopsją wątroby.

PEARL IV
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione 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.

PEARL IV	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 18–70 lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW-Ca o genotypie 1a uprzednio nieleczone terapią antywirusową;</li> <li>3. Stężenie HCV RNA w osoczu &gt;10 000 IU/mL;</li> <li>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;</li> <li>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;</li> <li>6. BMI ≥18 &lt;38 kg/m<sup>2</sup> podczas skринingu;</li> <li>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 F brotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania Fibroskan &lt;9,6 kPa.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obecność HBsAg i przeciwciała anty-HIV podczas skринingu;</li> <li>2. Nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku;</li> <li>3. Zakażenie WZW-C o genotypie innym niż 1a lub koinfekcja genotypu 1a z innym;</li> <li>4. Niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c &gt;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;</li> <li>5. Obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby tj.– wodobrzusze lub żylaki przełyku lub wyn k biopsji wątroby oceniający stopień zwłóknienia wątroby (&gt;3 pkt w skali METAVIR lub &gt;4 pkt w skali Ishaka);</li> <li>6. Nieprawidłowe wyn ki badań laboratoryjnych <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ALT &gt;5 x ULN;</li> <li>b. AST &gt;5 x ULN;</li> <li>c. klirens keratyniny &lt;60 mL/min,</li> <li>d. stężenie albumin &lt; LLN, PT/INR &gt;1,5;</li> <li>e. Hb &lt; LLN;</li> <li>f. płytki krwi &lt;120 000 komórek/mm<sup>3</sup>;</li> <li>g. ANC &lt;1500 komórek/μL (&lt;1200 komórek/ μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnej karnacji);</li> <li>h. Stężenie bilirubiny pośredniej &gt;1,5 x ULN i stężenie bilirubiny związanej &gt; ULN.</li> </ol> </li> </ol>

#### Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia;  
**Pozostałe PK:** Skuteczność: SVR po12 tyg. od zakończenia leczenia (non-inferiority OMB/PAR/RIT+DAS w porównaniu z OMB/PAR/RIT+DAS+RBV oraz superiority OMB/PAR/RIT+DAS i OMB/PAR/RIT+DAS+RBV nad terapią TVR+PR), ilość pacjentów ze spadkiem poziomu hemoglobiny poniżej normy podczas badania, niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót, jakość życia, **Bezpieczeństwo:** AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

Cecha populacji		
Cecha populacji	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV12	OMB/PAR/RIT+DAS+PLC12
Wcześniejsze leczenie	0%	0%
Liczba pacjentów	100	205
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	51,6 (11,0)	51,4 (10,6)
Odsetek mężczyzn	70,0	62,9
Średni BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (SD)	26,9 (4,0)	26,7 (4,3)
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	100%
	1b	0%
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	31,0
	Non-CC	69
HCV RNA [log <sub>10</sub> IU/ml], średnia (SD)	6,64 (0,50)	6,53 (0,68)
HCV RNA ≥800 000 IU/ml (n)	92	172
HCV RNA <800 000 IU/ml (n)	8	33
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]	0%	0%



PEARL IV			
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	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs OMB/PAR/RIT+DAS+PLC		
	Badanie składało się z 12. tyg. fazy podczas której pacjenci po randomizacji, otrzymywali podwójnie zaślepienie: RBV lub PLC oraz OMB/PAR/RIT+DAS 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		
Randomizacja	TAK, za pomocą systemu IRT, 1:2, ze stratyfikacją ze względu na genotyp IL28B (CC vs nie CC).		
Kierunek działania	Prospektywny		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	Tak, podwójne; RBV identyczna z PLC.		
Utrata z badania	Tak, przyczyny opisane prawidłowo • OMB/PAR/RIT+DAS ogółem: 5% (n=11) z powodu utraty z okresu <i>follow-up</i> , niepowodzenia wirusologicznego, AE oraz z innych powodów • OMB/PAR/RIT+DAS+RBV: 0% (n=0).		
Testowana hipoteza	<i>Non-inferiority i superiority</i> (względem historycznej grupy kontrolnej stosującej TVR) oraz <i>non-inferiority</i> (OMB/PAR/RIT+DAS vs OMB/PAR/RIT+DAS+RBV)		
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.		
Ocena wiarygodności badania oraz ryzyka błędu systematycznego	Jadad	5/5	
	Proces randomizacji	Niskie	
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie	
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie	
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie	
	Kompletność danych	Niskie	
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie	
Inne	Niskie		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe		
Sponsor badania	AbbVie		

a) Definiowane jako pozytywny wynik na obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy przed skryningiem oraz podczas skryningu lub pozytywny wynik podczas skryningu na obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA, potwierdzony biopsją wątroby.



## SAPPHIRE I

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	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 18–70 lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW-C o genotypie 1;</li> <li>3. Stężenie HCV RNA w osoczu &gt;10 000 IU/mL;</li> <li>4. Uprzednio nieleczeni przeciw WZW-C;</li> <li>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 będące z partnerem po wazektomii; kobiety w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skriningu oraz wyraziły zgodę na stosowanie co najmniej dwóch skutecznych metod antykoncepcji począwszy od dnia 1. terapii do 7. miesiący po odstawieniu badanego leku);</li> <li>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);</li> <li>7. Wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed / w trakcie skriningu wykazująca brak marskości (&lt;3 pkt w skali METAVIR lub &lt;4 pkt. w skali Ishaka) lub wynik badania Fibrotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania FibroScan &lt;9,6 kPa.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pozytywny wyn k testu na obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skriningu;</li> <li>2. Nadużywanie a alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku;</li> <li>3. Niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c &gt;8,5% podczas skriningu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nie inwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>4. Obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby tj. wodobrzusze lub żyłki przełyku lub wyn k biopsji wskazujący na marskość wątroby (&gt;3 pkt w skali METAVIR lub &gt;4 pkt w skali Ishaka);</li> <li>5. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych:</li> <li>6. ALT &gt;5 x ULN;</li> <li>7. AST &gt;5 x ULN;</li> <li>8. klirens kreatyniny &lt;60 mL/min,</li> <li>9. Stężenie albumin &lt; LLN,</li> <li>10. PT/INR &gt;1,5;</li> <li>11. Hb &lt; LLN;</li> <li>12. płytki krwi &lt;120 000 komórek/mm<sup>3</sup>;</li> <li>13. ANC &lt;1500 komórek/μL (&lt;1200 komórek/ μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego, o czarnym kolorze skóry);</li> <li>14. stężenie bilirubiny pośredniej &gt;1,5 x ULN i stężenie bilirubiny związanej &gt; ULN.</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** odsetek pacjentów z SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL ) po 12 tyg. od zakończeniu leczenia (SVR12),

**Pozostałe PK:** Skuteczność: 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.

Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV12	PLC	
Wcześniejsze leczenie	0%	0%	
Liczebność grup	473	158	
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)	49,4 (18–70)	51,2 (21–70)	
Odsetek mężczyzn	57,3	46,2	
Średni BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (zakres)	25,7 (18,0–38,4)	26,2 (18,5–39,4)	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	68,1	66,5
	1b	31,9	33,5
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B [%]	CC	30,4	31,6
	Non-CC	69,6	68,4
HCV RNA [log <sub>10</sub> IU/ml], średnia (SD)	6,40 (0,62)	6,47 (0,65)	
HCV RNA < 800 000 IU/ml n(%)	104	bd	
HCV RNA ≥ 800 000 IU/ml n(%)	369	Bd	

SAPPHIRE I		
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]	0%	0%
Odsetek pacjentów ze zwłóknieniem wątroby $\geq 2$ F [%]	23,3	26,6
Interwencja i komparator		
Schemat badania	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PLC → OMB/PAR/RIT+DAS+RBV (pacjenci z grupy PLC)	
Interwencje	Badanie składało się z 2 faz: 1) <i>double blind</i> pacjenci po randomizacji przez 12 tyg. otrzymywali OMB/PAR/RIT+DAS+RBV lub PLC; 2) <i>open label</i> pacjenci z grupy PLC przez 12 tyg. otrzymywali OMB/PAR/RIT+DAS+RBV. 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 $\geq 75$ kg)	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / obserwacji	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV: 12 tyg. OMB/PAR/RIT+DAS+RBV OI / 60 tyg. OB PLC: 12 tyg. PLC, 12 tyg. OMB/PAR/RIT+DAS+RBV OI / 72 tyg. OB	
Metodyka		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Randomizacja	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)	
Kierunek badania	prospektywny	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	TAK, podwójne	
Utrata z badania (1/1 pkt)	Tak, przyczyny opisane prawidłowo • OMB/PAR/RIT+DAS+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 zgodą 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> )	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority i superiority</i> (w odniesieniu do historycznej grupy TVR + PR)	
Metoda analizy wyników	mITT, w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku podczas fazy <i>double blind</i>	
Ocena wiarygodności badania oraz ryzyka błędu systematycznego	Jadad	5/5
	Proces randomizacji	Niskie
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie
	Kompletność danych	Niskie
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie
Inne	Niskie	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	AbbVie	

## SHAPPHIRE II

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir + rybawiryne) u pacjentów z przewlekłym WZW-C o genotypie 1 bez marskości wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej (PegIFN+RBV).

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 18–70 lat;</li> <li>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),</li> <li>3. Stężenie HCV RNA w osoczu &gt;10 000 IU/ml</li> <li>4. Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na 12. tyg. leczenie PegIFN+RBV i nie stwierdzono u nich spadku wirerii o minimum 2 log<sub>10</sub> IU w 12 tyg. lub otrzymywali przez co najmniej 4 tyg. PegIFN+RBV i osiągnęli spadek wirerii &lt;1 log<sub>10</sub> IU/ml w 4 tyg.;</li> <li>5. Pacjenci z częściową odpowiedzią, którzy leczeni byli przez co najmniej 20 tyg. PegIFN+RBV i osiągnęli wiramię ≥2 log<sub>10</sub> IU/ml w 12 tyg., lecz poziom HCV RNA był dalej wykrywalny na koniec terapii;</li> <li>6. Pacjenci z nawrotem choroby, którzy otrzymywali PegIFN+RBV przez co najmniej 36 tyg. i poziom HCV RNA nie był wykrywalny po zakończeniu terapii, a podczas 52 tyg. okresu obserwacji;</li> <li>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 &lt;9,6 kPa</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pozytywny wynik na obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skriningu;</li> <li>2. Nadużywanie alkoholu / narkotyków w wywiadzie lub pozytywny wynik na obecność alkoholu / narkotyków podczas skriningu;</li> <li>3. Niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c &gt;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;</li> <li>4. Obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby–tj. wodobrzusze lub żyłaki przełyku lub wynik biopsji wątroby wskazujący na marskość wątroby (&gt;3 pkt w skali METAVIR lub &gt;4 pkt w skali Ishaka);</li> <li>5. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ALT &gt;5 x ULN;</li> <li>b. AST &gt;5 x ULN;</li> <li>c. klirens kreatyniny &lt;60 mL/min,</li> <li>d. stężenie albumin &lt; LLN, PT/INR &gt;1,5;</li> <li>e. Hb &lt; LLN;</li> <li>f. płytki krwi &lt;120 000 komórek/mm<sup>3</sup>;</li> <li>g. ANC &lt;1500 komórek/μL (&lt;1200 komórek/ μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnej karnacji);</li> <li>h. stężenie bilirubiny pośredniej &gt;1,5 x ULN i stężenie bilirubiny związanej &gt; ULN.</li> </ol> </li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** odsetek pacjentów z SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL ) po 12 tyg. od zakończenia leczenia (SVR12)

**Pozostałe PK:** Skuteczność: 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.

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV12	PLC	
Wcześniejsze leczenie	100%	100%	
Liczba pacjentów	297	97	
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)	51,7 (19,0–71,0)	54,9 (30,0–69,0)	
Odsetek mężczyzn	56,2	61,9	
Średni BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (zakres)	26,3 (18,1–38,1)	26,4 (18,5–36,7)	
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	58,2	58,8
	1b	41,4	41,2
	CC	11,4	7,2
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	Non-CC	88,6	92,8
HCV RNA [log <sub>10</sub> IU/ml], średnia (SD)	6,55 (4,61–7,70)	6,52 (5,20–7,55)	
HCV RNA < 800 000 IU/ml n(%)	42	Bd	

SHAPPHIRE II		
HCV RNA $\geq$ 800 000 IU/ml n(%)	255	bd
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]	0%	0%
Odsetek pacjentów z zwłóknieniem wątroby F2-3 <sup>a</sup> [%]	32,0	33,0
Interwencja i komparator		
Schemat badania	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PLC → OMB/PAR/RIT+DAS+RBV (pacjenci z grupy PLC)	
	Badanie składało się z 2 faz: 1) „ <i>double blind</i> ” pacjenci po randomizacji przez 12 tyg. otrzymywali OMB/PAR/RIT+DAS+RBV lub PLC; 2) „ <i>open label</i> ” pacjenci z grupy PLC przez 12 tyg. otrzymywali OMB/PAR/RIT+DAS+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 $\geq$ 75 kg)	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / obserwacji	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV: 12 tyg. OMB/PAR/RIT+DAS+RBV OI / 60 tyg. OB PLC: 12 tyg. PLC, 12 tyg. OMB/PAR/RIT+DAS+RBV OI / 72 tyg. OB	
Metodyka		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Randomizacja	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)	
Kierunek badania	Prospektywny	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	TAK, podwójne	
Utrata z badania (%)	TAK, przyczyny opisane prawidłowo <ul style="list-style-type: none"> <li>OMB/PAR/RIT+DAS+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>)</li> <li>PLC: 1 (1%) wycofał świadomą zgodę na udział w badaniu (podczas fazy <i>double blind</i>)</li> </ul>	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority i superiority</i> (w odniesieniu do historycznej grupy TVR + PR)	
Metoda analizy wyników	mITT, w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku podczas fazy <i>double blind</i>	
Ocena wiarygodności badania oraz ryzyka błędu systematycznego	Jadad	5/5
	Proces randomizacji	Niskie
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie
	Kompletność danych	Niskie

SHAPPHIRE II	
	Selektywne raportowanie wyników
	Niskie
	Inne
	Niskie
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

a) wg skali Metavir.

TURQUISE I	
Ranodmizowane, wieloośrodkowe badanie otwartej próby, fazy II/III oceniające skuteczność Viekiraxu w skojarzeniu z RBV u pacjentów z GT1 HCV oraz koinfekcją HIV.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci wcześniej nieleczeni jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii złożonej z PegIFN/RBV, którzy kwalifikują się do jednej z poniższych kategorii: <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Brak odpowiedzi:</b> leczeni PegIFN/RBV przez min. 12 tygodni oraz nie uzyskali redukcji HCV RNA o 2 log<sub>10</sub>IU/ml w 12 tygodniu (lub między 10 a 16 tygodniem) lub leczeni min. 4 tygodnie PegIFN/RBV oraz uzyskali redukcję HCV RNA &lt;1log<sub>10</sub>IU/ml w tygodniu 4 (także po ≥25 dniach leczenia)</li> <li><b>Częściowa odpowiedź:</b> leczeni min. 20 tygodni PegIFN/RBV oraz uzyskali redukcję HCV RNA ≥2 log<sub>10</sub>IU/ml w tygodniu 12 (lub między 10 a 16 tygodniem) lecz nie uzyskali niewykrywalnego poziomu HCV RNA w lub po 20 tygodniu leczenia</li> <li><b>Nawrót:</b> leczeni PegIFN/RBV przez min.36 tygodni oraz poziom HCV RNA był niewykrywalny w lub po 36 tygodniach, a po 52 tygodniach od zakończenia leczenia wykryto HCV RNA</li> </ol> </li> <li>BMI ≥18 do &lt;38 kg/m<sup>2</sup> w czasie skriningu.</li> <li>Przewlekła infekcja HCV przed włączeniem do badania, zdefiniowana jako: <ol style="list-style-type: none"> <li>antyHCV Ab(+) lub HCV RNA min. 6 msc przed skriningiem oraz HCV RNA i antyHCV AB(+) w czasie skriningu</li> <li>antyHCVAb(+) oraz HCV RNA w czasie skriningu z wynikami biopsji potwierdzającymi przewlekłą infekcję</li> </ol> </li> <li>Badania przesiewowe wskazujące na infekcję HCV GT1</li> <li>Poziom HCV RNA &gt;10 000 IU/ml w trakcie skriningu</li> <li>Pozytywny wyn k testu na infekcję HIV na etapie skriningu</li> <li>HIV-1 RNA w osoczu &lt;40 kopii/ml oraz HIV-1 RNA w osoczu &lt;LLOQ potwierdzone dwukrotnym pomiarem w czasie 24 tygodni przed skriningiem w tym 1 pomiar min. 8 tyg przed skriningiem</li> <li>CD4+ ≥200 komórek/mm<sup>3</sup> lub CD4+ % ≥14% w czasie skriningu</li> <li>Leczeni stabilnymi dawkami HIV-1 ART. (Dwa inh bitory nukleotydowe/nukleozydowe odwrotnej transkryptazy plus Ritonawir w skojarzeniu z atazanawirem lub raltegrawirem). Przez min 8 tygodni przed skriningiem</li> <li>Pacjenci bez marskości lub z marskością pod warunkiem: <ol style="list-style-type: none"> <li>Biopsja wątroby 24 tygodnie przed skriningiem wskazująca na brak marskości np. METAVIR 3 lub mniej, Ishak 4 lub mniej,</li> <li>FibroScan na etapie skriningu &lt;12,5 kPa lub FibroTest ≤0,72 i AST/APRI ≤2 (pacjenci z wynikiem FibroTest ≤0,72 i APRI&gt;2 lub FibroTest ≥0,73 i APRI ≤2 muszą potwierdzić za pomocą FibroScan'u obecność lub brak marskości</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Koinfekcja HBV (HBsAg +)</li> <li>Wcześniejsze leczenie DAA w tym telaprewirem lub boceprewirem</li> <li>HCV o genotypie niemożliwym do określenia lub o GT innym niż 1</li> <li>Udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej terapii &gt;1 HIV ART.</li> <li>Przewlekła infekcja HIV2</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe

I rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: RVR, EOTR, SVR4, SVR24, niepowodzenie wirusologiczne terapii, TEAEs

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	OMB/PAR/RIT+DAS12	OMB/PAR/RIT+DAS24
<b>Wcześniejsze leczenie</b>	35% (PR)	31% (PR)
<b>Liczba pacjentów</b>	31	32
<b>Średni wiek pacjentów w latach (SD)</b>	50,9 (6,0)	50,9 (8,3)
<b>Odsetek mężczyzn</b>	94	91

<b>TURQUISE I</b>			
<b>Odsetek pacjentów rasy czarnej</b>		23	25
<b>Średni BMI [kg/m<sup>2</sup>] (SD)</b>		26,4 (3,9)	27,2 (4,3)
<b>Odsetek pacjentów z genotypem</b>	<b>1a</b>	87	91
	<b>1b</b>	13	9
<b>Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]</b>		19	19
<b>Odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby [%]</b>	<b>F0-1</b>	52	63
	<b>F2</b>	16	16
	<b>F3</b>	13	3
<b>Schemat badania</b>			
<b>Schemat badania</b>	Viekirax+Exviera 12 tygodni vs Viekirax+Exviera 24 tygodnie		
<b>Interwencje</b>	Ombitaswir w dawce 25 mg od., Parytaprewir w dawce 150 mg od. Ritonawir w dawce 100 mg od. i Dasabuwir w dawce 250 mg bid		
<b>Kointerwencje</b>	ART HIV		
<b>Okres interwencji / obserwacji</b>	12 lub 24 tygodnie / 72		
<b>Metodyka</b>			
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA		
<b>Randomizacja</b>	TAK, komputerowa z wykorzystaniem systemu interaktywnego		
<b>Kierunek badania</b>	Prospektywny		
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe		
<b>Zaślepienie</b>	Brak, badanie otwartej próby		
<b>Utrata z badania (1/1 pkt)</b>	3% (n=2) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i wystąpienia przełomu wirusologicznego		
<b>Testowana hipoteza</b>	Bd		
<b>Analiza wyników</b>	ITT		
<b>Ocena wiarygodności badania oraz ryzyka błędu systematycznego</b>	Jadad	3/5	
	Proces randomizacji	Niskie	
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie	
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie	
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie	
	Kompletność danych	Niskie	
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie	
	Inne	Niskie	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA, Puerto Rico)		
<b>Sponsor badania</b>	Abbvie		

## TURQUOISE II

Randomizowane, wielośrodkowe, 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	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 18–70 lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW-Ca o genotypie 1 (lezione lub nielezione terapią antywirusową);</li> <li>3. Stężenie HCV RNA w osoczu &gt;10 000 IU/mL;</li> <li>4. Marskość wątroby udokumentowana biopsją (&gt;3 pkt w skali METAVIR lub &gt;4 pkt w skali Ishaka) lub wynikiem badania Fibroskan (≥14,6 kPa) w przebiegu 6 mies. przed lub podczas skriningu;</li> <li>5. Wyrównana marskość wątroby udokumentowana wynikiem &lt;7 w skali Childa-Pugha</li> <li>6. Brak obecności nowotworu wątrobowokomórkowego na wynikach badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego przeprowadzonych w okresie 3 mies. przed skriningiem lub w czasie skriningu w przypadku badań ultrasonograficznych;</li> <li>7. 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);</li> <li>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).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skriningu;</li> <li>2. Nadużywanie a alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku;</li> <li>3. Genotyp inny niż 1 lub koinfekcja genotypu 1 z innym;</li> <li>4. Niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c &gt;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;</li> <li>5. Uprzednia terapia WZW-C z wykorzystaniem DAA (z uwzględnieniem telaprewiru oraz boceprewiru);</li> <li>6. α-fetoproteiny w surowicy &gt;100 ng/mL podczas skriningu;</li> <li>7. Obecnie lub w wywiadzie klasa B lub C w skali Childa-Pugha lub niewydolność wątroby (w tym wodobrzusze, krwawienie z żyłaków przełyku lub encefalopatia wątrobowa);</li> <li>8. Nowotwór wątrobowokomórkowy na wynikach badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego podczas skriningu;</li> <li>9. Inne niż WZW-C przyczyny choroby wątroby (w tym hemochromatoza, niedobór α-1 antytrypsyny, choroba Wilsona, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, a alkoholowa choroba wątroby, choroby wątroby związane z narkotykami);</li> <li>10. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ALT &gt;7 x ULN;</li> <li>b. AST &gt;7 x ULN;</li> <li>c. klirens kreatyniny &lt;60 mL/min,</li> <li>d. stężenie albumin &lt; 2,8 g/dL,</li> <li>e. PT/INR &gt;2,3; Hb &lt; LLN;</li> <li>f. płytki krwi &lt;60 000 komórek/mm<sup>3</sup>;</li> <li>g. ANC &lt;1500 komórek/μL (&lt;1200 komórek/ μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnym kolorze skóry);</li> <li>h. stężenie bilirubiny całkowitej ≥3 mg/dL.</li> </ol> </li> </ol>

### Oceniane punkty końcowe

**Skuteczność:** Pierwszorzędowy punkt końcowy: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia; Drugorzędowe punkty końcowe: niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót zakażenia, jakość życia; **Bezpieczeństwo:** AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE.

### Charakterystyka populacji

Cecha populacji	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV12	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV24
Wcześniejsze leczenie	59% (PR)	57% (PR)
Liczba pacjentów	208	172
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	57,1 (7,0)	56,5 (7,9)
Odsetek mężczyzn	70,2	70,3
Odsetek pacjentów rasy białej	95,7	93,6
Średni BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (SD)	27,9 (4,1)	27,9 (4,3)
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	67,3%
	1b	32,7%



TURQUOISE II			
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B	CC	16,8	19,8
	Non-CC	83,2	80,2
HCV RNA [ $\log_{10}$ IU/ml], średnia (SD)		6,41 (0,62)	6,53 (0,52)
HCV RNA $\geq$ 800 000 IU/ml (n)		bd	Bd
HCV RNA $<$ 800 000 IU/ml (n)		bd	bd
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	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV (12 tyg.) vs OMB/PAR/RIT+DAS+RBV (24 tyg.)		
	Pacjenci po randomizacji otrzymywali terapię OMB/PAR/RIT+DAS+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 $\geq$ 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		
Randomizacja	TAK, za pomocą systemu IRT, 1:1, ze stratyfikacją ze względu na wcześniejsze leczenie zakażenia WZW-C (tak vs nie), a następnie ze stratyfikacją pacjentów uprzednio nieleczonych ze względu na subgenotyp (1a vs 1b) oraz genotyp IL28B (CC vs nie CC), natomiast pacjentów po wcześniejszej terapii – ze względu na subgenotyp (1a vs 1b) oraz odpowiedź na uprzednie leczenie (całkowity brak odpowiedzi vs częściowy brak odpowiedzi vs nawrót).		
Kierunek badania	Prospektywny		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	Brak zaślepienia		
Utrata z badania	Tak, przyczyny opisane prawidłowo • OMB/PAR/RIT+DAS+RBV (12): 5 (2,4%) w tym 2 (1,0%) – z powodu AE, 3 (1,4%) – z innych powodów, • OMB/PAR/RIT+DAS+RBV (24): 5 (2,9%) w tym 1 (0,6%) – z wycofania zgody, 2 (1,2%) – utrata z okresu <i>follow-up</i> , 2 (1,2%) – inne powody.		
Testowana hipoteza	<i>Non-inferiority i superiority</i> (względem historycznej grupy kontrolnej stosującej TVR + PR)		
Analiza wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.		
Ocena wiarygodności badania oraz ryzyka błędu systematycznego	Jadad	3/5	
	Proces randomizacji	Niskie	



<b>TURQUOISE II</b>	
Ukrycie kodu alokacji	Niskie
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie
Zaślepienie oceny wyników	Niskie
Kompletność danych	Niskie
Selektywne raportowanie wyników	Niskie
Inne	Niskie
<b>Lokalizacja badania</b>	<b>Wieloośrodkowe</b>
<b>Sponsor badania</b>	<b>AbbVie</b>

a) Definiowane jako pozytywny wynik na obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy przed skringiem oraz podczas skringingu lub pozytywny wynik podczas skringingu na obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA, potwierdzony biopsją wątroby.

b) Pacjenci uprzednio leczeni muszą kwalifikować się do jednej z 3 kategorii: z całkowitą 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) W odniesieniu do pacjentów uprzednio leczonych.

## ANEKS C. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH

Tabela 27.  
Definicje punktów końcowych ocenianych w ramach analizy skuteczności

Badanie	PK	Definicja
C-WORTHY	SVR 4/12/24	Odsetek pacjentów z HCV RNA <25IU/ml w 4/12/24 tyg. po zakończeniu leczenia
	Nawrót	Potwierdzony HCV RNA $\geq 25$ IU/ml w okresie FU po osiągnięciu poziomu niewykrywalnego (HCV RNA <15,1IU/ml) na zakończenie terapii, z dwóch osobnych próbek w odstępie tygodniowym
	Przełom	Potwierdzony HCV RNA $\geq 25$ IU/mL po wcześniejszym osiągnięciu < 25 IU/mL z dwóch osobnych próbek w odstępie tygodniowym
C-EDGE TN	SVR4, 12, 24	HCV RNA <15IU/ml w 4, 12 i 24 tygodniu po zakończeniu leczenia
	Nawrót	Potwierdzony poziom HCV RNA $\geq 15$ IU/ml po zakończeniu terapii po uprzedni wyleczeniu (HCV RNA <15IU/ml)
	Przełom	Potwierdzony poziom HCV RNA $\geq 15$ IU/ml w czasie leczenia po wcześniejszym uzyskaniu poziomu <15 IU/ml
	Niepowodzenie terapii	Nawrót lub przełom
C-SALT	SVR12/24	HCV RNA <15IU/ml 12/24 tyg po zakończeniu leczenia
C-EDGE TE	SVR 12	HCV RNA <15IU/ml 12 tyg po zakończeniu leczenia
	Nawrót	Potwierdzony poziom HCV RNA $\geq 15$ IU/ml po wcześniejszym wyleczeniu (HCV RNA <15 IU/ml na zakończenie terapii)
	Przełom	Potwierdzony poziom HCV RNA $\geq 15$ IU/ml w trakcie leczenia po wcześniejszym uzyskaniu poziomu <15 IU/ml
	Niepowodzenie terapii	Nawrót lub przełom lub nagły wzrost RNA (ang. <i>rebound</i> )
C-SURFER	SVR12	HCV RNA <15IU/ml 12 tyg po zakończeniu leczenia
	Nawrót	Niewykrywalny poziom HCV RNA po zakończeniu terapii, po osiągnięciu HCV RNA poniżej poziomu detekcji na zakończenie terapii
	Niepowodzenie terapii nie-wirusologiczne	Zgon, utrata z okresu obserwacji, niestotowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich, wycofanie pacjenta z badania na własne życzenie lub z woli lekarza z uwagi na agresywne zachowanie pacjenta
C-EDGE COINFECTION	SVR12	HCV RNA <15IU/ml 12 tyg po zakończeniu leczenia
	Nawrót	HCV RNA > 15 IU/ml w okresie FU po uzyskaniu niewykrywalnego poziomu HCV RNA na zakończenie leczenia
	Niepowodzenie terapii	Wykrywalny poziom HCV RNA na zakończenie terapii oraz HCV RNA >15IU/ml w trakcie leczenia z dwóch osobnych próbek w odstępie dwutygodniowym
	Przełom	HCV RNA >15 IU ml po wcześniejszym uzyskaniu poziomu <15IU/ml
C-EDGE H2H	SVR	HCV RNA <25IU/ml 12 tyg od zakończenia leczenia <sup>a</sup>
C-SCAPE	SVR	HCV RNA <25IU/ml 12 tyg od zakończenia leczenia (LoQ to <15 IU/l)

Badanie	PK	Definicja
<b>Kumada 2016</b>	SVR 12	HCV RNA uznane za niewykrywalne lub wykrywalne lecz niepoliczalne <sup>a</sup> ( LLoQ<1,2logIU/ml) w 12 tygodniu po zakończeniu leczenia
	EOT	HCV RNA uznane za niewykrywalne lub wykrywalne, lecz niepoliczalne <sup>a</sup> , (LLoQ<1,2logIU/ml) w 12 tygodniu leczenia
	SVR 24	HCV RNA uznane za niewykrywalne lub wykrywalne, lecz niepoliczalne <sup>a</sup> , (LLoQ<1,2logIU/ml) w 24 tygodniu po zakończeniu leczenia
<b>C-EDGE IBLD</b>	SVR 12	HCV RNA <15 IU/ml po 12 tygodniach od zakończenia terapii
<b>C-CORAL</b>	SVR 12	HCV RNA <15 IU/ml po 12 tygodniach od zakończenia terapii

a) LLoQ dla testu Cobas Taqman

b) za [115]

## **ANEKS D. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI SKUTECZNOŚCI GZR/EBR**

W ramach niniejszej analizy uwzględniano w pierwszej kolejności wyniki prezentowane zgodnie z analizą ITT, obejmującą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, w dalszej kolejności korzystano z analizy mITT (FAS), obejmującej pacjentów przyjmujących co najmniej jedną dawkę leku. W przypadku braku danych dla analizy ITT lub mITT przedstawiano dane z inną dostępną w badaniu analizą statystyczną (mFAS, PP). Z analizy wykluczono dane prezentowane łącznie dla genotypów 1 i 4 oraz genotypów 1, 4 i 6 HCV. W przypadku badań C-EDGE TN, C-EDGE IBLD oraz C-SURFER porównujących GZR/EBR podawany w schemacie intensywnej terapii (ramię ITG) lub terapii odroczonej tj. podawanej po wcześniejszym leczeniu placebo (ramię DTG), dane kumulowano dla obu ramion (ITG+DTG). Wyniki dla ramienia DTG prezentowano wyłącznie dla okresu z aktywnym leczeniem.

## D.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12/24)

Tabela 28.

Wyniki analizy klinicznej dotyczące uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia terapii dwulekowej lub trójkowej z wykorzystaniem GZR/EBR u pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12				GZR/EBR16+RBV	
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
<b>SVR12</b>										
Ogólna	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	T	136	127/136 (93) <sup>a</sup>	86/94 (91)	38/40 (95)	–	–	–
	C-SCAPE	RCT	T	10	–	–	–	9/10 (90)	–	–
	C-SALT A	nRCT	N	10	10/10 (100)	6/6 (100)	4/4 (100)	–	–	–
	C-SURFER (ITG+PK+DTG)	RCT/nRCT	T	224	212/224 (95)	109/111 (98) <sup>e</sup>	102/103 (99) <sup>e</sup>	–	–	–
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	T	306	273/288 (95)	144/157 (92)	129/131 (98)	18/18 (100)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	T	170	89/95 (94)	55/61 (90)	34/34 (100)	7/9 (78)	55/58 (95)	8/8 (100)
	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	216	181/188 (96)	139/144 (97)	42/44 (95)	27/28 (96)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	T	105	87/93 (94)	43/47 (92)	44/46 (96)	11/12 (92)	–	–
	C-EDGE H2H	RCT	T	129	122/123 (99)	18/18 (100)	104/105 (99)	6/6 (100)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	T	331	320/331 (97)	5/5 (100)	315/326 (97)	–	–	–
		nRCT	N	35	34/35 (97)	1/1 (100)	33/34 (97)	–	–	–
	C-CORAL	RCT	T	215	208/213 (98)	23/26 (89)	185/187 (99)	2/2 (100)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>1887</b>	<b>1663/1736 (96)</b>	<b>629/670 (94)</b>	<b>1030/1054 (98)</b>	<b>80/85 (94)</b>	<b>55/58 (95)</b>	<b>8/8 (100)</b>
	<b>Analiza zbiorcza (ChPL)<sup>b</sup></b>	–	–	<b>962</b>	<b>784/831 (94)</b>	<b>483/519 (93)</b>	<b>301/312 (96)</b>	<b>61/65 (94)</b>	<b>55/58 (95)</b>	<b>8/8 (100)</b>

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12			GZR/EBR16+RBV		
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
Marskość (+)	C-EDGE TE	RCT	T	42 <sup>d</sup>	19/20 (95)	19/20 (95)	–	–	22/22 (100)	–
	C-WORTHY (B5+B9)	RCT	T	43	41/43 (95) <sup>a</sup>	19/20 (95)	7/7(100)	–	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	12	12/12 (100) <sup>e</sup>	–	–	–	–	–
	Kumada 2016	nRCT	N	35	34/35 (97)	1/1 (100)	33/34 (97)	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>132</b>	<b>106/110 (96)</b>	<b>39/41 (95)</b>	<b>40/41 (98)</b>	–	<b>22/22 (100)</b>	–
	<b>Analiza zbiorcza (ChPL)<sup>b</sup></b>	–	–	<b>218</b>	<b>173/180 (96)</b>	<b>104/111 (94)</b>	<b>69/69 (100)</b>	<b>10/12 (83)</b>	<b>22/22 (100)</b>	<b>4/4 (100)</b>
Marskość (-)	C-WORTHY (A3+B3+B9+B13)	RCT	T	93	86/93 (92)	48/52 (92)	21/22 (95)	–	–	–
	C-SCAPE	RCT	T	10	–	–	–	9/10 (90)	–	–
	C-SALT A	nRCT	N	10	10/10 (100)	6/6 (100)	4/4 (100)	–	–	–
	C-EDGE TE	RCT	T	70 <sup>d</sup>	37/39 (95)	37/39 (95)	–	–	31/31 (100)	–
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	203	200/203 (99) <sup>e</sup>	–	–	–	–	–
	Kumada 2016	RCT	T	331	320/331 (97)	5/5 (100)	315/326 (97)	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>717</b>	<b>653/676 (97)</b>	<b>96/102 (94)</b>	<b>340/352 (97)</b>	<b>9/10 (90)</b>	<b>31/31 (100)</b>	–
	<b>Analiza zbiorcza (ChPL)<sup>b</sup></b>	–	–	<b>744</b>	<b>611/651 (94)</b>	<b>379/408 (93)</b>	<b>232/243 (95)</b>	<b>51/53 (96)</b>	<b>33/36 (92)</b>	<b>4/4 (100)</b>

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12			GZR/EBR16+RBV		
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
NS5A (+)	C-EDGE TE	RCT	T	16		6/10 (60)			6/6 (100)	
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	T	19		11/19 (58)			–	
	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	10		8/10 (80)			–	
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	T	13	NR	11/13 (85)	NR	NR	–	NR
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	T	4		1/4 (25)			–	
NS5A (+)	C-EDGE H2H	RCT	T	2 <sup>c</sup>		2/2 (100)			–	
	Kumada 2016	RCT/nRCT	T	2		2/2 (100)			–	
	C-CORAL	RCT	T	6		4/6 (67)			–	
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>70</b>	–	<b>45/66 (68)</b>	–	–	<b>6/6 (100)</b>	–
NS5A >5xEBR	C-EDGE TN (ITG)	RCT	T	9		2/9 (22)			–	
	C-EDGE TE	RCT	T	10	NR	2/6 (33)	NR	NR	4/4 (100)	NR
	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	4		3/4 (75)			–	
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>23</b>	–	<b>7/19 (37)</b>	–	–	<b>4/4 (100)</b>	–
	<b>Analiza zbiorcza (ChPL)<sup>b</sup></b>	–	–	<b>34</b>	–	<b>16/30 (53)</b>	–	–	<b>4/4 (100)</b>	–

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12			GZR/EBR16+RBV		
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
NS5A (-)	C-EDGE TE	RCT	T	99		49/50 (98)			49/49 (100)	
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	T	135		133/135 (99)			-	
	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	130		127/130 (98)			-	
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	T	98	NR	98/98 (100)	NR	NR	-	NR
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	T	43		42/43 (98)			-	
	C-EDGE H2H	RCT	T	16		16/16 (100)			-	
	C-CORAL	RCT	T	20		19/20 (95)			-	
	Kumada 2016	RCT/nRCT	N	4		4/4 (100)			-	
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	-	-	<b>545</b>	-	<b>488/496 (98)</b>	-	-	<b>49/49 (100)</b>	-
	<b>Analiza zbiorcza (ChPL)<sup>b</sup></b>	-	-	<b>527</b>	-	<b>464/476 (97)</b>	-	-	<b>51/51 (100)</b>	-
HVL	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N <sup>f</sup>	69	65/69 (94)	-	NR	-	-	-
	C-WORTHY (A3+B5+B9)	RCT	N <sup>f</sup>	64	60/64 (94) <sup>a</sup>	-		-	-	-
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N <sup>f</sup>	259	249/259 (97)	-	-	-	-	-
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	-	-	<b>392</b>	<b>374/392 (95)</b>	-	-	-	-	-
	<b>Analiza zbiorcza (ChPL)<sup>b</sup></b>	-	-	<b>471</b>	-	<b>348/381 (91)</b>	-	<b>34/36 (94)</b>	<b>46/49 (94)</b>	<b>5/5 (100)</b>
LVL	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N <sup>f</sup>	53	50/53 (94)	-	NR	-	-	-
	C-WORTHY (A3+B5+B9)	RCT	N <sup>f</sup>	11	11/11 (100) <sup>a</sup>	-	NR	-	-	-
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N <sup>f</sup>	76	75/76 (99)	-	-	-	-	-
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	-	-	<b>140</b>	<b>136/140 (97)</b>	-	-	-	-	-
	<b>Analiza zbiorcza (ChPL)<sup>b</sup></b>	-	-	<b>179</b>	-	<b>135/138 (98)</b>	-	<b>27/29 (93)</b>	<b>9/9 (100)</b>	<b>3/3 (100)</b>



Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12				GZR/EBR16+RBV	
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
HIV	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	216	181/188 (96)	139/144 (97)	42/44 (95)	27/28 (96)	-	-
	C-WORTHY (B13)	RCT	T	30	26/30 (87)	19/22 (86)	7/8 (87)	-	-	-
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	-	-	<b>246</b>	<b>207/218 (95)</b>	<b>158/166 (95)</b>	<b>49/52 (94)</b>	<b>27/28 (96)</b>	-	-
CKD 4/5	C-SURFER (ITG+PK+DTG)	nRCT/RCT	T	224	212/224 (95)	109/111 (98) <sup>e</sup>	102/103 (99) <sup>e</sup>	-	-	-
<b>SVR24</b>										
Ogólna	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	136	125/136 (92)	29/30 (97)	14/14 (100)	-	-	-
	C-SALT A	nRCT	N	10	10/10 (100)	6/6 (100)	4/4 (100)	-	-	-
	C-SCAPE	RCT	N	10	-	-	-	9/10 (90)	-	-
	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	401	358/375 (95)	190/205 (93)	168/170 (99)	26/26 (100)	-	-
	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	216	175/188 (93)	134/144 (93)	41/44 (93)	26/28 (93)	-	-
	Kumada 2016	RCT	N	331	319/331 (96)	-	30/31 (97)	-	-	-
		nRCT	N	35	34/35 (97)	-	-	-	-	-
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	-	-	<b>1139</b>	<b>1021/1075 (95)</b>	<b>359/385 (93)</b>	<b>257/263 (98)</b>	<b>61/64 (95)</b>	-	-

NR – wyników nie raportowano w ramach niniejszej analizy klinicznej

HVL – wysoki poziom wirerii wyjściowej >800 000 j.m./ml; LVL – niski poziom wirerii wyjściowej ≤800 000 j.m./ml; NS5A (+/-) – jakikolwiek warianty NS5A występujące w pozycji 28, 30, 31, 58 lub 93; NS5A>5xEBR – warianty NS5A skutkujące pięciokrotnym wzrostem oporności elbaswiru (polimorfizm M/L28A/T, Q/R30H/K/R, L31M/V, H58D, Y93C/H/N);

a) w tym 2 pacjentów z genotypem 1 innym niż GT1a lub GT1b

b) analiza zbiorcza przeprowadzona na podstawie badań C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-SCAPE (GT4), C-WORTHY (GT1) i C-SURFER (GT1);

c) u żadnego z pacjentów nie odnotowano polimorfizmu NS5A skutkującego pięciokrotnym wzrostem oporności elbaswiru

d) wyniki dla analizy PP

e) wyniki dla analizy mFAS (populacja FAS z wyłączeniem pacjentów z utratą danych w wyniku zgonu lub przerwania terapii z powodów niezwiązanych z leczeniem)

f) ze względu na brak danych dla poszczególnych genotypów (1a i 1b) dane z badania nie zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim

## D.2. Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (EOT)

Tabela 29.

Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej uzyskanej w chwili zakończenia terapii (EOT) dwulekowej lub trzylekowej z wykorzystaniem GZR/EBR u pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12			GZR/EBR16+RBV		
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
Ogólna	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	136	134/136 (99) <sup>a</sup>	92/94 (98)	40/40 (100)	–	–	–
	C-SCAPE	RCT	N	10	–	–	–	9/10 (90)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	119	119/119 (100) <sup>b</sup>	–	–	–	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	331	330/331 (>99)	–	31/31 (100)	–	–	–
		nRCT	N	35	35/35 (100)	1/1 (100)	34/34 (100)	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>631</b>	<b>618/621 (&gt;99)</b>	<b>93/95 (98)</b>	<b>105/105 (100)</b>	<b>9/10 (90)</b>	–	–
Marskość (+)	C-WORTHY (B5+B9)	RCT	N	43	43/43 (100) <sup>a</sup>	20/20 (100)	7/7 (100)	–	–	–
Marskość (-)	C-WORTHY (A3+B3+B9+B13)	RCT	N	93	91/93 (98)	50/52 (96)	22/22 (100)	–	–	–
	C-SCAPE	RCT	N	10	–	–	–	9/10 (90)	–	–
	Kawada 2015	RCT	N	31	31/31 (100)	–	31/31 (100)	–	–	–
		<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>177</b>	<b>165/167 (99)</b>	<b>70/72 (97)</b>	<b>60/60 (100)</b>	<b>9/10(90)</b>	–
HVL	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9)	RCT	N	90	90/90 (100) <sup>a</sup>	–	NR	–	–	–
LVL	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9)	RCT	N	16	16/16 (100) <sup>a</sup>	–	NR	–	–	–
HIV	C-WORTHY (B13)	RCT	N	30	28/30 (93)	20/22 (91)	8/8 (100)	–	–	–
CKD 4/5	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	119	119/119 (100) <sup>b</sup>	–	–	–	–	–

NR – wyników nie raportowano w ramach niniejszej analizy klinicznej.

HVL – wysoki poziom wirerii wyjściowej >800 000 j.m./ml; LVL – niski poziom wirerii wyjściowej ≤800 000 j.m./ml; ITG – ramię z intensywną terapią GZR/EBR podawaną od początku badania; PK – ramię z oceną farmakokinetyki; a) w tym 2 pacjentów z genotypem 1 innym niż GT1a lub GT1b; b) wyniki dla analizy mFAS (populacja FAS z wyłączeniem pacjentów z utratą danych w wyniku zgonu lub przerwania terapii z powodów niezwiązanych z leczeniem)

### D.3. Przełom wirusologiczny

Tabela 30.

Wyniki analizy klinicznej dotyczące wystąpienia przełomu wirusologicznego po zastosowaniu terapii dwulekowej lub trzylekowej z wykorzystaniem GZR/EBR u pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12			GZR/EBR16+RBV		
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
Ogólna	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	136	2/136 (1) <sup>a</sup>	2/94 (2)	0/40 (0)	–	–	–
	C-SCAPE	RCT	N	10	–	–	–	0/10 (0)	–	–
	C-SALT A	nRCT	N	10	0/10 (0)	0/6 (0)	0/4 (0)	–	–	–
	C-SURFER (ITG+PK+DTG)	RCT/nRCT	N	224	0/224 (0)	0/111 (0) <sup>e</sup>	0/103 (0) <sup>e</sup>	–	–	–
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	306	1/288 (<1)	1/157 (1)	0/131 (0)	0/18 (0)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	170	0/95 (0)	0/61 (0)	0/34 (0)	0/9 (0)	0/58 (0)	0/8 (0)
	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	216	0/188 (0)	0/144 (0)	0/44 (0)	0/28 (0)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	105	0/93 (0)	0/47 (0)	0/46 (0)	0/12 (0)	–	–
	C-EDGE H2H	RCT	N	129 <sup>b</sup>	0/123 (0)	0/18 (0)	0/105 (0)	0/6 (0)	–	–
	Kumada 2016	RCT	N	331	0/331 (0)	0/5 (0)	0/326 (0)	–	–	–
		nRCT	N	35	0/35 (0)	0/1 (0)	0/34 (0)	–	–	–
	C-CORAL	RCT	T	215	0/213 (0)	0/26 (0)	0/187(0)	0/2 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>1887</b>	<b>3/1736 (&lt;1)</b>	<b>3/670 (&lt;1)</b>	<b>0/1054 (0)</b>	<b>0/85 (0)</b>	<b>0/58 (0)</b>	<b>0/8 (0)</b>
	<b>Analiza zbiorcza (CHPL)<sup>c</sup></b>	–	–	<b>962</b>	<b>3/831 (4)</b>	<b>3/519 (1)</b>	<b>0/312 (0)</b>	<b>0/65 (0)</b>	<b>0/58 (0)</b>	<b>0/8 (0)</b>

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12			GZR/EBR16+RBV		
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
Marskość (+)	C-WORTHY (B5+B9)	RCT	N	43	0/43 (0) <sup>a</sup>	0/20 (0)	0/7 (0)	–	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	42 <sup>d</sup>	0/20 (0)	0/20 (0)	–	–	0/22 (0)	–
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	12	0/12 (0) <sup>e</sup>	–	–	–	–	–
	Kumada 2016	nRCT	N	35	0/35 (0)	0/1(0)	0/34 (0)	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>132</b>	<b>0/110 (0)</b>	<b>0/41 (0)</b>	<b>0/41 (0)</b>	–	<b>0/22 (0)</b>	–
Marskość (-)	C-WORTHY (A3+B3+B9+B13)	RCT	N	93	2/93 (2)	2/52 (4)	0/22 (0)	–	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	70 <sup>d</sup>	0/39 (0)	0/39 (0)	–	–	0/31 (0)	–
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	203	0/203 (0) <sup>e</sup>	–	–	–	–	–
	C-SCAPE	RCT	N	10	–	–	–	0/10 (0)	–	–
	C-SALT A	nRCT	N	10	0/10 (0)	0/6 (0)	0/4 (0)	–	–	–
	Kumada 2016	RCT	N	331	0/331 (0)	0/5 (0)	0/326 (0)	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>717</b>	<b>2/676 (&lt;1)</b>	<b>2/102 (2)</b>	<b>0/352 (0)</b>	<b>0/10 (0)</b>	<b>0/31 (0)</b>	–
NS5A (+)	C-EDGE TE	RCT	N	16	NR	0/10 (0)	NR	NR	0/6 (0)	NR
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	19		1/19 (5)			–	
	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	10		0/10 (0)			–	
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	4		0/4 (0)			–	
	C-EDGE H2H	RCT	N	2		0/2 (0)			–	
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	13		0/13 (0)			–	
	Kumada 2016	RCT/nRCT	T	2		0/2 (0)			–	
	C-CORAL	RCT	T	6		0/6 (0)			–	
<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>72</b>	–	<b>1/66 (2)</b>	–	–	<b>0/6 (0)</b>	–	

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12			GZR/EBR16+RBV		
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
NS5A >5xEBR	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	9		1/9 (11)			–	
	C-EDGE TE	RCT	N	10	NR	0/6 (0)	NR	NR	0/4 (0)	NR
	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	4		0/4 (0)			–	
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>23</b>	–	<b>1/19 (5)</b>	–	–	<b>0/4 (0)</b>	–
NS5A (-)	C-EDGE TE	RCT	N	98		0/49 (0)			0/49 (0)	
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	135		0/135 (0)			–	
	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	130		0/130 (0)			–	
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	43	NR	0/43 (0)	NR	NR	–	NR
	C-EDGE H2H	RCT	N	16		0/16 (0)			–	
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	98		0/98 (0)			–	
	C-CORAL	RCT	T	20		0/20 (0)			–	
	Kumada 2016	RCT/nRCT	N	4		0/4 (0)			–	
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>544</b>	–	<b>0/495 (0)</b>	–	–	<b>0/49 (0)</b>	–
HVL	C-WORTHY B (A3+B3+B5+B9)	RCT	N	90	0/90 (0) <sup>a</sup>	–		–	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	69	0/69 (0)	–	NR	–	–	–
	Kumada 2016	RCT/nRCT	N	259	0/259 (0)	–		–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>418</b>	<b>0/418 (0)</b>	–	–	–	–	–
LVL	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9)	RCT	N	16	0/16 (0) <sup>a</sup>	–		–	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	53	0/53 (0)	–	NR	–	–	–
	Kumada 2016	RCT/nRCT	N	76	0/76 (0)	–		–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>145</b>	<b>0/145 (0)</b>	–	–	–	–	–

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12			GZR/EBR16+RBV		
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
HIV	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	216	<b>0/188 (0)</b>	0/144 (0)	0/44 (0)	0/28 (0)	–	–
	C-WORTHY (B13)	RCT	N	30	2/30 (7)	2/22 (9)	0/8 (0)	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>246</b>	<b>2/218 (&lt;1)</b>	<b>2/166 (1)</b>	<b>0/52 (0)</b>	<b>0/28 (0)</b>	–	–
<b>CKD 4/5</b>	C-SURFER (ITG+PK+DTG)	RCT/nRCT	N	224	0/224 (0)	0/111 (0) <sup>e</sup>	0/103 (0) <sup>e</sup>	–	–	–

NR – wyników nie raportowano w ramach niniejszej analizy klinicznej.

HVL – wysoki poziom wirerii wyjściowej >800 000 j.m./ml; LVL – niski poziom wirerii wyjściowej ≤800 000 j.m./ml; NS5A (+/-) – jakiegokolwiek warianty NS5A występujące w pozycji 28, 30, 31, 58 lub 93; NS5A>5xEBR – warianty NS5A skutkujące pięciokrotnym wzrostem oporności elbaswiru (polimorfizm M/L28A/T, Q/R30H/K/R, L31M/V, H58D, Y93C/H/N);

a) w tym 2 pacjentów z genotypem 1 innym niż GT1a lub GT1b;

b) żaden z pacjentów nie doświadczył niepowodzenia wirusologicznego, brak odpowiedzi na leczenie wystąpił tylko u jednego pacjenta z powodu utraty z okresu obserwacji;

c) analiza zbiorcza przeprowadzona na podstawie badań C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-SCAPE (GT4), C-WORTHY (GT1) i C-SURFER (GT1) dla punktu końcowego, niepowodzenie terapii w trakcie leczenia w tym przełom wirusologiczny;

d) wyniki dla analizy PP, w badaniu prezentowano również wyniki dla analizy FAS, jednakże bez podziału na poszczególne genotypy (w żadnym z ramion nie zaobserwowano wystąpienia przełomu wirusologicznego

e) wyniki dla analizy mFAS (populacja FAS z wyłączeniem pacjentów z utratą danych w wyniku zgonu lub przerwania terapii z powodów niezwiązanych z leczeniem)

## D.4. Nawrót

Tabela 31.

Wyniki analizy klinicznej dotyczące wystąpienia nawrotu po zastosowaniu terapii dwulekowej lub trzylekowej z wykorzystaniem GZR/EBR u pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12				GZR/EBR16+RBV	
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
Ogólna	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	136	5/136 (4) <sup>a</sup>	4/94 (4)	1/40 (3)	–	–	–
	C-SCAPE	RCT	N	10	–	–	–	0/10 (0)	–	–
	C-SALT A	nRCT	N	10	0/10 (0)	0/6 (0)	0/4 (0)	–	–	–
	C-SURFER (ITG+PK+DTG)	RCT/nRCT	N	224	3/224 (1)	2/111 (2) <sup>e</sup>	1/103 (1) <sup>e</sup>	–	–	–
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	306	10/288 (3)	9/157 (6)	1/131 (1)	0/18 (0)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	170	5/95 (5)	5/61 (8)	0/34 (0)	1/9 (11)	0/58 (0)	0/8 (0)
	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	216	4/188 (2)	4/144 (3)	0/44 (0)	1/28 (4)	–	–
	C-EDGE H2H	RCT	N	129 <sup>b</sup>	0/123 (0)	0/18 (0)	0/105 (0)	0/6 (0)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	105	5/93 (5)	4/47 (9)	1/46 (2)	1/12 (8)	–	–
	Kumada 2016	RCT	N	331	7/331 (2)	–	1/31 (3)	–	–	–
		nRCT	N	35	1/35 (3)	–	–	–	–	–
	C-CORAL	RCT	N	215	4/213 (2)	3/26 (11)	1/187(1)	0/2 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>1887</b>	<b>44/1736 (3)</b>	<b>31/664 (5)</b>	<b>6/725 (1)</b>	<b>3/85 (4)</b>	<b>0/58 (0)</b>	<b>0/8 (0)</b>
	<b>Analiza zbiorcza (CHPL)<sup>c</sup></b>	–	–	<b>896</b>	<b>27/831 (3)</b>	<b>23/519 (4)</b>	<b>4/312 (1)</b>	<b>2/65 (3)</b>	–	–

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12			GZR/EBR16+RBV		
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
Marskość (+)	C-WORTHY (B5+B9)	RCT	N	43	2/43 (5) <sup>a</sup>	1/20 (5)	0/7 (0)	–	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	22 <sup>d</sup>	–	–	–	–	0/22 (0)	–
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	12	0/12 (0) <sup>e</sup>	–	–	–	–	–
	Kumada 2016	nRCT	N	35	1/35 (3)	–	–	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>112</b>	<b>3/90 (3)</b>	<b>1/20 (5)</b>	<b>0/7 (0)</b>	–	<b>0/22 (0)</b>	–
Marskość (-)	C-WORTHY (A3+B3+B9+B13)	RCT	N	93	3/93 (3)	1/52 (2)	0/22 (0)	–	–	–
	C-SCAPE	RCT	N	10	–	–	–	0/10 (0)	–	–
	C-SALT A	nRCT	N	10	0/10 (0)	0/6 (0)	0/4 (0)	–	–	–
	Kumada 2016	RCT	N	331	7/331 (2)	–	1/31 (3)	–	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	31 <sup>d</sup>	–	–	–	–	0/31 (0)	–
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	203	3/203 (1) <sup>e</sup>	–	–	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>647</b>	<b>13/637 (2)</b>	<b>1/58 (2)</b>	<b>1/57 (2)</b>	<b>0/10 (0)</b>	<b>0/31 (0)</b>	–
NS5A (+)	C-EDGE TE	RCT	N	16	NR	4/10 (40)	NR	NR	0/6 (0)	NR
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	19		7/19 (37)			–	
	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	10		2/10 (20)			–	
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	4		3/4 (75)			–	
	C-EDGE H2H	RCT	N	2 <sup>b</sup>		0/2 (0)			–	
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	13		2/13 (15)			–	
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>64</b>		–			<b>18/58 (31)</b>	



Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12			GZR/EBR16+RBV		
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
NS5A >5xEBR	C-EDGE TE	RCT	N	10		4/6 (67)			0/4 (0)	
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	9	NR	6/9 (67)	NR	NR	–	NR
	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	4		2/4 (50)			–	
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>23</b>	–	<b>12/19 (63)</b>	–	–	<b>0/4 (0)</b>	–
NS5A (-)	C-EDGE TE	RCT	N	98		1/49 (2)			0/49 (0)	
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	135		2/135 (1)			–	
	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	130	NR	3/130 (2)	NR	NR	–	NR
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	43		1/43 (2)			–	
	C-EDGE H2H	RCT	N	16 <sup>b</sup>		0/16 (0)			–	
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	98		0/98 (0)			–	
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>520</b>	–	<b>7/471 (1)</b>	–	–	<b>0/49 (0)</b>	–
HVL	C-WORTHY (A3+B5+B9+B13)	RCT	N	89	4/89 (4) <sup>a</sup>	–	NR	–	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	69	1/69 (1)	–	–	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>158</b>	<b>5/158 (3)</b>	–	–	–	–	–
LVL	C-WORTHY (A3+B5+B9+B13)	RCT	N	16	0/16 (0) <sup>a</sup>	–	NR	–	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	53	0/53 (0)	–	–	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>69</b>	<b>0/69 (0)</b>	–	–	–	–	–
HIV	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	216	4/188 (2)	4/144 (3)	0/44 (0)	1/28 (4)	–	–
	C-WORTHY (B13)	RCT	N	30	0/30 (0)	0/22 (0)	0/8 (0)	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>246</b>	<b>4/218 (2)</b>	<b>4/166 (2)</b>	<b>0/52 (0)</b>	<b>1/28 (4)</b>	–	–
CKD 4/5	C-SURFER (ITG+PK+DTG)	RCT/nRCT	N	224	3/224 (1)	2/111 (2) <sup>e</sup>	1/103 (1) <sup>e</sup>	–	–	–

NR – wyników nie raportowano w ramach niniejszej analizy klinicznej .

HVL – wysoki poziom wirerii wyjściowej >800 000 j.m./ml; LVL – niski poziom wirerii wyjściowej ≤800 000 j.m./ml; NS5A (+/-) – jakiegokolwiek warianty NS5A występujące w pozycji 28, 30, 31, 58 lub 93; NS5A>5xEBR – warianty NS5A skutkujące pięciokrotnym wzrostem oporności elbaswiru (polimorfizm M/L28A/T, Q/R30H/K/R, L31M/V, H58D, Y93C/H/N);

a) w tym 2 pacjentów z genotypem 1 innym niż GT1a lub GT1b

b) żaden z pacjentów nie doświadczył niepowodzenia wirusologicznego, brak odpowiedzi na leczenie wystąpił tylko u jednego pacjenta z powodu utraty z okresu obserwacji;

c) analiza zbiorcza przeprowadzona na podstawie badań C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-SCAPE (GT4), C-WORTHY (GT1) i C-SURFER (GT1);

d) wyniki dla analizy PP, w badaniu prezentowano również wyniki dla analizy FAS, jednakże bez podziału na poszczególne genotypy (w ramieniu GZR/EBR+RBV16 nie zaobserwowano wystąpienia nawrotu) wyniki dla analizy mFAS (populacja FAS z wyłączeniem pacjentów z utratą danych w wyniku zgonu lub przerwania terapii z powodów niezwiązanych z leczeniem)

## D.5. Reinfekcja

Tabela 32.

Wyniki analizy klinicznej dotyczące wystąpienia reinfekcji lub niepowodzenia wirusologicznego po zastosowaniu terapii dwulekowej lub trzylekowej z wykorzystaniem GZR/EBR u pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12			GZR/EBR16+RBV		
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	136	0/136 (0) <sup>a</sup>	0/94 (0)	0/40 (0)	–	–	–
	C-SCAPE	RCT	N	10	–	–	–	0/10 (0)	–	–
	C-SALT A	nRCT	N	10	0/10 (0)	0/6 (0)	0/4 (0)	–	–	–
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	306	0/288 (0)	0/157 (0)	0/131 (0)	0/18 (0)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	170	0/95 (0)	0/61 (0)	0/34 (0)	0/9 (0)	0/58 (0)	0/8 (0)
<b>Ogółem</b>	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	216	2/188 (1)	1/144 (1)	1/44 (2)	0/28 (0)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	105	0/93 (0)	0/47 (0)	0/46 (0)	0/12 (0)	–	–
	C-EDGE H2H	RCT	N	129 <sup>b</sup>	0/123 (0)	0/18 (0)	0/105 (0)	0/6 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK+DTG)	RCT/nRCT	N	224	0/224 (0)	0/111 (0) <sup>d</sup>	0/103 (0) <sup>d</sup>	–	–	–
	Kumada 2016	RCT	N	31	0/31 (0)	–	0/31 (0)	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>1337</b>	<b>2/1188 (&lt;1)</b>	<b>1/638 (&lt;1)</b>	<b>1/538 (&lt;1)</b>	<b>0/83 (0)</b>	<b>0/58 (0)</b>	<b>0/8 (0)</b>

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12			GZR/EBR16+RBV		
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
Marskość (+)	C-WORTHY (B5+B9)	RCT	N	43	0/43 (0) <sup>a</sup>	0/20 (0)	0/7 (0)	–	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	12	0/12 (0)	–	–	–	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	22 <sup>c</sup>	–	–	–	–	0/22 (0)	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>77</b>	<b>0/55 (0)</b>	<b>0/20 (0)</b>	<b>0/7 (0)</b>	–	<b>0/22 (0)</b>	–
Marskość (-)	C-WORTHY (A3+B3+B9+B13)	RCT	N	93	0/93 (0)	0/52 (0)	0/22 (0)	–	–	–
	C-SCAPE	RCT	N	10	–	–	–	0/10 (0)	–	–
	C-SALT A	nRCT	N	10	0/10 (0)	0/6 (0)	0/4 (0)	–	–	–
	Kumada 2016	RCT	N	31	0/31 (0)	–	0/31 (0)	–	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	203	0/203 (0) <sup>d</sup>	–	–	–	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	31 <sup>e</sup>	–	–	–	–	<b>0/31 (0)</b>	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>378</b>	<b>0/337 (0)</b>	<b>0/58 (0)</b>	<b>0/57 (0)</b>	<b>0/10 (0)</b>	<b>0/31 (0)</b>	–
NS5A (+)	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	10		0/10 (0)			–	
	C-EDGE TE	RCT	N	16		0/10 (0)			0/6 (0)	
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	19		0/19 (0)			–	
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	4	NR	0/4 (0)	NR	NR	–	NR
	C-EDGE H2H	RCT	N	2 <sup>b</sup>		0/2 (0)			–	
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	13		0/13 (0)			–	
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>64</b>	–	<b>0/58 (0)</b>	–	–	<b>0/6 (0)</b>	–

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12			GZR/EBR16+RBV		
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
NS5A >5xEBR	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	4		0/4 (0)			–	
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	9	NR	0/9 (0)	NR	NR	–	NR
	C-EDGE TE	RCT	N	10		0/6 (0)			0/4 (0)	
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>23</b>	–	<b>0/19 (0)</b>	–	–	<b>0/4 (0)</b>	–
NS5A (-)	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	130		1/130 (1)			–	
	C-EDGE TE	RCT	N	98		0/49 (0)			0/49 (0)	
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	135	NR	0/135 (0)	NR	NR	–	NR
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	43		0/43 (0)			–	
	C-EDGE H2H	RCT	N	16 <sup>b</sup>		0/16 (0)			–	
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	98		0/98 (0)			–	
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>			<b>520</b>	–	<b>1/471 (&lt;1)</b>	–	–	<b>0/49 (0)</b>	–
HVL	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	115	0/115 (0) <sup>a</sup>	–	NR	–	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	69	0/69 (0)	–	–	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>			<b>184</b>	<b>0/184 (0)</b>	–	–	–	–	–
LVL	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	21	0/21 (0) <sup>a</sup>	–	NR	–	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	53	0/53 (0)	–	–	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>			<b>74</b>	<b>0/74 (0)</b>	–	–	–	–	–
HIV	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	216	2/188 (1)	1/144 (1)	1/44 (2)	0/28 (0)	–	–
	C-WORTHY (B13)	RCT	N	30	0/30 (0)	0/22 (0)	0/8 (0)	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>			<b>246</b>	<b>2/218 (&lt;1)</b>	<b>1/166 (&lt;1)</b>	<b>1/52 (2)</b>	<b>0/28 (0)</b>	–	–
CKD 4/5	C-SURFER (ITG+PK+DTG)	RCT/nRCT	N	224	0/224 (0)	0/111 (0) <sup>d</sup>	0/103 (0) <sup>d</sup>	–	–	–

NR – wyników nie raportowano w ramach niniejszej analizy klinicznej.

HVL – wysoki poziom wirerii wyjściowej >800 000 j.m./ml; LVL – niski poziom wirerii wyjściowej ≤800 000 j.m./ml; NS5A (+/-) – jakiegokolwiek warianty NS5A występujące w pozycji 28, 30, 31, 58 lub 93; NS5A>5xEBR – warianty NS5A skutkujące pięciokrotnym wzrostem oporności elbaswiru (polimorfizm M/L28A/T, Q/R30H/K/R, L31M/V, H58D, Y93C/H/N);

a) w tym 2 pacjentów z genotypem 1 innym niż GT1a lub GT1b

b) żaden z pacjentów nie doświadczył niepowodzenia wirusologicznego, brak odpowiedzi na leczenie wystąpił tylko u jednego pacjenta z powodu utraty z okresu obserwacji;

c) wyniki dla analizy PP, w badaniu prezentowano również wyniki dla analizy FAS, jednakże bez podziału na poszczególne genotypy (w ramieniu GZR/EBR+RBV16 nie zaobserwowano niepowodzenia wirusologicznego)

d) wyniki dla analizy mFAS (populacja FAS z wyłączeniem pacjentów z utratą danych w wyniku zgonu lub przerwania terapii z powodów niezwiązanych z leczeniem)

## D.6. Niepowodzenie wirusologiczne ogółem, w tym nawrót, reinfekcja i przełom wirusologiczny

Tabela 33.

Wyniki analizy klinicznej dotyczące wystąpienia reinfekcji lub niepowodzenia wirusologicznego po zastosowaniu terapii dwulekowej lub trzylekowej z wykorzystaniem GZR/EBR u pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12				GZR/EBR16+RBV	
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
Ogólna	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	136	7/136 (5) <sup>a</sup>	6/94 (6)	1/40 (2)	–	–	–
	C-SALT A	nRCT	N	10	0/10 (0)	0/6 (0)	0/4 (0)	–	–	–
	C-SCAPE	RCT	N	10	–	–	–	0/10 (0)	–	–
	C-EDGE H2H	RCT	N	129 <sup>b</sup>	0/123 (0)	0/18 (0)	0/105 (0)	0/6 (0)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	170	5/95 (5)	5/61 (8)	0/34 (0)	1/9 (11)	0/58 (0)	0/8 (0)
	C-SURFER (ITG+PK+DTG)	RCT/nRCT	N	224	3/224 (1)	2/111 (2) <sup>d</sup>	1/103 (1) <sup>d</sup>	–	–	–
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	306	11/288 (4)	10/157 (6)	1/131 (1)	0/18 (0)	–	–
	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	216	6/188 (3)	5/144 (3)	1/44 (2)	1/28 (4)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	105	5/93 (5)	4/47 (9)	1/46 (2)	1/12 (8)	–	–
	Kumada 2016	RCT	N	331	8/331 (2)	–	1/31 (3)	–	–	–
		nRCT	N	35	1/35 (3)	–	–	–	–	–
	C-CORAL	RCT	N	215	4/213 (2)	3/26 (12)	1/187 (1)	0/2(0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>1887</b>	<b>50/1736 (3)</b>	<b>35/664 (5)</b>	<b>7/725 (1)</b>	<b>3/85 (4)</b>	<b>0/58 (0)</b>	<b>0/8 (0)</b>

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12			GZR/EBR16+RBV		
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
Marskość (+)	C-WORTHY (B5+B9)	RCT	N	43	2/43 (5) <sup>a</sup>	1/20 (5)	0/7 (0)	–	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	22 <sup>c</sup>	–	–	–	–	0/22 (0)	–
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	12 <sup>d</sup>	0/12 (0)	–	–	–	–	–
	Kumada 2016	nRCT	N	35	1/35 (3)	–	–	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>112</b>	<b>3/90 (3)</b>	<b>1/20 (5)</b>	<b>0/7 (0)</b>	–	<b>0/22 (0)</b>	–
Marskość (-)	C-WORTHY (A3+B3+B9+B13)	RCT	N	93	5/93 (5)	3/52 (6)	0/22 (0)	–	–	–
	C-SALT A	nRCT	N	10	0/10 (0)	0/6 (0)	0/4 (0)	–	–	–
	C-SCAPE	RCT	N	10	–	–	–	0/10 (0)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	31 <sup>c</sup>	–	–	–	–	0/31 (0)	–
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	203	3/203 (1) <sup>d</sup>	–	–	–	–	–
	Kumada 2016	RCT	N	331	8/331 (2)	–	1/31 (3)	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>678</b>	<b>16/637 (3)</b>	<b>3/58 (5)</b>	<b>1/57 (2)</b>	<b>0/10 (0)</b>	<b>0/31 (0)</b>	–
NS5A (+)	C-EDGE TE	RCT	N	16		4/10 (40)			0/6 (0)	
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	19		8/19 (42)			–	
	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	10		2/10 (20)			–	
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	4	NR	3/4 (75)	NR	NR	–	NR
	C-EDGE H2H	RCT	N	2		0/2 (0)			–	
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	13		2/13 (15)			–	
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>64</b>	–	<b>19/58 (33)</b>	–	–	<b>0/6 (0)</b>	–

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GZR/EBR12			GZR/EBR16+RBV		
					GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
NS5A >5xEBR	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	4		1/4 (25)			–	
	C-EDGE TE	RCT	N	10	NR	4/6 (67)	NR	NR	0/4 (0)	NR
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	9		7/9 (78)			–	
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>23</b>	–	<b>12/19 (63)</b>	–	–	<b>0/4 (0)</b>	–
NS5A (-)	C-EDGE TE	RCT	N	98		1/49 (2)			0/49 (0)	
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	135		2/135 (1)			–	
	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	130	NR	3/130 (2)	NR	NR	–	NR
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	43		1/43 (2)			–	
	C-EDGE H2H	RCT	N	16		0/16 (0)			–	
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	98		0/98 (0)			–	
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>520</b>	–	<b>7/471 (1)</b>	–	–	<b>0/49 (0)</b>	–
HVL	C-WORTHY (A3+B5+B9)	RCT	N	64	4/64 (6) <sup>a</sup>	–	NR	–	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	69	1/69 (1)	–	–	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>133</b>	<b>5/133 (4)</b>	–	–	–	–	–
LVL	C-WORTHY (A3+B5+B9)	RCT	N	11	0/11 (0) <sup>a</sup>	–	NR	–	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	53	0/53 (0)	–	–	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>64</b>	<b>0/64 (0)</b>	–	–	–	–	–
HIV	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	216	6/188 (3)	5/144 (3)	1/44 (2)	1/28 (4)	–	–
	C-WORTHY (B13)	RCT	N	30	2/30 (7)	2/22 (9)	0/8 (0)	–	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>246</b>	<b>8/218 (4)</b>	<b>7/166 (4)</b>	<b>1/52 (2)</b>	<b>1/28 (4)</b>	–	–
CKD 4/5	C-SURFER (ITG+PK+DTG)	RCT/nRCT	N	224	3/224 (1)	2/111 (2) <sup>d</sup>	1/103 (1) <sup>d</sup>	–	–	–

NR – wyników nie raportowano w ramach niniejszej analizy klinicznej.

HVL – wysoki poziom wirerii wyjściowej >800 000 j.m./ml; LVL – niski poziom wirerii wyjściowej ≤800 000 j.m./ml; NS5A (+/-) – jakiegokolwiek warianty NS5A występujące w pozycji 28, 30, 31, 58 lub 93; NS5A>5xEBR – warianty NS5A skutkujące pięciokrotnym wzrostem oporności elbaswiru (polimorfizm M/L28A/T, Q/R30H/K/R, L31M/V, H58D, Y93C/H/N);

- a) w tym 2 pacjentów z genotypem 1 innym niż GT1a lub GT1b
- b) żaden z pacjentów nie doświadczył niepowodzenia wirusologicznego, brak odpowiedzi na leczenie wystąpił tylko u jednego pacjenta z powodu utraty z okresu obserwacji;
- c) wyniki dla analizy PP, w badaniu prezentowano również wyniki dla analizy FAS, jednakże bez podziału na poszczególne genotypy (w ramieniu GZR/EBR+RBV16 nie zaobserwowano niepowodzenia wirusologicznego)
- d) wyniki dla analizy mFAS (populacja FAS z wyłączeniem pacjentów z utratą danych w wyniku zgonu lub przerwania terapii z powodów niezwiązanych z leczeniem)



## ANEKS E. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI SKUTECZNOŚCI OMB/PAR/RIT ± DAS

Tabela 34.

Wyniki analizy klinicznej dotyczące uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 12 tygodniach od zakończenia terapii z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT±DAS u pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GT1a		GT1b	GT4
					OMB/PAR/RIT + DAS + RBV12	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV24	OMB/PAR/RIT + DAS12	OMB/PAR/RIT + RBV12
Ogólna	MALACHITE I	RCT	T	152	67/69 (97)	–	81/83 (98)	–
	MALACHITE II	RCT	T	19	19/19 (100)	–	–	–
	PEARL I	RCT	T	91	–	–	–	91/91(100)
	PEARL II	RCT	T	91	–	–	91/91 (100)	–
	PEARL III	RCT	T	209	–	–	207/209 (99)	–
	PEARL IV	RCT	T	100	97/100 (97)	–	–	–
	SAPPHIRE I	RCT	T	322	307/322 (97,3)	–	–	–
	SAPPHIRE II	RCT	T	173	166/173 (96)	–	–	–
	TOURQUISE I	RCT	T	31 <sup>a</sup>	24/25 (96)	5/6 (83)	–	–
	TURQUISE II	RCT	T	121	–	114/121 (94,2)	–	–
	AGATE I	RCT	T	59	–	–	–	57/59 (97)
	AGATE II	RCT	T	31	–	–	–	30/31 (97)
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>1399</b>	<b>680/708 (96)</b>	<b>119/127 (94)</b>	<b>379/383 (99)</b>	<b>178/181 (98)</b>

Populacja	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	GT1a		GT1b	GT4
					OMB/PAR/RIT + DAS + RBV12	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV24	OMB/PAR/RIT + DAS12	OMB/PAR/RIT + RBV12
Marskość (+)	TOURQUISE I	RCT	T	6 <sup>a</sup>	NR	5/6 (83)	–	
	TURQUISE II	RCT	T	121		114/121 (94,2)	–	
	AGATE I	RCT	T	59		–	–	57/59 (97)
	AGATE II	RCT	T	31		–	–	30/31 (97)
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>217</b>		–	<b>119/127 (94)</b>	–
Marskość (-)	MALACHITE I	RCT	T	<b>152</b>	67/69 (97)		81/83 (98)	–
	MALACHITE II	RCT	T	19	19/19 (100)		–	–
	PEARL I	RCT	T	91	–		–	91/91 (100)
	PEARL II	RCT	T	91	–		91/91 (100)	–
	PEARL III	RCT	T	209	–	NR	207/209 (99)	–
	PEARL IV	RCT	T	100	97/100 (97)		–	–
	SAPPHIRE I	RCT	T	322	307/322 (97,3)		–	–
	SAPPHIRE II	RCT	T	173	166/173 (96)		–	–
	TOURQUISE I	RCT	T	25 <sup>a</sup>	24/25 (96)		–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>1182</b>	<b>680/708 (96)</b>	–	<b>379/383 (99)</b>	<b>91/91 (100)</b>
<b>HVL</b>	PEARL I	RCT	T	67	–	–	–	67/67 (100)
<b>LVL</b>	PEARL I	RCT	T	24	–	–	–	24/24 (100)
<b>HIV</b>	TOURQUISE I	RCT	T	31 <sup>a</sup>	24/25 (96)	5/6 (83)	–	–

a) w tym pacjenci z genotypem innym niż 1a, przy czym odsetek pacjentów z HCV GT1a wyniósł 89%

## **ANEKS F. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA GZR/EBR**

W ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniano w pierwszej kolejności wyniki prezentowane po najdłuższym okresie obserwacji. W przypadku rozbieżności pomiędzy danymi z jednakowego okresu obserwacji raportowanymi w różnych doniesieniach naukowych prezentowano wartość wskazującą na wyższe ryzyko zdarzeń. W przypadku badań C-EDGE TN, C-EDGE IBLD, Kumada 2016 oraz C-SURFER porównujących GZR/EBR podawany w schemacie intensywnej terapii (ramię ITG) lub terapii odroczonej tj. podawanej po wcześniejszym leczeniu placebo (ramię DTG), dane kumulowano dla obu ramion (ITG+DTG). Wyniki dla ramienia DTG prezentowano wyłącznie dla okresu z aktywnym leczeniem. Ponadto, w kumulacji danych w badaniu C-SURFER uwzględniono również ramię z oceną farmakokinetyki (PK), w którym GZR/EBR stosowano równocześnie z intensywną terapią (ITG). Poniższe zestawienie obejmuje wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u  $\geq 10\%$  pacjentów w którymkolwiek ramieniu spełniającym kryteria włączenia do analizy, tj. GZR/EBR12 lub GZR/EBR+RBV16. Wyjątek stanowią punkty końcowe specjalnego zainteresowania: anemia, astenia, bezsenność, biegunka, ból głowy, depresja, nudności, świąd, wysypka, zmęczenie, które raportowano niezależnie od częstości ich występowania.

## F.1. AE ogółem

Tabela 35.  
Wystąpienie AE ogółem dla preparatu Zepatier (schematy: GZR/EBR 12 lub GZR/EBR/RBV 16)

Zdarzenie niepożądane	Badanie (Ramiona)	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
AE ogółem	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	36	167/218 (77)	–	–
	C-EDGE H2H	RCT	T	bd	67/129 (52)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	T	12	77/107 (72) <sup>a</sup>	–	–
	C-EDGE TE	RCT	T	14	74/105 (70)	18	95/106 (90)
	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	T	36	286/419 (68) <sup>a</sup>	–	–
	C-SALT A	nRCT	N	36	8/10 (80) <sup>c</sup>	–	–
	C-SCAPE	RCT	T	36	15/19 (79) <sup>c</sup>	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	bd	146/213 (69) <sup>b</sup>	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	T	Do 20	99/135 (73) <sup>b</sup>	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	T	16	220/331 (66)	–	–
		nRCT	N	16	28/35 (80)	–	–
	C-CORAL	RCT	T	16	127/250 (51)	–	–
<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>12-36</b>	<b>1314/1971 (67)</b>	<b>18</b>	<b>95/106 (90)</b>

Zdarzenie niepożądane	Badanie (Ramiona)	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
Łagodne AE	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	bd	148/218 (68)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	bd	71/105 (67)	bd	89/106 (84)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	bd	197/316 (62)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>bd</b>	<b>416/639 (65)</b>	<b>bd</b>	<b>89/106 (84)</b>
Umiarkowane AE	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	bd	60/218 (28)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	bd	17/105 (16)	bd	38/106 (36)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	bd	71/316 (22)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>bd</b>	<b>148/639 (23)</b>	<b>bd</b>	<b>38/106 (36)</b>
Poważne AE	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	bd	3/218 (1)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	T	bd	6/105 (6)	bd	6/106 (6)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	T	bd	12/316 (4)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>bd</b>	<b>21/639 (3)</b>	<b>bd</b>	<b>6/106 (6)</b>
AE specjalnego zainteresowania	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	14	3/218 (1)	–	–
	C-EDGE H2H	RCT	N	bd	1/129 (1) <sup>d</sup>	–	–
	C-SCAPE	RCT	N	14	1/19 (5) <sup>e</sup>	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	16	8/227 (4) <sup>f</sup>	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>14–16</b>	<b>13/593 (2)</b>	–	–

Zdarzenie niepożądane	Badanie (Ramiona)	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
AE hepatologiczne specjalnego zainteresowania	C-EDGE COINFECTION <sup>g</sup>	nRCT	N	bd	3/218 (1)	–	–
	C-EDGE H2H	RCT	N	bd	0/129 (0)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG) <sup>g</sup>	RCT	N	12	1/107 (<1)	–	–
	C-EDGE TE <sup>g</sup>	RCT	N	14	0/105 (0)	18	0/106 (0)
	C-EDGE TN (ITG) <sup>g</sup>	RCT	N	14	5/316 (2)	–	–
	C-SCAPE <sup>e</sup>	RCT	N	14	1/19 (5)	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	bd	4/235 (2) <sup>h</sup>	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>14</b>	<b>14/1129 (1)</b>	<b>18</b>	<b>0/106 (0)</b>
DRAE	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	14	75/218 (34)	–	–
	C-EDGE H2H	RCT	N	bd	32/129 (25)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	12	36/107 (34)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	14	41/105 (39)	14	81/106 (76)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	14	114/316 (36)	–	–
	C-SCAPE	RCT	N	14	7/19 (37)	–	–
	C-SURFER (ITG)	RCT/nRCT	N	14	39/111 (35)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	14	62/135 (46)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	16	86/331 (26)	–	–
		nRCT	N	16	13/35 (37)	–	–
	C-CORAL	RCT	N	16	53/250 (21)	–	–
<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>12–16</b>	<b>558/1756 (32)</b>	<b>14</b>	<b>81/106 (76)</b>	

Zdarzenie niepożądane	Badanie (Ramiona)	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
Ciężkie AE	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	36	8/218 (3) <sup>i</sup>	–	–
	C-EDGE H2H	RCT	T	bd	1/129 (<1)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	T	12	3/107 (3) <sup>j</sup>	–	–
	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	T	36–52	18/419 (4)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	T	40	6/105 (6)	40	6/106 (6)
	C-SALT A	nRCT	N	36	0/10 (0)	–	–
	C-SCAPE	RCT	T	36	0/19 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	36-52	55/224 (25)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	T	42	5/135 (4)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	T	36–52	22/331 (7)	–	–
		nRCT	N	52	3/35 (9)	–	–
	C-CORAL	RCT	T	12	2/250 (1)	–	–
<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>12–52</b>	<b>123/1982 (6)</b>	<b>40</b>	<b>6/106 (6)</b>	
Ciężkie AE związane z leczeniem	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	36	0/218 (0)	–	–
	C-EDGE H2H	RCT	N	bd	0/129 (0)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	12	1/107 (<1)	–	–
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	14	0/316 (0)	–	–
	C-SALT A	nRCT	N	24	0/10 (0)	–	–
	C-SCAPE	RCT	N	14	0/19 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG)	RCT/nRCT	N	14	1/111 (1)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	14	0/135 (0)	–	–
	Kumada 2016	RCT	N	16	2/331 (1) <sup>k</sup>	–	–

Zdarzenie niepożądane	Badanie (Ramiona)	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
		nRCT	N	16	0/35 (0)	–	–
	C-CORAL	RCT	N	12	0/250 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>12–36</b>	<b>4/1661 (&lt;1)</b>	–	–
<b>Utrata z badania ogółem</b>	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	36	6/218 (3)	–	–
	C-EDGE H2H	RCT	N	24	1/129 (<1)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	24	1/107 (<1)	–	–
	C-EDGE TE <sup>I</sup>	RCT	N	36	10/105 (10)	40	8/106 (8)
	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36	7/421 (2)	–	–
	C-SALT A	nRCT	N	36	0/10 (0)	–	–
	C-SCAPE	RCT	N	24	1/19 (5)	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	36	22/237 (10)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	36	6/136 (4)	–	–
	Kumada 2016	RCT	N	36	5/331 (2)	–	–
		nRCT	N	16	0/35 (0)	–	–
	C-CORAL	RCT	N	16	2/250 (1)	–	–
		<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>16–36</b>	<b>61/1998 (3)</b>	<b>40</b>



Zdarzenie niepożądane	Badanie (Ramiona)	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
Utrata z powodu AE	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	36	0/218 (0)	–	–
	C-EDGE H2H	RCT	T	12	1/129 (1)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	T	12	0/107 (0)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	T	36	1/105 (1) <sup>m</sup>	40	5/106 (5) <sup>n</sup>
	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	T	36	4/419 (1) <sup>o</sup>	–	–
	C-SALT A	nRCT	N	36	0/10 (0)	–	–
	C-SCAPE	RCT	T	14	1/19 (5) <sup>d</sup>	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG)	RCT/nRCT	N	36	7/124 (6) <sup>p</sup>	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	T	14	0/135 (0)	–	–
	Kumada 2016	RCT	T	16	3/258 (1) <sup>r</sup>	–	–
		nRCT	N	16	0/35 (0)	–	–
	C-CORAL	RCT	T	16	1/250 (<1) <sup>s</sup>	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>12–36</b>	<b>18/1809 (1)</b>	<b>40</b>	<b>5/106 (5)</b>
Utrata z badania z powodu DRAE	C-EDGE TE	RCT	T	14	0/105 (0)	18	2/106 (2) <sup>t</sup>
	C-EDGE H2H	RCT	N	bd	0/129 (0)	–	–
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	14	2/316 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>14</b>	<b>2/550 (&lt;1)</b>	<b>18</b>	<b>2/106 (2)</b>

Zdarzenie niepożądane	Badanie (Ramiona)	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
Utrata z badania z powodu AE hepatologicznych	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	bd	0/218 (0)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	bd	0/105 (0)	bd	0/106 (0)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	bd	2/316 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>bd</b>	<b>2/639 (&lt;1)</b>	<b>bd</b>	<b>0/106 (0)</b>
Utrata z badania z powodu AE hepatologicznych specjalnego zainteresowania	C-EDGE H2H	RCT	N	bd	0/129 (0)	–	–
	C-SCAPE	RCT	N	14	1/19 (5) <sup>d</sup>	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>14</b>	<b>1/148 (1)</b>	–	–
Zgon	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	36	0/218 (0)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	T	12	0/107 (0)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	T	36	1/105 (1) <sup>u</sup>	40	0/106 (0)
	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	T	36	2/419 (<1) <sup>w</sup>	–	–
	C-SALT A	nRCT	N	36	0/10 (0)	–	–
	C-SCAPE	RCT	T	14	0/19 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	36	7/235 (3) <sup>x</sup>	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	T	36	0/136 (0)	–	–
	Kumada 2016	RCT	T	36	2/331 (1) <sup>y</sup>	–	–
		nRCT	N	36	0/35 (0)	–	–
	C-CORAL	RCT	T	16	1/250 (<1) <sup>z</sup>	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>12–36</b>	<b>13/1865 (1)</b>	<b>40</b>	<b>0/106 (0)</b>

a) raportowano AE występujące u >5% pacjentów;

b) raportowano AE raportowane u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup badanych;

c) raportowano AE występujące u ≥5% pacjentów;

d) przyjęto definicję anemii jako wartość hemoglobiny <10g/dl

e) wzrost ALT/AST w 8 tygodniu leczenia, będący następstwem równoczesnego stosowania etifoksyny, alkoholu i ziół. W przypadku zdarzeń specjalnego zainteresowania wykluczono zdarzenia wynikające z przypadkowego przedawkowania;

f) Przedawkowanie, wzrost ALT/AST >500 IU/l nie związany z niepowodzeniem wirusologicznym, ALT/AST>3xbaseline i >100 IU/l nie związane z niepowodzeniem wirusologicznym, AP>3x ULN, pozne podwyższenie ALT/AST >5x ULN po zakończeniu 4 tygodnia leczenia u pacjentów z ALT/AST ≤ULN w tygodniach 2-4;

- g) zdefiniowany jako pierwszy epizod podwyższenia ALT lub AST >500 IU/l, ALT lub AST >3xbaseline oraz >100IU/l lub AP >3xULN, niezwiązane z niepowodzeniem wirusologicznym;
- h) 3 pacjentów w ramieniu ITG doświadczyło podwyższenia poziomu AP, żaden z pacjentów nie doświadczył późnego podwyższenia ALT lub AST, dodatkowo 1 pacjent który rozpoczął aktywną terapię w ramieniu DTG miał podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej, ALT, AST, GGT i związanej bilirubiny;
- i) 2 SAE w trakcie leczenia (drgawki, zapalenie płuc) a 6 SAE w okresie obserwacji (12+24 tyg.), żadne nieuznane za związane z leczeniem (wykwity, ostra psychoza, zatrzymanie moczu, złamanie kości łokciowej, bakteryjne zapalenie otrzewnej, zapalenie tkanki łącznej);
- j) 3 pacjentów doświadczyło 4 zdarzeń, w tym anemia sierpowata z przełomem, nadżerkowe zapalenie żołądka, krwawienie z odbytnicy, hipofosfatemia;
- k) zawał mózgu, wzrost ALT/AST
- l) dane uzyskano sumując przedwczesną utratę z badania oraz przedwczesne przerwanie leczenia;
- m) wodobrzusze;
- n) zakrzepica żyły wrotnej, kołatanie serca, obrzęk naczynioruchowy okężnicy, uzależnienie od narkotyków, próba samobójcza;
- o) podwyższenie ALT u 2 pacjentów oraz kołatanie serca i niepokój u 1 pacjenta, w przypadku DTG 1 pacjent został utracony z powodu wysypki (brak aktywnej terapii), zgodnie z raportem FDA nie odnotowano kolejnych AE prowadzących do utraty z badania;
- p) nie odnotowano utraty z badania z powodu AE u pacjentów z ramienia ITG, w ramieniu DTG 5 pacjentów doświadczyło AE skutkujących utratą z badania (ostry zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, podwyższona lipaza, ból brzucha, wzrost ALT/AST), dodatkowo dwóch pacjentów w trakcie aktywnej terapii DTG utracono z powodu śródmiąższowego zapalenia nerek i braku tolerancji doustnych leków;
- r) Sarkoidoza, zawał mózgu, i wzrost ALT/AST;
- s) Podwyższony ALT>3x ULN, i bilirubina >2xULN;
- t) Kołatanie serca/ próba samobójcza;
- u) pacjent zakończył leczenie przed 4 tygodniem, 22 dni po zaprzestaniu leczenia nastąpił zgon z powodu chłoniaka, uznany przez badaczy za niezwiązany z leczeniem;
- w) uznane za niezwiązane z leczeniem, przyczyny: przepuklina rozworu przełykowego i arytmia komorowa;
- x) po 14 tyg. leczenia w ramieniu ITG odnotowano 1 zgon z powodu zatrzymanie krążenia i oddychania, natomiast w ramieniu DTG 4 zgony z powodu: komplikacji po angiografii (w tym krwawienie pozabiegowe), wstrząsu septycznego wywołanego bakterią Klebsiella pneumonia, operacji tętniaka oraz jeden bez podanej przyczyny zgonu. Dwa dodatkowe zgony w ramieniu DTG odnotowano po zakończeniu aktywnego leczenia (wstrząs septyczny i przewlekła niewydolność nerek);
- y) 1 pts zmarł po zakończeniu okresu obserwacji (11 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki). Przyczyna zgonu nieznaną;
- z) Próba samobójcza.

## F.2. AE z podziałem na zdarzenia

Tabela 36.

AE ogółem dla preparatu Zepatier (schematy GZR/EBR12 i GZR/EBR/RBV16)

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
Anemia	C-EDGE H2H <sup>a</sup> [11]	RCT	T	bd	1/129 (<1)	–	–
	C-EDGE TE <sup>a</sup> [34]	RCT	T	40	0/105 (0)	40	17/106 (16) <sup>b</sup>
	C-SCAPE [48]	RCT	T	36	0/19 (0)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	T	36	0/135 (0)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG) [62]	RCT	T	36–52	2/331 (1)	–	–
		nRCT	N	36	2/35 (6)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36–52</b>	<b>5/754 (1)</b>	<b>40</b>	<b>17/106 (16)</b>

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
<b>Astenia</b>	C-EDGE IBLD (ITG) [12]	RCT	T	12	8/107 (7)	–	–
	C-EDGE H2H [11]	RCT	T	bd	7/129 (5)	–	–
	C-EDGE TE [34]	RCT	T	40	8/105 (8)	40	10/106 (9)
	C-SCAPE [48]	RCT	T	36	4/19 (21)	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK) [39]	RCT/nRCT	N	36–52	11/224 (5)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	T	36	10/135 (7)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>12–52</b>	<b>48/719 (7)</b>	<b>40</b>	<b>10/106 (9)</b>
<b>Badania<sup>c</sup></b>	C-EDGE TE [25]	RCT	N	–	–	18	12/106 (11)
	C-EDGE TN (ITG) [26]	RCT	N	14	18/316 (6)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>14</b>	<b>18/316 (6)</b>	<b>18</b>	<b>12/106 (11)</b>
<b>Bezsennaść</b>	C-EDGE COINFECTION [23]	nRCT	N	36	16/218 (7)	–	–
	C-EDGE TE [34]	RCT	T	40	5/105 (5)	40	10/106 (9)
	C-EDGE TN (ITG+DTG) [31]	RCT	T	36–52	9/419 (2)	–	–
	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	1/10 (10)	–	–
	C-SCAPE [48]	RCT	T	36	2/19 (11)	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK) [41]	RCT/nRCT	N	36–52	12/224 (5)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	T	36	8/135 (6)	–	–
<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36–52</b>	<b>53/ 1130 (5)</b>	<b>40</b>	<b>10/106 (9)</b>	

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
Biegunka	C-EDGE COINFECTION [23]	nRCT	N	36	18/218 (8)	–	–
	C-EDGE TE [34]	RCT	T	40	5/105 (5)	40	9/106 (8)
	C-EDGE TN (ITG+DTG) [31]	RCT	T	36–52	19/419 (5)	–	–
	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	0/10 (0)	–	–
	C-SCAPE [48]	RCT	T	36	4/19 (21)	–	–
	C-SURFER (ITG +DTG+PK) [39]	RCT/nRCT	N	36–52	11/224 (5) <sup>b</sup>	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	T	36	7/135 (5)	–	–
	Kumada 2016 [62]	RCT	T	36–52	19/331 (6)	–	–
		nRCT	N	36	3/35 (9)	–	–
<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36–52</b>	<b>86/1486 (6)</b>	<b>40</b>	<b>9/106 (8)</b>	
Ból brzucha	C-EDGE IBLD (ITG) [12]	RCT	N	12	7/107 (7)	–	–
	C-EDGE TE [34]	RCT	N	40	6/105 (6)	40	3/106 (3)
	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	1/10 (10)	–	–
	C-SCAPE [48]	RCT	N	36	0/19 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK) [39]	RCT/nRCT	N	52	13/224 (2) <sup>b</sup>	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	N	36	2/108 (2)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>12–52</b>	<b>29/573 (5)</b>	<b>40</b>	<b>3/106 (3)</b>

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
Ból głowy	C-EDGE COINFECTION [23]	nRCT	N	36	27/218 (12)	–	–
	C-EDGE H2H [11]	RCT	T	bd	17/129 (13)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG) [12]	RCT	T	12	23/107 (21)	–	–
	C-EDGE TE [34]	RCT	T	40	21/105 (20)	40	20/106 (19)
	C-EDGE TN (ITG+DTG) [31]	RCT	T	36–52	68/419 (16)	–	–
	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	5/10 (50)	–	–
	C-SCAPE [48]	RCT	T	36	5/19 (26)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK+DTG) [39]	RCT/nRCT	N	52	30/224 (13)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	T	36	27/135 (20)	–	–
	Kumada 2016 [62]	RCT	T	36–52	16/331 (5)	–	–
	nRCT	N	36	2/35 (6)	–	–	
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>12–52</b>	<b>242/1732 (14)</b>	<b>40</b>	<b>20/106 (19)</b>
Ból głowy DR	C-EDGE COINFECTION [16]	nRCT	N	14	15/218 (7)	–	–
	C-SURFER (ITG) [24]	RCT/nRCT	N	14	13/111 (12)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>14</b>	<b>28/329 (9)</b>	–	–
Ból górnej części brzucha	C-EDGE COINFECTION [23]	nRCT	N	36	11/218 (5)	–	–
	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	1/10 (10)	–	–
	C-SCAPE [48]	RCT	N	36	2/19 (11)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	N	36	4/135 (3)	–	–
	Kumada 2016(ITG+DTG) [62]	RCT	N	36–52	9/331 (3)	–	–
	Kumada 2016 [62]	nRCT	N	36	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36–52</b>	<b>27/748 (4)</b>	–	–

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
<b>Ból jamy ustnej i gardła</b>	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	1/10 (10)	–	–
	C-SCAPE [48]	RCT	N	36	3/19 (16)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	N	36	3/135 (2)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36</b>	<b>7/164 (4)</b>	–	–
<b>Ból pleców</b>	C-SCAPE [48]	RCT	N	36	2/19 (11)	–	–
	C-SURFER (ITG) [24]	RCT/nRCT	N	14	5/111 (5)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	N	36	5/135 (4)	–	–
	C-EDGE TN (ITG+DTG) [31]	RCT	N	36–52	17/419 (4)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>14-52</b>	<b>29/684 (4)</b>	–	–
<b>Ból stawów</b>	C-EDGE IBLD (ITG) [12]	RCT	N	12	7/107 (7)	–	–
	C-EDGE TE [34]	RCT	N	40	4/105 (4)	40	4/106 (4)
	C-EDGE TN (ITG+DTG) [31]	RCT	N	36–52	23/419 (5)	–	–
	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	2/10 (20)	–	–
	C-SCAPE [48]	RCT	N	36	3/19 (16)	–	–
	C-SURFER (ITG) [24]	RCT/nRCT	N	14	4/111 (4)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	N	36	6/135 (4)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG) [62]	RCT	N	36–52	9/331 (3)	–	–
	Kumada 2016 [62]	nRCT	N	36	2/35 (6)	–	–
	C-EDGE H2H [11]	RCT	N	bd	4/129 (3)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>12–52</b>	<b>64/1401 (5)</b>	40	4/106 (4)

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
Ból szyi	C-SCAPE [48]	RCT	N	36	2/19 (11)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	N	36	2/135 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36</b>	<b>4/154 (3)</b>	–	–
Depresja	C-SCAPE [48]	RCT	T	36	1/19 (5)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	T	36	3/135 (2)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36</b>	<b>4/154 (3)</b>	–	–
Duszność DR	C-EDGE TE <sup>d</sup> [24]	RCT	N	–	–	bd	15/106 (14)
Dyskomfort w jamie brzusznej	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	1/10 (10)	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK) [39]	RCT/nRCT	N	36–52	3/224 (1)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	N	36	2/135 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36–52</b>	<b>6/369 (2)</b>	–	–
Dyskomfort w uchu	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	1/10 (10)	–	–
Gorączka	C-EDGE IBLD (ITG) [12]	RCT	N	12	6/107 (6)	–	–
	C-EDGE H2H [11]	RCT	N	bd	2/129 (2)	–	–
	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	0/10 (0)	–	–
	C-SCAPE [48]	RCT	N	36	2/19 (11)	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK) [39]	RCT/nRCT	N	52	9/224 (4)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG) [62]	RCT	N	36–52	7/331 (2)	–	–
	Kumada 2016 [62]	nRCT	N	36	1/35 (3)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>12–52</b>	<b>27/855 (3)</b>	–	–
	Hemoroidy	C-SCAPE [48]	RCT	N	36	2/19 (11)	–
Infekcja zęba	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	1/10 (10)	–	–



Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
Kaszel	C-EDGE TE [34]	RCT	N	40	6/105 (6)	40	10/106 (9)
	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	1/10 (10)	–	–
	C-SCAPE [48]	RCT	N	36	4/19 (21)	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK) [39]	RCT/nRCT	N	36–52	14/224 (6)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	N	36	5/135 (4)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36–52</b>	<b>30/493 (6)</b>	<b>40</b>	<b>10/106 (9)</b>
Nadwyżęzenie mięśnia	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	1/10 (10)	–	–
Nudności	C-EDGE COINFECTION [23]	nRCT	N	36	20/218 (9)	–	–
	C-EDGE H2H [11]	RCT	T	bd	8/129 (6)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG) [12]	RCT	T	12	9/107 (8)	–	–
	C-EDGE TE [34]	RCT	T	40	9/105 (9)	40	18/106 (17)
	C-EDGE TN (ITG+DTG) [31]	RCT	T	36	37/419 (9)	–	–
	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	2/10 (20)	–	–
	C-SCAPE [48]	RCT	T	36	1/19 (5)	–	–
	C-SURFER (ITG) [37]	RCT	T	14	17/111 (15)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	T	36	10/135 (7)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>12–40</b>	<b>113/1253 (9)</b>	<b>40</b>	<b>18/106 (17)</b>
Nudności DR	C-EDGE TE [24]	RCT	N	–	–	bd	13/106 (12)
	C-SURFER (ITG) [24]	RCT/nRCT	N	14	14/111 (13)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>14</b>	<b>14/111 (13)</b>	<b>bd</b>	<b>13/106 (12)</b>
Odwarstwienie siatkówki	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	1/10 (10)	–	–
Przekrwienie zatok	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	1/10 (10)	–	–

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
Przypadkowe przedawkowanie	C-EDGE TE [34]	RCT	N	40	3/105 (3)	40	14/106 (13)
	C-SCAPE [48]	RCT	N	36	0/19 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG) [24]	RCT/nRCT	N	14	4/111 (4)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	N	36	1/135 (1)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG) [62]	RCT	N	36–52	9/331 (3)	–	–
		nRCT	N	36	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>14–52</b>	<b>17/736 (2)</b>	<b>40</b>	<b>14/106 (13)</b>
Świąd	C-EDGE TE [34]	RCT	T	40	1/105 (1)	40	11/106 (10)
	C-EDGE TN (ITG+DTG) [31]	RCT	T	36–52	8/419 (2)	–	–
	C-SCAPE [48]	RCT	T	36	1/19 (5)	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK) [39]	RCT/nRCT	N	36–52	5/224 (2)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	T	36	3/135 (2)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36–52</b>	<b>18/902 (2)</b>	<b>40</b>	<b>11/106 (10)</b>
Świąd DR	C-EDGE TE [24]	RCT	–	–	–	bd	11/106 (10)
	C-SURFER (ITG) [24]	RCT/nRCT	N	14	2/111 (2)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>14</b>	<b>2/111 (2)</b>	<b>bd</b>	<b>11/106 (10)</b>
Trądzik	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	1/10 (10)	–	–

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
Wysypka	C-EDGE TE [34]	RCT	T	40	3/105 (3)	40	8/106 (8)
	C-SCAPE [48]	RCT	T	36	0/19 (0)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	T	36	5/135 (4)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG) [62]	RCT	T	36–52	9/331 (3)	–	–
		nRCT	N	36	3/35 (9)	–	–
<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36–52</b>	<b>20/625 (3)</b>	<b>40</b>	<b>8/106 (8)</b>	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	C-EDGE TE [24]	RCT	N	–	–	bd	12/106 (11)
	C-EDGE TN (ITG) [26]	RCT	N	14	48/316 (15)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>14</b>	<b>48/316 (15)</b>	<b>bd</b>	<b>12/106 (11)</b>
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	C-EDGE TE [24]	RCT	N	–	–	bd	19/106 (18)
	C-EDGE TN (ITG) [26]	RCT	N	14	26/316 (8)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>14</b>	<b>26/316 (8)</b>	<b>bd</b>	<b>19/106 (18)</b>
Zaburzenia ogólne	C-EDGE TE [24]	RCT	N	–	–	bd	37/106 (35)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	C-EDGE TN (ITG) [26]	RCT	N	14	69/316 (22)	–	–
Zaburzenia psychiatryczne	C-EDGE TE [24]	RCT	N	–	–	bd	21/106 (20)
	C-EDGE TN (ITG) [26]	RCT	N	14	41/316 (13)	–	–
	C-EDGE H2H [11]	RCT	N	bd	6/129 (5)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>14</b>	<b>47/445 (11)</b>	<b>bd</b>	<b>21/106 (20)</b>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	C-EDGE TE [24]	RCT	N	–	–	bd	22/106 (21)
	C-EDGE TN (ITG) [26]	RCT	N	14	37/316 (12)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>14</b>	<b>37/316 (12)</b>	<b>bd</b>	<b>22/106 (21)</b>

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	C-EDGE TE [24]	RCT	N	–	–	bd	19/106 (18)
Zaburzenia układu nerwowego	C-EDGE TE [24]	RCT	N	–	–	bd	26/106 (25)
	C-EDGE TN (ITG) [26]	RCT	N	14	65/316 (21)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>14</b>	<b>65/316 (21)</b>	<b>bd</b>	<b>26/106 (25)</b>
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	C-EDGE TE [24]	RCT	N	–	–	bd	25/106 (24)
	C-EDGE TN (ITG) [26]	RCT	N	14	82/316 (26)	–	–
	C-EDGE H2H [11]	RCT	N	bd	27/129 (21)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>14</b>	<b>109/445 (25)</b>	<b>bd</b>	<b>25/106 (24)</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	C-EDGE TN (ITG) [26]	RCT	N	14	58/316 (18)	–	–
	C-EDGE H2H [11]	RCT	N	bd	11/129 (9)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>14</b>	<b>69/445(16)</b>	–	–
Zapalenie nosogardzieli	C-EDGE COINFECTION [23]	nRCT	N	36	14/218 (6)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG) [12]	RCT	N	12	6/107 (6)	–	–
	C-EDGE TN (ITG+DTG) [31]	RCT	N	36–52	27/419 (6)	–	–
	C-SCAPE [48]	RCT	N	36	0/19 (0)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	N	36	2/135 (1)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG) [62]	RCT	N	36–52	78/331 (24)	–	–
		nRCT	N	36	8/35 (23)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>12–52</b>	<b>135/1264 (11)</b>	–	–
Zapalenie płuc	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	1/10 (10)	–	–
Zatokowy ból głowy	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	1/10 (10)	–	–

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR16	
				FU [tyg.]	n/N (%)	FU [tyg.]	n/N (%)
<b>Zerwanie więzadła</b>	C-SALT A [45]	RCT	N	36	1/10 (10)	–	–
<b>Złe samopoczucie</b>	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	1/10 (10)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	N	36	0/135 (0)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG) [62]	RCT	N	36–52	12/331 (4)	–	–
	Kumada 2016 [62]	nRCT	N	36	2/35 (6) <sup>e</sup>	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36–52</b>	<b>15/511 (3)</b>	–	–
<b>Zmęczenie</b>	C-EDGE COINFECTION [23]	nRCT	N	36	29/218 (13)	–	–
	C-EDGE H2H [11]	RCT	T	bd	9/129 (7)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG) [12]	RCT	T	12	18/107 (17)	–	–
	C-EDGE TE [34]	RCT	T	40	20/105 (19)	40	32/106 (30)
	C-EDGE TN (ITG+DTG) [31]	RCT	T	36–52	61/419 (15)	–	–
	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	3/10 (30)	–	–
	C-SCAPE [48]	RCT	T	36	3/19 (16)	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK) [39]	RCT/nRCT	N	36–52	23/224 (10)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) [58]	RCT	T	36	28/135 (21)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>12–52</b>	<b>194/1366 (14)</b>	<b>40</b>	<b>32/106 (30)</b>
<b>Zmęczenie DR</b>	C-EDGE COINFECTION [16]	nRCT	N	14	16/218 (7)	–	–
	C-EDGE TE [24]	RCT	N	–	–	bd	27/106 (25)
	C-SURFER (ITG) [24]	RCT/nRCT	N	14	6/111 (5)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>14</b>	<b>22/329 (7)</b>	<b>bd</b>	<b>27/106 (25)</b>
<b>Zwiększona tendencja do powstawania siniaków</b>	C-SALT A [45]	nRCT	N	36	1/10 (10)	–	–

a) definiowane jako spadek hemoglobiny poniżej 10 g/dl; b) bez SAE; c) ang. Investigations; d) W tym duszność wysi kowa; e) Uznane za związane z leczeniem.

### F.3. Ciężkie działania niepożądane (SAE)

Poniższe zestawienie obejmuje wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej jednego pacjenta w którymkolwiek ramieniu spełniającym kryteria włączenia do analizy, tj. GZR/EBR12 lub GZR/EBR+RBV16.

Tabela 37.  
SAE dla preparatu Zepatier (Schematy GZR/EBR12 i GZR/EBR/RBV16)

SAE	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
				FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Anemia	C-EDGE TE	RCT	N	40	0/105 (0)	40	1/106 (1)
	C-SALT A	nRCT	N	36	0/10 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	3/224 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36–40</b>	<b>3/339 (1)</b>	<b>40</b>	<b>1/106 (1)</b>
<b>Anemia spowodowana niedoborem żelaza</b>	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
<b>Arytmia komorowa</b>	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
Astenia	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	36	0/135 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36-52</b>	<b>1/554 (&lt;1)</b>	–	–
Bakteryjne zapalenie otrzewnej	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	36	1/218 (<1)	–	–
	C-SALT A	nRCT	N	36	0/10 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36</b>	<b>1/228 (&lt;1)</b>	–	–
<b>Bakteryjne zapalenie płuc</b>	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Biegunka	C-EDGE TE	RCT	N	40	0/105 (0)	40	0/106 (0)
	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>40–52</b>	<b>1/329 (&lt;1)</b>	<b>40</b>	<b>0/106 (0)</b>

SAE	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
				FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
<b>Ból brzucha</b>	C-EDGE TE	RCT	N	40	0/105 (0)	40	0/106 (0)
	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	42	1/135 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36–52</b>	<b>2/464 (&lt;1)</b>	<b>40</b>	<b>0/106 (0)</b>
<b>Ból kończyn</b>	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
<b>Ból górnej części brzucha</b>	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36–52</b>	<b>2/643 (&lt;1)</b>	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
<b>Ból w klatce piersiowej</b>	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	36	0/135 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36–52</b>	<b>2/778 (&lt;1)</b>	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	40	0/105 (0)	40	0/106 (0)
<b>Ból w klatce piersiowej nie kardiologiczny</b>	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	2/224 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>40–52</b>	<b>2/329 (1)</b>	<b>40</b>	<b>0/106 (0)</b>
	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	2/224 (<1)	–	–
<b>Ból związany z zabiegiem</b>	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	2/224 (<1)	–	–
<b>Choroba Maniere'a</b>	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
<b>Choroba wieńcowa</b>	C-EDGE TE	RCT	N	40	1/105 (1)	40	0/106 (0)
<b>Ciało obce</b>	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
<b>Drgawki</b>	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	36	1/218 (1)	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36–52</b>	<b>2/442 (&lt;1)</b>	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–

SAE	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
				FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Dusznicza bolesna	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Dyslokacja elektrody rozrusznika	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Erozyjne krwotoczne zapalenie żołądka	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Encefalopatie	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Encefalopatie wątrobowe	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Gorączka	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	3/224 (1)	–	–
Przepuklina uwięźnięta	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
Gruczolak trzustki	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
Gruczolak układu pokarmowego	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
HCC	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	1/35 (3)	–	–
	C-SALT A	RCT	N	36	0/10 (0)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	40	0/105 (0)	40	0/106 (0)
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36–52</b>	<b>2/481 (&lt;1)</b>	<b>40</b>	<b>0/106 (0)</b>



SAE	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
				FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Hiperkalemia	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Hiponatremia	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Hipoksja	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Infekcja dolnych dróg oddechowych	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Infekcja Staphylococcus	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	36	1/135 (1)	–	–
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	14	5/122 (4)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	40	0/105 (0)	40	1/106 (1)
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/471 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	
Kanalikowo śródmiąższowe zapalenie nerek	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Kolka nerkowa	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
Komplikacje związane z dializą	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Kontuzja	C-CORAL	RCT	N	16	1/250 (<1)	–	–
Krioglobulinemia	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Krwotok dokomorowy	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Krwotok z przewodu pokarmowego	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Krwiak przestrzeni zaotrzewnowej	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Krwiak po proceduralny	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–

SAE	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
				FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Krwiak podtwardówkowy	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Kryzys nadciśnieniowy	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Krwawe stolce	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Łagodne zmiany nowotworowe, nowotwory złośliwe i niespecyficzne (w tym cysty i polipy)	C-SURFER (ITG+PK)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Łagodne zmiany nowotworowe odbytu	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Martwica kończyn	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	36	0/135 (0)	–	–
Migotanie przedsionków	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	2/224 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/359 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Nadciśnienie	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	2/224 (1)	–	–
Naczyniowe zaburzenia jelit	Kumada 2016	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Nagła utrata słuchu	C-EDGE TE	RCT	N	40	1/105 (1)	40	0/106 (0)
Niedociśnienie	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
Niedomykalność zastawki trójdzielnej	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	36–52	1/224 (<1)	–	–

SAE	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
				FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Niedrożność jelita	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Niedowład połowicy	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Nieprawidłowe EKG	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224(<1)	–	–
Niestabilna dławica piersiowa	C-EDGE TE	RCT	N	40	1/105 (1)	40	0/106 (0)
		C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	0/224 (0)	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>40-52</b>	<b>1/329 (&lt;1)</b>	<b>40</b>	<b>0/106 (0)</b>
Niewydolność serca	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Nieżyt żołądka	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	36	0/135 (0)	–	–
Nieżyt żołądka i jelit	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224(<1)	–	–
Nokardioza	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Nowotwór okrężnicy	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	0/331 (0)	–	–
		nRCT	N	52	1/35 (3)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Obrzęk naczynioruchowy jelit	C-EDGE TE	RCT	N	40	0/105 (0)	40	1/106 (1)
Odma płucna	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Odwodnienie	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	2/224 (<1)	–	–
Okluzja tętnicy udowej	C-EDGE TE	RCT	N	40	1/105 (1)	40	0/106 (0)
Okuzja tętnicy wieńcowej	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Opryszczkowe zapalenie przełyku	C-EDGE TE	RCT	N	40	0/105 (0)	40	1/106 (1)

SAE	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
				FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Oslabienie mięśni	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
Ostra niewydolność układu oddechowego	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Ostry obrzęk płuc	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Ostre uszkodzenie nerki	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	3/224 (<1)	–	–
Ostra psychoza	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	36	1/218 (1)	–	–
Ostre zapalenie trzustki	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
Ostry zawał serca	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	0/224 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/643 (&lt;1)</b>	–	–
Owrzodzenie skóry	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
Polip jelita grubego	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	3/331 (1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>3/366 (1)</b>	–	–
Pooperacyjna infekcja rany	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Powikłania przetoki tętniczej	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (1)	–	–
Powikłania związane z dializą	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Przedawkowanie przypadkowe	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
Przepukilna pachwinowa	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	–	–

SAE	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
				FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Przewlekła choroba obturacyjna płuc	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Przewlekła niewydolność nerek	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	2/224 (1)	–	–
Rak brodawkowaty tarczycy	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Rak płaskonabłonkowy języka	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	36	1/218 (1)	–	–
Rak prostaty	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36–52</b>	<b>2/643 (&lt;1)</b>	–	–
Rak pęcherza moczowego	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
Rak przejściowokomórkowy	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	42	1/135 (1)	–	–
Rak trzustki	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
RCC	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	–	–
Ropień kończyny	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Ropień moszny	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	42	1/135 (1)	–	–
Ropień otrzewnej	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
Ropień przyzębia	C-EDGE H2H	RCT	N	24	1/129 (1)	–	–
	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>24-52</b>	<b>2/548 (&lt;1)</b>	–	–

SAE	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
				FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Rozejście się brzegów rany	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Rwa kulszowa	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Sarkoidoza	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Sepsa	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	2/224 (1)	–	–
Sepsa Citobacter	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Sepsa Enterobacter	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Szok septyczny	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Stan dezorientacji	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Stany przedomdleniowe	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Stenoza aortalna	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Udar niedokrwienny mózgu	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Urazy, zatrucia i komplikacje okołoperacyjne	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	14	1/122 (1)	–	–
Uwypuklenie krążka międzykręgowego	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Wielokrotne złamania	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–

SAE	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
				FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Wodogłowie	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Wodobrzusze	C-EDGE TE	RCT	N	40	1/105 (1)	40	0/106 (0)
	C-SALT A	nRCT	N	36	0/10 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>36–40</b>	<b>1/115 (1)</b>	<b>40</b>	<b>0/106 (0)</b>
Wodonercze	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	42	1/135 (1)	–	–
Wstrząśnienie mózgu	C-CORAL	RCT	N	16	1/250 (<1)	–	–
Wykwity	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	36	1/218 (<1)	–	–
Wymioty	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Wysiłek osierdziowy	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Wysiłek opłucnowy	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Wzrost ALT	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Wzrost AST	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Zaburzenia kardiologiczne	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	14	2/122 (2)	–	–
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	14	2/122 (2)	–	–
Zaburzenia układu krążenia	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	14	4/122 (3)	–	–
Zaburzenia układu mięśniowoszkieletowego i tkanki łącznej	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	14	1/122 (1)	–	–

SAE	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
				FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Zaburzenia układu nerwowego	C-SURFER (ITG+PK+DTG)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	14	2/122 (2)	–	–
Zaćma	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	3/331 (1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36–52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	14	2/122 (2)	–	–
Zatrzymanie płynu	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	2/235 (1)	–	–
Zapalenie dróg moczowych	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Zapalenie jelita grubego	C-EDGE TE	RCT	N	40	0/105 (0)	40	1/106 (1)
Zapalenie kości i stawów	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331 (<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	C-EDGE TN	RCT	N	36–52	0/419 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36–52</b>	<b>1/785 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Zapalenie płuc	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	36	1/218 (<1)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	40	1/105 (1)	40	0/106 (0)
	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	5/224 (2)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36–52</b>	<b>7/547 (1)</b>	<b>40</b>	<b>0/106 (0)</b>
Zapalenie szpiku	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–



SAE	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
				FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Zapalenie stawów	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331(<1)	–	–
		nRCT	n	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Zapalenie tkanki łącznej	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	36	1/218 (<1)	–	–
Zapalenie trzustki	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (1)	–	–
Zapalenie wyrostka robaczkowego	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
		RCT	N	36–52	1/331(<1)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
		RCT	N	16	1/250 (<1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>16–52</b>	<b>3/840 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Zapalenie zatok	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331(<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36-52</b>	<b>1/366 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Zaparcia	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Zastoinowa niewydolność serca	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	2/224 (1)	–	–
Zatrzymanie akcji serca	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Zatrzymanie moczu	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	36	1/218 (1)	–	–
Zawał serca	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/419 (<1)	–	–
		RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36–52</b>	<b>2/643 (&lt;1)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
Zawroty głowy	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Złamanie kości biodrowej	C-EDGE TE	RCT	N	40	1/105 (1)	40	0/106 (0)

SAE	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
				FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Złamanie kości łokciowej	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	36	1/218 (<1)	–	–
Złamanie kości piszczelowej	C-EDGE TE	RCT	N	40	0/105 (0)	40	1/106 (1)
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	36–52	1/331(<1)	–	–
		nRCT	N	52	0/35 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	-	-	<b>36–52</b>	<b>1/471 (&lt;1)</b>	<b>40</b>	<b>1/106 (1)</b>
Złamanie kości twarzy	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	52	1/224 (<1)	–	–
Złamanie żebra	C-EDGE TE	RCT	N	40	0/105 (0)	40	1/106 (1)

#### F.4. Nieprawidłowości w oznaczeniach biochemicznych

Poniższe zestawienie obejmuje wszystkie zdarzenia niepożądane związane nieprawidłowościami w oznaczeniach biochemicznych, które wystąpiły u co najmniej jednego pacjenta w którymkolwiek ramieniu spełniającym kryteria włączenia do analizy, tj. GZR/EBR12 lub GZR/EBR+RBV16.

Tabela 38.  
Nieprawidłowości w oznaczeniach biochemicznych odnotowane dla preparatu Zepatier (Schematy terapeutyczne: GZR/EBR12 lub GZR/EBR+RBV16)

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Spadek hemoglobiny (poziom <8,5 g/dl)	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	<8,5 g/dl	36	0/218 (0)	–	–
	C-SCAPE	RCT	N		14	0/19 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N		14	6/122 (5)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14-36 <sup>d</sup>	0/135 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		–	<b>14–36</b>	<b>6/494 (1)</b>	–
Spadek hemoglobiny (poziom <10 g/dl)	C-EDGE H2H	RCT	N	<10 g/dl	bd	1/129 (<1)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N		36	0/105 (0)	40	22/106 (21)
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14-36 <sup>d</sup>	0/135 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		–	<b>14-36</b>	<b>1/369 (&lt;1)</b>	<b>40</b>
Spadek hemoglobiny (poziom 8,5–10 g/dl)	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	8,5–10 g/dl	14	1/218 (<1)	–	–
	C-SCAPE	RCT	N		14	0/19 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N		14	30/122 (25)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	0/135 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		–	<b>14</b>	<b>31/494 (6)</b>	–

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Spadek hemoglobiny (stopień 1)	C-EDGE TE	RCT	N	10–10,9 g/dl	14	3/105 (3)	18	15/106 (14)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N		14	6/316 (2)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N		14	26/122 (21)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		<b>14</b>	<b>35/543 (6)</b>	<b>18</b>	<b>15/106 (14)</b>
Spadek hemoglobiny (stopień 2)	C-EDGE TE	RCT	N	9,0–9,9 g/dl	14	0/105 (0)	18	17/106 (16)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N		14	3/316 (1)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N		14	23/122 (19)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		<b>14</b>	<b>26/543 (5)</b>	<b>18</b>	<b>17/106 (16)</b>
Spadek hemoglobiny (stopień 1 lub 2)	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	bd	36	13/418 (3)	–	–
Spadek hemoglobiny (stopień 3)	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	7,0 –8,9 g/dl	14	0/218 (0)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N		14	0/105 (0)	18	4/106 (4)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N		14	0/316 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N		14	12/122 (10)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		<b>14</b>	<b>12/761 (2)</b>	<b>18</b>	<b>4/106 (4)</b>
Spadek hemoglobiny (stopień 4)	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	<7 g/dl	14	0/218 (0)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N		14	0/105 (0)	18	1/106 (1)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N		14	0/316 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N		14	1/122 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		<b>14</b>	<b>1/761 (&lt;1)</b>	<b>bd</b>	<b>1/106 (1)</b>
Stosunek eozynofile/leukocyty	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	>5% i baseline <5%	14	26/122 (21)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	>5% i baseline ≥5%	14	19/122 (16)	–	–

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Spadek leukocytów stopnia 1	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	2/106 (2)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	2,0–2,5 *10 <sup>3</sup> /μl	14	0/122 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>0/122 (0)</b>	<b>bd</b>	<b>2/106 (2)</b>
Spadek limfocytów (stopień 1)	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	0,60–0,65*10 <sup>3</sup> /μl	14	5/122 (4)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B13)	RCT	N		14	0/73 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>5/195 (3)</b>	–	–
Spadek limfocytów (stopień 2)	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	0,50–0,599 *10 <sup>3</sup> /μl	14	2/122 (2)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B13)	RCT	N		14	1/73 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>3/195 (2)</b>	–	–
Spadek neutrofilii (stopień 1)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	1/106 (1)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	1,0–1,3*10 <sup>3</sup> /μl	14	12/316 (4)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N		14	1/122 (1)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B13)	RCT	N	1,0–1,96*10 <sup>3</sup> /μl	14	3/73 (4)	–	–
	C-WORTHY (B5+B9)			1,0 –1,3*10 <sup>3</sup> /μl	14	1/62 (2)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>17/573 (3)</b>	<b>bd</b>	<b>1/106 (1)</b>
Spadek neutrofilii (stopień 2)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	0/106 (0)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	0,75–0,99 x 10 <sup>3</sup> /μl	14	3/316 (1)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N		14	1/122 (1)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	14	0/135 (0)	–	–	
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>4/573 (1)</b>	<b>bd</b>	<b>0/106 (0)</b>

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Spadek neutrofilii (stopień 3)	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	bd	bd	0/218 (0)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	bd	bd	0/105 (0)	bd	1/106 (1)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N		14	0/316 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	0,50–0,749*10 <sup>3</sup> /μl	14	0/122 (0)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	0/135 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>0/896 (0)</b>	<b>bd</b>	<b>1/106 (1)</b>
Spadek neutrofilii (stopień 4)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	0/106 (0)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N		14	1/316 (<1)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	<0,50*10 <sup>3</sup> /μl	14	0/122 (0)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	0/135 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>1/573 (&lt;1)</b>	<b>bd</b>	<b>0/106 (0)</b>
Spadek płytek krwi (stopień 1)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	6/106 (6)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	100,0–124,99*10 <sup>3</sup> /μl	14	12/121 (10)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	100-<140* 10 <sup>3</sup> /μl	14	9/135 (7)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>21/256 (8)</b>	<b>bd</b>	<b>6/106 (6)</b>
Spadek płytek krwi (stopień 2)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	5/106 (5)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	50,0– 99,99*10 <sup>3</sup> /μl	14	8/121 (7)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	50 - <100*10 <sup>3</sup> /μl	14	5/135 (4)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>13/256 (5)</b>	<b>bd</b>	<b>5/106 (5)</b>

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Spadek płytek krwi (stopień 3)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	1/106 (1)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	25–49,99 *10 <sup>3</sup> /μl	14	0/121 (0)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	25- <50*10 <sup>3</sup> /μl	14	0/135 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>0/256 (0)</b>	<b>bd</b>	<b>1/106 (1)</b>
Spadek glukozy	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	zmniejszenie poziomu	52	1/235 (<1)	–	–
Wzrost INR PT (poziom >1,5 x baseline)	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	bd	14	6/122 (5)	–	–
Wzrost INR PT (stopień 1)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	25/106 (24)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	1,1–1,5 x ULN	14	17/122 (14)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>17/122 (14)</b>	<b>bd</b>	<b>25/106 (24)</b>
Wzrost INR PT (stopień 2)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	3/106 (3)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	1,6–2,0 x ULN	14	2/122 (2)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>2/122 (2)</b>	<b>bd</b>	<b>3/106 (3)</b>
Wzrost INR PT (stopień 3)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	0/106 (0)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	2,1–3,0 x ULN	14	2/122 (2)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>2/122 (2)</b>	<b>bd</b>	<b>0/106 (0)</b>
Wzrost bilirubiny (poziom >2,5–5 x baseline)	C-EDGE H2H	RCT	N		24	1/129 (1)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	>2,5–5 x baseline –	12	2/107 (2) <sup>e</sup>	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N		14	1/122 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>12–14</b>	<b>4/358 (1)</b>	–	–
Wzrost bilirubiny (stopień 1)	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	1,1-1,5 x ULN	14	1/122 (1)	–	–

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Wzrost bilirubiny (stopień 3)	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	2,6–5,0 x ULN	12	12/107 (11) <sup>e</sup>	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N		14	0/122 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		–	<b>12–14</b>	<b>12/229 (5)</b>	–
Wzrost bilirubiny związanej (stopień 1)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	11/106 (10)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	1,1–1,5 x ULN	14	1/122 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>1/122 (1)</b>	<b>bd</b>	<b>11/106 (10)</b>
Wzrost bilirubiny związanej (stopień 2)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	10/106 (9)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	1,6–2,5 x ULN	14	0/122 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>0/122 (0)</b>	<b>bd</b>	<b>10/106 (9)</b>
Wzrost bilirubiny związanej (stopień 3)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	5/106 (5)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	2,6–5,0 x ULN	14	0/122 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>0/122 (0)</b>	<b>bd</b>	<b>5/106 (5)</b>
Wzrost bilirubiny związanej (stopień 4)	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	bd	bd	0/218 (0)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	>5,0 x ULN	12	8/107 (7) <sup>e</sup>	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	bd	bd	0/105 (0)	bd	1/106 (1)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	bd	bd	0/316 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	>5,0 x ULN	14	0/122 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	–	<b>12-14</b>	<b>8/868 (1)</b>	<b>bd</b>



Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Wzrost bilirubiny całkowitej (poziom >2,5–5 x baseline)	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	>2,5–5 x baseline	36	8/218 (4)	–	–
	C-EDGE TN (ITG) <sup>e</sup>	RCT	N		14	3/316 (1)	–	–
	C-SCAPE	RCT	N		14	1/19 (5)	–	–
	C-SURFER (DTG)	RCT/nRCT	N		bd	0/102 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG)				14	1/111 (1)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	2/135 (1)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N		16	1/258 (<1)	–	–
		nRCT	N		16	0/35 (0)	–	–
	C-CORAL	RCT	N		16	2/250 (1) <sup>f</sup>	–	–
<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>16–36</b>	<b>18/1444 (1)</b>	–	–	
Wzrost bilirubiny całkowitej (poziom >5 x baseline)	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	>5,0 x baseline	36	1/218 (<1)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N		36	0/105 (0)	40	0/106 (0)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N		14	1/316 (0)	–	–
	C-SURFER (DTG)	RCT/nRCT	N		bd	0/102 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG)				14	0/111 (0)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	0/135 (0)	–	–
	C-CORAL	RCT	N		16	1/250 (<1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		–	<b>16–36</b>	<b>3/1237 (&lt;1)</b>	<b>40</b>
Wzrost bilirubiny całkowitej (stopień 1)	C-EDGE TE	RCT	N	–	–	bd	27/106 (25)	
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	1,1–1,5 x ULN	14	5/135 (4)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>5/135 (4)</b>	<b>bd</b>	<b>27/106 (25)</b>

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Wzrost bilirubiny całkowitej (stopień 2)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	20/106 (19)
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	1,6–2,5 x ULN	14	3/135 (2)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>3/135 (2)</b>	<b>bd</b>	<b>20/106 (19)</b>
Wzrost bilirubiny całkowitej (stopień 3)	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	2,6–5,0 x ULN	14	1/218 (<1)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	9/106 (8)
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	2,6–5,0 x ULN	14	0/135 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	<b>2,6–5,0 x ULN</b>	<b>14</b>	<b>1/353 (&lt;1)</b>	–	<b>9/106 (8)</b>
Wzrost ALT	C-SCAPE	RCT	N	podwyższony poziom	36	2/19 (11)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	bd	36	0/135 (0)	–	–
	C-CORAL	RCT	N	>500 IU/l	16	0/250 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>16–36</b>	<b>2/404 (&lt;1)</b>	–	–
Wzrost ALT DR	Kumada 2016 (ITG+DTG)	nRCT	N	bd	16	5/35 (14)	–	–
Wzrost ALT bez SAE	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	Bd	36–52	15/331 (5)	–	–
	Kumada 2016	nRCT	N	bd	36	5/35 (14)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>36–52</b>	<b>20/366 (5)</b>	–	–

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Wzrost ALT (poziom 1,1–2,5 x baseline)	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	1,1–2,5 x baseline	14	9/316 (3)	–	–
	C-SCAPE	RCT	N		14	1/19 (5)	–	–
	C-SURFER (DTG)	RCT/nRCT	N		bd	6/102 (6)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)				14	2/122 (2)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	4/135 (3)	–	–
	Kumada 2015	RCT	N		16	6/258 (2)	–	–
		nRCT	N		16	2/35 (6)	–	–
<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14–16</b>	<b>30/987 (3)</b>	–	–	
Wzrost ALT (poziom >2,5 x baseline)	C-SURFER (DTG)	RCT/nRCT	N	>2,5 x baseline	bd	0/102 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)				14	1/122 (1)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	0/135 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		–	<b>14</b>	<b>1/359 (&lt;1)</b>	–
Wzrost ALT (poziom >2,5–5,0 x baseline)	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	>2,5–5,0 x baseline	14	2/316 (1)	–	–
	C-SCAPE	RCT	N		14	0/19 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N		14	1/122 (1)	–	–
	C-SURFERF (DTG)				bd	0/102 (0)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N		16	6/258 (2)	–	–
		nRCT	N		16	2/35 (6)	–	–
<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14–16</b>	<b>11/852 (1)</b>	–	–	

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Wzrost ALT (poziom >5 x baseline)	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	>5,0 x baseline	14	3/316 (1)	–	–
	C-SCAPE	RCT	N		14	1/19 (5)	–	–
	C-SURFER (DTG)	RCT/nRCT	N		bd	0/102 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)				14	0/122 (0)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N		16	5/258 (2)	–	–
		nRCT	N		16	1/35 (3)	–	–
<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14–16</b>	<b>10/852 (1)</b>	–	–	
Wzrost ALT (stopień 1)	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	1,25–2,5 x ULN	12	5/107 (5)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	3/106 (3)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	1,25–2,5 x ULN	14	3/122 (2)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	4/135 (3)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>12/364 (3)</b>	<b>bd</b>	<b>3/106 (3)</b>
Wzrost ALT (stopień >1)	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	>2,5 x ULN	12	1/107 (1)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N		14	1/122 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		<b>12-14</b>	<b>2/229 (1)</b>	–	–
Wzrost ALT (stopień 2)	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	2,6–5,0 x ULN	12	0/107 (0)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	1/106 (1)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	2,6–5,0 x ULN	14	1/122 (1)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	0/135 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>1/364 (&lt;1)</b>	<b>bd</b>	<b>1/106 (1)</b>

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Wzrost ALT (stopień 3)	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	5,1–10,0 x ULN	14	3/218 (1)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N		12	0/107 (0)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	bd	bd	–	bd	0/106 (0)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	5,1–10,0 x ULN	14	0/122 (0)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	0/135 (0)	–	–
	C-CORAL	RCT	N		>5x ULN	16	2/250 (1) <sup>f</sup>	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>12–14</b>	<b>5/832 (1)</b>	<b>bd</b>	<b>0/106 (0)</b>
Wzrost ALT (stopień 4)	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	>10 x ULN	14	2/218 (1)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N		12	1/107 (<1)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	0/106 (0)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	>10 x ULN	14	0/122 (0)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	0/135 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		–	<b>12–14</b>	<b>3/582 (1)</b>	<b>bd</b>
Wzrost ALT/AST	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	>3 x baseline + >100 IU/l	12	1/107 (<1)	–	–
Pierwszy przypadek wzrostu ALT/AST (poziom >3x baseline i >10 U/l)	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	>3x baseline i >10 U/l	14	5/316 (2)	–	–
Pierwszy przypadek wzrostu ALT/AST (poziom >500 U/l)	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	>500 U/l	14	1/316 (<1)	–	–

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Późny wzrost ALT/AST (poziom >2–5 x ULN)	C-EDGE TN (ITG+DTG) <sup>bc</sup>	RCT	N	>2,0–5,0 x ULN	36	6/418 (1)	–	–
	C-SCAPE	RCT	N		14	0/19 (0)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) <sup>bc</sup>	RCT	N		14	2/135 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14–36</b>	<b>8/572 (1)</b>	–	–
Późny wzrost ALT/AST (poziom >5 x ULN)	C-EDGE COINFECTION <sup>b</sup>	nRCT	N	>5,0 x ULN	36	2/218 (1)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N		36	0/105 (0)	40	0/106 (0)
	C-EDGE TN (ITG+DTG) <sup>bc</sup>	RCT	N		36	4/418 (1)	–	–
	C-SCAPE	RCT	N		14	1/19 (5)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13) <sup>bc</sup>	RCT	N		14	0/135 (0)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	nRCT	N		16	2/34 (6)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		–	<b>14–36</b>	<b>9/929 (1)</b>	<b>40</b>
Wzrost ALT/AST po uprzedniej normalizacji (poziom >2 x ULN)	C-WORTHY (A3)	RCT	N	>2 x ULN	36	1/12 (8)	–	–
Wzrost AST	C-SCAPE	RCT	N	podwyższony poziom	36	1/19 (5)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	bd	36	0/135 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>36</b>	<b>1/154 (1)</b>	–	–
Wzrost AST DR	Kumada 2016 (ITG+DTG)	nRCT	N	bd	16	5/35 (14)	–	–
Wzrost AST bez SAE	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	Bd	36–52	13/331 (4)	–	–
	Kumada 2016	nRCT	N	bd	36	6/35 (17)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>36–52</b>	<b>19/366 (5)</b>	–	–

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Wzrost AST (poziom 1,1–2,5 x baseline)	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	1,1–2,5 x baseline	14	9/316 (3)	–	–
	C-SCAPE	RCT	N		14	1/19 (5)	–	–
	C-SURFER (DTG)	RCT/nRCT	N		bd	4/102 (4)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)				14	4/122 (3)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	5/135 (4)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N		16	9/258 (3)	–	–
		nRCT	N		16	3/35 (9)	–	–
<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14–16</b>	<b>35/987 (4)</b>	–	–	
Wzrost AST (poziom >2,5–5,0 x baseline)	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	>2,5–5,0 x baseline	14	4/316 (1)	–	–
	C-SCAPE	RCT	N		14	0/19 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N		14	0/122 (0)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N		16	6/258 (2)	–	–
		nRCT	N		16	1/35 (3)	–	–
<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14–16</b>	<b>11/750 (1)</b>	–	–	
Wzrost AST (poziom >5 x baseline)	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	>5 x baseline	14	1/316 (<1)	–	–
	C-SCAPE	RCT	N		14	1/19 (5)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N		14	0/122 (0)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N		16	2/258 (1)	–	–
		nRCT	N		16	1/35 (3)	–	–
<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14–16</b>	<b>5/750 (1)</b>	–	–	

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Wzrost AST (stopień 1)	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	1,25–2,5 x ULN	12	6/107 (6)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	3/106 (3)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	1,25–2,5 x ULN	14	2/122 (2)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	3/135 (2)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>12-14</b>	<b>11/364 (3)</b>	<b>bd</b>	<b>3/106 (3)</b>
Wzrost AST (stopień >1)	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	>2,5 x ULN	12	2/107 (2)	–	–
Wzrost AST (stopień 2)	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N	2,6–5,0 x ULN	12	1/107 (<1)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	1/106 (1)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	2,6–5,0 x ULN	14	0/122 (0)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	0/135 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>12-14</b>	<b>1/364 (&lt;1)</b>	<b>bd</b>	<b>1/106 (1)</b>
Wzrost AST (stopień 3)	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	5,1–10 x ULN	14	0/218 (0)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N		12	1/107 (<1)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	0/106 (0)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	5,1–10 x ULN	14	0/122 (0)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	0/135 (0)	–	–
	C-CORAL	RCT	N	>5x ULN	16	0/250 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>12-16</b>	<b>1/832 (&lt;1)</b>	<b>bd</b>	<b>0/106 (0)</b>



Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Wzrost AST (stopień 4)	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	>10 x ULN	14	1/218 (<1)	–	–
	C-EDGE IBLD (ITG)	RCT	N		12	0/107 (0)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	0/106 (0)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	>10 x ULN	14	0/122 (0)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	0/135 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		–	<b>12–14</b>	<b>1/582 (&lt;1)</b>	<b>bd</b>
Wzrost GGT (stopień 1)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	5/106 (5)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	1,1 -2,5 x ULN	14	8/122 (7)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>8/122 (7)</b>	<b>bd</b>	<b>5/106 (5)</b>
Wzrost GGT (stopień 2)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	bd	–	–	3/106 (3)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	2,6–5,0 x ULN	14	3/122 (2)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>3/122 (2)</b>	–	<b>3/106 (3)</b>
Wzrost GGT (stopień 3)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	3/106 (3)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	5,1–20,0 x ULN	14	1/122 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>1/122 (1)</b>	<b>bd</b>	<b>3/106 (3)</b>
Wzrost amylazy	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	bd	36	2/133 (1)	–	–
Wzrost amylazy (stopień 1)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	17/106 (16)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	1,1–1,5 x ULN	14	34/122 (28)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>34/122 (28)</b>	<b>bd</b>	<b>17/106 (16)</b>
Wzrost amylazy (stopień 2)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	2/106 (2)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	1,6–2,0 x ULN	14	24/122 (20)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>24/122 (20)</b>	<b>bd</b>	<b>2/106 (2)</b>

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Wzrost amylazy (stopień 3)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	bd	–	bd	4/106 (4)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	2,1–5,0 x ULN	14	25/122 (21)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>25/122 (20)</b>	<b>bd</b>	<b>4/106 (4)</b>
Wzrost amylazy (stopień 4)	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N	bd	bd	0/218 (0)	–	–
	C-EDGE TE	RCT	N	bd	bd	0/105 (0)	bd	4/106 (4)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	bd	bd	0/316 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	>5,0 x ULN	14	0/122 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>0/761 (0)</b>	<b>bd</b>	<b>4/106 (4)</b>
Wzrost lipazy	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	bd	36	2/135 (1)	–	–
Wzrost lipazy (stopień 1)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	20/106 (19)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	1,1–1,5 x ULN	14	25/122 (20)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>25/122 (20)</b>	<b>bd</b>	<b>20/106 (19)</b>
Wzrost lipazy (stopień 2)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	9/106 (8)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	1,6–3,0 x ULN	14	46/122 (38)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>46/122 (38)</b>	<b>bd</b>	<b>9/106 (8)</b>
Wzrost lipazy (stopień 1 lub 2)	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	bd	36	146/418 (35)	–	–
Wzrost lipazy (stopień 3)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	7/106 (7)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	3,1–5,0 x ULN	14	11/122 (9)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>11/122 (9)</b>	<b>bd</b>	<b>7/106 (7)</b>
Wzrost lipazy (stopień 4)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	1/106 (1)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	>5 x ULN	14	9/122 (7)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>9/122 (7)</b>	<b>bd</b>	<b>1/106 (1)</b>

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
<b>Wzrost lipazy (stopień 3 lub 4)</b>	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	bd	36	25/418 (6)	–	–
<b>Wzrost AP (poziom 1,1–2,5 x baseline)</b>	C-SURFER (DTG)	RCT/nRCT	N	1,1–2,5 x baseline	bd	23/102 (23)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)				14	44/122 (36)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	16		35/258 (14)	–	–	
		nRCT	16		7/35 (20)	–	–	
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		–	<b>14–16</b>	<b>109/517 (21)</b>	–
<b>Wzrost AP (stopień 1)</b>	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	1,25–2,5 x ULN	14	27/122 (22)	–	–
<b>Wzrost AP (stopień 2)</b>	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	2,6–5,0 x ULN	14	2/122 (2)	–	–
<b>Wzrost kinazy kreatynowej</b>	C-SALT A	nRCT	N	bd	36	1/10 (10)	–	–
	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	RCT/nRCT	N	bd	52	5/235 (2)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N	bd	36	1/135 (1)	–	–
	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	Bd	36–52	10/331 (3)	–	–
	Kumada 2016	nRCT	N	bd	36	1/35 (3)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>36–52</b>	<b>18/746 (2)</b>	–	–
<b>Wzrost kinazy kreatynowej (stopień 1)</b>	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	3/106 (3)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	3,0–5,9 x ULN	14	7/122 (6)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>7/122 (6)</b>	<b>bd</b>	<b>3/106 (3)</b>
<b>Wzrost kinazy kreatynowej (stopień 2)</b>	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	2/106 (2)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	6,0–9,9 x ULN	14	2/122 (2)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>2/122 (2)</b>	<b>bd</b>	<b>2/106 (2)</b>

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Wzrost kinazy kreatynowej (stopień 3)	C-EDGE TE	RCT	N	–	–	–	bd	2/106 (2)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	10,0–19,9 x ULN	14	1/122 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>1/122 (1)</b>	<b>bd</b>	<b>2/106 (2)</b>
Wzrost kreatyniny (poziom >2,5 x baseline)	C-EDGE COINFECTION	nRCT	N		36	0/218 (0)	–	–
	C-EDGE H2H	RCT	N	>2,5 x baseline	24	1/129 (1)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N		14	1/122 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14–36</b>	<b>2/469 (&lt;1)</b>	–	–
Wzrost kreatyniny (stopień 1)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	–	0/106 (0)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N		14	2/316 (1)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	1,1–1,3 x ULN	14	0/122 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>2/438 (&lt;1)</b>	<b>bd</b>	<b>0/106 (0)</b>
Wzrost kreatyniny (stopień 2)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	0/106 (0)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N		14	0/316 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	1,4–1,8 x ULN	14	3/122 (2)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>3/438 (1)</b>	<b>bd</b>	<b>0/106 (0)</b>
Wzrost kreatyniny (stopień 1 lub 2)	C-EDGE TN (ITG+DTG)	RCT	N	bd	36	3/418 (1)	–	–
Wzrost kreatyniny (stopień 3)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	0/106 (0)
	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N		14	0/316 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	1,9–3,4 x ULN	14	18/122 (15)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>14</b>	<b>18/438 (4)</b>	<b>bd</b>	<b>0/106 (0)</b>

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	Definicja PK	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
					FU [tyg.]	n/ N (%)	FU [tyg.]	n/ N (%)
Wzrost kreatyniny (stopień 4)	C-EDGE TN (ITG)	RCT	N	≥3,5 x ULN	14	0/316 (0)	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N		14	78/122 (64)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		–	<b>14</b>	<b>78/438 (18)</b>	–
Białkomocz	Kumada 2016 (ITG+DTG)	RCT	N	Bd	36–52	0/331 (0)	–	–
	Kumada 2016	nRCT	N	bd	36	2/35 (6)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–	–	<b>36-52</b>	<b>1/366 (1)</b>	–	–
Pogorszenie białkomoczu	C-SURFER (ITG)	RCT/nRCT	N	wzrost poziomu białka ≥2 stopnie względem baseline	14	4/111 (4) <sup>a</sup>	–	–
Spadek albuminy (stopień 1)	C-EDGE TE	RCT	N	bd	–	–	bd	7/106 (7)
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	3,0 - <LLN g/dl	14	7/122 (6)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	0/135 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		–	<b>14</b>	<b>7/257 (3)</b>	<b>bd</b>
Spadek albuminy (stopień 2)	C-EDGE TE	RCT	N		bd	–	–	–
	C-SURFER (ITG+PK)	RCT/nRCT	N	2,0 –2,9 g/dl	14	3/122 (2)	–	–
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	RCT	N		14	1/135 (1)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza</b>	–	–		–	<b>14</b>	<b>4/257 (2)</b>	–

a) W tym 1 pacjent dializowany i 3 nie dializowanych;

b) Zdefiniowane jako ALT/AST >5x ULN po TW4, jeżeli ALT/AST było ≥ULN między TW2 i TW4;

c) Nie związane ze wzrostem bilirubiny;

d) wynik dla 36 tyg. dotyczy wyłącznie ramienia A3, pozostałe wyniki dostępne są dla FU 14 tyg.;

e) Nie związane ze wzrostem AST i/lub ALT;

f) U pts po TW4 u których było w normie między TW2 i TW4.

## ANEKS G. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA OMB/PAR/RIT ± DAS

Tabela 39.  
Wyniki dotyczące bezpieczeństwa OMB/PAR/RIT ± DAS

Zdarzenie	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	OB [tyg.]	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV12	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV24	OMB/PAR/RIT + DAS12	OMB/PAR/RIT + RBV12
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>									
<b>AE ogółem</b>	AGATE I	RCT	T	60	16	–	–	–	48/60 (80)
	AGATE II	RCT	T	60	16/28	–	–	–	26/31 (84)
	MALACHITE I	RCT	T	236	16	115/153 (75)	–	41/83 (49)	–
	MALACHITE II	RCT	T	101	16	63/101 (62)	–	–	–
	PEARL I	RCT	T	91	16	–	–	–	80/91 (88)
	PEARL II	RCT	T	186	16	72/91 (79)	–	74/95 (78)	–
	PEARL III	RCT	T	419	16	168/210 (80)	–	140/209 (67)	–
	PEARL IV	RCT	T	305	16	92/100 (92)	–	169/205 (82)	–
	SAPPHIRE I	RCT	T	473	16	414/473 (88)	–	–	–
	SAPPHIRE II	RCT	T	297	16	271/297 (91)	–	–	–
	TOURQUISE I	RCT	T	61	16/28	28/31 (90)	28/30 (93)	–	–
	TOURQUISE II	RCT	T	380	16/28	191/208 (92)	156/172 (91)	–	–
<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>		–	–	<b>2669</b>	<b>16-28</b>	<b>1414/1664 (85)</b>	<b>184/202 (91)</b>	<b>424/592 (72)</b>	<b>154/182 (85)</b>
<b>Poważne AE</b>	AGATE I	RCT	T	60	16	–	–	–	2/60 (3)
	AGATE II	RCT	T	60	16/28	–	–	–	0/31 (0)
	MALACHITE I	RCT	T	236	16	5/153 (3)	–	0/83 (0)	–
	MALACHITE II	RCT	T	101	16	1/101 (1)	–	–	–

Zdarzenie	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	OB [tyg.]	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV12	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV24	OMB/PAR/RIT + DAS12	OMB/PAR/RIT + RBV12
	PEARL II	RCT	T	186	16	0/91 (0)	–	1/95 (1)	–
	PEARL III	RCT	T	419	16	2/210 (1)	–	1/209 (<1)	–
	PEARL IV	RCT	T	305	16	2/100 (2)	–	4/205 (2)	–
	TOURQUISE I	RCT	T	61	16/28	1/31 (3)	1/30 (3)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>1428</b>	<b>16/28</b>	<b>11/686 (2)</b>	<b>1/30 (3)</b>	<b>6/592 (1)</b>	<b>2/91 (2)</b>
	AGATE I	RCT	T	60	16	–	–	–	4/60 (7)
	AGATE II	RCT	T	60	60/72	–	–	–	0/31 (0)
	MALACHITE I	RCT	T	236	96	1/153 (1)	–	0/83 (0)	–
	MALACHITE II	RCT	T	101	65	1/101 (1)	–	–	–
	PEARL I	RCT	T	91	16	–	–	–	0/91 (0)
	PEARL II	RCT	T	186	60	2/91 (2)	–	2/95 (2)	–
<b>Ciężkie AE</b>	PEARL III	RCT	T	419	60	4/210 (2)	–	4/209 (2)	–
	PEARL IV	RCT	T	305	60	3/100 (3)	–	1/205 (<1)	–
	SAPPHIRE I	RCT	T	473	16	10/473 (2)	–	–	–
	SAPPHIRE II	RCT	T	297	16	6/297 (2)	–	–	–
	TOURQUISE I	RCT	T	61	16/28	0/31 (0)	0/30 (0)	–	–
	TOURQUISE II	RCT	T	380	60/72	13/208 (6)	8/172 (5)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>2669</b>	<b>16-96</b>	<b>40/1664 (2)</b>	<b>8/202 (4)</b>	<b>7/592 (1)</b>	<b>4/182 (2)</b>
	AGATE I	RCT	T	60	16	–	–	–	0/60 (0)
	AGATE II	RCT	T	60	16/28	–	–	–	0/31 (0)
<b>Utrata z powodu AE</b>	MALACHITE I	RCT	T	236	16	1/153 (1)	–	0/83 (0)	–
	MALACHITE II	RCT	T	101	16	0/101 (0)	–	–	–

Zdarzenie	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	OB [tyg.]	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV12	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV24	OMB/PAR/RIT + DAS12	OMB/PAR/RIT + RBV12
	PEARL I	RCT	T	91	16	–	–	–	0/91 (0)
	PEARL II	RCT	T	186	16	2/91 (2)	–	0/95 (0)	–
	PEARL III	RCT	T	419	16	0/210 (0)	–	0/209 (0)	–
	PEARL IV	RCT	T	305	16	0/100 (0)	–	2/205 (1)	–
	SAPPHIRE I	RCT	T	473	16	3/473 (1)	–	–	–
	SAPPHIRE II	RCT	T	297	16	3/297 (1)	–	–	–
	TOURQUISE I	RCT	T	61	16/28	0/31 (0)	0/30 (0)	–	–
	TOURQUISE II	RCT	T	380	16/28	4/208 (2)	4/172 (2)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>2669</b>	<b>16/28</b>	<b>13/1664 (1)</b>	<b>4/202 (2)</b>	<b>2/592 (&lt;1)</b>	<b>0/182 (0)</b>
	MALACHITE I	RCT	T	236	16	1/69 (1) <sup>a</sup>	–	0/83 (0) <sup>b</sup>	–
	MALACHITE II	RCT	T	101	16	0/19 (0) <sup>a</sup>	–	–	–
	AGATE I	RCT	T	60	16	–	–	–	0/60 (0)
	AGATE II	RCT	T	60	16/28	–	–	–	0/31 (0)
	PEARL I	RCT	T	91	16	–	–	–	0/91 (0)
	PEARL II	RCT	T	186	16	0/91 (0)	–	0/95 (0)	–
	PEARL III	RCT	T	419	16	–	–	0/209 (0) <sup>b</sup>	–
	PEARL IV	RCT	T	305	16	0/100 (0) <sup>a</sup>	–	–	–
	SAPPHIRE I	RCT	T	473	16	0/322 (<1) <sup>a</sup>	–	–	–
	SAPPHIRE II	RCT	T	297	16	0/297 (0)	–	–	–
	TOURQUISE I	RCT	T	61	16/28	0/31 (0)	0/30 (0)	–	–
	TOURQUISE II	RCT	T	380	16/28	1/208 (<1)	0/172 (0)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>2669</b>	<b>16/28</b>	<b>2/1137 (&lt;1)</b>	<b>0/202 (0)</b>	<b>0/387 (0)</b>	<b>0/182 (0)</b>
<b>Zgon</b>									



Zdarzenie	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	OB [tyg.]	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV12	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV24	OMB/PAR/RIT + DAS12	OMB/PAR/RIT + RBV12
<b>Zdarzenia niepożądane uznane za najczęściej występujące <sup>c</sup></b>									
<b>Zmęczenie</b>	AGATE I	RCT	T	60	16	–	–	–	10/60 (17)
	AGATE II	RCT	T	60	16/28	–	–	–	9/31 (29)
	MALACHITE I	RCT	T	236	16	21/153 (14)	–	4/83 (5)	–
	MALACHITE II	RCT	T	101	16	12/101 (12)	–	–	–
	PEARL I	RCT	T	91	16	–	–	–	14/91 (15)
	PEARL II	RCT	T	186	16	29/91 (32)	–	15/95 (16)	–
	PEARL III	RCT	T	419	16	45/210 (21)	–	48/209 (23)	–
	PEARL IV	RCT	T	305	16	46/100 (46)	–	72/205 (35)	–
	SAPPHIRE I	RCT	T	473	16	164/473 (35)	–	–	–
	SAPPHIRE II	RCT	T	297	16	99/297 (33)	–	–	–
	TOURQUISE I	RCT	T	61	16/28	18/31 (58)	12/30 (40)	–	–
	TOURQUISE II	RCT	T	380	16/28	68/208 (33)	80/172 (47)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>2669</b>	<b>16/28</b>	<b>502/1664 (30)</b>	<b>92/202 (46)</b>	<b>139/592 (23)</b>	<b>33/182 (18)</b>
<b>Ból głowy</b>	AGATE I	RCT	T	60	16	–	–	–	14/60 (23)
	AGATE II	RCT	T	60	16/28	–	–	–	9/31 (29)
	MALACHITE I	RCT	T	236	16	41/153 (27)	–	16/83 (19)	–
	MALACHITE II	RCT	T	101	16	29/101 (29)	–	–	–
	PEARL I	RCT	T	91	16	–	–	–	28/91 (31)
	PEARL II	RCT	T	186	16	22/91 (24)	–	22/95 (23)	–
	PEARL III	RCT	T	419	16	51/210 (24)	–	49/209 (23)	–
	PEARL IV	RCT	T	305	16	25/100 (25)	–	58/205 (28)	–

Zdarzenie	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	OB [tyg.]	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV12	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV24	OMB/PAR/RIT + DAS12	OMB/PAR/RIT + RBV12
	SAPPHIRE I	RCT	T	473	16	156/473 (33)	–	–	–
	SAPPHIRE II	RCT	T	297	16	108/297 (36)	–	–	–
	TOURQUISE I	RCT	T	61	16/28	6/31 (19)	4/30 (13)	–	–
	TOURQUISE II	RCT	T	380	16/28	58/208 (28)	53/172 (31)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>2669</b>	<b>16/28</b>	<b>496/1664 (30)</b>	<b>57/202 (28)</b>	<b>145/592 (24)</b>	<b>51/182 (28)</b>
<b>Nudności</b>	AGATE I	RCT	T	60	16	–	–	–	6/60 (10)
	MALACHITE I	RCT	T	236	16	32/153 (21)	–	7/83 (8)	–
	MALACHITE II	RCT	T	101	16	10/101 (10)	–	–	–
	PEARL I	RCT	T	91	16	–	–	–	13/91 (14)
	PEARL II	RCT	T	186	16	19/91 (21)	–	6/95 (6)	–
	PEARL III	RCT	T	419	16	23/210 (11)	–	9/209 (4)	–
	PEARL IV	RCT	T	305	16	21/100 (21)	–	28/205 (14)	–
	SAPPHIRE I	RCT	T	473	16	112/473 (24)	–	–	–
	SAPPHIRE II	RCT	T	297	16	60/297 (20)	–	–	–
	TOURQUISE I	RCT	T	61	16/28	5/31 (16)	6/30 (20)	–	–
	TOURQUISE II	RCT	T	380	16/28	37/208 (18)	35/172 (20)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>2609</b>	<b>16/28</b>	<b>319/1664 (19)</b>	<b>41/202 (20)</b>	<b>50/592 (8)</b>	<b>19/151 (13)</b>
<b>Świąd</b>	AGATE I	RCT	T	60	16	–	–	–	5/60 (8)
	AGATE II	RCT	T	60	16/28	–	–	–	4/31 (13)
	MALACHITE I	RCT	T	236	16	19/153 (12)	–	5/83 (6)	–
	MALACHITE II	RCT	T	101	16	13/101 (13)	–	–	–
	PEARL I	RCT	T	91	16	–	–	–	6/91 (7)

Zdarzenie	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	OB [tyg.]	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV12	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV24	OMB/PAR/RIT + DAS12	OMB/PAR/RIT + RBV12
	PEARL II	RCT	T	186	16	13/91 (14)	–	8/95 (8)	–
	PEARL III	RCT	T	419	16	25/210 (12)	–	11/209 (5)	–
	PEARL IV	RCT	T	305	16	10/100 (10)	–	12/205 (6)	–
	SAPPHIRE I	RCT	T	473	16	80/473 (17)	–	–	–
	SAPPHIRE II	RCT	T	297	16	41/297 (14)	–	–	–
	TOURQUISE I	RCT	T	61	16/28	6/31 (19)	2/30 (7)	–	–
	TOURQUISE II	RCT	T	380	16/28	38/208 (18)	33/172 (19)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>2669</b>	<b>16/28</b>	<b>245/1664 (15)</b>	<b>35/202 (17)</b>	<b>36/592 (6)</b>	<b>15/182 (8)</b>
	AGATE II	RCT	T	60	16/28	–	–	–	2/31 (6)
	MALACHITE I	RCT	T	236	16	14/153 (9)	–	0/83 (0)	–
	MALACHITE II	RCT	T	101	16	6/101 (6)	–	–	–
	PEARL I	RCT	T	91	16	–	–	–	12/91 (13)
	PEARL II	RCT	T	186	16	13/91 (14)	–	3/95 (3)	–
	PEARL III	RCT	T	419	16	19/210 (9)	–	7/209 (3)	–
	PEARL IV	RCT	T	305	16	17/100 (17)	–	16/205 (8)	–
	SAPPHIRE I	RCT	T	473	16	66/473 (14)	–	–	–
	SAPPHIRE II	RCT	T	297	16	42/297 (14)	–	–	–
	TOURQUISE I	RCT	T	61	16/28	5/31 (16)	7/30 (23)	–	–
	TOURQUISE II	RCT	T	380	16/28	32/208 (15)	31/172 (18)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>2609</b>	<b>16/28</b>	<b>214/1664 (13)</b>	<b>38/202 (19)</b>	<b>26/592 (4)</b>	<b>14/122 (11)</b>
<b>Bezszenność</b>									

Zdarzenie	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	OB [tyg.]	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV12	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV24	OMB/PAR/RIT + DAS12	OMB/PAR/RIT + RBV12
<b>Biegunka</b>	MALACHITE I	RCT	T	236	16	15/153 (10)	–	7/83 (8)	–
	MALACHITE II	RCT	T	101	16	3/101 (3)	–	–	–
	PEARL I	RCT	T	91	16	–	–	–	9/91 (10)
	PEARL II	RCT	T	186	16	12/91 (13)	–	12/95 (13)	–
	PEARL III	RCT	T	419	16	9/210 (4)	–	13/209 (6)	–
	PEARL IV	RCT	T	305	16	14/100 (14)	–	33/205 (16)	–
	SAPPHIRE I	RCT	T	473	16	65/473 (14)	–	–	–
	SAPPHIRE II	RCT	T	297	16	39/297 (13)	–	–	–
	TOURQUISE I	RCT	T	61	16/28	1/31 (3)	4/30 (13)	–	–
	TOURQUISE II	RCT	T	380	16/28	30/208 (14)	29/172 (17)	–	–
<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>		–	–	<b>2549</b>	<b>16/28</b>	<b>188/1664 (11)</b>	<b>33/202 (16)</b>	<b>65/592 (11)</b>	<b>9/91 (10)</b>
<b>Astenia</b>	AGATE I	RCT	T	60	16	–	–	–	11/60 (18)
	MALACHITE I	RCT	T	236	16	11/153 (7)	–	2/83 (2)	–
	MALACHITE II	RCT	T	101	16	8/101 (8)	–	–	–
	PEARL I	RCT	T	91	16	–	–	–	26/91 (29)
	PEARL II	RCT	T	186	16	11/91 (12)	–	7/95 (7)	–
	PEARL III	RCT	T	419	16	22/210 (10)	–	11/209 (5)	–
	SAPPHIRE I	RCT	T	473	16	57/473 (12)	–	–	–
	SAPPHIRE II	RCT	T	297	16	47/297 (16)	–	–	–
	TOURQUISE II	RCT	T	380	16/28	29/208 (14)	22/172 (13)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>		–	–	<b>2243</b>	<b>16/28</b>	<b>185/1533 (12)</b>	<b>22/172 (13)</b>	<b>20/387 (5)</b>

Zdarzenie	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	OB [tyg.]	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV12	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV24	OMB/PAR/RIT + DAS12	OMB/PAR/RIT + RBV12
<b>Anemia</b>	AGATE I	RCT	T	60	16	–	–	–	9/60 (15)
	AGATE II <sup>d</sup>	RCT	T	60	16/28	–	–	–	2/31 (6)
	MALACHITE I	RCT	T	236	16	10/153 (7)	–	1/83 (1)	–
	MALACHITE II	RCT	T	101	16	3/101 (3)	–	–	–
	PEARL I <sup>a</sup>	RCT	T	91	16	–	–	–	2/91 (2)
	PEARL II	RCT	T	186	16	10/91 (11)	–	0/95 (0)	–
	PEARL III	RCT	T	419	16	14/210 (7)	–	1/209 (<1)	–
	PEARL IV	RCT	T	305	16	6/100 (6)	–	0/205 (0)	–
	SAPPHIRE I	RCT	T	473	16	25/473 (5)	–	–	–
	SAPPHIRE II	RCT	T	297	16	16/297 (5)	–	–	–
	TOURQUISE I <sup>a</sup>	RCT	T	61	16/28	4/31 (13)	3/30 (10)	–	–
	TOURQUISE II	RCT	T	380	16/28	16/208 (8)	18/172 (10)	–	–
<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>		–	–	<b>2669</b>	<b>16/28</b>	<b>104/1664 (6)</b>	<b>21/202 (10)</b>	<b>2/592 (&lt;1)</b>	<b>13/182 (7)</b>
<b>Wysypka</b>	MALACHITE I	RCT	T	236	16	12/153 (8)	–	0/83 (0)	–
	MALACHITE II	RCT	T	101	16	3/101 (3)	–	–	–
	PEARL II	RCT	T	186	16	8/91 (9)	–	1/95 (1)	–
	PEARL III	RCT	T	419	16	12/210 (6)	–	8/209 (4)	–
	PEARL IV	RCT	T	305	16	5/100 (5)	–	10/205 (5)	–
	SAPPHIRE I	RCT	T	473	16	51/473 (11)	–	–	–
	SAPPHIRE II	RCT	T	297	16	26/297 (9)	–	–	–
	TOURQUISE II	RCT	T	380	16/28	23/208 (11)	25/172 (15)	–	–
<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>		–	–	<b>2397</b>	<b>16/28</b>	<b>140/1633 (9)</b>	<b>25/172 (15)</b>	<b>19/592 (3)</b>	–

Zdarzenie	Badanie	Typ badania (RCT/nRCT)	Porównanie pośrednie (T/N)	N	OB [tyg.]	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV12	OMB/PAR/RIT + DAS + RBV24	OMB/PAR/RIT + DAS12	OMB/PAR/RIT + RBV12
Depresja	MALACHITE I	RCT	T	236	16	3/153 (2)	–	0/83 (0)	–
	MALACHITE II	RCT	T	101	16	0/101 (0)	–	–	–
	PEARL I	RCT	T	91	16	–	–	–	4/91 (4)
	TOURQUISE II	RCT	T	380	16/28	8/208 (4)	12/172 (7)	–	–
	<b>Analiza zbiorcza (własna)</b>	–	–	<b>808</b>	<b>16/28</b>	<b>11/462 (2)</b>	<b>12/172 (7)</b>	<b>0/83 (0)</b>	<b>4/91 (4)</b>

- a) pacjenci z subgenotypem HCV GT1a;  
b) pacjenci z subgenotypem HCV GT1b;  
c) wybrane przez autorów niniejszej analizy w oparciu o odnalezione dowody;  
d) przyjęto definicję anemii jako poziom Hb<10g/dL.

## ANEKS H. BADANIA KLINICZNE W TOKU

Tabela 40.  
Wyniki wyszukiwania badań klinicznych w toku dla Grazoprewiru/Elbaswiru

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/ Komparator	Data rozpoczęcia/ zakończenia / Sponsor
Clinicaltrials.gov					
NCT02251990 / A Phase III Randomized Multinational Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 Infection	Typ: RCT Etap: (rekrutacja pacjentów)	Dorośli pacjenci z HCV, GT1,4 lub 6 z/ bez marskości wątroby	489	GZR/EBR vs PLC	01.2015/ 04.2017/ Merck Sharp&Dohme
NCT02204475/ A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 Versus Boceprevir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR Prior Treatment Failure Subjects With Chronic HCV GT1 Infection	Typ: RCT Etap: Wycofane przed rozpoczęciem rekrutacji	Dorośli pacjenci z HCV GT1 z/ bez marskości	0	BOC/PR vs GZR/EBR	11.2014 / 09.2016/ Merck Sharp&Dohme
NCT02600325 / Grazoprevir (MK-5172)+ Elbasvir (MK-8742) for the Treatment of Acute Hepatitis C Genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2)	Typ: nRCT Etap: w toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli pacjenci z koinfekcją HIV/HCV GT 1 lub 4	80	GZR/EBR	01.2016/ 12.2017 / Centrum Medyczne Erasmus
NCT02785666/ A Phase III, Multi-center, Open-label Trial to Investigate the Impact of a Treat, Counsel and Cure Strategy in Men Who Have Sex With Men With Hepatitis C Infection in the Swiss HIV Cohort Study	Typ: nRCT Etap: w toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli mężczyźni z HCV GT1 i/lub GT4 z HIV i z preferencją homoseksualną lub biseksualną	150	GZR/EBR	06.2016/ 04.2017/ Uniwersytet w Zurychu
NCT02786537/ The PRIORITIZE study: A Pragmatic, Randomized Study of Oral Regimens for Hepatitis C: Transforming Decision-Making for Patients, Providers, and Stakeholders	Typ: RCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli pacjenci z HCV GT1a lub GT1b	3750	GZR/EBR vs SOF/LDV vs OMB/PAR/RI T+DAS	06.2016/ 02.2021/ Uniwersytet na Florydzie
NCT02897596/ Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C i HIV/HCV Co-infected Patients.	Typ: nRCT Etap: W toku (brak rekrutacji pacjentów)	Dorośli pacjenci z wczesnym przewlekłym HCV GT1 lub 4, bez wodobrzusza, krwawienia z żyłaków przełyku, encefalopatii wątrobowej lub innymi objawami zaawansowanej choroby wątroby, z koinfekcją HIV-1	62	GZR/EBR (8 vs 12 tyg.)	09.2016/ 09.2018/ Fundacion Clinic per a la Recerca Biomédica

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/ Komparator	Data rozpoczęcia/ zakończenia / Sponsor
<b>NCT02895958/ An Open Label Safety Study of Fixed Dose Combination Zepatier (Elbasvir and Grazoprevir) Administered in a Community Based Setting to Hepatitis C Virus (HCV) Infected G1/4 Treatment naïve Patients With Stable Compensated F3 and F4 Liver Disease.</b>	<b>Typ:</b> nRCT <b>Etap:</b> W toku (brak rekrutacji pacjentów)	Dorośli pacjenci z HCV, wcześniej nieleczeni, bez koinfekcji HIV lub HBV, z marskością wątroby lub włóknieniem wątroby stopień F3 lub F4	60	GZR/EBR	01.2017/ 03.2019/ Szpital Uniwersytecki Mater Misericordiae
<b>NCT02973503/ A Phase 3, Global, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in Treatment-Naïve, HCV GT1b-Infected Patients, With Non-severe Fibrosis</b>	<b>Typ:</b> nRCT <b>Etap:</b> W toku (przed rekrutacją pacjentów)	Dorośli pacjenci z HCV GT1b , wcześniej nieleczeni, bez marskości	70	GZR/EBR	11.2016/ 10.2016/ University Hospital, Clermont- Ferrand
<b>NCT02902120/ Host Mechanisms Involved in Achieving SVR Using Grazoprevir and Elbasvir in Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients With CKD Before and After Renal Transplantation</b>	<b>Typ:</b> nRCT <b>Etap:</b> W toku (przed rekrutacją pacjentów)	Dorośli pacjenci z HCV oraz przewlekłą chorobą nerek	50	GZR/EBR	12.2016/ 12.2018/ University of Maryland
<b>NCT02732405/ A Multicenter, Open Label, Pilot Study to Investigate Tolerability and Efficacy of MK5172 / MK8742 Without Ribavirin for 12 Weeks in Patients With Chronic HCV G1b Infection With Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A5 to A6) and No Response to PR or Prior Failure to First Generation Protease Inhibitors (PIs)</b>	<b>Typ:</b> nRCT <b>Etap:</b> W toku (przed rekrutacją pacjentów)	Dorośli pacjenci z HCV GT1b, ze skompensowaną martwicą wątroby oraz po wcześniejszym leczeniu DAA	120	GZR/EBR	05.2015/ 03.2017/ Istituto Clinico Humanitas
<b>EudraCT</b>					
<b>2016-001536-36/ Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients. Estudio abierto de fase III para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con Grazoprevir+Elbasvir para la hepatitis C crónica reciente en el paciente coinfectado VIH/VHC</b>	<b>Typ:</b> nRCT <b>Etap:</b> W toku	Dorośli pacjenci we wczesnym stadium przewlekłego HCV GT1 i 4.	50	GZR/EBR	08.2016/ Bd/ Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica
<b>ISRCTN</b>					
<i>Brak nowych badań</i>					



## ANEKS I. BADANIA PIERWOTNE WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ

### I.1. Zapytanie kliniczne I (skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Zepatier)

Lp.	Badanie [Ref.]	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Arduino 2014 [116]	Punkty końcowe	Wyniki podane łącznie dla kilku ramion
2.	Elbasha 2015 [117]	Punkty końcowe	Analiza kosztów na podstawie badania C-SUFER
3.	Howe 2014 [118]	Punkty końcowe	Analiza dodatkowa do badania C-WORTHY ale brak danych z podziałem na poszczególne ramiona
4.	Lawitz 2014 [119]	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania C-WORTHY, brak dodatkowych punktów końcowych
5.	Sulkowski 2014b [120]	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania C-WORTHY, brak dodatkowych punktów końcowych
6.	Sulkowski 2014 c [121]	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania C-WORTHY, brak dodatkowych punktów końcowych
7.	Vierling 2015a [122]	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania C-WORTHY, brak dodatkowych punktów końcowych
8.	Special Meeting Review 2015 [123]	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania C-WORTHY, brak dodatkowych punktów końcowych
9.	Gane 2015 [124]	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania C-WORTHY, brak dodatkowych punktów końcowych
10.	Vierling 2015b [125]	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania C-WORTHY, brak dodatkowych punktów końcowych
11.	Nicoll 2016 [126]	Punkty końcowe	brak dodatkowych danych
12.	Martinello 2016 [127]	Punkty końcowe	Brak osobnej analizy dla pacjentów leczonych schematem GZR/EBR.
13.	Asselah 2015 [128]	Typ publikacji	Analiza zbiorcza brak danych dla poszczególnych badań
14.	Asselah 2015 [129]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne
15.	Chaudhri 2016 [130]	Typ publikacji	Analiza zbiorcza, brak danych dla poszczególnych badań
16.	Dusheiko 2015 [131]	Typ publikacji	Analiza zbiorcza brak wyników dla poszczególnych badań
17.	Jacobson 2015 [132]	Typ publikacji	Zintegrowana analiza 6 badań brak wyników oddzielnie

Lp.	Badanie [Ref.]	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
18.	Kwo 2016 [133]	Typ publikacji	Analiza zbiorcza, brak danych dla poszczególnych badań
19.	Kwo 2016 [134]	Typ publikacji	Analiza zbiorcza, brak danych dla poszczególnych badań
20.	Manns 2016 [135]	Typ publikacji	Analiza zbiorcza, brak danych dla poszczególnych badań
21.	Ronsholt 2015 [136]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne
22.	Serfaty 2015 [137]	Typ publikacji	Analiza zbiorcza z dwóch badań, brak wyników dla poszczególnych badań
23.	Thompson 2015 [138]	Typ publikacji	Analiza zbiorcza brak danych dla poszczególnych badań
24.	Zamor 2015 [139]	Typ publikacji	Analiza zbiorcza brak danych dla poszczególnych badań
25.	Zeuzem 2015 [140]	Typ publikacji	Analiza zintegrowana brak wyników dla poszczególnych badań
26.	Buti 2016 [141]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania C-SALVAGE
27.	Forns 2015 [142]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania C-SALVAGE
28.	Hull 2016 [143]	Typ publikacji	wytyczne praktyki klinicznej
29.	Alric 2016 [144]	Typ publikacji	opracowanie wtórne, niesystematyczne.
30.	Pedraza 2016 [145]	Typ publikacji	praca poglądowa
31.	Barr 2016 [146]	Typ publikacji	Dodatkowa do badania C-SURFER. Brak dodatkowych punktów końcowych.
32.	Reddy 2016 [147]	Typ publikacji	Dodatkowa do badania C-SURFER. Brak dodatkowych punktów końcowych.
33.	Barr 2016 [148]	Typ publikacji	Dodatkowa do badania C-EDGE CO-INFECTION. Brak dodatkowych punktów końcowych.
34.	Strasser 2016 [149]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do C-EDGE IBLD. Brak dodatkowych danych.
35.	Thompson 2016 [150]	Typ publikacji	wytyczne praktyki klinicznej
36.	Bell 2016 [151]	Typ publikacji	opracowanie wtórne, niesystematyczne.
37.	Kalaghatgi 2016 [152]	Typ publikacji	Opis bazy danych sekwencji HCV odpowiedzialnych za oporność na leki
38.	Carrion 2016 [153]	Typ publikacji	opracowanie wtórne, niesystematyczne.
39.	Sarpel 2016 [154]	Typ publikacji	praca poglądowa
40.	Zhong 2016 [155]	Typ publikacji	opracowanie wtórne, niesystematyczne.
41.	Jakobsen Janus C 2016 [156]	Typ publikacji	Protokół przeglądu systematycznego.

Lp.	Badanie [Ref.]	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
42.	C-SALVAGE [157]	Interwencja	Niezarejestrowany schemat, GZR/EBR w skojarzeniu z RBV
43.	Wade 2016 [158]	Interwencja	brak GZR/EBR
44.	Lawitz 2016 [159]	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny, EBR+GZR+SOF

## I.2. Zapytanie kliniczne II (skuteczność i bezpieczeństwo schematów zawierających OMB/PAR/RIT ± DAS±RBV)

Tabela 41.  
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie [Ref.]	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Chayama 2015 [160]	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny. OMB/PAR/RIT bez DAS u pacjentów z GT1b HCV bez marskości.
2.	Feld 2016 [161]	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny. OMB/PAR/RIT+DAS bez RBV u pacjentów z GT1b i marskością wątroby.
3.	Kowdley 2014 [162]	Interwencja	Niezgodna dawka interwencji. Exviera stosowana w dawce 400 mg bid.
4.	Krishnan 2015 [211]	Interwencja	Niezgodna dawka interwencji. Exviera stosowana w dawce 400 mg bid.
5.	Kumada 2015 [163]	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny. OMB/PAR/RIT bez DAS u pacjentów z GT1b z/ bez marskości.
6.	Lawitz 2015 [164]	Interwencja	Niezgodna dawka interwencji. Paritaprewir stosowany w dawce 100 lub 200 mg .
7.	Lawitz 2015 [164]	Interwencja	Niezgodny schemat terapeutyczny. OMB+PAR+DAS bez RIT u pacjentów z GT1b HCV bez marskości.
8.	Poizot-Martin 2015 [165]	Interwencja	Brak danych odnośnie stosowanej interwencji.
9.	Poordad 2013 [166]	interwencja	Niezgodna dawka interwencji. Paritaprewir w dawce 250 lub 450 mg.
10.	Poordad 2015 [167]	Interwencja	Niezgodna dawka interwencji. Exviera stosowana w dawce 400 mg bid.
11.	Poordad 2016 [168]	Interwencja	ABT530
12.	Gopalkrishnan 2016 [169]	Interwencja	Monoterapia Viekiraxem
13.	Pockros 2016 [170]	Metodyka	Badanie nierandomizowane.
14.	Walker 2015 [171]	Metodyka	Badanie nierandomizowane.
15.	Lalezari 2015 [172]	Populacja	Narkomani
16.	Ferenci 2014 [173]	Typ publikacji	Abstrakt
17.	Jensen 2014 [174]	Typ publikacji	abstrakt
18.	Krishnan 2015 [262]	Typ publikacji	Analiza zbiorcza dwóch badań.
19.	Maieron 2014 [263]	Typ publikacji	Abstrakt

Lp.	Badanie [Ref.]	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
20.	Wang 2015 [175]	Typ publikacji	Abstrakt
21.	Wedemeyer 2014 [282]	Typ publikacji	Abstrakt
22.	Younossi 2016 [176]	Typ publikacji	Retrospektywna analiza zbiorcza wyników 8 badań.
23.	Heo 2016 [177]	Typ publikacji	abstrakt

## ANEKS J. DODATKOWE INFORMACJE DO ANALIZY WYNIKÓW

### J.1. Kwestionariusze oceny jakości życia

Tabela 42  
Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z WZW C

Skala	Opis skali	MID	Poprawę oznacza wynik	Informacje o walidacji w populacji pacjentów z WZW C
<b>SF-36 (36-Item Short-Form Health Survey) [178]</b>	<p>Skala oceny ogólnej jakości życia.</p> <p>Kategorie zgrupowane w dwie domeny: sprawność fizyczna i sprawność emocjonalna.</p> <p>Oceniane kategorie: sprawność fizyczna, sprawność socjalna, zdrowie emocjonalne, zdrowie fizyczne, ogólna percepcja zdrowia, odczuwanie bólu, witalność. W sumie 36 pytań, średnia udzielonych odpowiedzi stanowi wynik końcowy.</p> <p>Ocena jakości życia w skali SF-36 przyjmuje wynik w zakresie od 0 do 100 pkt, gdzie 100 pkt stanowi najwyższą ocenę</p>	4,2 pkt <sup>a</sup> w ocenie witalności	rosnący	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby zakażeni HCV vs osoby zdrowe (15 badań)</p> <p><b>Wyniki:</b> Pacjenci zakażeni HCV wykazali klinicznie istotny spadek jakości życia względem osób zdrowych. Miara efektu (wg Cohena) była największa w odniesieniu do funkcjonowania w społeczeństwie i ogólnego stanu zdrowia (wartość miary efektu = -0,7), jak również odnośnie do witalności i zdrowia fizycznego (-0,6). Ogólnie wykazano umiarkowany lub duży wpływ choroby na jakość życia w różnych domenach / kategoriach mierzonych przy pomocy skali SF-36. [179]</p>
<b>EQ-5D VAS (EuroQol-5D Visual Analogue Scale)</b>	<p>Wizualna analogowa skala kwestionariusza europejskiego (EQ-5D), przy użyciu której pacjent ocenia swój obecny stan zdrowia.</p> <p>Najczęściej przedstawiana jako pozioma linia o długości 100 mm, na której pacjent zaznacza pionową kreską miejsce odpowiadające własnej ocenie stopnia nasilenia choroby. Wynik uzyskuje się mierząc (w milimetrach) odległość od początku skali do miejsca zaznaczonego przez chorego.</p> <p>Ocena stanu zdrowia przyjmuje wynik w zakresie od 0 do 100, gdzie 100 pkt stanowi najwyższą ocenę</p>	4,2-14,8 <sup>d</sup>	rosnący	BD

Skala	Opis skali	MID	Poprawę oznacza wynik	Informacje o walidacji w populacji pacjentów z WZW C
<b>FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue) [180]</b>	<p>Skala oceny jakości życia związanej ze zmęczeniem u osób przewlekle chorych</p> <p>Oceniane kategorie: stan fizyczny, życie towarzyskie/rodzinne, stan emocjonalny, funkcjonowanie w życiu codziennym oraz skala oceniająca zmęczenie. W sumie 40 pytań ocenianych w skali 0–4.</p> <p>Ocena jakości życia przyjmuje wynik w zakresie od 0 do 160, gdzie 0 oznacza najgorsze, zaś 160 - najlepsze samopoczucie.</p>	4,0 <sup>b</sup>	rosnący	BD
<b>CLDQ-HCV (Chronic Liver Disease Questionnaire - HCV Version) [181, 182]</b>	<p>Skala oceny jakości życia pacjentów chorych na przewlekle WZW C</p> <p>Oceniane kategorie: aktywność/siła, stan emocjonalny, niepokój, objawy ogólnoustrojowe. W sumie 29 pytań ocenianych w skali 1–7, gdzie 1 oznacza najgorszy, zaś 7 – najlepszy stan zdrowia.</p>	0,5 <sup>bc</sup>	rosnący	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci zakażeni HCV biorący udział w badaniach klinicznych 3 fazy oceniających nowe schematy leczenia DAA (N=4142) – proces walidacji; Pacjenci nieleczeni zakażeni HCV (N=36) – ocena wiarygodności testu (test-retest).</p> <p><b>Wyniki:</b> Kwestionariusz referencyjny: SF-36 Skala CLDQ-HCV jest w pełni zwalidowana w populacji z WZW C i może być stosowana w badaniach klinicznych. Zakres współczynnika korelacji alfa-Cronbacha dla wszystkich 4 domen wyniósł 0,84–0,94. Uzyskano korelację na poziomie 0,8 pomiędzy kategoriami CLDQ-HCV i podobnymi do nich kategoriami zawartymi w SF-36. Wykazano znaczną wrażliwość testu dla klinicznie istotnych punktów końcowych (wystąpienie anemii wywołanej leczeniem do -0,70, uzyskanie SVR do +0,85; p&lt;0,0001). Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej mieścił się w zakresie 0,84–0,93. [182]</p>
<b>WPAI:SHP (the Work Productivity Activity Index: Specific Health Problem) [183]</b>	<p>Skala oceny ograniczenia produktywności i aktywności z powodu konkretnej jednostki chorobowej</p> <p>Pozwalana na obliczenie wskaźników: absencji, prezenteizmu, utraty produktywności w pracy oraz ograniczeń w wykonywaniu codziennych czynności. Składa się z 6 pytań: pytania 2–4 podanie konkretnej liczby godzin, 5 i 6 ocena w skali 0–10, gdzie 0 oznacza brak wpływu problemów zdrowotnych na pracę lub codzienne czynności, zaś 10 całkowita niezdolność do wykonywania pracy lub codziennych czynności z powodu stanu zdrowia.</p>	0,07 (7%) <sup>c</sup>	malejący	<p>Ewaluacja istotności i powtarzalność wyników dla kwestionariusza WPAI została przeprowadzona dla niektórych chorób, m.in. alergii, choroba Crohna, zapalenie skóry. Dla pozostałych schorzeń dowody są ograniczone. Zidentyfikowano jedno badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego, uwzględniające 7 pacjentów z przewlekłym WZW C, w którym oceniano istotność treści kwestionariusza. W ocenie pacjentów pytania zawarte w kwestionariuszu miały istotne znaczenie dla choroby jaką jest WZW C, były zrozumiałe, a kwestionariusz był łatwy do wypełnienia. [184]</p>

BD – brak danych; MICD - minimalnie istotna klinicznie różnica;

a) wartość MICD dla pWZW C oszacowana pośrednio na podstawie dostępnych danych zebranych w przeglądzie systematycznym [179]

b) na podstawie abstraktu konferencyjnego, w którym zdefiniowano MICD jako zmianę w punktacji o 0,5 dla wyników uzyskanych za pomocą CLDQ-HCV [185]; brak dowodów naukowych dotyczących walidacji klinicznej istotności wyników dla CLDQ-HCV

c) na podstawie badania Younossi 2014 [180]; określony w badaniu MICD odnoszący się do kwestionariusza WPAI dotyczy choroby Crohna, w badaniu przedstawiono również MICD dla kwestionariusza CLDQ-HCV i FACIT-F.

d) na podstawie badania Coteur 2009 [186] określony w badaniu MICD dotyczy choroby Crohna

## ANEKS K. FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ

### K.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 43.  
Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT)
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test <sup>a</sup>
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test <sup>b</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim

b) badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania



## K.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (Jadad)

Tabela 44.  
Formularz do oceny wiarygodności badań RCT wg skali Jadad

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

## K.3. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 45.  
Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. *Risk of Bias*, RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Tabela 46.  
Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
<b>PROCES RANDOMIZACJI</b>	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
<b>Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisaną jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabela liczb losowych (random number table);</li> <li>• System komputerowy (computer random number generator);</li> <li>• Rzut monetą (coin tossing);</li> <li>• Tasowanie kart lub kopert (shuffling cards or envelopes);</li> <li>• Rzut kośćmi (throwing dice);</li> <li>• Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (drawing of lots);</li> <li>• Minimalizacja*.</li> </ul> <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
<b>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia;</li> <li>• Selekcji na podstawie daty rejestracji;</li> <li>• Selekcji na podstawie numeru kartoteki.</li> </ul> <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcja na podstawie oceny lekarza;</li> <li>• Selekcja na podstawie preferencji uczestnika;</li> <li>• Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych;</li> <li>• Selekcja na podstawie dostępności interwencji.</li> </ul>
<b>Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów selekcji.</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
<b>UKRYCIE KODU ALOKACJI</b>	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
<b>Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę);</li> <li>• Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem;</li> <li>• Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert.</li> </ul>

**Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB**

Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:

**Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.**

- Otwarty system alokacji (np. listy kodów);
- Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zapieczętowane lub są przezroczyste);
- System oparty na dacie urodzenia;
- System oparty na numerze kartoteki;
- Jakkolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.

**Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów selekcji.**

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzezroczystości i zapieczętowania).

**ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU**

Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.**

- Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.**

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów wykonania.**

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.

**ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI**

Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.**

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.**

- Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów detekcji.**

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;
- W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.

**NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY**

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

**Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB**

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.**

- Brak utraty z badania;
- Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;
- Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.**

- Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;
- Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów utraty.**

- Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.

**RAPORTOWANIE WYNIKÓW**

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.**

- Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;
- Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.**

- Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;
- Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;
- Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.

**Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów raportowania.**

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.

**INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ**

Błędy nieuwzględnione powyżej.

**Kryteria określające niskie ryzyko błędów.**

Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.

Kryteria oceny ryzyka błędów w skali RoB	
	Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:
<b>Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;</li> <li>• Potencjalne ryzyko sfałszowania badań;</li> <li>• Inne.</li> </ul>
	Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:
<b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;</li> <li>• Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.</li> </ul>

## K.4. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych nRCT

Tabela 47.  
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych (skala NICE)

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?	
<b>SUMA</b>	

## K.5. Formularze do ekstrakcji danych

### K.5.1. Charakterystyki badań

Badanie	
Rodzaj i cel badania	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1.	1.
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK:	
Pozostałe PK:	

<b>Badanie</b>		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>Interwencja 1</b>	<b>Interwencja 2</b>
<b>Liczba pacjentów</b>		
<b>Wcześniejsze leczenie [%]</b>		
<b>Wiek w latach [średnia (SD)]</b>		
<b>Mężczyźni [%]</b>		
<b>Rasa biała [%]</b>		
<b>BMI [średnia (SD)]</b>		
<b>Genotyp HCV [%]</b>	<b>1a</b>	
	<b>1b</b>	
	<b>4</b>	
	<b>6</b>	
<b>Polimorfizm NS5A u pacjentów z GT1a [n/N (%)]</b>	<b>Ogółem</b>	
	<b>≥5x zwiększający oporność na EBR</b>	
<b>HCV RNA [<math>\log_{10}</math> IU/ml] [średnia (SD)]</b>		
<b>Baseline HCV RNA &gt;800 000 IU/ml [%]</b>		
<b>Marskość wątroby [%]</b>		
<b>Koinfekcja HIV [%]</b>		
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Schemat badania</b>		
<b>Interwencje</b>		
<b>Kointerwencje</b>		
<b>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]</b>		
<b>Metodyka</b>		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>		
<b>Randomizacja</b>		
<b>Kierunek badania</b>		
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>		
<b>Zaślepienie</b>		
<b>Utrata z badania (%)</b>		
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>		
<b>Metoda analizy wyników</b>		Sk: Bp:
<b>Ocena wiarygodności badania</b>		
<b>Lokalizacja badania</b>		
<b>Sponsor badania</b>		

## K.5.2. Ekstrakcja danych z badań

Tabela 48.

Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych w badaniach z grupą kontrolną

Badanie	Faza badania	Populacja	Porównanie	Punkt końcowy	Obserwacja	Interwencja		Kontrola		p
						n	N	n	N	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 49.

Formularz do ekstrakcji danych w badaniach bez grupy kontrolnej

Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)		
			Interwencja schemat 1	Interwencja schemat 2	Interwencja schemat 3
<b>Punkt końcowy</b>					