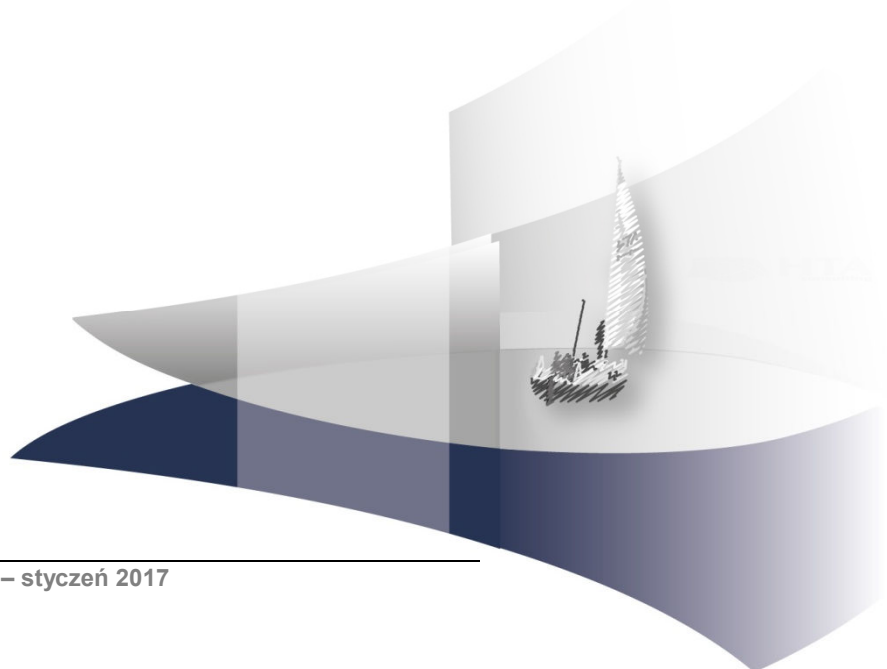


ANALIZA KLINICZNA

**DAKLATASWIR (DAKLINZA®) W SKOJARZENIU
Z SOFOSBUWIREM W TERAPII BEZINTERFERONOWEJ
DOROSŁYCH CHORYCH Z PRZEWLEKŁYM WIRUSOWYM
ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU C WYWOŁANYM HCV
O GENOTYPIE 3 BEZ OBECNOŚCI MARSKOŚCI WĄTROBY**

Wersja 1.0



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: 13 stycznia 2017 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]	koordynowanie i nadzorowanie prac, metodyka analiz, wnioski, ograniczenia, dyskusja
[REDACTED]	charakterystyki badań, wyniki analizy klinicznej
[REDACTED]	problem zdrowotny, rekomendacje kliniczne, strategia wyszukiwania, charakterystyki badań
[REDACTED]	charakterystyki badań, opracowania wtórne, badania w toku
[REDACTED]	poszerzona analiza bezpieczeństwa, charakterystyka interwencji i komparatorów

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

Kontrola obliczeń: [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:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
1. WSTĘP.....	11
1.1. Cel analizy klinicznej	11
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	11
2. PROBLEM ZDROWOTNY	12
2.1. Definicja.....	12
2.2. Etiologia i patogenez.....	12
2.2.1. Budowa wirusa.....	12
2.2.2. Genotypy wirusa	13
2.2.3. Drogi zakażenia i czynniki ryzyka.....	13
2.3. Rozpoznanie	14
2.3.1. Diagnostyka	14
2.3.2. Ocena stopnia zaawansowania	15
2.4. Przebieg choroby	17
2.5. Powikłania i rokowanie.....	19
2.6. Epidemiologia.....	19
2.7. Terapia przeciwwirusowa.....	24
2.7.1. Rodzaje leczenia przeciwwirusowego.....	24
2.7.2. Ocena skuteczności leczenia	26
2.7.3. Związek między SVR a występowaniem powikłań odległych w pWZW C.....	27
2.7.4. Korelacja między SVR12 a SVR24	29
3. REKOMENDACJE KLINICZNE W PWZW C (HCV GENOTYP 3).....	31
3.1. Ogólne zasady leczenia pWZW C	31
3.2. Rekomendacje polskie	32
3.3. Rekomendacje zagraniczne.....	32
3.4. Podsumowanie rekomendacji praktyki klinicznej.....	35
4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH TERAPII.....	36
4.1. Daklataswir.....	36
4.2. Sofosbuwir.....	38
4.3. Pegylowany interferon alfa–2a.....	40
4.4. Pegylowany interferon alfa–2b.....	44
4.5. Rybawiryna.....	48

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	54
5.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	54
5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	54
5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	56
5.3.1. Strategia wyszukiwania.....	56
5.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	56
5.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	57
5.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	57
5.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	58
5.5. Analiza statystyczna wyników	59
5.5.1. Porównanie bezpośrednie.....	59
5.5.2. Porównanie pośrednie	59
6. WYNIKI PRZESZUKAŃ	60
6.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	60
6.2. Metodyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej	68
6.2.1. Charakterystyka badań dla DCV + SOF +/- RBV	68
6.2.2. Charakterystyka badań dla SOF + RBV i SOF + PR.....	69
6.3. Charakterystyka populacji i schematów terapeutycznych w badaniach włączonych do analizy klinicznej	70
7. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI.....	73
7.1. Skuteczność kliniczna	73
7.2. Skuteczność rzeczywista	74
7.3. Podsumowanie.....	74
8. WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA.....	76
8.1. Badania dla efektywności klinicznej.....	76
8.2. Badania dla efektywności rzeczywistej.....	79
8.3. Podsumowanie.....	80
9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	82
9.1. Komunikaty bezpieczeństwa.....	82
9.1.1. Daklataswir oraz sofosbuwir	82
9.1.2. PEG IFN, RBV	83
9.2. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ChPL.....	84
10. OPRACOWANIA WTÓRNE	89

11. WNIOSKI KOŃCOWE	94
12. OGRANICZENIA.....	95
13. DYSKUSJA	96
14. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU.....	100
15. BIBLIOGRAFIA	101
16. SPIS TABEL	111
17. SPIS RYSUNKÓW.....	114
18. ANEKS.....	115
18.1. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji medycznej.....	115
18.2. Charakterystyki badań włączonych do analizy – efektywność kliniczna	117
18.2.1. Interwencja (DCV + SOF)	117
18.2.2. Komparatory (SOF + RBV, SOF + PR).....	122
18.3. Charakterystyki badań włączonych do analizy – efektywność rzeczywista.....	140
18.3.1. Interwencja (DCV + SOF)	140
18.3.2. Komparatory (SOF + RBV, SOF + PR).....	144
18.4. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa	153
18.4.1. Wyniki bezpieczeństwa dla DCV + SOF	153
18.4.2. Wyniki bezpieczeństwa dla SOF + PR/RBV.....	155
18.4.3. Wyniki poszczególnych badań włączonych do analizy.....	171
18.5. Badania w toku.....	196
18.6. Badania wykluczone z analizy	200

INDEKS SKRÓTÓW

Skróty zastosowane w analizie

AASLD	Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby (<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>)
AE	Zdarzenie/a niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
Anty-HCV	Przeciwciało skierowane przeciwko HCV (<i>Antibody Directed to HCV Antigens</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
BOC	Boceprewir
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CUP	Program podawania leku ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem do obrotu (<i>Compassionate use program</i>)
DAA	Czynniki bezpośrednio działające na wirusa (<i>Direct Acting Antiviral Agents</i>)
DCV	Daklataswir
DSV	Dazabuwir
EASL	Europejskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby (<i>European Association for the Study of Liver Diseases</i>)
EBR	Elbaswir
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FU	Okres follow-up (<i>Follow-up</i>)
GT	Genotyp
GZR	Grazoprewir
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (<i>Hepatocellular carcinoma</i>)

HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HCV RNA	Materiał genetyczny (RNA) wirusa zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Viral RNA</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IFN	Interferon
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-to-treat analysis</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified intention to treat analysis</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OBV	Ombitaswir
PEG IFNα	Pegylowany Interferon α (<i>Pegylated Interferon α</i>)
PEG IFNα-2a	Pegylowany Interferon α 2a (<i>Pegylated Interferon α2a</i>)
PEG IFNα-2b	Pegylowany Interferon α 2b (<i>Pegylated Interferon α2b</i>)
PLC	Placebo
PTV	Parytaprewir
pWZW C	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (<i>Hepatitis C</i>)
RBV	Rybawiryna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy (<i>Ribonucleic acid</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (<i>Serious adverse event(s)</i>)
SMV	Symeprewir

SOF	Sofosbuwir
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virological Response</i>)
SMV	Symeprewir
TVR	Telaprewir
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C (<i>Hepatitis C</i>)

Skróty dla schematów terapeutycznych zastosowane w analizie

DCV + SOF	Daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem
SOF + RBV	Sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną
SOF + PR	Sofosbuwir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną
PR	Schemat złożony z pegylowanego interferonu $\alpha 2a/2b$ i rybawiryny
PrOD	Parytaprewir + rytonawir + ombitaswir + dazabuwir
PTV/r	Parytaprewir + rytonawir

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Daklinza (daklataswir, DCV), stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Sovaldi (sofosbuwir, SOF) w terapii bezinterferonowej u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym wirusem HCV o genotypie 3, bez obecności marskości wątroby.

■ Zakres analizy (PICO)

Populacja

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby.

Interwencja

Daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem (DCV + SOF) stosowany przez 12 tygodni.

Komparatory

Obecnie refundowane w Polsce schematy zawierające sofosbuwir:

- sofosbuwir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa oraz rybawiryną (SOF + PR) stosowany przez 12 tygodni lub w określonych przypadkach przez 24 tygodnie,
- sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną (SOF + RBV) stosowany przez 24 tygodnie.

Punkty końcowe

- trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR),
- przełom wirusologiczny,
- nawrót choroby,
- bezpieczeństwo terapii.

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych (ocena efektywności klinicznej), a także obserwacyjnych badań prospektywnych, obserwacyjnych badań retrospektywnych i rejestrów badań (ocena efektywności rzeczywistej).

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 5687 pozycji bibliograficznych (w tym powtarzające się tytuły). Przeszukano także strony towarzystwa naukowych, strony producentów leków oraz rejestry badań klinicznych. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 18 badań, w tym:

- 4 badania dla interwencji (w tym 2 badania dotyczące efektywności klinicznej i 2 badania dotyczące efektywności rzeczywistej),
- 14 badań dla komparatorów (w tym 9 badań dotyczących efektywności klinicznej i 5 badań dotyczących efektywności rzeczywistej).

■ Wyniki analizy skuteczności

Zarówno w warunkach badań klinicznych jak i w pracach przedstawiających realną praktykę leczenia najwyższy odsetek trwałych odpowiedzi wirusologicznych (SVR12) odnotowano dla 12-tygodniowego schematu DCV + SOF. Pacjenci leczeni tym schematem uzyskiwali SVR12 na poziomie 96–97%. Stosowanie 24-tygodniowego schematu SOF + RBV wiązało się z numerycznie niższym wskaźnikiem SVR12 w porównaniu ze schematem DCV + SOF, który na podstawie badań klinicznych oszacowano na 89%, a w rzeczywistej praktyce klinicznej na 85%. W przypadku schematów interferonowych SOF12–24 + PR12–24 skuteczność kliniczna wynosiła 95%, natomiast wskaźnik skuteczności rzeczywistej – 88%.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównywanie bezpieczeństwa terapii przeprowadzono na podstawie danych dla populacji mieszanej tj. obejmujących zarówno pacjentów z marskością, jak również chorych bez marskości. W grupach stosujących schematy oparte na DCV rzadziej niż w przypadku osób otrzymujących SOF + PR/RBV raportowano zdarzenia niepożądane. W ramach badań klinicznych przynajmniej jednego AE doświadczyło 60% osób leczonych 12-tygodniowym schematem DCV + SOF oraz 89% chorych stosujących 24-tygodniowy schemat SOF + RBV. Z kolei 12-tygodniowy schemat interferonowy (SOF + PR) powodował wystąpienie przynajmniej jednego AE u prawie każdego chorego (98%).

■ Wnioski końcowe

Terapia bezinterferonowa z zastosowaniem DCV + SOF wykazuje dużą skuteczność w leczeniu pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby. W porównaniu ze schematami interferonowymi pozwala uzyskać nieznacznie wyższy odsetek trwałych odpowiedzi wirusologicznych, przy znacznie korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, natomiast w porównaniu z 24-tygodniowym schematem SOF + RBV cechuje się wyższą skutecznością, przy mniejszym ryzyku działań niepożądanych.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Daklinza® (daklataswir, DCV) stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Sovaldi® (sofosbuwir, SOF) w doustnej terapii przeciwwirusowej u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2]

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 przedstawiono poniżej. Uzasadnienie wyboru PICO przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [3]

Populacja

- Dorośli z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby.

Interwencja

- Daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem (DCV + SOF) stosowane przez 12 tygodni

Komparatory

- Schematy zawierające sofosbuwir, obecnie refundowane w Polsce:
- sofosbuwir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa oraz rybawiryną (SOF + PR) stosowany przez 12 tygodni lub w określonych przypadkach przez 24 tygodnie*,
- sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną (SOF + RBV) stosowane przez 24 tygodnie.

Punkty końcowe

- Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR),
- przełom wirusologiczny,
- nawrót choroby,
- bezpieczeństwo terapii.

Metodyka badań

- Efektywność kliniczna:
 - randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne,
- Efektywność rzeczywista:
 - prospektywne badania obserwacyjne,
 - retrospektywne badania obserwacyjne z konsekwentnym włączaniem pacjentów,
 - rejestry pacjentów.

* zgodnie z ChPL Sovaldi należy rozważyć ewentualne wydłużenie czasu trwania leczenia od 12 tygodni aż do 24 tygodni; zwłaszcza w przypadku tych podgrup, w których występuje jeden lub kilka czynników historycznie powiązanych z mniejszymi odsetkami odpowiedzi na terapię oparte na interferonie (np. zaawansowane włóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL28B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną).

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

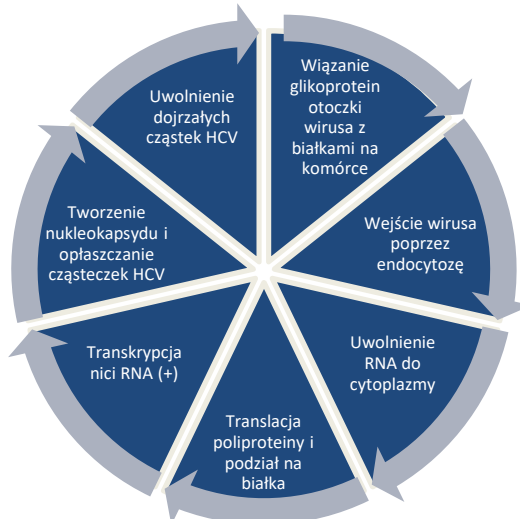
Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (łac. *hepatitis viralis chronica C*, ang. *chronic viral hepatitis C*, pWZW C) klasyfikowane według ICD-10 do kodu B18.2, to choroba trwająca dłużej niż 6 miesięcy wyróżniająca się zmianami wątroby o charakterze martwiczo-zapalnym związanymi z przetrwałym zakażeniem HCV (ang. *hepatitis C virus*). [4, 5] pWZW C jest kontynuacją ostrej WZW C, która nie uległa spontanicznej eliminacji. [6]

2.2. Etiologia i patogeneza

2.2.1. Budowa wirusa

Czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój pWZW C jest wirus HCV. Na cząstkę tego wirusa składa się jednoniciowy RNA genom o wielkość ok. 9,6 tys. nukleotydów i dodatniej polaryzacji (+) zamknięty w białkowej otoczce. Materiał genetyczny zsekwencjowano w roku 1989, co też pozwoliło na określenie przynależności wirusa do rodziny *Flaviviridae* (*flawiwirusy*). Wirus zakaża dzięki interakcjom z białkami powierzchniowymi komórek wątroby gospodarza i dostaje się do ich wnętrza poprzez endocytozę. Następnie uwalniany jest RNA, który staje się matrycą do produkcji białek wirusa i powielenia RNA przez mechanizmy komórkowe gospodarza (Rysunek 1). [7–9]

Rysunek 1.
Cykl replikacyjny wirusa HCV w komórce gospodarza [7–9]



Wirus HCV głównie namnaża się w komórkach wątroby, ale stwierdzono również obecność replikatywnej formy wirusa w innych komórkach i narządach, m.in. komórkach dendrytycznych

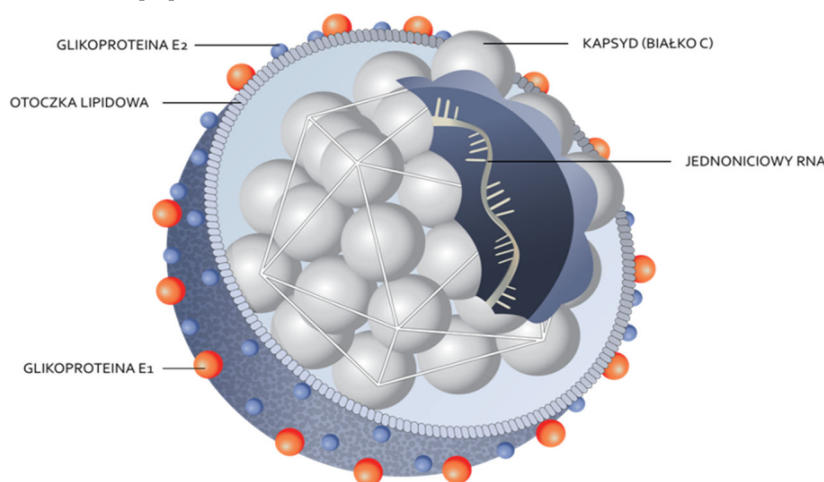
i limfocytach B, trzustce, mózgu, węzłach chłonnych i śledzionie. Pozawątrobowe lokalizacje wirusa mogą stanowić potencjalne rezerwuary jego cząsteczek. [9, 10]

Łącznie RNA wirusa HCV koduje 10 białek, w tym

- trzy strukturalne tworzące wirion, spośród których dwa ostatnie odpowiadają za wnikanie wirusa do komórek gospodarza,
- siedem niestrukturalnych, odpowiadających za namnażanie się wirusa w organizmie gospodarza. [7, 8]

Rysunek 2 ilustruje budowę cząsteczki wirusa HCV i rozmieszczenie przestrzenne białek strukturalnych.

Rysunek 2.
Budowa cząsteczki wirusa HCV [11]



2.2.2. Genotypy wirusa

Genom wirusa charakteryzuje duża zmienność genetyczna. Do mutacji najczęściej dochodzi w rejonie kodującym białko powierzchniowe wirusa E2, co przyczynia się do uniknięcia rozpoznania wirusa przez układ odpornościowy gospodarza. Na podstawie badań filogenetycznych wyodrębniono 6 głównych genotypów wirusa (cyfry 1–6), między którymi różnice w sekwencji mogą nawet sięgać do 35%. W obrębie genotypów wyróżnia się podtypy (oznaczone literami a, b, c), a w podtypach – izolaty. Zmienność genetyczna wirusa wpływa na patogenezę zakażenia oraz jakość odpowiedzi na terapie lekowe i związana jest z różną częstotliwością występowania genotypów w zależności od lokalizacji geograficznej. Genotyp 1, 2, 3 występuje globalnie, genotyp 4 i 5 głównie obserwuje się w Afryce, natomiast genotyp 6 występuje najczęściej w Azji. [4, 7, 12–14]

2.2.3. Drogi zakażenia i czynniki ryzyka

Rezerwuarem wirusa HCV jest człowiek. Do zakażenia może dojść poprzez kontakt z krwią osoby chorej. Grupy osób szczególnie narażone na zakażenie HCV przedstawiono poniżej (Tabela 1). [12, 13]

Tabela 1.
Osoby szczególnie narażone na zakażenie HCV (według Światowej Organizacji Zdrowia) [12]

Grupa ryzyka	Komentarz
PWID – pacjenci stosujący narkotyki w formie iniekcji (<i>persons who inject drugs</i>)	Ryzyko infekcji 67% (dane ogólnoswiatowe)
Osoby przyjmujące zainfekowane produkty krwiopochodne lub przechodzące procedurę inwazyjną w instytucji o niskiej jakości kontroli infekcji	Ryzyko zróżnicowane i wieloczynnikowe
Dzieci matek zakażonych HCV	Ryzyko przeniesienia wirusa HCV, ale bez współistniejącego zakażenia HIV: 4–8%
	Ryzyko przeniesienia wirusa HCV u matki zakażonej HCV i HIV: 17–25%
Osoby, których partnerzy seksualni są zakażeni HCV	Niskie ryzyko przeniesienia wirusa wśród par heteroseksualnych i homoseksualnych, w których partnerzy nie są zakażeni wirusem HIV. Ryzyko zakażenia HCV poprzez kontakty seksualne jest silnie związane z równoległe występującym wirusem HIV
Osoby zakażone HIV	Ryzyko zakażenia HCV wzrasta wśród osób homoseksualnych (w szczególności mężczyzn)
Osoby posiadające tatuaże lub kolczyki	Zainfekowanie poprzez niesterylny sprzęt w salonie wykonującym usługę

Za główne źródła zakażeń uznaje się procedury chirurgiczne, stomatologiczne, kosmetyczne oraz dożylnie stosowanie narkotyków. W Polsce większość zakażeń ma miejsce w jednostkach służby zdrowia (do 84%), w dalszej kolejności podczas zabiegów kosmetycznych, tatuowania i podczas stosowania narkotyków. [15, 16] Ponadto wskazuje się inne czynniki ryzyka rozwoju pWZW C:

- znaczna ilość przetoczzonej krwi,
- bezobjawowy przebieg ostrej WZW C,
- wielofazowy przebieg aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
- płeć męska,
- wiek >40 lat w chwili zakażenia,
- immunosupresja. [4]

2.3. Rozpoznanie

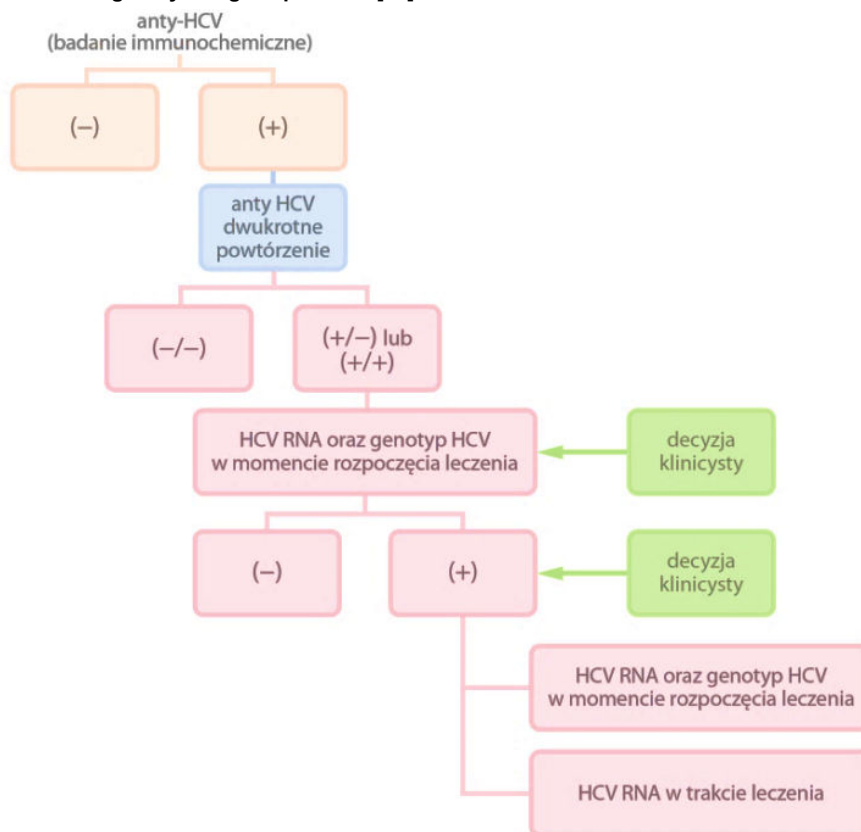
2.3.1. Diagnostyka

Warunkiem rozpoznania przewlekłych chorób o etiologii HCV jest utrzymywanie się HCV RNA (w surowicy krwi, tkance wątrobowej lub mononuklearach krwi obwodowej) przez co najmniej 6 miesięcy u osoby z wykładnikami choroby wątroby lub pozawątrobową manifestacją tego zakażenia. [17]

Wstępne rozpoznanie opiera się na badaniach o charakterze przesiewowym służącym potwierdzeniu obecności przeciwciał anti-HCV. Wynik dodatni badania nie pozwala odróżnić choroby czynnej od przebytej. Obecność przeciwciał anti-HCV świadczy o kontakcie z wirusem, ale nie potwierdza czy zakażenie jest aktywne lub czy doszło do eliminacji wirusa. W takim przypadku należy przeprowadzić test jakościowy i ilościowy metodą PCR na obecność RNA HCV. Oznaczenie jakościowe informuje

o występowaniu wirusa w krwi pacjenta, a oznaczenie ilościowe określa liczbę cząstek wirusa. Schemat postępowania diagnostycznego w pWZWC został podsumowany poniżej (Rysunek 3). [18]

Rysunek 3.
Schemat postępowania diagnostycznego w pWZWC [19]



Po potwierdzeniu zakażenia HCV należy dokonać oceny stanu pacjenta z pWZWC poprzez przeprowadzenie:

- wywiadu i badania przedmiotowego,
- badań laboratoryjnych obejmujących morfologię krwi z uwzględnieniem liczby płytek, wskaźniki czynności wątroby jak ALT czy aminotransferaza asparaginowa (AST),
- oznaczenia ilościowego RNA HCV oraz określenie genotypu wirusa u pacjentów z planowanym leczeniem przeciwwirusowym,
- oceny włóknienia wątroby. [20]

2.3.2. Ocena stopnia zaawansowania

W ocenie zaawansowania choroby jednym z czynników jest określenie stopnia włóknienia i aktywności zapalnej procesu, które mogą zostać ocenione na podstawie metod inwazyjnych lub nieinwazyjnych. Metodą o charakterze inwazyjnym jest badanie histopatologicznego wycinka wątroby (tzw. biopsji) pobranego w trakcie biopsji tego narządu. Biopsja wątroby jest jednak metodą niepozbawioną wad, wśród których najczęściej wskazuje się na jej inwazyjność, koszt oraz potencjalny błąd próby oraz błąd interpretacji. Aktualnie rekomendowane są metody nieinwazyjne obejmujące metody obrazowania

wątroby: elastografia (np. Fibroscan) czy MRI (ang. *magnetic resonance imaging*) czy też metody laboratoryjne np. FibroTest (biochemiczny test T), wskaźnik APRI (stosunek AST do liczby płytek), FibroIndex (biochemiczny test). [21–23]

W celu standaryzacji oceny zmian morfologicznych w przebiegu pWZWC opracowano specjalne skale do oceny stopnia włóknienia wątroby. Obecnie wykorzystuje się różne systemy punktowej oceny zmian morfologicznych w tym m.in skalę Scheuer'a lub skalę METAVIR określającą stopień włóknienia w 5-stopniowej skali F0–F4 (Tabela 2, Tabela 3, Rysunek 4). [23–26]

Europejskie rekomendacje EASL 2015 dotyczące diagnozowania i terapii pWZW C rekomendują ocenę stopnia włóknienia wątroby przy zastosowaniu metod nieinwazyjnych, przy zastrzeżeniu, że biopsja wątroby powinna być przeprowadzona w przypadku braku pewności co do stopnia włóknienia wątroby, lub gdy u pacjenta występują inne, dodatkowe potencjalne przyczyny włóknienia. [27] Natomiast polskie rekomendacje leczenia zalecają ocenę włóknienia wątroby według 5-stopniowej skali od 0 do 4 z wykorzystaniem elastografii lub zastosowaniem biopsji wątroby, przy czym biopsję wątroby szczególnie polecają w przypadku współistnienia innych schorzeń wątroby. [17]

Tabela 2.
Ocena stopnia włóknienia wątroby i aktywności martwiczo–zapalnej według zmodyfikowanej skali Scheuer'a [23–25]

Zmodyfikowana skala Scheuer'a		Punkty
Aktywność zapalna (<i>trading</i>)		
Brak	Brak zmian zapalnych w przestrzeniach wrotnych	0
Aktywność niewielka	Skąpe nacieki w przestrzeniach wrotnych, mała aktywność zapalna śródzrazikowa, zachowane blaszki graniczne	1
Aktywność mierna	Naciek zapalny miernego stopnia w przestrzeniach wrotnych, pojedyncze ogniska martwicy w przestrzeni kęsowej, pojedyncze ogniska martwicy w zrazkach	2
Aktywność średnia	Martwica kęsowa obejmująca mniejszość obwodu blaszki granicznej we wszystkich przestrzeniach wrotnych, aktywność zapalna i martwica umiarkowanego stopnia w zrazikach	3
Aktywność duża	Martwica kęsowa obejmująca większość obwodu blaszki granicznej, dużego stopnia aktywność zapalna i śródzrazikowa z tworzeniem martwicy mostkującej	4
Zasięg włóknienia (<i>staging</i>)		
	Norma-pojedyncze włókna kolagenowe w przestrzeniach wrotnych	0
	Włóknienie w obrębie przestrzeni wrotnych	1
	Włóknienie okołowrotne i ewentualnie pojedyncze włóknienie przęsłowe z zachowaniem struktury zrazika	2
	Obecność licznych przęseł włóknistych z zaburzeniem architektоники zrazików bez odczynu regeneracyjnego	3
	Rozsiane włóknienie lub marskość	4

Maksymalny wynik punktowy: 8

Tabela 3.
Ocena stopnia włóknienia wątroby według skali numerycznej METAVIR [23–25]

Zmodyfikowana skala METAVIR	Stopień
Stopień włóknienia	
Brak włóknienia	F0
Wrotne i okołowrotne włóknienie bez przegród	F1
Wrotne i okołowrotne włóknienie z rzadko występującymi przegradami	F2

Zmodyfikowana skala METAVIR	Stopień
Wrotne i okołowrotne włóknienie z wieloma przegrodami	F3
Marskość wątroby	F4
Aktywność martwiczo-zapalna	
Brak	A0
Aktywność niewielka	A1
Aktywność średnia	A2
Aktywność ciężka	A3

Rysunek 4. FibroTest i konwersja jego wyniku do skali METAVIR [26]

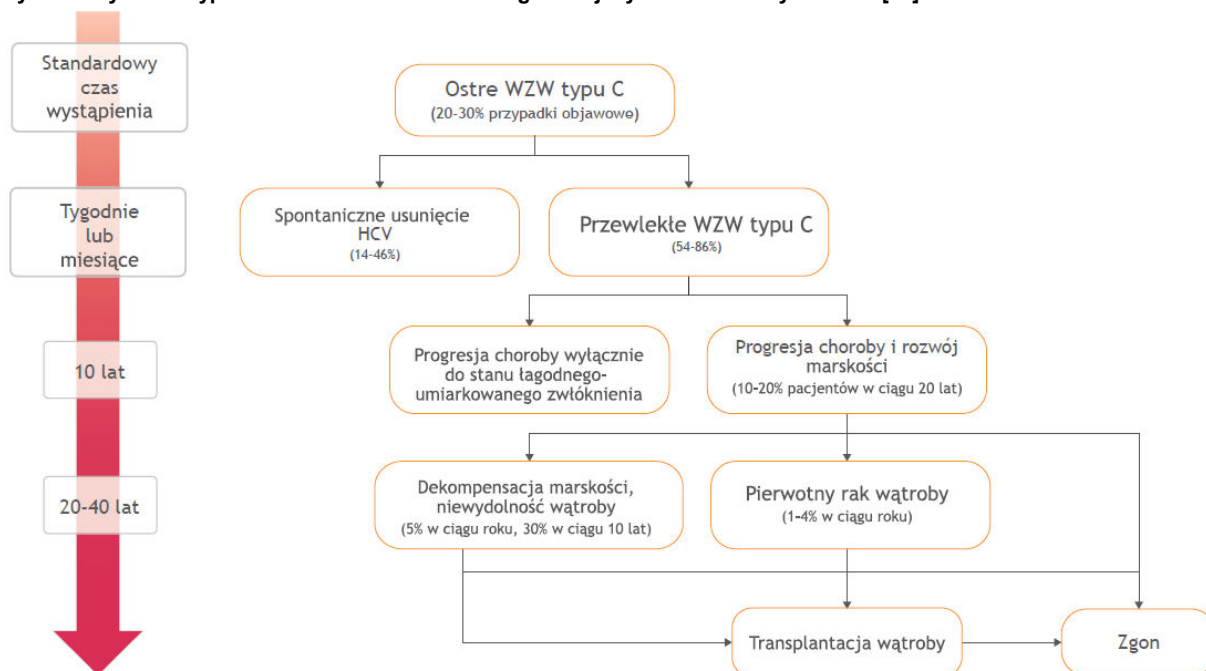
FibroTest	METAVIR
0.75-1.00	F4
0.73-0.74	F3-F4
0.59-0.72	F3
0.49-0.58	F2
0.32-0.48	F1-F2
0.28-0.31	F1
0.22-0.27	F0-F1
0.00-0.21	F0

2.4. Przebieg choroby

Naturalny przebieg WZW C nie jest dokładnie poznany. Pierwsze 6 mies. od zakażenia, które najczęściej przebiegają bezobjawowo, stanowią fazę ostrą WZW C. Często osoba zakażona nie jest świadoma swojego stanu i nie jest w stanie określić przyczyny oraz okoliczności zakażenia. W tym okresie u 20% do 40% osób zakażonych dojdzie do spontanicznej eliminacji wirusa. Na czynniki temu sprzyjające wskazuje się: młody wiek, płeć żeńską czy brak koinfekcji HIV. U pozostałych osób zakażonych HCV, WZW C przejdzie w postać przewlekłą, w której częstość spontanicznej eliminacji wirusa spada do jedynie 0,02% rocznie. W tym przypadku jedyną strategią eliminacji wirusa jest rozpoczęcie leczenia anty-HCV (Rysunek 5). [12, 28, 29] Należy podkreślić, że podstawowym i najbardziej efektywnym sposobem leczenia włóknienia jest eliminacja czynnika indukującego proces fibrogenezy, czyli eliminacja wirusa z organizmu poprzez leczenie przeciwwirusowe. [22]

Rysunek 5.

Schemat przebiegu zakażenia HCV prowadzący do pWZW C i związanego z nim powikłań. Źródło schematu: Raport systemowy. WZW typu C. Konieczność zmian w organizacji systemu ochrony zdrowia [30]



Większość pacjentów doświadcza bezobjawowego przebiegu pWZW C lub cierpi na umiarkowane dolegliwości jak zmęczenie, nudności, osłabienie, spadek wagi, bóle mięśni i stawów. Dolegliwości te są niespecyficzne i nie odzwierciedlają stadium zaawansowania choroby. Na skutek toczącego się stanu zapalnego dochodzi do postępujących uszkodzeń wątroby. Długotrwały proces zapalny uruchamia proces włóknienia, który towarzyszy wszystkim przewlekłym chorobom miąższu wątroby i polega na zastępowaniu uszkodzonej tkanki wątrobowej elementami tkanki łącznej (odkładaniu się składników kolagenowych), powodując zmiany właściwości fizykochemicznych i powstawania blizny łącznotkankowej w wątrobie. W konsekwencji dochodzi do zaburzeń w strukturze narządu i czynnościach wątroby, które przekładają się na nieprawidłowości przepływu krwi przez wątrobę, skutkując nadciśnieniem wrotnym, krwawieniami z żyłaków przełyku, wodobrzuszem, a w konsekwencji prowadzą do zgonu. Zaawansowane zmiany skutkują marskością wątroby, która cechuje się powstawaniem guzków regeneracyjnych w miąższu wątroby, oddzielonych przegrodami łącznotkankowymi. [20, 22, 31]

Objawy pWZW C, nawet te niespecyficzne, wpływają na obniżenie jakości życia pacjenta. Szacuje się, że objawy zmęczenia, zmiany nastroju, apatia, depresja, zaburzenia funkcjonowania pamięci i koncentracji obniżają jakość życia 50% pacjentów z pWZW C. Ma to duże przełożenie na aspekty ekonomiczne i społeczne (mniejszy rozwój zawodowy i osobisty, problemy w pracy, absencja w pracy). [30, 32]

2.5. Powikłania i rokowanie

Włóknienie i marskość wątroby

W przebiegu pWZW C obserwuje się postępujące włóknienie wątroby, które może skutkować jej marskością. Marskość wątroby rozwija się w przeciągu 20–25 lat u 5–20% chorych na pWZW C, a prawdopodobieństwo jej wystąpienia jest zależne od stopnia włóknienia wątroby i zmian zapalno-martwiczych. Ponadto marskość wątroby przyczynia się do wystąpienia:

- raka wątrobowokomórkowego (HCC), który prowadzi do zgonu z częstością 86%/rok,
- krwotoków z żyłaków przełyku (1,1%/rok), które prowadzą do zgonu z częstością 40%/rok,
- encefalopatii wątrobowej (0,4%/rok), która prowadzi do zgonu z częstością 68%/rok,
- wodobrzusza, które prowadzi do zgonu z częstością 11%/rok. [10, 22]

Po 5 latach od diagnozy marskości wątroby u 18% chorych dochodzi do niewydolności wątroby, u 7% chorych rozwija się HCC, a 9% chorych umiera. [10] Polskie Towarzystwo Hepatologiczne rekomenduje przeszczep wątroby u dorosłych osób z marskością pozapalną wynikającą z zakażenia HCV. Pacjent zgłaszany jest do ośrodka transplantacyjnego w przypadku braku przeciwwskazań oraz wystąpienia jednego z poniższych:

- dekompensacji przewlekłej choroby wątroby,
- pogorszenia biochemicznych parametrów funkcji wątroby,
- objawów klinicznych i biochemicznych piorunującej niewydolności wątroby. [33]

Rak wątrobowokomórkowy (HCC)

Rak wątrobowokomórkowy jest diagnozowany u około 5% chorych na pWZW C na przestrzeni 20 lat od zakażenia. Przewlekła forma WZW C sprzyja rozwojowi HCC u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby. HCC jest obserwowany u chorych z marskością wątroby z częstością 2–6% rocznie. HCC również stanowi główną przyczynę zgonu u osób zakażonych HCV, a na świecie jest trzecim nowotworem pod względem śmiertelności. Pacjent z HCC kwalifikuje się do przeszczepu wątroby po spełnieniu odpowiednich kryteriów. W Polsce najczęściej stosowane są tzw. kryteria mediolańskie, które definiują maksymalny rozmiar guza nowotworu i liczbę ognisk pozwalające na przeprowadzenie zabiegu. [4, 33–35]

2.6. Epidemiologia

Świat

Badania epidemiologiczne pokazują, że ok. 177,5 milionów osób charakteryzuje się obecnością przeciwciał anti-HCV. WHO szacuje, że spośród osób, u których wykrywane są przeciwciała anti-HCV,

80 milionów ma przewlekłą formę zakażenia. W 2013 roku z powodu powikłań HCV zmarło 704 tys. osób. [36, 37]

Poniżej zestawiono dane dotyczące rozpowszechnienia zakażenia wirusem HCV według genotypów w wybranych krajach, w tym w Polsce (Tabela 4). [15]

Tabela 4.
Rozpowszechnienie zakażenia poszczególnymi genotypami wirusa HCV w wybranych krajach [15]

Kraj	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6	Mieszane
Anglia	45%	10%	40%	5%	x	x	x
Szwecja	45,2%	19,3%	33,8%	1,7%	x	x	x
Grecja	47%	8,3%	27%	15,2%	x	x	x
Szwajcaria	51%	9%	30%	10%	x	x	x
Portugalia	52,2%	2,4%	34%	7%	x	x	x
Francja	57%	9,3%	20,8%	8,9%	2,7%	0,2%	0,9%
Kanada	60%	15,4%	22,3%	x	x	x	x
Norwegia	61,5%	10,5%	28%	x	x	x	x
Niemcy	61,7%	6,9%	28%	3,2%	0,2%	x	x
Włochy	62%	27%	7%	5%	x	x	x
Hiszpania	64,4%	3,1%	19,6%	11,6%	0,3%	x	x
Izrael	70%	8%	20%	3%	x	x	x
Czechy	79,3%	1%	19,7%	x	x	x	x
Polska	79,4%	0,1%	13,8%	4,9%	0%	0,09%	1,6%
Węgry	85,5%	0,8%	3,4%	1,7%	x	x	x
Rumunia	93,4–99,1%	x	x	x	x	x	x
Turcja	97,1%	0,9%	1,4%	0,6%	x	x	x

x – brak danych

Europa

Szacunkowe dane przedstawione przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wskazują na mniejsze rozpowszechnienie przewlekłego zakażenia HCV w Europie Centralnej (w tym w Polsce) w porównaniu z Europą Zachodnią i Wschodnią (Tabela 5).

Tabela 5.
Dane szacunkowe rozpowszechnienia zakażenia HCV w Europie (WHO) [36, 38]

Rejon Europy	Szacunkowa liczba osób z zakażeniem HCV	Szacunkowa liczba osób z przewlekłym zakażeniem HCV
Europa Centralna ^a	1,5 mln	1,2 mln
Europa Wschodnia ^b	6,8 mln	4,7 mln
Europa Zachodnia ^c	3,7 mln	2,6 mln

- a) Albania, Bułgaria, Bośnia i Hercegowina, Czechosłowacja, Czechy, Chorwacja, Węgry, Macedonia, Czarnogóra, **Polska**, Rumunia, Serbia i Czarnogóra, Serbia, Słowacja, Słowenia, Jugosławia
b) Białoruś, Estonia, Litwa, Łotwa, Mołdawia, Rosja, USSR, Ukraina
c) Wyspy Alandzkie, Andora, Austria, Belgia, Belgia-Luksemburg, Szwajcaria, Cypr, Niemcy, Dania, Hiszpania, Finlandia, Francja, Wyspy Owczce, Wielka Brytania, Guernsey, Gibraltar, Greece, Grenlandia, Wyspa Man, Irlandia, Islandia, Izrael, Włochy, Jersey, Liechtenstein, Luksemburg, Monako, Malta, Holandia, Norwegia, Portugalia, Svalbard i Jan Mayen, San Marino, Szwecja, Watykan, Akrotiri i Dhekelia, Wyspy Normandzkie

Polska

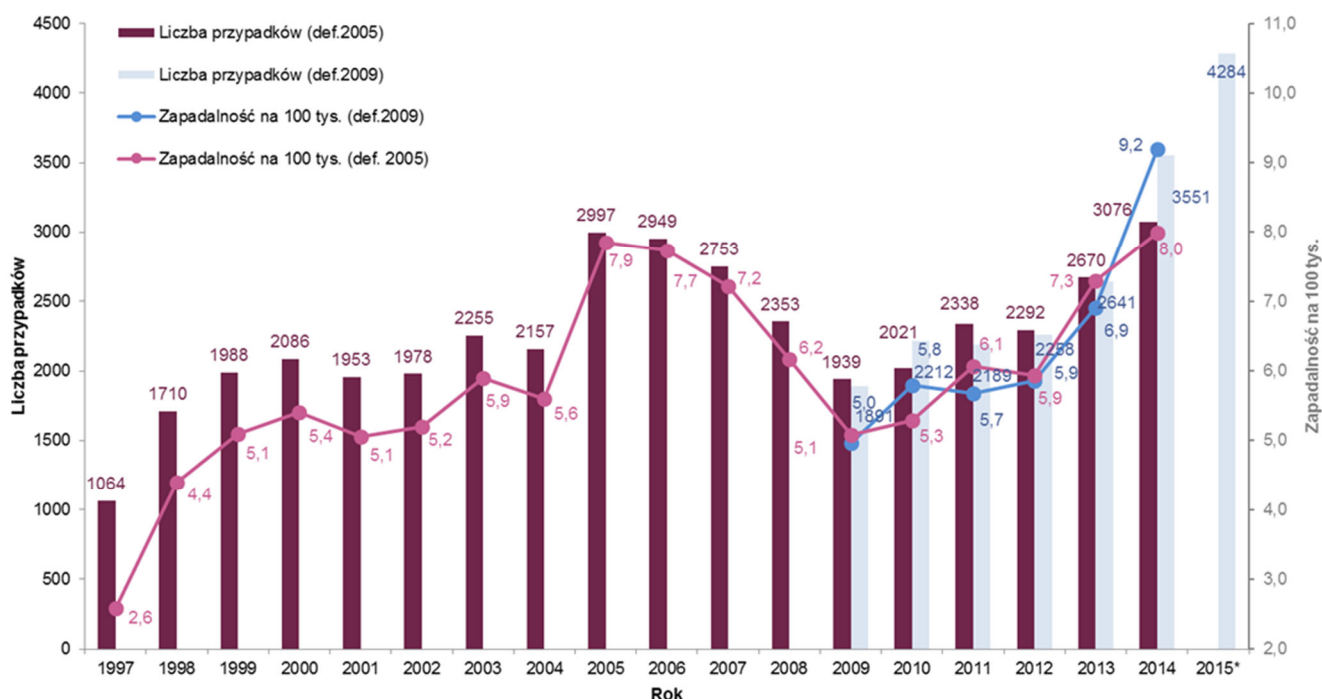
Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują na występowanie przeciwciał anti-HCV u 0,9%–1,9% Polaków, natomiast obecność HCV RNA we krwi, co świadczy o aktywnym zakażeniu, potwierdzono u 0,6% osób. Zatem u około 200 tys. (niektóre dane wskazują nawet na 279 tys.) dorosłych osób należałoby zdiagnozować chorobę i rozpocząć leczenie. [29] Z uwagi na często bezobjawowy przebieg i niespecyficzne dolegliwości, szacuje się, że w Polsce ok. 85–90% osób zakażonych nie jest świadoma choroby. [29, 39, 40]

Zapadalność na WZW C, według danych krajowych, utrzymuje się obecnie na poziomie zbliżonym do początku pierwszej dekady XXI wieku, w tym >95% przypadków dotyczy formy przewlekłej. W okresie 2005–2007 wskaźniki zapadalności gwałtownie wzrosła, nawet o ponad 50%, względem lat o najniższej zapadalności (współczynnik zapadalności 5,1/100 000 osób w roku 2001 oraz 7,9/100 000 osób w roku 2005), po czym ponownie wróciła do wartości <6,0/100 000 osób. Zaobserwowany skok tłumaczy się wprowadzeniem nowych standardów definiowania WZW C i zwiększeniem działań Inspekcji Sanitarnej. Od kilku lat w Polsce stosuje się dwie definicje rozpoznania WZW C. Pierwsza, z roku 2005, uwzględnia „przypadki objawowe lub przebiegające z podwyższonym poziomem transaminaz potwierdzone obecnością przeciwciał anti-HCV”. Natomiast druga, z 2009 roku, obejmuje „przypadki potwierdzone laboratoryjnie”. Jednakże niezależnie od przyjętej definicji, otrzymuje się zbliżone wskaźniki zapadalności dla lat 2009–2013 (Rysunek 6). Warto również podkreślić, że zapadalność na WZW C u mężczyzn jest średnio około 25% większa niż u kobiet, a także odnotowuje się około 50% więcej przypadków WZW C na obszarach miejskich w porównaniu z obszarami wiejskimi. [39, 41–54]

Liczba zgonów z powodu ostrej WZW C oscyluje w zakresie od 2 do 12 przypadków na rok w latach od 1997 do 2012 (wskaźnik umieralności 0,02/100 tys.). Wskaźnik umieralności z powodu pWZW C w 1997 roku wynosił 0,04/100 tys., a w 2014 roku 0,63/100 tys. osób. Stanowi to duży wzrost w stosunku do 2013 roku, jak i lat poprzednich (Rysunek 7). [39, 41–53, 55]

Rysunek 6.

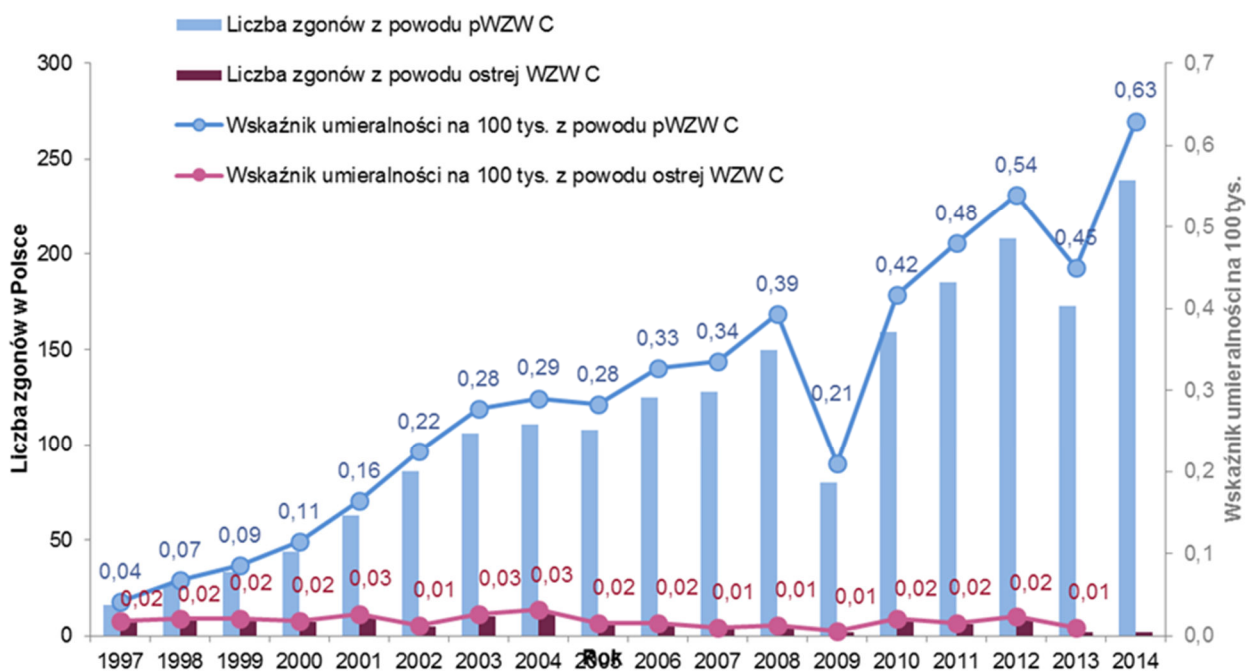
Liczba zachorowań na WZW C i wskaźnik zapadalności na 100 tys. osób według danych epidemiologicznych z Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy chorób zakaźnych na lata 1997–2015 [39, 41–54]



*Wstępne dane z 2015 roku

Rysunek 7.

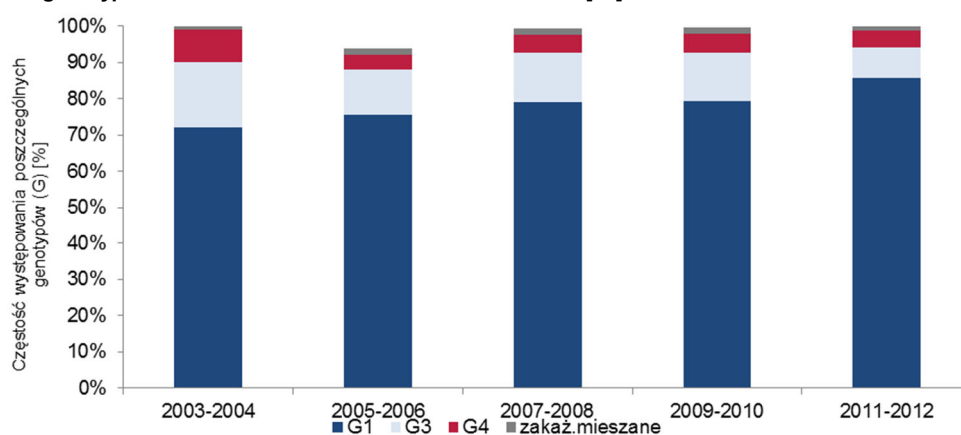
Liczba zgonów i wskaźnik umieralności na 100 tys. osób z powodu ostrego lub przewlekłego WZW C na podstawie danych epidemiologicznych z Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy chorób zakaźnych na okres 1997–2014 [39, 41–53, 55]



CDA (ang. *Center for Disease Analysis*) szacuje, że w 2013 roku w Polsce spośród 200,5 tys. osób zakażonych HCV, stwierdzono: 671 zgonów z powodu zaburzeń wątrobowych, 16 269 przypadków włóknienia wątroby, 1 505 chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby oraz 786 z rakiem wątrobowokomórkowym. [56]

Analiza danych z 22 ośrodków zajmujących się leczeniem WZW C zlokalizowanych na terenie 13 województw pokazuje, iż rozkład genotypów wirusa HCV w Polsce od dekady utrzymuje się na niezmiennym poziomie. Dominuje genotyp 1 HCV (GT1), którego częstość rozpoznania regularnie rośnie względem rzadziej występujących genotypów 3 i 4 (Rysunek 8). Pozostałe genotypy występują w pojedynczych przypadkach, a zakażenia HCV o genotypie 5 nie odnotowano w Polsce. [4, 10, 15]

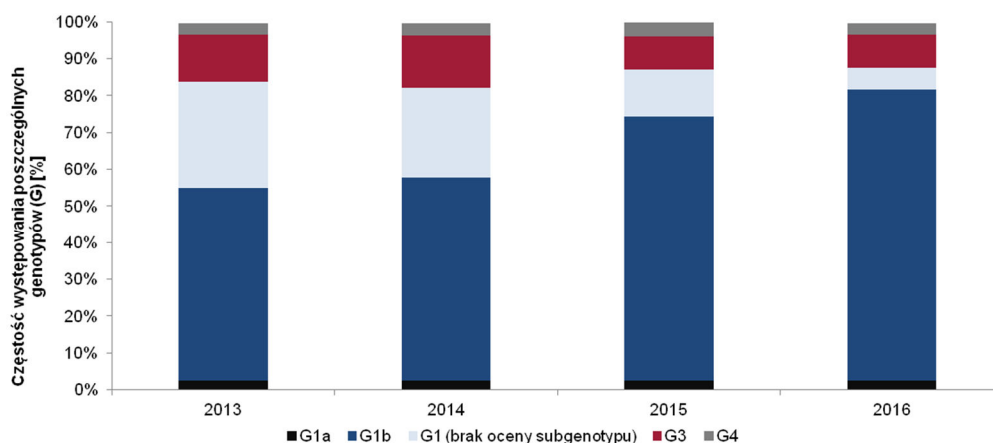
Rysunek 8.
Występowanie genotypów wirusa HCV w Polsce w latach 2003–2012 [15]



zakaż. mieszane – zakażenia mieszane dwoma lub więcej genotypami; oryginalne dane procentowe dla 2005–2006 nie sumują się do 100%; G - genotyp

Analiza dla lat 2013–2016 oparta o dane z 29 ośrodków w Polsce wskazuje na dalsze utrzymywanie się dominacji genotypu 1 wirusa HCV w Polsce (Rysunek 9). Genotyp 3 jest drugim co do kolejności genotypem, który stwierdzono u 11,3% pacjentów (1113/8321) analizowanych w badaniu Flisiak 2016a. [57]

Rysunek 9.
Występowanie genotypów wirusa HCV w Polsce w latach 2013–2016 [57]



G - genotyp

Rozpowszechnienie wirusa w polskiej populacji w podziale na przedziały wiekowe zdiagnozowanych przedstawia poniższa tabela. W populacji osób w wieku ≥ 20 r.ż. dominują wirusy o genotypie 1 i 3, natomiast w wieku < 20 r.ż. genotypy 1 i 4 (Tabela 6). [15]

Tabela 6.
Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów wirusa HCV w polskiej populacji według wieku zdiagnozowanych [15]

Genotyp	<20 r.ż.	20–40 r.ż.	>40 r.ż.
Genotyp 1	80,6%	75,9%	83,2%
Genotyp 2	0%	0,1%	0,1%
Genotyp 3	7,1%	16,8%	12,8%
Genotyp 4	11,4%	6,1%	2,8%
Genotyp 5	0%	0%	0%
Genotyp 6	0%	0%	0,1%
Mieszane	0,8%	1%	0,9%

W badaniu Flisiak 2016b opisano przekrój pacjentów w zależności od stopnia włóknienia wątroby (histopatologicznie lub w elastografii) w populacji chorych na pWZW C leczonych przeciwwirusowo (ombitaswir/parytaprewir/rytonawir +/- dasabuwir +/- rybawiryna) w 16 ośrodkach w Polsce. Spośród 205 chorych, u których określono stopień zwłóknienia na podstawie biopsji wątroby lub elastografii odsetek chorych bez marskości wątroby (stopnie F0–F3) wyniósł 42% (Tabela 7). [58]

Tabela 7.
Rozpowszechnienie poszczególnych stopni zaawansowania włóknienia wątroby wśród z pWZW C chorych leczonych ombitaswirem/paritaprewirem/ritonawirem +/- dasabuwirem +/- rybawiryną [58]

Stopień zwłóknienia wątroby	n/N (%)
F0	4/205 (2%)
F1	21/205 (10%)
F2	29/205 (14%)
F3	32/205 (16%)
F0–F3	86/205 (42%)
F4	119/205 (58%)

2.7. Terapia przeciwwirusowa

2.7.1. Rodzaje leczenia przeciwwirusowego

Leczenie ma na celu eliminację HCV z ustroju, a dobór terapii zależy między innymi od genotypu wirusa zidentyfikowanego u chorego, a także stopnia zaawansowania choroby. Substancje przedstawione

poniżej (Tabela 8) podaje się najczęściej w schematach dwu- i trójlekowych. Zakażenie określonym genotypem wirusa HCV determinuje zarówno dobór jak i czas trwania terapii. [17, 20]

Tabela 8.
Rodzaje leków zawarte w rekomendacjach leczenia pWZW C (Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2016) [17]

Grupy leków	Klasy	Substancja
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. DAA – Direct Acting Antivirals)	Inhibitory NS5A	Daklataswir (DCV)
		Ledipaswir (LDV)
		Ombitaswir (OBV)
	Inhibitory NS5B	E baswir (EBR)
		Dazabuwir (DSV)
		Sofosbuwir (SOF)
		Asunaprewir (ASV)
		Boceprewir (BOC)
		Parytaprewir (PTV)
		Symeprewir (SMV)
	Inhibitory NS3	Telaprewir (TVR)
		Grazoprewir (GZR)
		PEG IFN α -2a
Interferony	Interferony pegylowane alfa (PegIFN α)	PEG IFN α -2b
		Inne

Interferony

Interferony (IFN) to systemowi mediatorzy odpowiedzi immunologicznej na zakażenie wirusowe, które stosuje się m.in. w leczeniu pWZW C od lat 80 ubiegłego wieku. Początkowo były podawane w ramach monoterapii, obecnie stosuje się je w skojarzeniu z RBV lub innymi lekami przeciwwirusowymi. IFN α istnieje w formie naturalnej, rekombinowanej oraz pegylowanej. Naturalny IFN pozyskiwany jest obecnie od zdrowych dawców i stosowany w tylko szczególnych przypadkach. Proces pegylacji IFN pozwolił na przedłużenie trwania leku w ustroju, co poprawiło jego właściwości farmakokinetyczne, a w związku z tym skuteczność terapeutyczną. [20, 59–62]. Obecnie stosuje się w leczeniu dwie formy pegylowane IFN α , 2a i 2b, które różnią się wielkością łańcucha glikolu polietylowego związanego z cząsteczką interferonu (2b mniejszy od 2a), co ma wpływ na wielkość dawki. Dawka PEG IFN α -2b uzależniona jest od masy ciała chorego, natomiast PEG IFN α -2a podaje się w stałej dawce. [20]

W odpowiedzi na terapię z IFN ważną rolę odgrywa polimorfizm genu interleukiny 28B pacjenta. Wyróżnia się trzy podtypy genotypu IL28B: CC, CT oraz TT. Osoby z podtypem CC cechuje silniejsza odpowiedź immunologiczna i lepiej odpowiadają na leczenie PR niż pozostałe podtypy. Z kolei, pacjenci o podtypach IL28B TT i CT mieli wskaźniki odpowiedzi na leczenie PR ponad dwukrotnie niższe względem CC, przy czym pacjenci o genotypie TT najniższe z całej populacji. [63] Co ważne, leki z grupy DAA (leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym) nie wykazują zależności w wysokości skuteczności działania od podtypu genotypu IL28B. [64]

Rybawiryna

Rybawiryna jest zsyntetyzowanym w latach 70 ubiegłego wieku analogiem guanozyny o aktywności przeciwwirusowej. Mechanizm działania w leczeniu pWZW C nie jest jeszcze wyjaśniony. Monoterapia pWZW C oparta na RBV daje nieznaczny i przejściowy spadek w ilości RNA HCV, nie prowadzi jednak do całkowitej eliminacji wirusa, stąd nie jest rekomendowana. [65, 66]

Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym

Wprowadzenie w drugiej dekadzie XXI wieku leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym zrewolucjonizowało leczenie pWZW C. Leki te są podawane doustnie i opracowywane celem zahamowania cyklu replikacyjnego wirusa. Boceprewir (BOC) oraz telaprewir (TVR) to pierwsze opracowane leki DAA, inhibitory proteazy I generacji, które wykazały skuteczność w leczeniu zakażenia HCV, w terapii skojarzonej z dotychczasową terapią standardową, czyli schematem PR. Oba leki selektywnie blokują działanie białka niestrukturalnego NS3/4, a tym samym skutkują inhibicją produkcji nowych cząstek wirusa. Podobny mechanizm działania posiada symeprewir (SMV), inhibitor proteazy II generacji, który został zaaprobowany jako trzeci lek z grupy DAA do leczenia chorych na pWZW C. Asunaprewir również jest inhibitorem białka NS3/4. [67] BOC, TVR, jak i SMV są wskazane wyłącznie w leczeniu skojarzonym (TVR/BOC z PR, SMV z różnymi lekami). [68, 69]

Sofosbuwir (SOF) hamuje polimerazę RNA wirusa HCV (białko NS5B) przez wiązanie się do miejsca katalitycznego enzymu, tym samym blokując efektywnie powielanie RNA wirusa. Dazabuwir również działa jako inhibitor białka NS5B wirusa i jest podawany w skojarzeniu z ombitaswirem (inhibitor białka NS5A) oraz parytaprewirem (inhibitor białka NS3/4A), co ma zwiększyć skuteczność terapii z uwagi na odmienne ich mechanizmy działania i niepokrywające się profile oporności. Schemat ten dodatkowy jest uzupełniony rytonawirem, która to substancja nie posiada własności przeciwwirusowych, a służy jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne pozostałych substancji. [70, 71] Daklataswir (DCV) jest inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A), wielofunkcyjnego białka będącego istotnym składnikiem kompleksu replikacji HCV. Daklataswir hamuje zarówno replikację wirusowego RNA, jak i tworzenie wirionu. [68, 69, 72] Warty uwagi jest fakt, że DAA drugiej generacji mogą być stosowane także w terapii z innym DAA, bez konieczności stosowania IFN. W fazie badań klinicznych lub wprowadzania do obrotu są obecnie leki jednodawkowe zawierające np. SOF i ledipaswir (inhibitor NS5A) lub grazoprewir (inhibitor NS3) i elbaswir (inhibitor NS5A). [73, 74]

2.7.2. Ocena skuteczności leczenia

Celem leczenia jest eliminacja wirusa z organizmu, która definiowana jest jako nieobecność RNA HCV w osoczu po zastosowanej terapii, dlatego w trakcie leczenia i po nim dokonuje się pomiaru wirerii RNA wirusa. Leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli w 12 lub 24 tygodniu po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności HCV RNA we krwi (HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL)), co oznacza uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR12, SVR24). W badaniach klinicznych do oceny

efektów leczenia stosuje się najczęściej pomiar po 12 tyg. od zakończenia terapii (SVR12), który wykazuje silną korelację z SVR24 (Rozdz. 2.7.4) i jest obecnie w pełni akceptowanym punktem końcowym w ocenie skuteczności terapii HCV. Standardowe pojęcia stosowane w praktyce klinicznej zestawiono poniżej (Tabela 9). [29, 64, 75]

Tabela 9.
Definicje rodzajów odpowiedzi immunologicznej na terapię HCV rodzaje braku skuteczności terapii [29, 76]

Skrót	Nazwa	Wyjaśnienie
Rodzaje odpowiedzi immunologicznej		
RVR	Szybka odpowiedź wirusologiczna	HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL) w 4. tyg. terapii
EVR	Wczesna odpowiedź wirusologiczna	HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL) w 12. tyg. terapii
ETR	Odpowiedź wirusologiczna i na koniec terapii	HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL) w momencie zakończenia terapii
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna	HCV RNA niewykrywalne (<25 IU/mL) w określonym czasie po zakończeniu terapii (np. w 4 tyg., 12 tyg., 24 tyg., 48 tyg. i 72 tyg. po zakończeniu terapii)
Rodzaje nieskutecznej odpowiedzi		
NR	Całkowity brak odpowiedzi	Stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne
PR_e	Częściowa odpowiedź na leczenie	Stężenie HCV RNA obniżyło się w trakcie wcześniejszego leczenia o co najmniej 2 logarytmy dziesiętne w 12 tyg. leczenia oraz było nadal wykrywalne przez cały czas terapii
R	Nawrót choroby	HCV RNA było niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu
Brak skrótu	Przełom wirusologiczny	HCV RNA wykrywalne w trakcie leczenia u pacjenta, u którego wcześniej było ono niewykrywalne

2.7.3. Związek między SVR a występowaniem powikłań odległych w pWZW C

Zgodnie z wynikami badań uzyskanie SVR jest właściwym predyktorem korzystnego rokowania pacjentów i stanowi wiarygodny punkt końcowy w badaniach dotyczących nowych terapii w leczeniu pWZW C. [77–83]

Skuteczna eliminacja wirusa HCV jest głównym celem terapeutycznym w leczeniu pWZW C, który wpływa na ograniczenie rozwoju powikłań odległych takich jak włóknienie wątroby, marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy. W przypadku pWZW C do oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie wykorzystuje się SVR (trwała odpowiedź wirusologiczna) definiowaną jako niewykrywalny poziom wirerii obserwowany po zakończeniu leczenia (<25 IU/mL). [76]

Wartość SVR nie ma bezpośredniego związku z poprawą stanu zdrowia pacjenta, ale jej stosowanie w badaniach klinicznych nad terapiami w pWZW C jest rekomendowane przez EMA i FDA, gdyż jej uzyskanie:

- świadczy o obniżonej wartości czynnika chorobotwórczego poniżej wartości oznaczalnych,
- ma związek z redukcją ryzyka wystąpienia powikłań odległych. [4, 84, 85]

Zależność pomiędzy uzyskaniem SVR a występowaniem powikłań odległych pWZW C stanowiła przedmiot licznych prób klinicznych, jak również była oceniana w ramach przeglądów systematycznych (*Singal 2010, Morgan 2013, Smith-Palmer 2014, Simmons 2015*), w których wykazano korelację pomiędzy uzyskaniem przez pacjenta SVR a redukcją ryzyka wystąpienia powikłań odległych w pWZW C, takich jak np. marskość wątroby czy HCC (rak wątrobowokomórkowy; (Tabela 10)).

W 2013 roku opublikowano badanie obserwacyjne (*Morisco 2013*) z udziałem 150 pacjentów z SVR uzyskanym po terapii opartej na interferonach, w którym mediana obserwacji chorych wynosiła 8,6 roku. W tym okresie odnotowano jeden zgon z przyczyn wątrobowych, a powikłania o charakterze wątrobowym obserwowano u 3 osób (2%, 2 przypadki HCC i 1 przypadek krwawienia z przełyku). Zmniejszenie włókienia wątroby wystąpiło u 19 z 27 pacjentów (70,3%). Wyniki badania wykazały wysoki poziom przeżywalności i niskie ryzyko wystąpienia odległego powikłania pWZW C. [79]

Z kolei w badaniu *Dienstag 2011* przeprowadzonym na 1024 chorych, którzy nie uzyskali SVR po terapii standardowej (PR), w trakcie trwania 8-letniego follow-up, zgon lub konieczność przeszczepienia wątroby wystąpiła u 12,2% chorych z zaawansowanym włókieniem wątroby oraz u 31,5% chorych z marskością wątroby. [81]

W 2016 roku opublikowano badanie obserwacyjne (*Kobayashi 2016*) z udziałem 77 chorych, którzy uzyskali SVR po terapii DAA oraz 528 chorych, którzy uzyskali SVR po terapii PR. W trakcie 4-letniego okresu obserwacji chorych leczonych DAA u 2 pacjentów (2,6%) wykryto HCC, podczas gdy w trakcie 7-letniego okresu obserwacji chorych leczonych PR HCC wykryto u 12 osób (2,3%). [82]

W świetle powyższych badań, można wnioskować, że SVR jest właściwym predyktorem korzystnego rokowania pacjentów i stanowi wiarygodny punkt końcowy w badaniach dotyczących nowych terapii w leczeniu pWZW C.

Tabela 10.
Przeglądy systematyczne dotyczące występowania powikłań odległych pWZW C w zależności od osiągnięcia SVR

Autor	Cel	Źródła informacji medycznej (data przeszukania)	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Simmons 2015 [83]	Określenie wpływu uzyskania SVR na długoterminową śmiertelność pacjentów w porównaniu z osobami, które nie odpowiedziały lub miały nawrót po leczeniu przeciwwirusowe	PubMed, EMBASE, doniesienia konferencyjne (EASL, AASLD, Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections, International AIDS Conference)	Metaanaliza 31 badań (33 360)	Pacjenci, którzy osiągnęli SVR w porównaniu z chorymi, którzy nie uzyskali SVR, mają znacznie niższe 5-letnie wskaźniki śmiertelności (w populacji ogólnej: 1,98% vs 7,75%, w populacji z marskością wątroby: 4,90% vs 15,88%, w populacji z koinfekcją HIV: 1,49% vs 11,44%).

Autor	Cel	Źródła informacji medycznej (data przeszukania)	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Smith-Palmer 2014 [80]	Określenie długoterminowych klinicznych i ekonomicznych korzyści związanych z uzyskaniem przez pacjentów SVR	MEDLINE, EMBASE, Cochrane	34 ^a (>24 000)	Pacjenci, którzy osiągają SVR mają znacznie mniejsze ryzyko związane z wystąpieniem HCC w porównaniu z pacjentami nieleczonymi lub tymi, którzy nie osiągnęli SVR
Morgan 2013 [78]	Określenie zależności między odpowiedzią na leczenie pWZW C a rozwojem raka wątrobowo komórkowego u pacjentów w każdym stopniu włóknienia wątroby	MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, CINAHL, Web of Science, and the Database of Abstracts of Reviews and Effectiveness (luty 2012)	30 (31 528)	Uzyskanie SVR po zakończeniu leczenia pWZW C u pacjentów w każdym stopniu włóknienia wątroby wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia raka wątrobowo komórkowego
Singal 2010 [77]	Określenie poziomu zachorowalności i śmiertelności związanej z chorobami wątroby u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (pacjenci z zaawansowanym stopniem włóknienia i niewyrównana marskością wątroby)	MEDLINE	Metaanaliza 26 badań (bd)	U pacjentów z pWZW C ze znacznym stopniem włóknienia wątroby, którzy nie osiągają SVR występuje zwiększone ryzyko zachorowalności na choroby wątroby i związane z tymi chorobami ryzyko zgonu

a) Do przeglądu zakwalifikowano łącznie 62 badania. Liczba 34 odnosi się do badań dotyczących powikłań odległych pWZW C w zależności od osiągnięcia SVR.

2.7.4. Korelacja między SVR12 a SVR24

W celu oceny korelacji między SVR12 a SVR24 odnaleziono 2 retrospektywne analizy (*Chen 2013* i *Yoshida 2014*) dotyczące oceny poziomu korelacji między SVR12 i SVR24 w badaniach nad nowymi terapiami (DAA) w pWZW C (Tabela 11). Praca *Chen 2013* obejmowała 15 badań nad różnymi terapiami anty-HCV. Z kolei autorzy pracy *Yoshida 2014* ograniczyli analizę do 5 badań obejmujących terapię z zastosowaniem sofosbuwiru. W obu pracach **wykazano wysoką korelację między wymienionymi punktami końcowymi i uznano za zasadne stosowanie SVR12 jako równorzędnego z SVR24 w badaniach nad pWZW C.** [86, 87]

Przez wiele lat parametrem wykorzystywanym w badaniach klinicznych dotyczących leków stosowanych w leczeniu pWZW C było uzyskanie przez pacjenta SVR w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia (SVR24). **W ostatnim czasie zarówno EMA, jak i FDA dopuściły SVR12 jako parametr stosowany w badaniach klinicznych nad terapiami anty-HCV, kierując się wynikami świadczącymi o silnej korelacji pomiędzy SVR12 i SVR24. Ponadto, WHO w zaktualizowanych rekomendacjach z 2016 roku uznaje SVR12 jako standardowy parametr określający skuteczność terapii pWZW C.** Stosowanie punktu końcowego, który pozwala na uzyskanie wiarygodnych wyników w krótszym czasie przyspiesza rozwój i wdrażanie nowych terapii. [36, 87, 88]

Tabela 11.
Retrospektywne analizy dotyczące oceny korelacji między SVR12 i SVR24

Autor	Cel	Populacja	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Chen 2013 [86]	Analiza korelacji między SVR12 i SVR24	Pacjenci zakażeni HCV o genotypie 1–6 przyjmujący różne schematy leczenia (IFN, PEG IFN, RBV, DAA)	15 RCT (13 599)	Wykazano ścisłą zależność pomiędzy SVR12 i SVR24 ($\geq 98\%$). Uznano, że SVR12 może służyć jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych nad nowymi terapiami w pWZW C
Yoshida 2014 [87]	Ocena zgodności SVR ocenianych w różnych punktach czasowych	Pacjenci zakażeni HCV o genotypie 1–6, leczeni schematami zawierającymi SOF	5 RCT (863)	Wykazano ścisłą korelację pomiędzy SVR12 i SVR24 ($>99\%$). Uznano, że SVR12 może być skutecznie wykorzystywana jako miara skuteczności terapeutycznej leczenia pacjentów z pWZW C

3. REKOMENDACJE KLINICZNE W pWZW C (HCV GENOTYP 3)

W wyniku przeszukania literatury zidentyfikowano 14 dokumentów, zarówno polskich, jak i międzynarodowych, zawierających aktualne rekomendacje postępowania terapeutycznego w pWZW C wywołanym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby.

Tabela 12.
Zestawienie analizowanych dokumentów zawierających rekomendacje praktyki klinicznej w pWZW C

Nazwa towarzystwa/organizacji	Obszar/kraj	Rok publikacji	Ref.
Rekomendacje polskie			
Polska Grupa Ekspertów HCV (PGE HCV)	Polska	2016	[17]
Rekomendacje zagraniczne			
European Association for the Study of Liver Diseases (EASL)	Europa	2016	[27]
Association Francaise Pour L'etude du Foie (AFEF)	Francja	2016	[89]
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*	Niemcy	2016	[90]
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Wlk. Brytania	2015 / 2010	[91–95]
American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	USA	2016	[96]
Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center Program and the Office of Public Health (VA/OPH)	USA	2016	[97]
Canadian Association for the Study of the Liver (CASL)	Kanada	2015	[98]
Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement 2016 (rekomendacje stworzone przez wiele organizacji/towarzystw)	Australia	2016	[99]

* Dokument sporządzony we współpracy z innymi organizacjami m.in. z niemieckim Towarzystwem Patologii (niem. Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V, DGP.), Niemieckim Towarzystwem Wirusologii

3.1. Ogólne zasady leczenia pWZW C

Leczeniem przeciwko pWZW C powinni zostać objęci pacjenci niezależnie od stanu zaawansowania włóknienia i chorób współistniejących. Celem leczenia jest przede wszystkim eliminacja wirusa HCV z ustroju. Rozpoczęcie leczenia we wczesnych etapach choroby daje szansę lepszej skuteczności terapii. [17, 64] Decyzja o wyborze schematu terapeutycznego powinna uwzględniać aktualną dostępność, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa i zostać podjęta po poinformowaniu pacjenta o czasie trwania terapii, potencjalnych zdarzeniach niepożądanych i konieczności przestrzegania zalecanego reżimu leczenia oraz zasadach kontynuowania i przerywania terapii. [17, 64] Podstawę doboru najodpowiedniejszego schematu leczenia stanowi genotyp HCV, który powinien zostać oznaczony przed rozpoczęciem terapii. [100, 101]

3.2. Rekomendacje polskie

PGE HCV 2016

U chorych z HCV GT3 zaleca się zastosowanie 12-tygodniowej terapii trójlekowej SOF + PR. W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji IFN α (Tabela 13), a także u chorych po przeszczepie wątroby rekomenduje się terapię SOF + RBV przez 24 tyg. [17]

U chorych nieskutecznie leczonych schematem SOF + PR lub SOF + RBV z zaawansowanym włóknieniem wątroby należy zastosować 24-tygodniową terapię DCV + SOF + RBV lub SOF/LDV + RBV lub 12-tygodniowe leczenie z zastosowaniem GZR/EBR + SOF. [17]

U dzieci, które ukończyły 3 rok życia rekomendowane jest stosowanie schematu PR przez 24 tyg. Terapię tę można również rozważyć u dotychczas nieleczonych dorosłych z niewielkim zaawansowaniem włóknienia wątroby. [17]

Tabela 13.
Przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii IFN α i kryteria nietolerancji podczas terapii IFN α [17]

Przeciwwskazania do terapii IFN α	Kryteria nietolerancji IFN α
<ul style="list-style-type: none">• nadwrażliwość na IFN lub na którąkolwiek substancję pomocniczą stwierdzoną w wywiadzie,• niewyrównana marskość wątroby,• zapalenie wątroby lub inna choroba o etiologii autoimmunologicznej,• stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu,• pacjenci zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby,• ciężka, a zwłaszcza niestabilna choroba serca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją kardiologiczną,• zespół metaboliczny, a także trudna do leczenia cukrzyca, potwierdzone przez endokrynologa,• udokumentowane badaniem psychiatrycznym: depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze,• choroby tarczycy ze stwierdzonymi nieprawidłowymi wartościami TSH,• niedokrwistość,• małopłytkowość <90 000/μL,• bezwzględna liczba neutrofilów <1500/μL.	<p>Nietolerancję IFN można stwierdzić w momencie wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none">• nadwrażliwość na interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,• schorzenia autoimmunologiczne,• zaostrzenie istniejącej uprzednio choroby towarzyszącej,• obniżenie wyjściowej masy ciała >20%,• depresja, myśli lub próby samobójcze,• zaburzenia czynności tarczycy,• stężenie hemoglobiny <8,5 mg%• małopłytkowość <50 000/μL,• bezwzględna liczba neutrofilów <500/μL.

3.3. Rekomendacje zagraniczne

EASL 2016

U osób bez marskości wątroby rekomenduje się stosowanie schematu **DCV + SOF** przez 12 tyg (pacjenci uprzednio nieleczeni) lub 12-tygodniowego schematu **DCV + SOF + RBV** (pacjenci uprzednio leczeni). W przypadku braku potwierdzenia polimorfizmu NS5A RAS Y93H (o ile został przeprowadzony odpowiedni test), pacjenci uprzednio leczeni powinni otrzymywać 12-tygodniowy schemat DCV + SOF. Innymi zalecanymi przez EASL opcjami terapeutycznymi dla pacjentów bez marskości wątroby jest schemat SOF/velpataswir (pacjenci uprzednio nieleczeni) lub SOF/velpataswir+ RBV (pacjenci uprzednio leczeni) stosowane przez 12 tyg. (w przypadku zarówno pacjentów uprzednio leczonych jak

i nieleczonych z oznaczonym brakiem polimorfizmu NS5A RAS Y93H nie zaleca się dodawania do schematu RBV). [27]

Schemat SOF + RBV jest uważany przez EASL za suboptymalnie skuteczny w populacji pacjentów zakażonych HCV GT3 i nie zaleca się jego stosowania. Wyjątkiem jest sytuacja, gdy nie ma możliwości zastosowania wyżej rekomendowanych schematów SOF+ DCV lub SOF/velpatasvir. W tej sytuacji dopuszcza się także zastosowanie schematów SOF + PR lub PR. [27]

Ponadto, w populacji zakażonej HCV GT3 nie rekomenduje się stosowania takich schematów jak SOF + LDV, PR + SMV, SOF + SMV, PTV/r/OBV oraz PTV/r/OBV/DSV. [27]

AFF 2016

W populacji osób bez marskości wątroby zaleca się stosowanie schematu **DCV + SOF** przez 12 tyg. Dodatkowo jako opcję alternatywną wskazuje się schemat SOF + velpatasvir. [89]

U chorych z HCV GT3 nie zaleca się stosowania schematu SOF + LDV. [89]

DGVS 2016

U pacjentów bez marskości wątroby zalecany jest dwulekowy schemat DCV + SOF stosowany przez 12 tygodni. Zalecaną opcją leczenia takich pacjentów jest również stosowany przez 12 tygodni schemat SOF + velpatasvir. [90]

NICE 2015

Schemat **DCV + SOF** jest rekomendowany do stosowania przez 12 tygodni w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji IFN α niezależnie od historii leczenia u pacjentów bez marskości wątroby, ale z obecnością włóknienia wątroby znacznego stopnia. [91–95]

Schemat SOF + PR jest zalecany niezależnie od występowania marskości wątroby u chorych uprzednio leczonych przeciwwirusowo, natomiast u chorych uprzednio nieleczonych powinien być stosowany tylko, wówczas gdy występuje marskość wątroby. [91–95]

Utrzymano w ważności rekomendacje dotyczące leczenia schematem PR, który zaleca się u pacjentów zarówno uprzednio nieleczonych leczonych, jak i leczonych nieskutecznie lub u których wystąpił nawrót choroby. [91–95]

AASLD 2016

W populacji osób uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo bez marskości zaleca się stosowanie schematu **DCV + SOF** przez 12 tyg. [96] Ponadto, niezależnie od występowania marskości wątroby, u pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania IFN zalecany jest schemat SOF + PR przez 12 tyg.

Natomiast u chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją IFN, a także z przeciwwskazaniami do DCV zaleca się 24-tygodniowy schemat SOF + RBV. [96]

Dla pacjentów bez marskości wątroby, po niepowodzeniu leczenia schematem PR rekomenduje się stosowanie 12-tygodniowego schematu **DCV + SOF** lub ewentualnie schematu SOF + PR, o ile nie występują przeciwwskazania do IFN. [96]

Pacjenci po niepowodzeniu terapii SOF + RBV z obecnością przeciwwskazań do stosowania IFN powinni być leczeni 24-tygodniowym schematem **DCV + SOF + RBV**, natomiast pacjenci bez takich przeciwwskazań powinni otrzymać 12-tygodniowy schemat SOF + PR. [96]

Terapia PR, monoterapia PEG IFN α czy RBV oraz terapie oparte na TLV, BOC i SMV są niezalecane do stosowania w terapii pacjentów z HCV GT3. [96]

VA/OPH 2016

Schemat trójlekowy SOF + LDV + RBV stosowany przez 12 tyg. jest rekomendowany w populacji pacjentów bez marskości wątroby, zaznaczono jednak, że nie uzyskał on dopuszczenia przez FDA. Schematy **DCV + SOF** (12 tyg.), SOF + PR (12 tyg.) oraz SOF + RBV (24 tyg.) są rekomendowane w populacji pacjentów bez marskości wątroby jako opcje alternatywne. [97]

CASL 2015

Schematem zalecanym niezależnie od występowania marskości wątroby jest SOF + RBV przez 24 tyg. Alternatywną opcją leczenia, także niezależnie od obecności marskości wątroby, jest bezinterferonowy trójlekowy schemat SOF + LDV + RBV stosowany przez 12 tyg. lub schemat SOF + PR stosowany przez 12 tyg. [98]

Nie rekomenduje się terapii PR w populacji z marskością wątroby. Ponadto nie zaleca się schematów: SOF + SMV, PR w skojarzeniu z inhibitorami proteazy (np. TLV, BOC, SMV), a także schematu PTV/r/OBV/DSV + RBV. [98]

Rekomendacje australijskie (GESA, ASHM, AHA, ASID)

W populacji pacjentów bez marskości wątroby zalecany jest 12-tygodniowy schemat **DCV + SOF**. Pozostałymi rekomendowanymi schematami są SOF + PR stosowany przez 12 tyg. (zwłaszcza u chorych, u których schematy zawierające DAA I linii okażą się nieskuteczne) oraz SOF + RBV stosowany przez 24 tyg. [99]

3.4. Podsumowanie rekomendacji praktyki klinicznej

Rekomendacje praktyki klinicznej w pWZW C są opracowywane z uwzględnieniem zarówno historii leczenia pacjenta, zaawansowania włóknienia wątroby, jak i obecności przeciwwskazań/nietolerancji IFN.

W terapii pWZW C o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby najczęściej rekomendowanymi schematami są:

- **DCV + SOF**,
- DCV + SOF + RBV,
- SOF + LDV + RBV,
- SOF + PR,
- SOF + RBV. [27, 29, 90–95, 98, 100–103]

Na tle nowych i innowacyjnych opcji terapeutycznych, do niedawna standardowe schematy leczenia jak PR czy monoterapia IFNα tracą na znaczeniu i nie są rekomendowane w leczeniu zakażenia HCV o genotypie 3 (AASLD, CASL, EASL). Polskie rekomendacje zalecają stosowanie PR jako schemat do rozważenia u dzieci powyżej 3 lat oraz u dorosłych z niewielkim zaawansowaniem włóknienia. Niektóre dokumenty wskazują, że terapia PR wiąże się z niższą skutecznością w porównaniu ze schematami zawierającymi DAA, a także generuje większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. [27, 98, 100, 102]

Do schematów zaopiniowanych jednoznacznie negatywnie w terapii HCV o genotypie 3 należą m. in. terapie oparte na inhibitorach proteaz tj. SMV, BOC, TVR oraz monoterapia DAA lub RBV (AASLD, CASL, EASL). [27, 98, 100, 102]

4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH TERAPII

4.1. Daklataswir

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy (kod ATC: J05AX14). [72]

Mechanizm działania

Daklataswir jest inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A), wielofunkcyjnego białka będącego istotnym składnikiem kompleksu replikacji HCV. Daklataswir hamuje zarówno replikację wirusowego RNA, jak i tworzenie wirionu. [72]

Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana, zawierająca 30 mg, 60 mg, 90 mg daklataswiru (w postaci dichlorowodoru). Tabletka zawierająca 30 mg daklataswiru jest zielona, obustronnie wypukła, pięciokątna, o wymiarach 7,2 mm x 7,0 mm, tabletka ta ma wytłoczone oznakowanie „BMS” na jednej stronie i „213” na drugiej stronie. Tabletka zawierająca 60 mg daklataswiru jest jasnozielona, obustronnie wypukła, pięciokątna o wymiarach 9,1 mm x 8,9 mm, tabletka ta ma wytłoczone oznakowanie „BMS” na jednej stronie i „215” na drugiej stronie. Tabletka zawierająca 90 mg daklataswiru jest jasnozielona, obustronnie wypukła, okrągła, o średnicy 10,16 mm, tabletka ta ma wytłoczone oznakowanie „BMS” na jednej stronie i „0,11” na drugiej stronie. [72]

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Daklinza jest wskazany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych. [72]

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Daklinza powinno być rozpoczęte i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. [72]

Zalecana dawka produktu leczniczego Daklinza wynosi 60 mg raz na dobę; należy ją przyjmować doustnie, niezależnie od posiłków. [72]

Produkt leczniczy Daklinza musi być stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Daklinza należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych innych produktów stosowanych w danym schemacie leczenia.

Zalecane schematy i czas trwania leczenia w populacji docelowej podano poniżej (Tabela 14). [72]

Tabela 14.

Zalecane schematy i czas trwania leczenia skojarzonego produktem leczniczym Daklinza [72]

Genotyp HCV i populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania
Genotyp 3, pacjenci bez marskości wątroby	daklataswir + sofosbuwir	12 tygodni

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [72]

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi silnie indukującymi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i transporter glikoproteiny P (P-gp), przez co mogącymi doprowadzić do zmniejszonej ekspozycji i obniżenia skuteczności produktu leczniczego Daklinza. Do takich substancji należą m.in. fenytoina, karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, podawany ogólnoustrojowo deksametazon i preparaty ziołowe dziurawca (*Hypericum perforatum*). [72]

Zdarzenia niepożądane

W badaniach klinicznych z zastosowaniem daklataswiru (preparatu leczniczego Daklinza 60 mg raz na dobę) w połączeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną często i bardzo często występowały zdarzenia niepożądane zestawione poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daklataswiru (produktu leczniczego Daklinza) w połączeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną [72]

Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Ból głowy, nudności, zmęczenie, niedokrwistość;	Zmniejszenie apetytu, bezsenność, drażliwość, ból głowy, zawroty głowy, migrena, uderzenia gorąca, kaszel, duszność, duszność wysiłkowa, przekrwienie błony śluzowej nosa, nudności, biegunka, wymioty, bóle w nadbrzuszu, zaparcia, wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, suchość w jamie ustnej, świąd, suchość skóry, łysienie, wysypka, ból stawów, ból mięśni;

Status rejestracyjny

Daklataswir został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG dnia 22 sierpnia 2014 roku (produkt leczniczy Daklinza). [72]

Status refundacyjny

W Polsce daklataswir (produkt leczniczy Daklinza) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w terapii HCV w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10: B18.2)” zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia

28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku. [104]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 16.
Preparaty daklataswiru dostępne w Polsce [105]

Preparat	Wytwórca
Daklinza	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

4.2. Sofosbuwir

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy (kod ATC: J05AX15). [106]

Mechanizm działania

Sofosbuwir jest pan-genotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA–zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym ulegającym metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do utworzenia farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu urydyny (GS-461203), który może być przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator łańcucha. W teście biochemicznym GS-461203 hamował aktywność polimerazy rekombinowanego NS5B z HCV genotypu 1b, 2a, 3a i 4a z 50% stężeniem hamującym (ang. *inhibitory concentration*, IC₅₀) w zakresie od 0,7 do 2,6 µM. GS-461203 (czynny metabolit sofosbuwiru). Nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA, ani nie jest inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA. [106]

Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana, zawierająca 400 mg sofosbuwiru. Żółta tabletka powlekana w kształcie kapsułki, o wymiarach 20 mm x 9 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „7977” na drugiej stronie. [106]

Wskazania do stosowania

Sofosbuvir (produkt leczniczy Sovaldi) w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych. [106]

Dawkowanie i sposób podawania

Terapia sofosbuwirem (produkt leczniczy Sovaldi) powinna być rozpoczęta i kontrolowana przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z pWZW C. [106]

Zalecana dawka to jedna tabletka 400 mg, przyjmowana doustnie, raz na dobę z pożywieniem. Sofosbuwir (produkt leczniczy Sovaldi) należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sovaldi w monoterapii. [106]

Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się również z Charakterystykami Produktów Leczniczych innych preparatów stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Sovaldi.

Tabela 17.
Schemat dawkowania sofosbuwiru w kojarzeniu z zalecanymi produktami leczniczymi [106]

Populacja ^a	Schemat leczenia	Czas trwania terapii [tyg.]
Pacjenci z pWZW C genotypu 3	Sovaldi + rybawiryna + PEG IFN α	12 ^b
	Sovaldi + rybawiryna	24

a) Włącznie z populacją z koinfekcją HIV/HCV.

b) Należy rozważyć wydłużenie czasu trwania terapii do 24 tyg., zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem niższej odpowiedzi na leczenie interferonem (np. zaawansowane włóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL 28 (interleukina 28) B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie PEG IFN α i rybawiryną).

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [106]

Zdarzenia niepożądane

W badaniach klinicznych z zastosowaniem sofosbuwiru (produktu leczniczego Sovaldi) w połączeniu z RBV lub PEG IFN α i rybawiryną często i bardzo często występowały zdarzenia niepożądane zestawione poniżej (Tabela 18, Tabela 19). Zdarzenia niepożądane sofosbuwiru stosowanego w połączeniu z DCV \pm RBV zaprezentowano w Rozdz. 4.1. (Tabela 15). [72, 106]

Tabela 18.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sofosbuwiru (produktu leczniczego Sovaldi) w skojarzeniu z rybawiryną [106]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, bezsenność, ból głowy, nudności, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmęczenie, drażliwość	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej, niedokrwistość, depresja, zaburzenia uwagi, duszność, duszność wysiłkowa, kaszel, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcia, niestrawność, łysienie, sucha skóra, świąd, ból stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni, gorączka, astenia

Tabela 19.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sofosbuwiru (produktu leczniczego Sovaldi) w skojarzeniu z PEG IFN α i rybawiryną [106]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie apetytu, bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, wysypka, świąd, ból stawów, ból mięśni, dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, drażliwość, ból, gorączka	Zmniejszenie masy ciała, depresja, lęk, pobudzenie, migrena, zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi, niewyraźne widzenie, duszność wysiłkowa, zaparcia, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, łysienie, sucha skóra, ból pleców, skurcze mięśni, ból w klatce piersiowej, astenia

Status rejestracyjny

Sofosbuwir został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Gilead Sciences International Ltd. dnia 16 stycznia 2014 roku (produkt leczniczy Sovaldi). [106]

Status refundacyjny

Obecnie sofosbuwir (produkt leczniczy Sovaldi) jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10: B18.2)” na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku. [104]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 20.

Preparaty sofosbuwiru dostępne w Polsce [105]

Preparat	Wytwórca
Sovaldi	Gilead Sciences Ltd.

4.3. Pegylowany interferon alfa–2a

Grupa farmakoterapeutyczna

Immunostymulanty, interferony (kod ATC: L03AB11). [107]

Mechanizm działania

Pegylowana postać IFN α –2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki IFN α –2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). PEG IFN α –2a (produkt Pegasys)

w warunkach *in vitro* wykazuje działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a. [107]

Postać farmaceutyczna

Produkt leczniczy Pegasys jest dostępny w formie roztworu do wstrzykiwań. Roztwór jest klarowny i bezbarwny do jasnożółtego. Dostępne w refundacji są następujące postacie farmaceutyczne:

- fiolka, zawierająca 135 µg PEG IFN α-2a w 1 ml roztworu,
- fiolka, zawierająca 180 µg PEG IFN α-2a w 1 ml roztworu,
- wstrzykiwacz (ampułkostrzykawka) zawierający 90 µg PEG IFN α-2a w 0,5 ml roztworu,
- wstrzykiwacz zawierający roztwór 135 µg/0,5 ml PEG IFN α-2a,
- wstrzykiwacz zawierający roztwór 180 µg/0,5 ml PEG IFN α-2a,
- ampułkostrzykawka 0,5 ml zawierająca roztwór 270 µg/ml PEG IFN α-2a,
- ampułkostrzykawka 0,5 ml zawierająca roztwór 360 µg/ml PEG IFN α-2a [104, 107]

Wskazania do stosowania

U dorosłych pacjentów produkt leczniczy Pegasys jest wskazany w połączeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zapalenie wątroby typu C, u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby. [107]

Produkt Pegasys jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (pWZW B) z obecnością antygenu otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B (ang-HBeAg) i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością AIAT lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem i (lub) włóknieniem wątroby. [107]

Dawkowanie i sposób podawania

W czasie leczenia skojarzonego należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktów leczniczych, używanych w połączeniu z produktem leczniczym Pegasys. [107]

Monoterapia w leczeniu zapalenia wątroby typu C, powinna być brana pod uwagę wyłącznie w przypadku przeciwwskazań do zastosowania innych produktów leczniczych. [107]

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - leczenie dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych

U wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów zalecane jest stosowanie produktu leczniczego Pegasys w dawce 180 µg, podawanej jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda, w skojarzeniu z doustnie podawaną rybawiryną lub w monoterapii. [107]

Dawka rybawiryny zalecana w terapii skojarzonej z produktem Pegasys u pacjentów zakażonych genotypem 3 (niezależnie od poziomu wirerii) wynosi 800 mg. [107]

Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3, którzy mają wykrywalny HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie. Leczenie trwające jedynie przez 16 tygodni może być rozważone u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z niskim mianem wirusa ($\leq 800\,000$ IU/ml) przed leczeniem, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny. [107]

Zalecany czas podawania produktu leczniczego Pegasys w monoterapii wynosi 48 tygodni. [107]

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - leczenie dorosłych pacjentów uprzednio leczonych

Dla dorosłych pacjentów uprzednio leczonych zalecaną dawką produktu leczniczego Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 μ g podawane jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Dla pacjentów < 75 kg i ≥ 75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu powinni zakończyć leczenie. Zalecany całkowity czas trwania terapii to 48 tygodni. [107]

Dorośli pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV zalecaną dawką produktu leczniczego Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 μ g 1 raz w tygodniu podskórnym przez okres 48 tygodni. Dla pacjentów zarażonych wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała < 75 kg i ≥ 75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1 powinni otrzymywać 800 mg rybawiryny na dobę. Czas terapii krótszy niż 48 tygodni nie jest wystarczająco zbadany. [107]

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, IFN α lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Pegasys,
- zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby,
- wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niewystarczająco kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy,
- współistniejące zakażenie HIV-HCV i marskość wątroby lub zmiany ≥ 6 w skali Child-Pugh (chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej było wywołane przez atazanawir i indynawir),
- leczenie skojarzone z telbivudyną,
- noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w produkcie alkoholu benzylowego,
- u dzieci i młodzieży występowanie lub stwierdzone w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze. [107]

Zdarzenia niepożądane

Częste i bardzo częste zdarzenia niepożądane zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys pacjentów zakażonych wirusem HBV lub HCV lub w terapii skojarzonej z rybawiryną pacjentów zakażonych HCV w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.

Częste i bardzo częste zdarzenia niepożądane zgłaszane podczas monoterapii PEG IFN α -2a (produktem leczniczym Pegasys) pacjentów zakażonych wirusem HBV albo HCV lub w połączeniu z rybawiryną raportowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu [107]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Anoreksja, depresja*, niepokój, bezsenność*, ból głowy, zawroty*, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka*, nudności*, ból brzucha*, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze*, ból*, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*, drażliwość*	Zapalenie oskrzeli, zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenie drożdżakowi jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej, małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, agresja, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, omdlenia, migrena, zaburzenia pamięci, osłabienie, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, niewyraźne widzenie, ból oczu, zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek, zawroty głowy, ból uszu, tachykardia, obrzęki obwodowe, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła, wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, suchość błony śluzowej jamy ustnej, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, wysypka, wzmożone pocenie się, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, bóle karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni, impotencja, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała

*Te zdarzenia niepożądane występowały często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów z pWZW B leczonych PEG IFN α -2a w monoterapii.

Status rejestracyjny

PEG IFN α -2a został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Roche Registration Limited dnia 20 czerwca 2002 roku. Pozwolenie przedłużono 20 czerwca 2007 roku (produkt leczniczy Pegasys). [107]

Status refundacyjny

Obecnie produkt leczniczy Pegasys jest finansowany ze środków publicznych w ramach dwóch programów lekowych „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10: B18.1)” oraz „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku. [104]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 22.

Preparaty PEG IFN α -2a dostępne w Polsce [105]

Preparat	Wytwórca
Pegasys	Roche Pharma AG

4.4. Pegylowany interferon alfa-2b

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunostymulujące. Interferony (kod ATC: L03AB10). [108, 109]

Mechanizm działania

Interferony działają przez łączenie się ze specyficznymi receptorami błonowymi znajdującymi się na powierzchni komórek. Badania innych interferonów wykazały ich specyfikę gatunkową. Po połączeniu z błoną komórkową interferon zapoczątkowuje ciąg wewnątrzkomórkowych reakcji obejmujących indukcję niektórych enzymów. Uważa się, że proces ten przynajmniej częściowo warunkuje różne rodzaje komórkowych odpowiedzi na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusa w komórkach zakażonych wirusami, hamowanie proliferacji komórek oraz działania immunomodulujące, takie jak zmiana aktywności fagocytarnej makrofagów i nasilenie specyficznej cytotoksyczności limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każde z wymienionych działań lub wszystkie razem mogą warunkować lecznicze działania interferonu. [108, 109]

Postać farmaceutyczna

Produkt leczniczy PegIntron jest dostępny w postaci zestawu składającego się z proszku i rozpuszczalnika, do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym. Każdy zestaw zawiera biały proszek (PEG IFN α -2b) oraz przejrzysty i bezbarwny rozpuszczalnik w następujących proporcjach:

- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 0,05 mg/0,5 ml,
- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 0,08 mg/0,5 ml,
- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 0,1 mg/0,5 ml,
- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 0,12 mg/0,5 ml,
- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 0,15 mg/0,5 ml. [104, 108, 109]

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną i boceprewirem (terapia trójlekowa) wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1 u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i powyżej) z wyrównaną chorobą wątroby zarówno wcześniej nieleczonych jak i po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. [108, 109]

Produkt leczniczy PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną (terapia dwulekowa) jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych wcześniej nieleczonych pacjentów, w tym u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby oraz

u dorosłych pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie skojarzone interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) z rybawiryną lub leczenie interferonem w monoterapii. [108, 109]

Monoterapia IFN jest wskazana głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania. [108, 109]

Produkt leczniczy PegIntron jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i powyżej) z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA), w tym pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby. [108, 109]

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem leczniczym PegIntron, należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych innych produktów stosowanych w danym schemacie leczenia. [108] Monoterapia interferonem, w tym produktem leczniczym PegIntron, jest wskazana głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania. [108, 109]

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy PegIntron należy podawać raz w tygodniu, podskórnie. Dawkowanie u dorosłych zależy od tego, czy stosuje się leczenie skojarzone (terapia dwulekowa lub trójlekowa), czy monoterapię. Terapia dwulekowa (PR) przeznaczona jest dla wszystkich pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i powyżej. Terapia trójlekowa (PegIntron z rybawiryną i boceprewirem): przeznaczona dla wszystkich pacjentów dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym zakażeniem wirusem genotypu 1. [108, 109]

U pacjentów dorosłych stosuje się produkt leczniczy PegIntron (PEG IFN α -2b) w dawce 1,5 μ g/kg mc./tydzień w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsułek. Rybawirynę w kapsułkach podaje się codziennie, doustnie, z jedzeniem, w dwóch podzielonych dawkach (rano i wieczorem) i całkowitą dawką dobową wynoszącą 800/1000/1200/1400 mg zależnie od wagi pacjenta, odpowiednio \leq 64 kg, 65–80, 81–105 oraz >105 kg. [108, 109]

Czas trwania leczenia dla terapii trójlekowej jest określony w ChPL dla boceprewiru. [108, 109]

U pacjentów wcześniej nieleczonych poddanych terapii dwulekowej (PegIntron z rybawiryną) zarażonych HCV genotypu 1, u których w 12 tygodniu leczenia brak oznaczalnego HCV RNA, należy kontynuować leczenie przez dalsze dziewięć miesięcy (tj. łącznie 48 tygodni). Pacjentów, u których po 12 tygodniach leczenia będzie oznaczalne HCV-RNA, ale wystąpi zmniejszenie HCV-RNA o \geq 2 log w porównaniu z wartością początkową, należy poddać ponownej ocenie w 24. tygodniu leczenia. U pacjenta, u którego w tym punkcie czasowym HCV-RNA będzie nieoznaczalne, należy zastosować pełen kurs leczenia (tj. w sumie 48 tygodni). Natomiast, jeżeli w 24. tygodniu leczenia HCV-RNA będzie w dalszym ciągu wykrywalne, należy rozważyć przerwanie leczenia. [108, 109]

W przypadku HCV genotypu 2 i 3, zaleca się, aby pacjentów leczyć terapią dwulekową przez 24 tygodnie, z wyjątkiem pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV, których należy leczyć przez 48 tygodni. Uważa się, że pacjentów z wirusem o genotypie 4 jest trudniej leczyć, a ograniczone dane (n=66) wskazują, że czas leczenia jest porównywalny z czasem leczenia terapią dwulekową pacjentów o genotypie 1. [108, 109]

Zalecany czas trwania leczenia pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV wynosi 48 tygodni w terapii dwulekowej, niezależnie od genotypu. [108, 109]

Dla genotypu 1 zalecany czas trwania leczenia terapią dwulekową wynosi jeden rok, dla genotypu 2 lub 3 zalecany czas trwania leczenia to 24 tygodnie oraz 1 rok dla genotypu 4. [108, 109]

W monoterapii produkt leczniczy PegIntron (PEG IFN α -2b) podaje się w dawce 0,5 lub 1,0 μ g/kg mc./tydzień. Monoterapii produktem PegIntron nie badano u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV. [108, 109]

U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu, należy kontynuować leczenie przez okres co najmniej trzech kolejnych miesięcy (tj. łącznie 6 miesięcy). Decyzję o przedłużeniu leczenia do jednego roku należy podjąć w oparciu o inne czynniki prognostyczne (np. genotyp, wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie mostkowe). [108, 109]

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, jakikolwiek interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą będącą składnikiem preparatu leczniczego PegIntron
- ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich sześciu miesięcy,
- ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze,
- zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym lub inne choroby autoimmunologiczne w wywiadzie,
- ciężkie zaburzenie czynności lub zdekompensowana marskość wątroby,
- wcześniej stwierdzone choroby tarczycy nie poddające się leczeniu konwencjonalnymi metodami,
- padaczka i (lub) zaburzenie czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN),
- pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 w skali Child-Pugh,
- skojarzone stosowanie produktu leczniczego PegIntron z telbivudyną. [108, 109]

Zdarzenia niepożądane

W czasie badań klinicznych lub podczas monitorowania prowadzonego po wprowadzeniu leku do obrotu, u osób dorosłych zostały zgłoszone zdarzenia niepożądane, występujące u pacjentów

leczonych PEG IFN α -2b, w tym produktem PegIntron w postaci monoterapii lub produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną. Zdarzenia niepożądane zostały wymienione poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.

Częste i bardzo częste zdarzenia niepożądane zgłoszone u osób dorosłych leczonych PEG IFN α -2b w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną [108, 109]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zakażenie wirusowe*, zapalenie gardła*, niedokrwistość, neutropenia, jadłowstręt, depresja, lęk*, labilność emocjonalna*, zaburzenia koncentracji, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, duszność*, kaszel*, wymioty*, nudności, bóle brzucha, biegunka, suche usta*, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, ból mięśni, ból stawów, ból kostno-mięśniowy, odczyn w miejscu wstrzyknięcia*, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, drażliwość, astenia, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, ból, zmniejszenie masy ciała	Zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hipokalcemia, hiperurykemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, agresja, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia, snu, zmniejszenie popędu płciowego, apatia, niezwykle sny, płaczliwość, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, splątanie, nerwoból, parestezje, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenia uwagi, drżenie, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, światłowstręt, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, ból oka, suche oko, upośledzenie lub utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, dysfonia, krwawienie z nosa, zaburzenie oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej języka i warg, krwawienia z dziąseł, zaparcia, wzdęcia, guzy krwawnicowe, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, zaburzenia dotyczące zębów, hiperbilirubinemia, powiększenie wątroby, łuszczyca, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, wyprysk, poty nocne, nadmierne pocenie się, trądzik, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci, zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, bóle piersi, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, zaburzenie czynności seksualnych, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie

*Częste zdarzenia niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zgłoszone w czasie badań klinicznych u pacjentów leczonych PEG IFN α -2b w monoterapii.

Status rejestracyjny

PEG IFN α -2b został dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited dnia 25 maja 2000 roku. Pozwolenie przedłużono 25 maja 2010 roku (produkt leczniczy PegIntron). [108]

Status refundacyjny

Obecnie produkt leczniczy PegIntron jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)” na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku. [104]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 24.
Preparaty PEG IFN α -2b dostępne w Polsce [105]

Preparat	Wytwórca
PegIntron	SP Labo N.V.
ViraferonPeg	SP Labo N.V.

4.5. Rybawiryna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy, nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy (kod ATC: J05AB04). [110–112]

Mechanizm działania

Rybawiryna jest syntetycznym analogiem nukleozydowym o wykazanym w badaniach *in vitro* działaniu przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Nie wiadomo jaki jest mechanizm przeciwwirusowego działania rybawiryny w skojarzeniu z PEG IFN α -2a/2b lub IFN α -2a/2b przeciwko HCV. [110–112]

Postać farmaceutyczna

Produkt leczniczy Copegus: Tabletki powlekane, bladioróżowa, płaska owalna z napisem RIB 200/400 po jednej stronie i ROCHE po drugiej. W obrocie dostępne są tabletki powlekane produktu leczniczego Copegus zawierające po 200 mg lub 400 mg rybawiryny. [110, 111]

Produkt leczniczy Rebetol dostępny jest w postaci kapsułek twardych lub płynu doustnego. Są to białe, nieprzezroczyste, twarde kapsułki oznakowane niebieskim tuszem. Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg rybawiryny. Roztwór natomiast jest przezroczysty, bezbarwny do blado- lub jasnożółtego, jest to roztwór doustny (40 mg/ml). [112]

Produkt leczniczy Ribavirin Mylan: Kapsułka twarda zawierająca 200 mg rybawiryny posiadająca biały, nieprzezroczysty korpus z zielonym nadrukiem „riba/200” i białe, nieprzezroczyste wieczko z zielonym nadrukiem „riba/200”. [113]

Produkt leczniczy Ribavirin Teva: Biała, nieprzezroczysta kapsułka twarda oznakowana niebieskim tuszem i zawierająca 200 mg. [114]

Produkt leczniczy Ribavirin Teva Pharma B.V.: Jasnoróżowa lub różowa tabletki powlekane (wytlóceniem „93” na jednej stronie i „7232” na drugiej) zawierająca 200 mg rybawiryny. [115]

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rebetol w skojarzeniu z boceprewirem i PEG IFN α -2b (schemat trójlekowy), jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C), wywołanego zakażeniem wirusa genotypu 1, u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i powyżej) z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. [110–112]

W schemacie dwulekowym, produkt leczniczy Rebetol jest wskazany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego zakażeniem wirusem typu C u dorosłych, dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzieży. Może być stosowany jedynie jako część schematu leczenia skojarzonego z PEG IFN α 2b lub IFN α 2b. Nie wolno stosować produktu leczniczego Rebetol w monoterapii. [110–112]

U pacjentów (w wieku 18 lat lub powyżej) wcześniej nieleczonych, produkt Rebetol jest wskazany do stosowania:

- w ramach schematu trójleckowego – w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b i boceprewirem w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym wirusem o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby,
- w ramach schematu dwulekowego - w skojarzeniu z interferonem alfa - 2b lub peginterferonem alfa - 2b jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, którzy nie byli wcześniej leczeni, bez cech dekompensacji czynności wątroby, ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AIAT) i obecnością kwasu rybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV-RNA),
- w ramach schematu dwulekowego – w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w skojarzeniu z peginterferonem alfa - 2b u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby. [112]

U pacjentów (w wieku 18 lat lub powyżej) wcześniej leczonych, produkt Rebetol jest wskazany do stosowania:

- w ramach schematu trójleckowego – w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b i boceprewirem w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym wirusem o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby,
- w ramach schematu dwulekowego – w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną,
- w ramach schematu dwulekowego - w skojarzeniu z interferonem alfa-2b u pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie interferonem alfa stosowanym w monoterapii (pod koniec leczenia stwierdzono normalizację aktywności AIAT), i u których następnie doszło do nawrotu choroby. [112]

Produkt leczniczy Copegus przeznaczony jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, wyłącznie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. [110, 111]

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Copegus

Dawkę rybawiryny ustala się w zależności od masy ciała pacjenta, genotypu wirusa HCV oraz produktu leczniczego, który stosuje się w skojarzeniu z produktem Copegus. Kapsułki podaje się codziennie, doustnie, w dwóch dawkach podzielonych podawanych (rano i wieczorem) z posiłkiem. Ze względu na to, że rybawiryna może działać teratogennie, nie należy tabletek łączyć ani kruszyć. [110, 111]

Produkt leczniczy Copegus jest stosowany w terapii skojarzonej z PEG IFN α -2a, IFN α -2a lub lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. Dokładna dawka i długość leczenia zależą od rodzaju podawanego interferonu. [110, 111]

Zalecana dawka produktu leczniczego Copegus w terapii skojarzonej z poszczególnymi lekami została zestawiona w poniższej tabeli. [110, 111]

Tabela 25.
Zalecenie dotyczące dawkowania produktu leczniczego Copegus w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi [110, 111]

Produkt leczniczy stosowany w leczeniu skojarzonym	Dawka dobową Copegus	
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym	<75 kg = 1000 mg	
	≥75 kg = 1200 mg	
PegIFN α -2a z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym	<75 kg = 1000 mg	
	≥75 kg = 1200 mg	
PegIFN α -2a bez leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym	Genotyp 2/3 – pacjenci wcześniej nieleczeni; Genotyp 2/3/4 – pacjenci z współzakażeniem HIV	800 mg
	Genotyp 2/3 – pacjenci ponownie leczeni	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg
IFN α -2a bez leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym	<75 kg = 1000 mg	
	≥75 kg = 1200 mg	
PegIFN α -2b z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym	<65 kg = 800 mg	
	65-80 kg = 1000 mg	
	81-105 kg = 1200 mg	
	>105 kg = 1400 mg	

Długość leczenia zależy od produktu leczniczego stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Copegus oraz może zależeć od kilku czynników zależnych od pacjenta lub od wirusa, w tym od genotypu, występującego jednocześnie zakażenia, wcześniej stosowanego leczenia, odpowiedzi na leczenie. [110, 111]

Produkt leczniczy Rebetol

Produkt leczniczy Rebetol należy stosować w skojarzeniu z PEG IFN α -2b lub IFN α -2b (schemat dwulekowy) lub u osób dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wywołanym wirusem o genotypie 1 w skojarzeniu z boceprewirem i PEG IFN α -2b (schemat trójlekowy). [112]

U osób dorosłych dobową dawkę produktu leczniczego Rebetol ustala się w zależności od wagi pacjenta:

- 800 mg dla masy ciała < 65 kg,
- 1000 mg dla masy ciała 65–80 kg,
- 1200 mg dla masy ciała 81–105 kg,
- 1400 mg dla masy ciała > 105 kg. [112]

Kapsułki podaje się codziennie, doustnie, w dwóch dawkach podzielonych i podawanych (rano i wieczorem) z posiłkiem. Dla pacjentów wcześniej nie leczonych, czas trwania leczenia, w schemacie trójlekowym jest opisany w ChPL boceprewiru. [112]

W schemacie dwulekowym zawierający PEG IFN α -2b i produkt leczniczy Rebetol, u pacjentów HCV genotypu 1, u których po 12 tygodniach brak oznaczalnego HCV-RNA, należy kontynuować leczenie przez dalsze dziewięć miesięcy (tj. łącznie 48 tygodni). Dla genotypów 2 lub 3, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni według schematu dwulekowego przez 24 tygodnie, z wyjątkiem pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV, którzy powinni otrzymywać leczenie trwające 48 tygodni. Ograniczone dane wskazują iż czas leczenia pacjentów z HCV genotypu 4 z zastosowaniem schematu dwulekowego jest porównywalny z czasem leczenia dla zarażonych genotypem 1. [112]

Zalecany czas trwania leczenia produktem leczniczym Rebetol, w przeliczeniu na masę ciała pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV wynosi 48 tygodni w ramach schematu dwulekowego, niezależnie od genotypu HCV. [112]

W schemacie dwulekowym obejmującym, produkt leczniczy Rebetol w skojarzeniu z IFN α -2b zaleca się terapię trwającą co najmniej 6 miesięcy. Dla genotypu 1, leczenie schematem dwulekowym należy kontynuować przez kolejnych 6 miesięcy (tj. łącznie jeden rok) u pacjentów, u których stwierdza się ujemny wynik badania HCV-RNA po upływie 6 miesięcy leczenia. W przypadku pozostałych genotypów HCV, decyzja dotycząca wydłużenia leczenia schematem dwulekowym do 1 roku u pacjentów, u których stwierdza się ujemny wynik badania HCV-RNA po 6 miesiącach, powinna być oparta o inne czynniki prognostyczne (np. wiek >40 lat, płeć męska, włóknienie z powstawaniem mostków). [112]

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na rybawirynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Copegus lub Rebetol,
- okres ciąży (nie wolno rozpoczynać leczenia rybawiryną do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia),

- laktacja,
- ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niedostatecznie kontrolowana choroba serca w okresie 6 miesięcy poprzedzających leczenie,
- ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze,
- przewlekła niewydolność nerek z klirensiem kreatyniny <50 ml/minutę i (lub) w trakcie hemodializy,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasyfikacja Child-Pugh B lub C) lub zdekompensowana marskość wątroby,
- hemoglobinopatie (np. talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa),
- jednoczesne zakażenie HCV i HIV z marskością wątroby i wynikiem ≥ 6 punktów w skali Child-Pugh. [110–112]

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Copegus i Rebetol stosowanego w leczeniu skojarzonym z PEG IFN α -2a/b lub IFN α -2a/b przedstawia Tabela 26. [110–112]

Tabela 26.

Zdarzenia niepożądane zgłoszone u osób dorosłych podczas stosowania produktów leczniczych Copegus i Rebetol stosowanych w leczeniu skojarzonym z IFN α [110–112]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Copegus w skojarzeniu z PEG IFNα-2a lub IFNα-2a	
Niedokrwistość, neutropenia, anoreksja, depresja, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, drażliwość	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, niepokój, agresja nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenia, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, zaburzenia ostrości wzroku, ból oczu, zapalenie oczu, zeszkornienie spojówek, zawroty głowy, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienia, niedociśnienie, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosa i gardła, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, ból gardła, wymioty, niestrawność, utrudnienie połknięcia, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśniowe, impotencja, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała
Rebetol w skojarzeniu z PEG IFNα-2b lub IFNα-2b	
Zakażenie wirusowe, zapalenie gardła, niedokrwistość, neutropenia, jadłowstręt, depresja, lęk, labilność emocjonalna, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, łysienie,	Zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenie dróg moczowych, nieokreślone nowotwory, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hipokalcemia, hiperurykemia, hiperglikemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, myśli samobójcze, psychoza, zachowania agresywne, splątanie, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, osłabienie popędu płciowego, apatia, niezwykle sny, płaczliwość, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, parestezje, dysfonia, utrata smaku, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenia uwagi, drżenie, zaburzenia smaku, zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, suche oko, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie lub utrata słuchu, szum w uszach, ból ucha, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, krwawienie z nosa, zaburzenie oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
<p>świąd, suchość skóry, wysypka, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość, zmniejszenie masy ciała</p>	<p>zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, suchy kaszel, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie okrzężnicy, ból w prawym górnym podżebrzu, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie języka, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, krwawienia z dziąseł, zapalenia dziąseł, luźne stolce, zaparcia, wzdęcia, zaburzenia dotyczące zębów, powiększenie wątroby, żółtaczką, hiperbilirubinemia, łuszczyca, zaostrzenie łuszczycy, wyprysk, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka rumieniowata, poty nocne, nadmierne pocenie się, zapalenie skóry, trądzik, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia dotyczące skóry, wybroczyny, nadmierna potliwość, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci, zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, bolesne miesiączki, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, impotencja, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, zaburzenia czynność seksualnych (nieokreślone), ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie, szmer sercowy</p>

Status rejestracyjny

Rybawiryne została dopuszczona do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited dnia 7 maja 1999 roku. Pozwolenie przedłużono 7 maja 2009 roku (produkt leczniczy Rebetol). [112]

Status refundacyjny

Obecnie produkt leczniczy Rebetol i Copegus są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)” na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku. [104]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 27.
Preparaty rybawiryny dostępne w Polsce [105]

Preparat	Wytwórca
Copegus	Roche Pharma Ag
Rebetol	SP S.A.
Moderiba	Penn Pharmaceutical Services Ltd AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Ribavirin Aurobindo	APL Swift Services (Malta) Ltd.; Millpharm Limited
Ribavirin Mylan	Penn Pharmaceutical Services Ltd.
Ribavirin Teva	Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Teva UK Ltd., Pharmachemie B.V., Teva Sante SA, Teva Pharma S.L.U.
Ribavirin Teva Pharma B.V.	Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Teva UK Ltd., Pharmachemie B.V., Teva Sante SA, Teva Pharma S.L.U.

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- przeprowadzenie kumulacji wyników badań dla punktów końcowych, dla których było to możliwe i uzasadnione,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a także niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 28).

Tabela 28.
Zakres analizy klinicznej

Kryteria	Populacja	Interwencja	Komparatory	Punkty końcowe	Metodyka	Kryteria dodatkowe
Kryteria włączenia	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni HCV GT3 bez marskości wątroby	• DCV12 + SOF12	• SOF12 + PR12, • SOF24 + PR24 ^a , • SOF24 + RBV24	<ul style="list-style-type: none"> • trwała odpowiedź wirusologiczna mierzona po 12 tyg. lub 24 tyg. od zakończenia terapii (SVR12/SVR24), • przełom wirusologiczny, • nawrót choroby, • bezpieczeństwo terapii (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, zaprzestanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych) 	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne, • prospektywne badania obserwacyjne, • retrospektywne badania obserwacyjne z konsekwentnym włączaniem pacjentów, • rejestry pacjentów. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, doniesienia konferencyjne
Kryteria wykluczenia	<p>Populacja składająca się z pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oczekujących na przeszczep lub po przeszczepach narządów, • z ostrym lub nawracającym HCV, • z marskością wątroby, • z HCC, • narkomani. 	<ul style="list-style-type: none"> • DCV stosowany w dawce innej niż 60 mg, • SOF stosowany w dawce innej niż 400 mg 		x	x	<ul style="list-style-type: none"> • randomizacja przeprowadzona w grupie uzyskującej RVR w ramach leczenia wstępnego
Uwagi	<p>Do analizy włączano badania, w których:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z HCV GT3 stanowili przynajmniej 60% wszystkich pacjentów (jeżeli pacjenci z HCV GT3 stanowili mniej niż 60%, ale raportowano wyniki dla tej podgrupy chorych badanie także włączano do analizy). 	<p>Do analizy włączano badania, w których:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przynajmniej jedno ramię obejmowało terapię z zakresu interwencji lub komparatorów, • schemat dawkowania był zgodny z ChPL Daklinza i ChPL Sovaldi. • pacjenci stosujący dany schemat stanowili przynajmniej 90% pacjentów w grupie. 		x	<p>Poszukiwano także przeglądów systematycznych, które uwzględniały analizę dla schematu DCV + SOF.</p>	x

a) Zgodnie z ChPL Sovaldi zalecany schemat trwa 12 tyg., przy czym należy rozważyć wydłużenie czasu trwania terapii do 24 tyg., zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem niższej odpowiedzi na leczenie IFN (np. zaawansowane włóknienie / marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL 28 (interleukina 28) B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie PEG IFNα i rybawiryną). [106]

5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

5.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, komparatorom oraz metodyce badań klinicznych, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (JJ, PN), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (JJ). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (PN).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.1)

5.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [1] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,

- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

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

- PubMed, w tym MEDLINE i Biomed Central,
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hepatologiczną i wirusologiczną (EASL, AASLD),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w grudniu 2016 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.1).

5.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch spośród trzech analityków (JJ, DC, PN). 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 innego analityka. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

5.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych (RCT) przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad, wg której 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.

Ponadto, dla każdego badania randomizowanego oceniono ryzyko błędu systematycznego wykorzystując metodykę zaprezentowaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Narzędzie to bierze pod uwagę następujące typy błędów:

- błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem na alokację uczestników do poszczególnych grup,
- błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania,
- błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji,
- błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych,
- błąd raportowania związany wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych,
- inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. wyjściowo znaczna nierównowaga czynników ryzyka). [116]

Wiarygodność pozostałych badań została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). 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 analizy w warstwach.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, wyjściowy poziom wirerii, wyjściowy stopień włóknienia wątroby),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, 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).

5.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk. Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka.

W ramach analiz ekstrahowano dane dychotomiczne w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem (n/N (%)), gdzie „n” oznacza liczbę pacjentów ze zdarzeniem, a „N” liczbę pacjentów w grupie. W ramach

analizy skuteczności ekstrahowano dane zarówno dla SVR12, jak i SVR24. Uwzględniano także wyniki dotyczące nawrotu choroby oraz przełomu wirusologicznego. W ramach analizy skuteczności ekstrahowano dane w populacji docelowej pacjentów z HCV GT3 bez marskości wątroby. W ramach analizy bezpieczeństwa ekstrahowano dane w zależności od ich dostępności – w pierwszej kolejności dla pacjentów bez marskości wątroby, w przypadku ich braku dla wszystkich pacjentów z badania. Przy ekstrakcji danych przyjęto ponadto następujące założenia:

- jeżeli badanie obejmowało tylko chorych z HCV GT3, zarówno ekstrakcja dla skuteczności jak i bezpieczeństwa obejmowała całą populację z badania (HCV GT3),
- jeżeli badanie obejmowało chorych z HCV GT3 oraz chorych z innym genotypem HCV (populacja mieszana odnośnie do genotypu HCV):
 - gdy wyniki dla skuteczności były dostępne dla podgrupy z HCV GT3, to dokonywano ich ekstrakcji w podgrupie z HCV GT3, natomiast punkty końcowe odnośnie do bezpieczeństwa ekstrahowano w zależności od dostępności danych – w pierwszej kolejności dla grupy pacjentów z HCV GT3, a w przypadku ich braku dla wszystkich pacjentów z badania,
 - gdy nie podano wyników dla skuteczności dla podgrupy z HCV GT3, ale odsetek pacjentów z HCV GT3 w całym badaniu wynosił przynajmniej 60% to ekstrahowano wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa z całego badania (uznając, że jest to populacja mieszana, ale o przeważającej liczbie pacjentów z HCV GT3).

5.5. Analiza statystyczna wyników

5.5.1. Porównanie bezpośrednie

W ramach analizy przedstawiono poszczególne wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa dla badań włączonych. Dla każdego z badań wyniki obliczeń przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi/punktu końcowego. Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007.

5.5.2. Porównanie pośrednie

W ramach analizy przeprowadzono porównania pośrednie o charakterze jakościowym bez dostosowania, które polega na tabelarycznym zestawieniu wyników. Na potrzeby porównania pośredniego dokonano kumulacji wyników z poszczególnych badań dla tych samych schematów leczenia, populacji i rodzaju badań (eksperymentalne, obserwacyjne).

6. WYNIKI PRZESZUKAŃ

6.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 5687 pozycji bibliograficznych (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy zakwalifikowano 202 pozycje. W ramach przeszukania innych źródeł informacji medycznej (raporty ze strony clinicaltrials.gov, doniesienia konferencyjne) odnaleziono 21 pozycji bibliograficznych. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 18 badań (Rysunek 10, Tabela 29, Tabela 30, Tabela 31, Tabela 32):

- 4 badania dla interwencji, w tym 2 badania dla ef. klinicznej i 2 dla ef. rzeczywistej,
- 14 badań dla komparatorów, w tym 9 badań dla ef. klinicznej i 5 dla ef. rzeczywistej.

Odnalezione badania i ujęty w nich sposób raportowania danych umożliwiły przeprowadzenie analizy skuteczności na populacji pacjentów bez obecności marskości wątroby. Analiza bezpieczeństwa, ze względu na rodzaj dostępnych danych raportowanych w badaniach, została przeprowadzona na populacji mieszanej odnośnie do obecności marskości wątroby.

Rysunek 10.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [117]

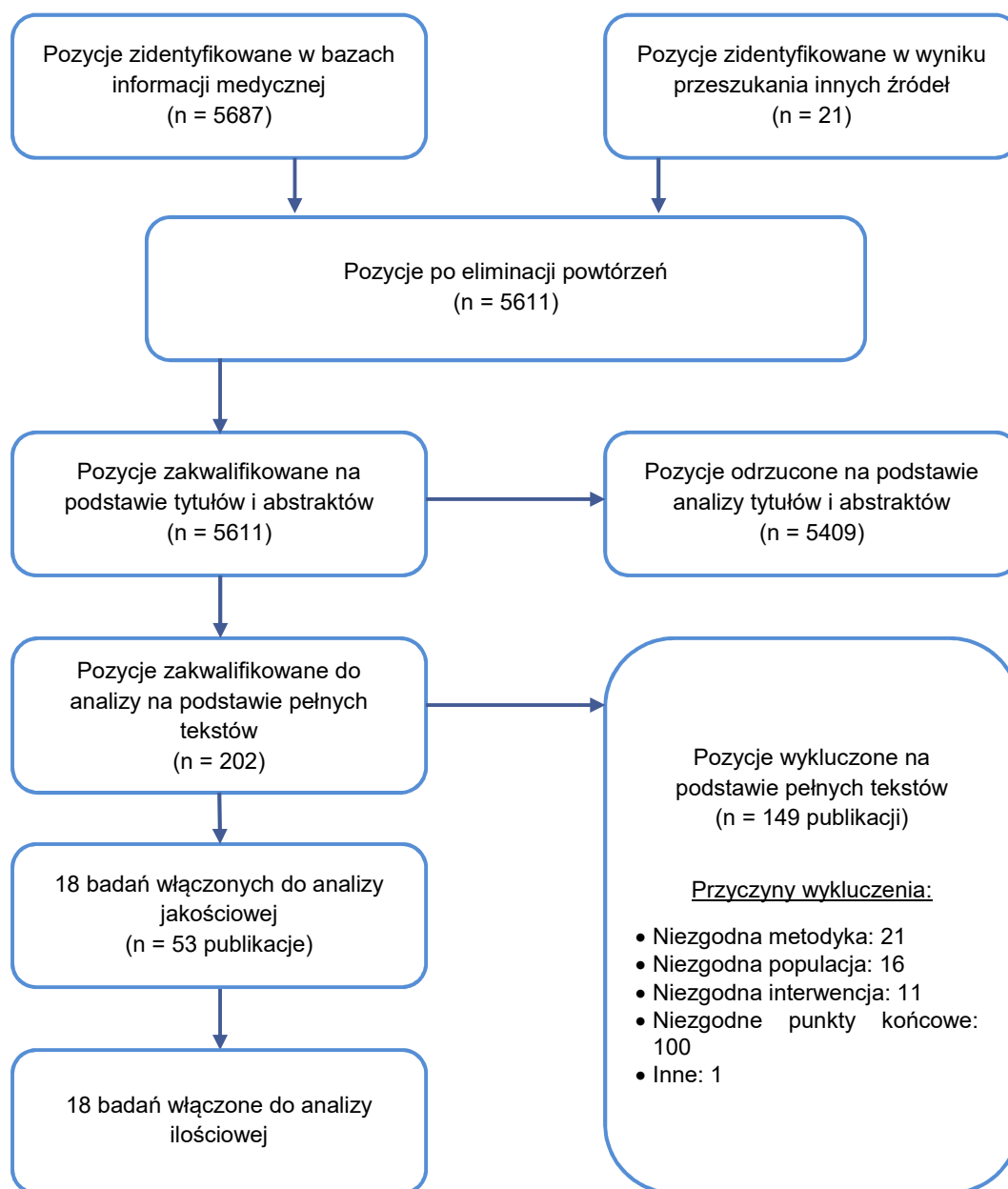


Tabela 29.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej dla interwencji

Badanie	Publikacja	Typ	Referencja
Efektywność kliniczna			
ALLY-2	Wyles 2015a	RCT/nRCT	[118]
	Raport ze strony clinicaltrials.gov (NCT02032888)		[119]
ALLY-3	Nelson 2015a	nRCT	[120]
	Nelson 2015b		[121]
	Nelson 2015c		[122]
	Nelson 2015d		[123]
	Nelson 2015e		[124]
	Nelson 2015f		[125]
Raport ze strony clinicaltrials.gov (NCT02032901)		[126]	
Efektywność rzeczywista			
Compassionate use program (CUP) – Francja	Hezode 2015a	Rejestr pacjentów	[127]
	Hezode 2015b		[128]
	Lacombe 2015a		[129]
	Lacombe 2015b		[130]
DHC-R	Mauss 2016a	Rejestr pacjentów	[131]

Tabela 30.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej dla komparatorów

Badanie	Publikacja	Typ	Referencja
Efektywność kliniczna			
ASTRAL-3	Foster 2015a	RCT	[132]
	Mangia 2015a		[133]
	Raport ze strony clinicaltrials.gov (NCT02201953)		[134]
BOSON	Foster 2015b	RCT	[135]
	Foster 2015c		[136]
	Raport ze strony clinicaltrials.gov (NCT01962441)		[137]
ELECTRON	Gane 2013a	RCT	[138]
	Raport ze strony clinicaltrials.gov (NCT01260350)		[139]
LONESTAR-2	Lawitz 2015	nRCT	[140]
	Lawitz 2014		[141]
	Pianko 2014		[142]
	Raport ze strony clinicaltrials.gov (NCT01808248)		[143]
VALENCE	Zeuzem 2014a	RCT	[144]
	Hezode 2014		[145]
	Younossi 2014		[146]
	Raport ze strony clinicaltrials.gov (NCT01682720)		[147]

Badanie	Publikacja	Typ	Referencja
PHOTON-1	Sułkowski 2014c	nRCT	[148]
	Raport ze strony clinicaltrial.gov (NCT01667731)		[149]
PHOTON-2	Molina 2015	nRCT	[150]
	Raport ze strony clinicaltrial.gov (NCT01783675)		[151]
Shah 2016	Shah 2016a	RCT	[152]
	Shah 2016b		[152]
	Raport ze strony clinicaltrial.gov (NCT02074514)		[153]
Isakov 2016	Isakov 2016	RCT	[154]
	Zhdanov 2015a		[155]
	Zhdanov 2015b		[156]
	Chulanov 2014		[157]
	Raport ze strony clinicaltrial.gov (NCT01896193)		[158]
Efektywność rzeczywista			
TRIO	Kowdley 2015a	Rejestr pacjentów	[159]
	Kowdley 2015b		[160]
HCV-TARGET	Feld 2016	Rejestr pacjentów	[161]
	Jensen 2014		[162]
	Nelson 2015f		[163]
	Welzel 2015c		[164]
	Welzel 2015d		[165]
	Raport ze strony clinicaltrial.gov (NCT01474811)		[166]
GECCO ^a	Wehmeyer 2016	Badanie obserwacyjne prospektywne	[167]
Mehta 2016	Mehta 2016	Badanie obserwacyjne prospektywne	[168]
Satsangi 2016	Satsangi 2016a	Badanie obserwacyjne prospektywne	[169]

a) W badaniu było także ramię DCV + SOF +/-RBV, w ramach którego stosowano leki przez 12 tyg. lub 24 tyg. – dane z analizy pośredniej dla 32 chorych nie pozwalają ocenić ilu chorych w tej grupie było leczonych schematami 12-tyg. bez RBV, w związku z czym ramię nie zostało włączone do analizy klinicznej.

Tabela 31
Zestawienie schematów terapeutycznych ocenianych w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla interwencji

Badanie	Charakterystyka populacji	Schemat	Schemat włączony do analizy?	Komentarz	
Efektywność kliniczna					
ALLY-2^a	Pacjenci bez marskości wątroby	DCV8 + SOF8	NIE	Schemat niezgodny z zarejestrowanym, krótszy niż 12-tygodni	
		DCV12 + SOF12	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym	
	Pacjenci z marskością wątroby	DCV8 + SOF8	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową	
		DCV12 + SOF12	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową	
ALLY-3	Pacjenci bez marskości wątroby	DCV12 + SOF12	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym	
	Pacjenci z marskością wątroby	DCV12 + SOF12	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową	
Efektywność rzeczywista					
Compassionate use program – Francja	Pacjenci bez marskości wątroby	DCV12 + SOF12	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym	
		DCV12 + SOF12 + RBV12	NIE	Schematy z RBV nie są zarejestrowane do stosowania u pacjentów bez marskości wątroby	
		DCV24 + SOF24	NIE	Schematy 24-tygodniowe nie są zarejestrowane w populacji pacjentów bez marskości wątroby	
		DCV24 + SOF24 + RBV24	NIE	Schematy 24-tygodniowe nie są zarejestrowane w populacji pacjentów bez marskości wątroby	
	Pacjenci z marskością wątroby	DCV12 + SOF12	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową	
		DCV12 + SOF12 + RBV12	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową	
		DCV24 + SOF24	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową	
		DCV24 + SOF24 + RBV24	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową	
	DHC-R	Pacjenci bez marskości wątroby	DCV12 + SOF12	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym
			DCV12 + SOF12 + RBV12	NIE	Schemat niezgodny z zarejestrowanym, schematy z RBV nie są zarejestrowane do stosowania u pacjentów bez marskości wątroby

Badanie	Charakterystyka populacji	Schemat	Schemat włączony do analizy?	Komentarz
		DCV24 + SOF24	NIE	Schemat niezgodny z zarejestrowanym, schematy z RBV nie są zarejestrowane do stosowania u pacjentów bez marskości wątroby
		DCV24 + SOF24 + RBV24	NIE	Schemat niezgodny z zarejestrowanym, schematy z RBV nie są zarejestrowane do stosowania u pacjentów bez marskości wątroby

a) Pacjenci z koinfekcją HIV.

Tabela 32
Zestawienie schematów terapeutycznych w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla komparatorów

Badanie	Charakterystyka populacji	Schemat	Schemat włączony do analizy?	Uwagi
Efektywność kliniczna				
ASTRAL-3	Pacjenci bez marskości wątroby	SOF24 + RBV24	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym
		SOF12 + velpatasvir12	NIE	Lek niebędący przedmiotem niniejszej analizy (velpatasvir)
	Pacjenci z marskością wątroby	SOF24 + RBV24	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową
		SOF12 + velpatasvir12	NIE	Lek niebędący przedmiotem niniejszej analizy (velpatasvir)/ Populacja niezgodna z populacją docelową
BOSON	Pacjenci bez marskości wątroby	SOF16 + RBV16	NIE	Schemat niezgodny z zarejestrowanym
		SOF24 + RBV24	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym
		SOF12 + PR12	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym
	Pacjenci z marskością wątroby	SOF16 + RBV16	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową
		SOF24 + RBV24	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową
ELECTRON	Pacjenci bez marskości wątroby	SOF12 + RBV12	NIE	Schemat niezgodny z zarejestrowanym
		SOF4 + PR4->SOF8 + RBV8	NIE	Schemat niezgodny z zarejestrowanym
		SOF8 + PR8->SOF4 + RBV4	NIE	Schemat niezgodny z zarejestrowanym
		SOF12	NIE	Schemat niezgodny z zarejestrowanym

Badanie	Charakterystyka populacji	Schemat	Schemat włączony do analizy?	Uwagi
LONESTAR2		SOF8+PR8	NIE	Schemat niezgodny z zarejestrowanym, krótszy niż 12-tygodni
		SOF12 + PR12	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym
	Pacjenci bez marskości wątroby	SOF12 + PR12	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym
	Pacjenci z marskością wątroby	SOF12 + PR12	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową
PHOTON-1 ^a	Pacjenci bez marskości wątroby	SOF12 + RBV12	NIE	Schemat niezgodny z zarejestrowanym
		SOF24 + RBV24	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym
	Pacjenci z marskością wątroby	SOF12 + RBV12	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową
		SOF24 + RBV24	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową
PHOTON-2 ^a	Pacjenci bez marskości wątroby	SOF24 + RBV24	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym
	Pacjenci z marskością wątroby	SOF24 + RBV24	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową
VALENCE	Pacjenci bez marskości wątroby	SOF12 + RBV12	NIE	Schemat niezgodny z zarejestrowanym
		SOF24 + RBV24	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym
		Placebo	NIE	Grupa placebo została zawieszona; brak leczenia nie jest przedmiotem niniejszej analizy
	Pacjenci z marskością wątroby	SOF12 + RBV12	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową
		SOF24 + RBV24	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową
		Placebo	NIE	Grupa placebo została zawieszona; brak leczenia nie jest przedmiotem niniejszej analizy / Populacja niezgodna z populacją docelową
Shah 2016	Pacjenci bez marskości wątroby	SOF16 + RBV16	NIE	Schemat niezgodny z zarejestrowanym
		SOF24 + RBV24	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym
	Pacjenci z marskością wątroby	SOF16 + RBV16	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową
		SOF24 + RBV24	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową
Zhdanov 2015	Pacjenci bez marskości wątroby	SOF16 + RBV16	NIE	Schemat niezgodny z zarejestrowanym

Badanie	Charakterystyka populacji	Schemat	Schemat włączony do analizy?	Uwagi
		SOF24 + RBV24	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym
	Pacjenci z marskością wątroby	SOF16 + RBV16	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową
		SOF24 + RBV24	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową
Efektywność rzeczywista				
HCV-TARGET	Pacjenci bez marskości wątroby	SOF12–24 + PR12–24	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym (w tym 63% stosowało 12-tyg. schemat)
		SOF24 + RBV24	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym
	Pacjenci z marskością wątroby	SOF12–24 + PR12–24	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową
		SOF24 + RBV24	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową
TRIO	Pacjenci bez marskości wątroby	SOF24 + RBV24	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym
	Pacjenci z marskością wątroby	SOF24 + RBV24	NIE	Populacja niezgodna z populacją docelową
GECCO^b	Pacjenci bez marskości wątroby	SOF12 + PR12	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym
		SOF24 + RBV24	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym
Mehta 2016	Pacjenci bez marskości wątroby	SOF24 + RBV24*	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym
Satsangi 2016	Pacjenci bez marskości wątroby	SOF12 + PR12	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym
		SOF24 + RBV24	TAK	Schemat zgodny z zarejestrowanym

*94% stosowało schemat SOF24 + RBV24, 6% (4 osoby) schemat SOF12/24 + PR12/24 – z powodu przeważającej liczby chorych leczonych SOF24 + RBV24 całą grupę zaklasyfikowano jako leczoną SOF24 + RBV24.

a) Pacjenci z koinfekcją HIV.

b) W badaniu było także ramię DCV + SOF +/-RBV, w ramach którego stosowano leki przez 12 tyg. lub 24 tyg. – dane z analizy pośredniej dla 32 chorych nie pozwalają ocenić ilu chorych w tej grupie było leczonych schematami 12-tyg. bez RBV, w związku z czym ramię nie zostało włączone do analizy klinicznej.

6.2. Metodyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej

6.2.1. Charakterystyka badań dla DCV + SOF +/- RBV

Do analizy włączono **2 badania** oceniające **efektywność rzeczywistą** (CUP Francja, DHC-R) oraz **2 badania** oceniające **efektywność kliniczną** (ALLY-2, ALLY-3) schematu DCV12 + SOF12 w leczeniu pacjentów z HCV GT3 bez marskości wątroby (Tabela 33). Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.2.1, 18.3.1). Wśród odnalezionych badań klinicznych były 2 badania randomizowane, jednakże w żadnym z nich nie było porównania względem zdefiniowanych w ramach niniejszej analizy klinicznej komparatorów, ani względem innej wspólnej referencji. W związku z powyższym analizowano wyniki dla poszczególnych schematów, które następnie zostały zestawione w formie tabelarycznej.

Tabela 33.
Charakterystyka metodyki i wiarygodność badań dla schematów DCV + SOF +/- RBV

Badanie	Opis
Efektywność rzeczywista	
Compassionate use program Europa (CUP – Europa)	<ul style="list-style-type: none"> Compassionate use program był programem podawania DCV ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem leku do obrotu (IVC wg AOTMiT) prowadzonym w Niemczech, Austrii, Holandii, Szwecji oraz Norwegii, którego celem było zapewnienie leczenia DCV pacjentom z przewlekłym HCV, dla których nie były dostępne inne możliwości leczenia. W ramach programu pacjentów zakażonych HCV o dowolnym genotypie, z wysokim ryzykiem dekomensacji funkcji wątroby lub zgonu w ciągu 12 mies. w wypadku braku stosowania terapii leczono schematem DCV + SOF przez 24 tyg. lub DCV + SOF + RBV przez 24 tyg. Jakość metodologiczną badania oceniono na 7/8 pkt w skali NICE (nie przyznano punktu za brak rekrutacji odbywającej się w sposób konsekwentny).
DHC-R	<ul style="list-style-type: none"> German Hepatitis C Registry (DHC-R) to wieloośrodkowy prospektywny rejestr pacjentów (IVC wg AOTMiT) prowadzony w Niemczech, obejmujący pacjentów z HCV, w tym HCV o GT3 (28% wszystkich zarejestrowanych pacjentów) Badanie oceniono na 6/8 pkt w skali NICE (nie przyznano punktu za brak rekrutacji odbywającej się w sposób konsekwentny i jasno przedstawionych kryteriów w/wykl).
Efektywność kliniczna	
ALLY-2	<ul style="list-style-type: none"> Część badania stanowiła randomizowana, wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna (IIA wg AOTMiT) w układzie grup równoległych, natomiast pozostała część badania była jednoramienną otwartą próbą kliniczną (IVA wg AOTMiT). W ramach badania wyodrębniono grupę pacjentów uprzednio nieleczonych z HCV o genotypach 1–4 i koinfekcją HIV-1, w ramach której dokonano randomizacji do grupy otrzymującej leczenie DCV + SOF przez 12 tyg. lub DCV + SOF przez 8 tyg. W badaniu wyodrębniono ponadto grupę pacjentów uprzednio leczonych z HCV o genotypach 1–4 i koinfekcją HIV-1 (pacjenci nie podlegali randomizacji) leczoną 12-tygodniowym schematem DCV + SOF. Część randomizowaną badania oceniono na 2/5 pkt w skali Jadad (nie przyznano punktów za brak opisu metody randomizacji oraz za brak zaślepienia), natomiast część otwartą na 7/8 pkt w skali NICE (nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny). Ocena randomizowanej części badania wg Cochrane Collaboration: niejasne ryzyko wystąpienia błędów selekcji, niskie ryzyko wystąpienia błędów wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.
ALLY-3	<ul style="list-style-type: none"> Nierandomizowana, dwuramienna, otwarta próba kliniczna fazy III, w której uczestniczyli pacjenci z HCV o genotypie 3 (IVA wg AOTMiT). W badaniu wyodrębniono dwie grupy pacjentów (uprzednio leczonych i uprzednio nieleczonych) zakażonych HCV GT3, u których stosowano schemat DCV + SOF przez 12 tyg. Jakość metodologiczną badania ALLY-3 oceniono na 7/8 pkt w skali NICE (nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny).

6.2.2. Charakterystyka badań dla SOF + RBV i SOF + PR

Zidentyfikowano łącznie **5 badań** oceniające **efektywność rzeczywistą** (TRIO, HCV-TARGET, Satsangi 2016, Mehta 2016, GECCO) oraz **9 badań** oceniających **efektywność kliniczną** (ASTRAL-3, BOSON, ELECTRON, LONESTAR-2, VALENCE, PHOTON-1, PHOTON-2, Shah 2016, Isakov 2016) leczenia pacjentów z HCV GT3 z zastosowaniem schematu SOF + RBV lub SOF + PR (Tabela 34). Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.2.2, 18.3.2).

Tabela 34.
Charakterystyka metodyki i wiarygodność badań dla schematów SOF + RBV oraz SOF + PR

Badanie	Opis
Efektywność rzeczywista	
TRIO	<ul style="list-style-type: none"> Rejestr pacjentów (IVC wg AOTMiT) oceniający skuteczność leczenia chorych z HCV o genotypie 3 schematem SOF + RBV przez 24 tyg. w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Jakość metodologiczną badania oceniono na 7/8 pkt w skali NICE (nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny).
HCV-TARGET	<ul style="list-style-type: none"> Prospektywny rejestr pacjentów (IVC wg AOTMiT), w którym oceniano skuteczność leczenia chorych z HCV o genotypie 3 schematami opartymi na SOF (SOF24 + RBV24 oraz SOF12–24 + PR12–24) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Badanie oceniono na 7/8 pkt w skali NICE (nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny).
GECCO	<ul style="list-style-type: none"> Prospektywne badanie obserwacyjne (IVC wg AOTMiT) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii DAA, w tym SOF + RBV przez 12 tyg. oraz SOF + PR przez 12 tyg., stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z HCV o genotypie 3 Badanie oceniono na 6/8 pkt w skali NICE (nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny i niejasno przedstawione kryteria w/w/wykl).
Mehta 2016	<ul style="list-style-type: none"> Jednoośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii SOF + RBV przez 24 tyg. oraz SOF + PR przez 12 lub 24 tyg., stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z HCV o genotypie 1 lub 3. Badanie oceniono na 7/8 pkt w skali NICE (nie przyznano punktu za brak wieloośrodkowego charakteru badania)
Satsangi 2016	<ul style="list-style-type: none"> Jednoośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii SOF + RBV oraz SOF + PR stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z HCV o genotypie 1 lub 3. Badanie oceniono na 6/8 pkt w skali NICE (nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny i za brak wieloośrodkowego charakteru badania).
Efektywność kliniczna	
ASTRAL-3	<ul style="list-style-type: none"> Wieloośrodkowa, randomizowana, otwarta próba kliniczna fazy III (IIA wg AOTMiT). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania 12-tygodniowej terapii SOF + velpatasvir oraz 24-tygodniowej terapii SOF + RBV w populacji pacjentów z HCV o genotypie 3 zarówno uprzednio leczonych, jak i nieleczonych z powodu HCV. Badanie oceniono na 3/5 pkt w skali Jadad (nie przyznano punktów za brak zaślepienia w badaniu). Ocena wg Cochrane Collaboration: niskie ryzyko wystąpienia błędów selekcji, wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.
BOSON	<ul style="list-style-type: none"> Wieloośrodkowa, randomizowana, otwarta próba kliniczna fazy III (IIA wg AOTMiT). Uprzednio leżeni pacjenci zakażeni HCV o genotypie 2 lub 3 zrandomizowani zostali do trzech ramion: SOF16 + RBV16, SOF24 + RBV24 oraz SOF12 + PR12. Jakość metodologiczną badania oceniono na 3/5 pkt w skali Jadad (nie przyznano punktów za brak zaślepienia w badaniu). Ocena wg Cochrane Collaboration: niskie ryzyko wystąpienia błędów selekcji, wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.
ELECTRON	<ul style="list-style-type: none"> Wieloośrodkowe badanie II fazy składało się z części randomizowanej (IIA wg AOTMiT) oraz części nierandomizowanej (IVA wg AOTMiT). W ramach badania randomizowanego wydzielono 4 grupy dotychczas nieleczonych z HCV o genotypie 2 lub 3, którym podano schematy SOF12 + RBV12, SOF12 + PR12, SOF12 + (PR8, a następnie RBV4) oraz SOF12 + (PR4, a następnie RBV8). W badaniu opisano także 2 kohorty pacjentów z HCV GT3, leczonych monoterapią SOF lub 8-tygodniowym schematem SOF + PR.

Badanie	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> • Część randomizowaną badania oceniono na 2/5 pkt w skali Jadad (nie przyznano punktów za brak opisu metody randomizacji oraz za brak zaślepienia w badaniu), natomiast nierandomizowaną część badania oceniono na 7/8 pkt w skali NICE (nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny). Ocena randomizowanej części badania wg Cochrane Collaboration: niejasne ryzyko wystąpienia błędu selekcji, niskie ryzyko wystąpienia błędu wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.
LONESTAR2	<ul style="list-style-type: none"> • Jednoośrodkowe, jednoramienne badanie II fazy (IID wg AOTMiT) zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii SOF w skojarzeniu z PR u pacjentów z HCV o genotypie 2 lub 3 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej. • Badanie otrzymało 6/8 pkt w skali NICE (nie przyznano punktu za fakt realizacji badania w jednym ośrodku oraz za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny).
VALENCE	<ul style="list-style-type: none"> • Wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna z zaślepieniem, w ramach której następnie badanie zostało zdefiniowane jako opisowe, bez testowania hipotezy (IIA/IVA wg AOTMiT). • Badanie obejmowało wcześniej leczonych pacjentów z genotypem 3 zrandomizowano do grupy przyjmującej placebo, SOF + RBV przez 12 tyg. lub SOF + RBV przez 24 tyg. W trakcie trwania badania grupa placebo została zawieszona, a pacjenci mogli przejść do innego badania i rozpocząć aktywną terapię przeciwwirusową. • Badanie oceniono na 4/5 pkt w skali Jadad (nie przyznano punktu za brak opisu metody randomizacji w badaniu) oraz na 7/8 pkt w skali NICE (nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny). Ocena randomizowanej części badania wg Cochrane Collaboration: niejasne ryzyko wystąpienia błędu selekcji, niskie ryzyko wystąpienia błędu wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.
PHOTON-1	<ul style="list-style-type: none"> • Wieloośrodkowa próba kliniczna III fazy bez randomizacji (IVA wg AOTMiT). • Celem badania była ocena skuteczności stosowania schematów leczenia opartych na SOF oraz RBV w populacji uprzednio leczonych i nieleczonych pacjentów z HCV o genotypie 1–3, u których występuje koinfekcja HIV. Pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem 2 lub 3 przydzielono do grupy przyjmującej SOF + RBV przez 12 tyg., natomiast pacjentów uprzednio leczonych z genotypem 2 lub 3 do grupy otrzymującej SOF + RBV przez 24 tyg. • Badanie oceniono na 7/8 pkt (nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny).
PHOTON-2	<ul style="list-style-type: none"> • Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie fazy III (IVA wg AOTMiT) oceniające skuteczność i bezpieczeństwa doustnej 24-tygodniowej terapii opartej na SOF i RBV w populacji pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1–4 z koinfekcją HIV uprzednio leczonych lub nieleczonych. • Wiarygodność metodologiczną badania PHOTON-2 oceniono na 7/8 pkt w skali NICE (nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny).
Shah 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne III fazy (IIA wg AOTMiT) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 24- i 16-tygodniowych schematów SOF + RBV w populacji uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1 lub 3. • Badanie oceniono na 1/5 pkt w skali Jadad (nie przyznano punktów za brak zaślepienia, brak opisu randomizacji oraz brak informacji o utracie pacjentów z badania). Ocena wg Cochrane Collaboration: niejasne ryzyko wystąpienia błędu selekcji oraz utraty, niskie ryzyko wystąpienia błędu wykonania, detekcji, raportowania oraz innych błędów.
Isakov 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowana, wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna III fazy w układzie grup równoległych (IIA wg AOTMiT) oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo 24- i 16-tygodniowych schematów SOF + RBV w populacji uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1 lub 3. • Jakość metodologiczną badania oceniono na 3/5 pkt w skali Jadad (nie przyznano punktów za brak zaślepienia). Ocena wg Cochrane Collaboration: niejasne ryzyko wystąpienia błędu selekcji, niskie ryzyko wystąpienia błędu wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.

6.3. Charakterystyka populacji i schematów terapeutycznych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączono:

- 4 badania oceniające efektywność rzeczywistą, w tym:
 - DCV + SOF: 2 badania (CUP Francja, DHC-R),
 - SOF + RBV/PR: 5 badań (HCV-TARGET, TRIO, GECCO, Mehta 016, Satsangi 2016),

- 12 badań oceniających efektywność kliniczną, w tym dla:
 - DCV + SOF: 2 badania (ALLY-2, ALLY-3),
 - SOF + RBV/PR: 9 badań (ASTRAL-3, BOSON, ELECTRON, LONESTAR2, PHOTON-1, PHOTON-2, Shah 2016, , VALENCE oraz Isakov 2016), (Tabela 35, Tabela 36).

Tabela 35.

Zestawienie dostępnych dowodów naukowych dla schematów terapeutycznych stosowanych w populacji pacjentów bez marskości wątroby (analiza podstawowa)

Interwencja	Dostępne badania	Komparatory	Dostępne badania
Efektywność rzeczywista			
DCV12 + SOF12	CUP Francja, DHC-R	SOF24 + RBV24	HCV-TARGET, TRIO, GECCO, Mehta 2016, Satsangi 2016
		SOF12 + PR12	GECCO, Satsangi 2016
		SOF24 + PR24	BRAK BADAŃ
		SOF12-24 + PR12-24	HCV-TARGET, GECCO, Satsangi 2016
Efektywność kliniczna			
DCV12 + SOF12	ALLY-2 ^a , ALLY-3	SOF24 + RBV24	ASTRAL-3, BOSON, PHOTON-1 ^a , PHOTON-2 ^a , VALENCE, Shah 2016, Isakov 2016
		SOF12 + PR12	BOSON, ELECTRON, LONESTAR2
		SOF24 + PR24	BRAK BADAŃ
		SOF12-24 + PR12-24	BRAK BADAŃ

CUP – *compassionate use program*;
a) Wszyscy pacjenci z koinfekcją HIV.

Tabela 36.

Charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej w populacji pacjentów bez marskości wątroby (analiza podstawowa)

Badanie	Faza badania klinicznego	Schemat i czas leczenia	Analizowane genotypy HCV	Okres follow-up [tyg.]	Liczba pacjentów z HCV GT3
ALLY-2 ^a	III	DCV12 + SOF12	1, 2, 3, 4	24	9
ALLY-3	III	DCV12 + SOF12	3	24	109
CUP Francja	ND	DCV12 + SOF12	3	12	25
DHC-R	ND	DCV12 + SOF12	3	24	73
ASTRAL-3	III	SOF24 + RBV24	2, 3	24	187
BOSON	III	SOF24 + RBV24	2, 3	24	123
		SOF12 + PR12			126
ELECTRON	II	SOF12 + PR12	1, 2, 3	24	11
LONESTAR2	II	SOF12 + PR12	2, 3	24	12
PHOTON-1 ^a	III	SOF24 + RBV24	1, 2, 3	24	11
PHOTON-2 ^a	III	SOF24 + RBV24	1, 3, 4	24	80
VALENCE	III/ND*	SOF24 + RBV24	2, 3	24	190
Shah 2016	III	SOF24 + RBV24	1,3	12	23
Isakov 2016	III	SOF24 + RBV24	1,3	12	26

Badanie	Faza badania klinicznego	Schemat i czas leczenia	Analizowane genotypy HCV	Okres follow-up [tyg.]	Liczba pacjentów z HCV GT3
TRIO	ND	SOF24 + RBV24	3	min. 12 tyg.	44
HCV-TARGET	ND	SOF24 + RBV24	3	min. 12 tyg.	82
		SOF12–24 + PR12–24			8
Ioannou 2016	ND	SOF24 + RBV24	1,2,3,4	min. 12 tyg.	408
		SOF12 + PR12			64
GECCO	ND	SOF24 + RBV24	3	24	83
		SOF12 + PR12			45
Mehta 2016	ND	SOF24 + RBV24	1, 3	min. 12 tyg.	67
Satsangi 2016	ND	SOF24 + RBV24	1, 3, 4	min. 12 tyg.	76
		SOF12 + PR12			29

* Badanie początkowo zaprojektowano jako III fazy, w trakcie trwania badania zmieniono jego protokół i zaklasyfikowano jako badanie opisowe.
a) Pacjenci z koinfekcją HIV.

7. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

7.1. Skuteczność kliniczna

Wśród pacjentów bez marskości wątroby najwyższą skuteczność ocenianą w ramach badań klinicznych osiągnął schemat DCV12 + SOF12, który pozwalał uzyskać SVR12 u 97% chorych. Nieznacznie niższy wskaźnik skuteczności obserwowano w badaniach klinicznych dla schematu SOF12 + PR12 (95%), natomiast 24-tygodniowa terapia z wykorzystaniem SOF i RBV przyczyniała się do uzyskania SVR12 u 89% chorych (Tabela 37).

Tabela 37.
Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla schematów DCV + SOF +/- RBV vs SOF + PR/RBV w populacji pacjentów bez marskości wątroby z pWZWC wywołanym HCV GT3

Schemat leczenia	Badanie	Skuteczność (n/N(%))		
		SVR12	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
DCV12 + SOF12	ALLY-2 ^a	9/9 (100%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)
	ALLY-3	105/109 (96%)	0/109 (0%)	5/109 (5%)
	Łącznie	114/118 (97%)	0/118 (0%)	5/118 (4%)
SOF24 + RBV24	ASTRAL-3	163/187 (87%)	bd	bd
	PHOTON-1 ^a	11/11 (100%)	0/11 (0%)	bd
	PHOTON-2 ^a	73/80 (91%)	0/80 (0%)	bd
	VALENCE	172/190 (91%)	bd	bd
	Shah 2016	22/23 (96%)	0/23 (0%)	bd
	Isakov 2016	25/26 (96%)	0/26 (0%)	1/26 (4%)
	BOSON	109/126 (87%)	bd	bd
	Łącznie	575/643 (89%)	0/140 (0%)	1/26 (4%)
SOF12 + PR12	BOSON	117/123 (95%)	0/123 (0%)	bd
	ELECTRON	11/11 (100%)*	0/11 (0%)	0/11 (0%)
	LONESTAR2	10/12 (83%)*	0/12 (0%)	1/12 (8%)
	Łącznie	138/146 (95%)	0/146 (0%)	1/23 (4%)
SOF24 + PR24	bd	bd	bd	bd
SOF12-24 + PR12-24	bd	bd	bd	bd

bd – brak danych

* Wynik jest także wynikiem SVR24.

a) W badaniach ALLY-2, PHOTON-1 i PHOTON-2 100% pacjentów miało koinfekcję HIV.

7.2. Skuteczność rzeczywista

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej skuteczność schematu DCV12 + SOF12 wynosiła 96%, natomiast w badaniach dla 24-tygodniowego schematu złożonego z SOF i RBV wskaźnik SVR12 mieścił się w przedziale od 73% do 100%, ze średnią wynoszącą 85%. Z kolei schematy zawierające peginterferon i sofosbuwir pozwalały uzyskać SVR u 88% chorych (Tabela 38). Należy zauważyć, że w rzeczywistej praktyce klinicznej populacja była bardziej obciążona, o gorszej charakterystyce wyjściowej, niż w ramach badań klinicznych. Uzyskane wyniki są cennym źródłem informacji odnośnie do skuteczności analizowanych schematów w warunkach zbliżonych do tych, w których oceniane terapie będą faktycznie stosowane.

Tabela 38.
Wyniki analizy skuteczności rzeczywistej dla schematów DCV + SOF +/- RBV vs SOF + PR/RBV w populacji pacjentów bez marskości wątroby z pWZWC wywołanym HCV GT3

Schemat leczenia	Badanie	Skuteczność (n/N(%))		
		SVR12	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
DCV12 + SOF12	CUP – Francja	24/25 (96%)	bd	bd
	DHC-R	63/66 (96%)*	bd	bd
	Łącznie	<u>87/91 (96%)*</u>	bd	bd
SOF24 + RBV24	TRIO	32/44 (73%)	bd	bd
	HCV-TARGET	64/82 (78%)	2/82 (2%)	10/82 (12%)
	GECCO	40/48 (83%)	bd	bd
	Mehta 2016	25/25 (100%)	0/25 (0%)	0/25 (0%)
	Satsangi 2016	50/50 (100%)	0/50 (0%)	bd
	Łącznie	<u>211/249(85%)</u>	2/157 (1%)	10/107 (9%)
	GECCO	<u>26/32 (81%)</u>	bd	bd
SOF12 + PR12	Satsangi 2016	<u>20/20 (100%)</u>	0/20 (0%)	bd
	Łącznie	<u>46/52 (88%)</u>	0/20 (0%)	bd
	SOF24 + PR24	bd	bd	bd
SOF12–24 + PR12–24	HCV-TARGET	<u>7/8 (88%)</u>	0/8 (0%)	1/8 (13%)
	Łącznie ^a	<u>53/60 (88%)</u>	0/28 (0%)	1/8 (13%)

bd – brak danych; * SVR12 lub SVR24

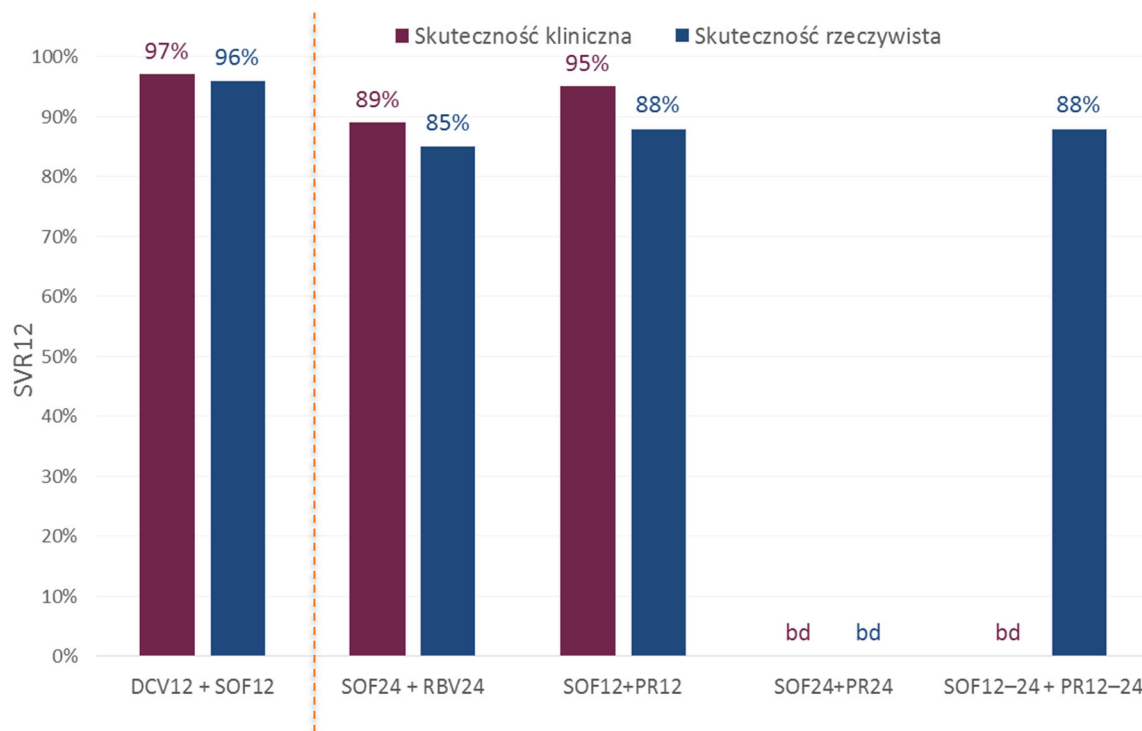
a) Zsumowane dane dla HCV-TARGET (schematy 12-24 tyg.), GECCO, Satsangi 2016 (schematy 12 tyg.)

7.3. Podsumowanie

Wśród pacjentów bez marskości wątroby **najwyższy** odsetek osób uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR12), **zarówno** w warunkach badań klinicznych jak i w realnej praktyce klinicznej obserwowano po zastosowaniu 12-tygodniowej terapii **DCV + SOF (97% i 96%)**. Stosowanie 24-tygodniowego schematu SOF + RBV cechowało się niższą skutecznością zarówno kliniczną (SVR12 89%), jak i w ramach badań obserwacyjnych (SVR12 85%). Z kolei stosowanie schematów

interferonowych SOF12–24 + PR12–24 pozwoliło uzyskać trwałą odpowiedź wirusologiczną u 95% osób leczonych w ramach badań klinicznych i u 88% osób leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Rysunek 11).

Rysunek 11.
Porównanie skuteczności klinicznej i rzeczywistej schematów DCV + SOF, SOF + RBV oraz SOF + PR w populacji pacjentów bez marskości wątroby



8. WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji mieszanej odnośnie do obecności marskości wątroby ze względu na sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w dostępnych publikacjach (tj. brak danych wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak marskości wątroby).

8.1. Badania dla efektywności klinicznej

W warunkach badań klinicznych przynajmniej jednego AE doświadczyło **jedynie** 60% osób leczonych 12-tygodniowym schematem **DCV + SOF**. Natomiast u pacjentów, u których stosowano 24-tygodniowy schemat leczenia **SOF + RBV** przynajmniej jedno AE wystąpiło u 89% osób, a z kolei stosowanie 12-tygodniowego interferonowego schematu **SOF + PR** powodowało wystąpienie przynajmniej jednego AE **praktycznie u każdego pacjenta** (Tabela 39).

W ramach badań klinicznych wśród pacjentów leczonych 12-tygodniowym schematem DCV + SOF najczęściej raportowane AE miały charakter niespecyficzny (zmęczenie, ból głowy oraz nudności). Populacja pacjentów leczonych schematem SOF24 + RBV24 w ramach badań klinicznych najczęściej doświadczała zmęczenia, bólu głowy i bezsenności. Z kolei wśród pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych schematem SOF12 + PR12 bardzo często występowały zarówno niespecyficzne, jak i poważniejsze dolegliwości, w tym w szczególności zmęczenie, duszność, anemia, choroba grypopodobna oraz depresja, a każde z tych zdarzeń zgłaszano u co najmniej ¼ leczonych osób. Ponadto znaczny odsetek pacjentów leczonych schematem zawierającym interferon doświadczyło zaburzeń hematologicznych, w tym nieprawidłowego poziomu stężenia hemoglobiny (21%) oraz nieprawidłowej liczby neutrofilii (20%; Tabela 40).

Tabela 39.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa w ramach badań efektywności klinicznej dla schematów DCV + SOF +/- RBV oraz SOF + RBV/PR

Punkt końcowy	DCV12 + SOF12	SOF24 + RBV24	SOF12 + PR12	SOF24 + PR24
AE ogółem	184/305 (60%)	1021/1143 (89%)	251/255 (98%)	bd
SAE ogółem	5/153 (2%)	53/1143 (5%)	16/255 (6%)	bd
AE prowadzące do zaprzestania terapii	0/305 (0%)	13/868 (1%)	7/255 (3%)	bd
Zgon	1/305 (<1%)	3/638 (<1%)	0/244 (0%)	bd
Odsetek chorych z marskością wątroby	18%	29% ^a	40%	bd
Genotyp HCV	GT1–4	GT1–4	GT2–3	bd
Uwzględnione badania	ALLY-2, ALLY-3	ASTRAL-3, BOSON, PHOTON-1, PHOTON-2, VALENCE, Isakov 2016, Shah 2016	ELECTRON, BOSON, LONESTAR-2	Brak badań

a) Obliczenia na podstawie danych z 6 spośród 7 badań włączonych do analizy dla schematu SOF24 + RBV24 (w badaniu PHOTON-2 nie podano odsetka chorych z marskością wątroby uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa).

Tabela 40.
Zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w ramach badań efektywności klinicznej dla schematów DCV + SOF +/- RBV oraz SOF + RBV/PR

Punkt końcowy	DCV12 + SOF12	SOF24 + RBV24	SOF12 + PR12	SOF24 + PR24
AE	<ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie (19%) • ból głowy (16%) • nudności (13%) • biegunka (9%) • bezsenność (6%) • wymioty (6%) • wysypka (6%) • ból brzucha (5%) • ból stawów (5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie (30%) • ból głowy (26%) • bezsenność (21%) • osłabienie (18%) <ul style="list-style-type: none"> • świąd (17%) • nudności (16%) • wysypka (14%) • suchość skóry (12%) • drażliwość (12%) • zakażenie górnych dróg oddechowych (12%) <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie jamy gardłowo-nosowej (12%) <ul style="list-style-type: none"> • biegunka (11%) • duszność wysiłkowa (11%) <ul style="list-style-type: none"> • kaszel (11%) • niestrawność (11%) 	<ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie (44%) • duszność (36%) • anemia (29%) • choroba grypopodobna (27%) <ul style="list-style-type: none"> • depresja (27%) • bezsenność (24%) • nudności (24%) • neutropenia (23%) <ul style="list-style-type: none"> • wysypka (19%) • pogorszenie nastroju (18%) • sztywność mięśniowo-szkieletowa (18%) <ul style="list-style-type: none"> • uczucie zimna (18%) • zakażenie dróg moczowych (18%) <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszony apetyt (18%) • ból mięśni (17%) • duszność wysiłkowa (15%) <ul style="list-style-type: none"> • gorączka (15%) • trombocytopenia (15%) <ul style="list-style-type: none"> • kaszel (14%) • ból stawów (13%) • suchość skóry (13%) 	<ul style="list-style-type: none"> • bd
SAE	<ul style="list-style-type: none"> • ból w klatce piersiowej (<1%) <ul style="list-style-type: none"> • nadużycie leków (<1%) <ul style="list-style-type: none"> • omdlenie (<1%) • priapizm (<1%) • przełom nadciśnieniowy (<1%) • stan przedomdleniowy (<1%) • zator tętnicy płucnej (<1%)^b 	<ul style="list-style-type: none"> • leukocytoklastyczne zapalenie naczyń (2%) • złamanie w obrębie stopy (2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • anemia (2%) • krwawienie z żyłaków przełyku (2%) <ul style="list-style-type: none"> • marskość wątroby (2%) <ul style="list-style-type: none"> • sepsa (2%) • zapalenie pęcherzyka żółciowego (2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • bd

Punkt końcowy	DCV12 + SOF12	SOF24 + RBV24	SOF12 + PR12	SOF24 + PR24
Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowe stężenie lipazy (3%) nieprawidłowe stężenie bilirubiny całkowitej (2%) 	<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowości związane z poziomem stężenia lipazy, glukozy w surowicy lub bilirubiny całkowitej st. 3–4. (10%) nieprawidłowy poziom stężenia bilirubiny całkowitej (9%) nieprawidłowy poziom stężenia hemoglobiny (7%) nieprawidłowa liczba limfocytów (2%) 	<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowy poziom stężenia hemoglobiny (21%) nieprawidłowa liczba neutrofilii (20%) nieprawidłowa liczba leukocytów (8%) nieprawidłowa liczba limfocytów (8%) 	<ul style="list-style-type: none"> bd
Odsetek chorych z marskością wątroby	18%	29% ^a	40%	bd
Genotyp HCV	GT-1–4	GT1–4	GT2–3	bd
Uwzględnione badania	ALLY-2, ALLY-3	ASTRAL-3, BOSON, PHOTON-1, PHOTON-2, VALENCE, Isakov 2016, Shah 2016	ELECTRON, BOSON, LONESTAR-2	Brak badań

a) Obliczenia na podstawie danych z 6 spośród 7 badań włączonych do analizy dla schematu SOF24 + RBV24 (w badaniu PHOTON-2 nie podano odsetka chorych z marskością wątroby uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa).

b) Każde z wymienionych zdarzeń wystąpiło u jednej osoby (1/153 (<1%)).

8.2. Badania dla efektywności rzeczywistej

W ramach rzeczywistej praktyki klinicznej stosowanie 12-tygodniowych schematów DCV + SOF związane było z występowaniem niespecyficznych zdarzeń takich jak osłabienie, zaburzenia snu i ból głowy (Tabela 42). Należy przy tym mieć na uwadze, że dane uzyskane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej obejmują populację zróżnicowaną pod względem włóknienia wątroby, w tym pacjentów ze stwierdzoną marskością wątroby, co mogło mieć wpływ na ogólny stan zdrowia pacjentów oraz występowanie dolegliwości związanych z chorobą (Tabela 41). Pacjenci leczeni schematem SOF24 + RBV24 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej najczęściej doświadczali zmęczenia, bólu głowy, bezsenności, a także nudności i anemii. Wśród pacjentów leczonych DCV12 + PR12 najczęściej zgłaszano wystąpienie bólu stawów, choroby grypopodobnej, niestrawności, zmęczenia i anemii. Z kolei najczęstszymi AE raportowanymi dla dłuższych schematów SOF + PR trwających 12–24 tygodnie były zmęczenie, choroba grypopodobna, wysypka, ból brzucha, drażliwość, zmniejszenie apetytu oraz anemia (Tabela 42).

Tabela 41.
Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa w ramach badań efektywności rzeczywistej dla schematów DCV + SOF +/- RBV oraz SOF + RBV/PR

Punkt końcowy	DCV12 + SOF12	SOF24 + RBV24	SOF12 + PR12	SOF12–24 + PR12–24
AE ogółem	bd	186/285 (65%)	bd	15/19 (79%)
SAE ogółem	44/468 (9%)	13/178 (7%)	bd	0/19 (0%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	7/636 (1%)	0/210 (0%)	0/55 (0%)	bd
Zgon	9/636 (1%)	4/203 (2%)	bd	bd
Odsetek chorych z marskością wątroby	40% w badaniu DHC-R, bd w CUP-Francja ^a	48%	24%	58%
Genotyp HCV	GT3	GT1, GT3, GT4	GT1, GT3, GT4	GT3
Uwzględnione badania	CUP Francja, DHC-R	TRIO, HCV-TARGET, Mehta 2016, Satsangi 2016,	Satsangi 2016	HCV-TARGET

a) Populacja silnie obciążona. Kryterium włączenia do badania obejmowało m.in. włóknienie wątroby ocenione na ≥ 3 w skali METAVIR (FibroScan $\geq 9,6$ kPa lub FibroTest $\geq 0,59$) lub ciężką chorobę zewnątrzwątrobową lub nawrót HCV po przeszczepie wątroby lub oczekiwanie na przeszczep wątroby lub nerki.

Tabela 42.
Zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w ramach badań efektywności rzeczywistej dla schematów DCV + SOF +/- RBV oraz SOF + RBV/PR

Punkt końcowy	DCV12 + SOF12	SOF24 + RBV24	DCV12 + PR12	SOF12–24 + PR12–24
AE	<ul style="list-style-type: none"> osłabienie (10%) bezsenność / zaburzenia snu (6%) ból głowy (6%) biegunka (4%) zmęczenie (3%) 	<ul style="list-style-type: none"> zmęczenie (26%) ból głowy (21%) bezsenność (20%) nudności (19%) anemia (15%) duszność (14%) wysypka (13%) zawroty głowy (12%) drażliwość (11%) 	<ul style="list-style-type: none"> ból stawów (9%) choroba grypopodobna (7%) niestrawność (5%) zmęczenie (5%) anemia (4%) obniżenie stężenia hemoglobiny (4%) neutropenia (2%) 	<ul style="list-style-type: none"> zmęczenie (42%) choroba grypopodobna (26%) wysypka (26%) anemia (16%) ból brzucha (16%) drażliwość (16%) zmniejszony apetyt (16%) bezsenność (11%) biegunka (11%) duszność (11%) kaszel (11%) osłabienie (11%) skurcze mięśni (11%) świąd (11%) zawroty głowy (11%)
SAE	<ul style="list-style-type: none"> dekompensacja wątroby (2%) rak wątrobowo-komórkowy (2%) ciężkie zakażenie (1%) SAE związane z procedurami medycznymi (1%) 	<ul style="list-style-type: none"> bd 	<ul style="list-style-type: none"> bd 	<ul style="list-style-type: none"> bd
Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych st. 3–4.	<ul style="list-style-type: none"> bd 	<ul style="list-style-type: none"> bd 	<ul style="list-style-type: none"> bd 	<ul style="list-style-type: none"> bd
Odsetek chorych z marskością wątroby	40% w badaniu DHC-R, bd w CUP-Francja ^a	48%	24%	58%
Genotyp HCV	GT3	GT1, GT3, GT4	GT1, GT3, GT4	GT3
Uwzględnione badania	CUP Francja, DHC-R	TRIO, HCV-TARGET, Mehta 2016, Satsangi 2016,	Satsangi 2016	HCV-TARGET

a) Populacja silnie obciążona. Kryterium włączenia do badania obejmowało m.in. włóknienie wątroby ocenione na ≥ 3 w skali METAVIR (FibroScan $\geq 9,6$ kPa lub FibroTest $\geq 0,59$) lub ciężką chorobę zewnątrzwątrobową lub nawrót HCV po przeszczepie wątroby lub oczekiwanie na przeszczep wątroby lub nerki.

8.3. Podsumowanie

Analiza porównawcza pomiędzy poszczególnymi schematami jest znacznie utrudniona ze względu na konieczność wnioskowania w oparciu o populację mieszaną odnośnie do braku lub obecności marskości wątroby oraz znaczny stopień heterogeniczności w zakresie odsetka pacjentów z marskością wątroby. Tym niemniej w grupach stosujących schematy oparte na DCV rzadziej niż w przypadku osób otrzymujących SOF + PR/RBV raportowano AE. Ponadto pacjenci leczeni DCV + SOF doświadczali głównie niespecyficznych zdarzeń takich jak osłabienie, zmęczenie czy ból głowy, podczas gdy chorzy leczeni SOF + PR/RBV doświadczali także m.in. anemii czy i depresji.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.4).

9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

9.1. Komunikaty bezpieczeństwa

9.1.1. Daklataswir oraz sofosbuwir

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania DCV i SOF 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).

Na stronie URPL, EMA, FDA oraz MHRA odnaleziono komunikaty do fachowych pracowników służby zdrowia z 2015 roku, które informowały o ryzyku wystąpienia istotnych klinicznie bradykardii i bloku serca w związku z równoczesnym stosowaniem amiodaronu z produktem leczniczym Harvoni (zawierającym LDV i SOF) lub stosowaniem go z produktem leczniczym Daklinza (DCV) w skojarzeniu z produktem Sovaldi (SOF). Od momentu uzyskania zgody na obrót wyżej wymienionych leków odnotowano 8 przypadków ciężkiej bradykardii lub bloku serca. Spośród nich 3 przypadki dotyczyły pacjentów stosujących produkt Harvoni, natomiast 5 pozostałych odnotowano wśród pacjentów stosujących produkty Daklinza i Sovaldi. W jednym przypadku doszło do zatrzymania akcji serca, a w konsekwencji do zgonu, w 2 innych przypadkach konieczna była implantacja stymulatora serca. W związku z powyższym wszystkie agencje rekomendują zaprzestanie stosowania wskazanych DAA z amiodaronem, a jeśli nie jest to możliwe zalecają zachowanie szczególnej ostrożności oraz monitorowanie pacjentów przez 48 godzin od rozpoczęcia łącznego stosowania tych leków. Z uwagi na długi okres półtrwania amiodaronu zalecane jest również monitorowanie pacjentów, którzy mają rozpocząć terapię DAA, a którzy w ciągu ostatnich kilku miesięcy zaprzestali leczenia amiodaronem. [170–173]

Na stronie agencji MHRA odnaleziono dodatkowo komunikat z 2015 roku informujący o ryzyku wystąpienia ciężkiej bradykardii i bloków serca w związku ze stosowaniem produktów leczniczych Olisio (SMV) i Sovaldi (SOF) w skojarzeniu z amiodaronem. Agencja ta zaleca takie samo postępowanie jak w przypadku pacjentów przyjmujących preparaty Harvoni oraz Daklinza w skojarzeniu z Sovaldi. [174] Na stronie FDA pojawiło się ponadto zawiadomienie o zmianach w ulotce preparatu leczniczego Harvoni w sekcji „ostrzeżeń i środków ostrożności”, w której umieszczono informację na temat występowania poważnej objawowej bradykardii w sytuacji stosowania tego leku razem z amiodaronem. [175]

Na stronie FDA opublikowano zawiadomienie o zmianach w ulotce Sovaldi (SOF) poszerzających sekcję „ostrzeżenia i środki ostrożności” o informację dla kobiet w wieku rozrodczym dotyczącą wymogu

stosowania zarówno przez kobiety, jak i ich partnerów, dwóch efektywnych form antykoncepcji w okresie leczenia i co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu w przypadku stosowania SOF w terapii skojarzonej z PR. Wprowadzona w ulotce zmiana zakłada również obowiązkowe wykonywanie comiesięcznych testów ciąży w trakcie trwania leczenia. [176, 177]

9.1.2. PEG IFN, RBV

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania PEG IFN α -2a/2b oraz RBV opublikowanych na stronach internetowych:

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

PEG IFN α -2a/2b

Na stronie URPL opublikowano komunikaty bezpieczeństwa dla PEG IFN α -2b o wprowadzeniu nowego wstrzykiwacza Clearclick przez firmę MSD (grudzień 2013 roku) oraz wycofania gazików dołączonych do produktu leczniczego PegIntron na podstawie podejrzenia o skażenie (luty 2011 roku). Na stronie URPL nie podano żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania PEG IFN α -2a. [178, 179]

Odnaleziono również komunikaty FDA dotyczące wprowadzenia zmian do ulotek produktów leczniczych Pegasys (PEG IFN α -2a), PegIntron oraz Sylatron (PEG IFN α -2b) w sekcji zdarzeń niepożądanych lub ostrzeżeń, informujących o możliwości wystąpienia:

- zmian pigmentacyjnych języka w przypadku stosowania produktu Pegasys (marzec 2015 roku) [180],
- zwłóknienia płuc oraz depresji lub innych ciężkich zdarzeń neuropsychiatrycznych w przypadku stosowania produktu PegIntron lub Sylatron (maj 2015 roku) [181–183],

Na stronie MHRA podano komunikat informujący, że równoległe przyjmowanie telbivudyny oraz PEG IFN α wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej. Pacjenci, u których wystąpiły objawy neuropatii obwodowej powinni niezwłocznie przerwać przyjmowanie obu leków. [184]

Na stronie EMA odnaleziono komunikat o zmianie treści ChPL i ulotki dla PEG IFN α -2a dotyczący dodania informacji o niepożądanym działaniu tego leku (przebarwienie języka) oraz konieczności monitorowania poziomu glukozy podczas jego stosowania. Dla PEG IFN α -2b nie znaleziono na stronie EMA komunikatów lub alertów bezpieczeństwa. [185]

RBV

Na stronach URPL, MHRA oraz FDA nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania RBV. Na stronie EMA opublikowano dokument (luty 2014 roku), w którym zawarto informację o możliwości wystąpienia pigmentacji języka podczas stosowania terapii RBV w połączeniu z PEG IFN α -2b i konieczności uzupełnienia ChPL dla wszystkich preparatów zawierających RBV o tę informację. Ponadto wszystkie ChPL dla preparatów zawierających RBV powinny uwzględniać informację o następujących zdarzeniach niepożądanych: szumy uszne, niedociśnienie, zapalenie naczyń oraz niedokrwienie naczyniowo-mózgowe. [186]

9.2. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ChPL

Poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane w podziale na częstość ich występowania raportowane w ChPL dla DCV, SOF, PEG IFN α oraz RBV (Tabela 43).

Tabela 43.

Zdarzenia niepożądane raportowane w Charakterystykach Produktów Leczniczych dla DCV, SOF, PEG IFN i RBV [72, 106–108, 111, 112, 187, 188]

Lek	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbýt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000) / Częstość nieznaną
DCV [72]	niedokrwistość, ból głowy, kaszel, nudności, świąd, zmęczenie	zmniejszenie apetytu, bezsenność, zawroty głowy, migrena, uderzenia gorąca, duszność, duszność wysiłkowa, przekrwienie błony śluzowej nosa, biegunka, bóle w nadbrzuszu, wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, suchość w jamie ustnej, wymioty, suchość skóry, łysienie, wysypka, ból stawów, ból mięśni, drażliwość	brak danych	brak danych	brak danych
SOF ^a [106, 189]	ból głowy ^b , zmęczenie ^b , zawroty głowy, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie apetytu, bezsenność, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, wysypka, świąd, ból stawów, ból mięśni, dreszcze, objawy grypopodobne, drażliwość, ból, gorączka	zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zmniejszenie masy ciała, depresja, lęk, pobudzenie, zaburzenia uwagi, migrena, zaburzenia pamięci, niewyraźne widzenie, duszność, duszność wysiłkowa, kaszel, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcia, niestrawność, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, łysienie, sucha skóra, świąd, ból stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni, gorączka, astenia, ból w klatce piersiowej, astenia;	brak danych	brak danych	brak danych
PEG IFN α [107, 108]	anoreksja, infekcja wirusowa, zapalenie gardła, niedokrwistość, neutropenia, depresja, niepokój, labilność emocjonalna, zaburzenia koncentracji, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, wymioty, nudności, bóle brzucha, biegunka, suche usta, łysienie, zapalenie skóry,	zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hipokalcemia, hiperurykemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, agresja, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość,	infekcja w miejscu podania, infekcja dolnych dróg oddechowych, nadwrażliwość na leki, cukrzyca, hipertrójglicydemia, samobójstwo, próby samobójcze, myśli samobójcze, psychoza, omamy, napady paniki, neuropatia, neuropatia obwodowa, krwotok do siatkówki, wysiękowe zapalenie siatkówki, ból ucha, zawał	sarkoidoza, cukrzycowa kwasica ketonowa, zaburzenia afektywne dwubiegunowe, drgawki, utrata ostrości widzenia lub pola widzenia, wylewy do siatkówki, retinopatie, zamknięcie tętnicy siatkówkowej, zamknięcie żyły siatkówkowej, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, neuropatia nerwu wzrokowego,	Bardzo rzadko niedokrwistość aplastyczna, krwawienie naczyńomózgowe, niedokrwienie naczyńomózgowe, encefalopatia, niedokrwienie mięśnia sercowego, śródmiąższowe choroby płuc, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, zespół SJS, rumień wielopostaciowy, utrata

Lek	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbýt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000) / Częstość nieznaną
	<p>świąd, suchość skóry, wysypka, ból mięśni, ból stawów, ból kostno-mięśniowy, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, astenia, drażliwość, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, ból, zmniejszenie masy ciała, osłabienie, zmęczenie</p>	<p>zaburzenia snu, zmniejszenie popędu płciowego, apatia, niezwykle sny, płaczliwość, amnezja, zaburzenia pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, splątanie, nerwoból, parestezje, osłabienie, zmniejszenie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenie uwagi, drżenia, zaburzenie smaku, zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, światłowstręt, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, zeszkólenie spojówek, ból oka, suche oko, upośledzenie lub utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból uszu, kołatanie serca, tachykardia, obrzęki obwodowe, duszność wysiłkowa, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, dysfonia, krwawienie z nosa, zaburzenie oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, katar, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, ból gardła i krtani, wymioty, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej języka i warg, krwawienia z dziąseł, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, wzdęcia i gazy, guzy krwawicowe, rozdęcie brzuszne, zapalenie dziąseł, zaburzenia dotyczące zębów, hiperbilirubinemia, powiększenie wątroby, łuszczyca, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, wyprysk, poty nocne, nadmierne pocenie się, trądzik, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia struktury włosów, choroba paznokci, zapalenie stawów, ból pleców, osłabienie siły mięśniowej, skurcze mięśni, ból w kończynach, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból karku, częste oddawanie moczu, wielomocz, nieprawidłowy mocz, brak miesiączki, bóle piersi, krwotok miesięczkowy,</p>	<p>mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, ból w obrębie jamy ustnej, ból kości, osłabienie mięśni, zapalenie płuc, zakażenie skóry, nowotwór wątroby, utrata słuchu, nadciśnienie, zaburzenia czynności wątroby, sarkoidoza, zapalenie tarczycy, odwodnienie, sapanie, krwawienie z przewodu pokarmowego</p>	<p>owrzodzenie rogówki, obrzęk płamki żółtej, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, arytmia, zapalenie osierdzia, zapalenie wsierdzia, migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, zapalenie naczyń, niedokrwienne zapalenie okrzynicy, sarkoidoza skórna, rabdomyoliza, zapalenie mięśni, reumatoidalne zapalenie stawów, martwica w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie ucha zewnętrznego, ciężkie reakcje alergiczne, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, samobójstwa, zaburzenia psychiatryczne, śpiączka, drgawki, porażenie nerwu twarzowego, zawał mięśnia serca, dławica, zaburzenia rytmu krwotok mózgowy, wrzód żołądka, zapalenie trzustki, niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby, zapalenie mięśni, pancytopenia, śródmiąższowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zator tętnicy płucnej, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek</p>	<p>wzroku, samoistna lub zakrzepowa plamica małopłytkowa, TEN, obrzęk naczynio-ruchowy</p> <p>Częstość nieznaną aplazja czerwonych krwinek, ostre reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja i reakcje anafilaktyczne ze wstrząsem anafilaktycznym, idiopatyczna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa, toczeń rumieniowaty układowy, porażenie nerwu twarzowego, mononeuropatie, surowicze odwarstwienie siatkówki, wysięk osierdziowy, przebarwienie języka, stan maniakalny, zaburzenia dwubiegunowe, myśli mordercze, niedokrwienie mózgu, obwodowe niedokrwienie, posocznica, odrzucenie przeszczepu wątroby i nerek, choroba Vogt-Koyanagi-Harada, tętnicze nadciśnienie płucne, zwłóknienie płuc, niedokrwienne zapalenie jelit, rabdomyoliza</p>

Lek	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbýt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000) / Częstość nieznaną
		<p>zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, zaburzenie czynności seksualnych, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie, letarg, pragnienie, zmniejszenie masy ciała</p>			
RBV [111, 112]	<p>niedokrwistość, neutropenia, anoreksja, depresja, bezsenność, ból głowy, zawroty, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość</p>	<p>zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, niepokój, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenia, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, zaburzenia ostrości wzroku, ból oczu, zapalenie oczu, zeskrótnienie spojówek, zawroty głowy, ból uszu, szumy uszne, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienia, niedociśnienie, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosa i gardła, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, ból gardła, wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, zapalenie stawów, impotencja osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśniowe, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg,</p>	<p>zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zakażenia dróg moczowych, zakażenia skóry, sarkoidoza, zapalenie tarczycy, cukrzyca, odwodnienie, myśli samobójcze, omamy, gniew, neuropatia obwodowa, krwotok do siatkówki, utrata słuchu, nadciśnienie, świszczący oddech, krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie czerwieni warg, zapalenie dziąseł, zaburzenia czynności wątroby</p>	<p>zapalenie wsierdza, zapalenie ucha zewnętrznego, pancytopenia, anafilaksja, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, samobójstwa, zaburzenia psychotyczne, śpiączka, drgawki, porażenie nerwu twarzowego, neuropatia nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia naczyniowe siatkówki, retinopatia, owrzodzenie rogówki, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, dławica, częstoskurcz nadkomorowy, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie osierdza, krwotok mózgowy, zapalenie naczyń, śródmiąższowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zator tętnicy płucnej, wrzód trawienny, zapalenie trzustki, niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby, zapalenie mięśni, przedawkowanie leku</p>	<p>Bardzo rzadko niedokrwistość aplastyczna samoistna lub zakrzepowa płamica małopłytkowa, utrata wzroku, TEN, zespół SJS, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, niedokrwienie mózgu</p> <p>Częstość nieznaną wybiórca aplazja układu czerwono krwinkowego, odrzucenie przeszczepu wątroby i nerek, zespół Vogta-Koyanagi-Harada, stan maniakalny, zaburzenia dwubiegunowe, myśli mordercze, ciężkie rozwarstwienie siatkówki, rabdomioliza, zaburzenie czynności nerek, zespół nerczycowy, niedokrwienne zapalenie jelit, wrzodziejące zapalenie jelit, pigmentacja języka</p>

Lek	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000) / Częstość nieznana
-----	---------------------------	-------------------------------	--	-------------------------------------	---

uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie,
zmniejszenie masy ciała

a) Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane dla SOF w skojarzeniu z RBV lub PR.

b) Ból głowy oraz zmęczenie były zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi również bardzo często dla schematu SOF + LDV.

ALP – alkaliczna fosfataza; GTP – gamma-glutamylotranspeptydaza; DRESS – osutka polekowe z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*); SJS – ciężka reakcja skórna, obejmująca tworzenie się zmian pęcherzowych na skórze lub łuszczenie się skóry (ang. *Stevens–Johnson syndrome*), TEN – martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. *Toxic epidermal necrolysis*)

10. OPRACOWANIA WTÓRNE

W ramach przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 10 przeglądów systematycznych (Alavian 2016, Ampuero 2016, Berden 2016, Bunchorntavakul 2015, Ferreira 2016, Gimeno-Ballester 2016, Smith 2016, Swallow 2016a, Swallow 2016b, Yang 2015), których przedmiotem oceny była terapia schematem DCV + SOF w leczeniu pacjentów z pWZW C. W przeglądzie systematycznym Ampuero 2016, Berden 2016, Gimeno-Ballester 2016 oraz Swallow 2016a dokonano oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii będącej przedmiotem niniejszej analizy w populacji pacjentów z HCV GT3, natomiast w pozostałych pracach przedmiotem badań była ocena DCV + SOF w terapii HCV bez restrykcji co do genotypu. Jakość odnalezionych przeglądów oceniono za pomocą skali AMSTAR (Tabela 44).

Ponadto zidentyfikowano 1 opracowanie EMA oraz 1 opracowanie FDA dotyczące oceny leku Daklinza. Oba raporty zawierały zbiór danych klinicznych będących podstawą do oceny schematu DCV + SOF i wydawania zgody na jego rejestrację w terapii HCV GT3. Dodatkowo odnaleziono raport WHO, będący wnioskiem o włączenie DCV do Listy Podstawowych Leków WHO, w którym dokonano oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa DCV w terapii pWZW C (Tabela 44).

Spośród odnalezionych przeglądów tylko jeden (Bunchorntavakul 2015) został uznany za przegląd o niskiej jakości (<5 pkt w skali AMSTAR). Pozostałe przeglądy uznano za przeglądy o umiarkowanej (≥5 pkt w skali AMSTAR) lub wysokiej jakości (≥9 pkt w skali AMSTAR).

Schemat DCV + SOF rozpatrywany w populacji pacjentów z HCV GT3 został oceniony przez ww autorów przeglądów systematycznych jako skuteczne oraz dobrze tolerowane przez pacjentów, w tym w szczególności u pacjentów bez obecności marskości wątroby.

Tabela 44.
Opis opracowań wtórnych dla pacjentów pWZW C zakażonych HCV GT3 lub bez restrykcyjności co do genotypu

Autor i rok	Tytuł/cel analizy	Źródła informacji medycznej (data przeszukania)	Rodzaj badań i populacja	Oceniane porównania	Główne wnioski*	AMSTAR**	Ref.
Alavian 2016	Ocena terapii z użyciem DCV w leczeniu pacjentów z zakażeniem HCV	Pubmed, Scopus, Science Direct, Web of Science (lipiec 2016)	Badania kliniczne i kohortowe obejmujące terapie z zastosowaniem DCV; pacjenci z HCV niezależnie od genotypu	DCV + ASV, DCV + ASV + BCV ± RBV, DCV + PR ± ASV, DCV + SMV ± RBV, DCV + VX-135, DCV + SOF ± RBV	Schemat DCV + SOF ± RBV stosowany przez 12 tyg. jest skuteczną opcją leczenia HCV o różnych genotypach w różnych stopniach zaawansowania choroby zarówno u osób bez marskości wątroby jak i u pacjentów z marskością wątroby. Spośród wszystkich analizowanych opcji terapeutycznych, terapia DCV + SOF ± RBV charakteryzuje się najwyższym wskaźnikiem SVR.	6/11	[190]
Ampuero 2016	Ocena skuteczności terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z HCV GT3	Medline, Embase, Cochrane, abstrakty konferencyjne AASLD i EASL (listopad 2015)	Randomizowane badania kliniczne i prospektywne badania kohortowe obejmujące różne terapie; pacjenci z HCV GT3	SOF + PR vs SOF + RBV, SOF + LDV 12/16 vs SOF + LDV 24, DCV + SOF vs DCV + SOF + RBV, SOF + LDV vs SOF + LDV + RBV	Schemat DCV + SOF jest najszybszą i najskuteczniejszą opcją leczenia pacjentów z HCV GT3	9/11	[191]
Berden 2016	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii DAA, stosowanych w leczeniu pacjentów z HCV GT3	PubMed, Embase, Web of Science, abstrakty AASLD i EASL (Marzec 2016)	Randomizowane badania kliniczne obejmujące różne terapie; pacjenci z HCV GT3	DCV + SOF +/- RBV (12, 24), SOF + VEL +/- RBV (12, 24) SOF + PR (12)	U pacjentów bez marskości wątroby 12-tygodniowy schemat DCV + SOF charakteryzuje się o 5-12% niższym poziomem SVR w porównaniu ze schematami zawierającymi velpatasvir	10/11	[192]
Bunchornta-vakul 2015	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa DCV w leczeniu pacjentów z pWZW C	Medline	Badania kliniczne II i III fazy; pacjenci z HCV, głównie GT1, ale również GT2, GT3, GT4, nieleczeni lub leczeni uprzednio, bez lub z marskością wątroby, bez lub z koinfekcją HIV	DCV + SOF ± RBV, DCV + PR, DCV + ASV ± PR, DCV + ASV + BCV, TPV + PR	Schemat DCV + SOF jest skuteczny w leczeniu pacjentów z HCV GT3 zarówno w przypadku pacjentów z marskością jak i bez obecności marskości wątroby	2/11	[193]

Autor i rok	Tytuł/cel analizy	Źródła informacji medycznej (data przeszukania)	Rodzaj badań i populacja	Oceniane porównania	Główne wnioski*	AMSTAR**	Ref.
Ferreira 2016	Ocena bezpieczeństwa terapii bezinterferonowych w leczeniu pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV	Pubmed/Medline, Scopus, Cochrane, International Pharmaceutical Abstracts, Web of Science (styczeń 2016)	Randomizowane badania kliniczne porównujące leki z grupy DAA drugiej generacji z innymi terapiami bezinterferonowymi lub placebo; pacjenci z HCV GT1–6, bez lub z marskością wątroby, nieleczeni lub leczeni uprzednio, bez chorób współistniejących	Terapie bezinterferonowe, w tym DCV + SOF ± RBV	Schematy bezinterferonowe (w tym oparte na DCV) są terapiami bezpiecznymi w populacji pacjentów z HCV (80% populacji bez marskości wątroby). Wyniki metaanalizy wskazują na małe różnice w profilach bezpieczeństwa analizowanych terapii; nie odnotowano różnic w częstości występowania SAE.	8/11	[194]
Gimeno-Ballester 2016	Ocena bezpieczeństwa terapii bezinterferonowych w leczeniu pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV GT3	PubMed, Embase, Web of Science, abstrakty AASLD i EASL (Sierpień 2016)	Randomizowane badania kliniczne, obserwacyjne badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii bezinterferonowych w leczeniu HCV GT3	Terapie bezinterferonowe, w tym DCV + SOF ± RBV	W przeglądzie przedstawiono ogólny wniosek – leczenie HCV GT3 jest coraz bardziej skuteczne. Pacjenci z HCV GT3 nie stanowią już populacji szczególnie trudnej do wyleczenia.	10/11	[195]
Smith 2016	Przegląd oceniający farmakodynamikę, profil bezpieczeństwa i efektywność kliniczną schematów zawierających DCV w leczeniu pacjentów z pWZW C	Pubmed, Embase (sierpień 2015)	Badania kliniczne II i III fazy; pacjenci z HCV, głównie GT1, ale również GT2, GT3, GT4, nieleczeni lub leczeni uprzednio, bez lub z marskością wątroby, bez lub z infekcją HIV	DCV + SOF ± RBV, DCV + PR, DCV + ASV ± PR, DCV + ASV + BCV	DCV w skojarzeniu z SOF jest skuteczną terapią dla pacjentów z HCV GT3 bez marskości wątroby zarówno uprzednio leczonych, jak i nieleczonych.	5/11	[196]
Swallow 2016a	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa DCV + SOF, SOF + RBV oraz PR u chorych z HCV GT3	Medline, Embase, Cochrane (wrzesień, październik 2014)	Badania kliniczne III i IV fazy ze zbliżonymi kryteriami włączenia do badania ALLY-3; pacjenci z HCV GT3, uprzednio leczeni lub nieleczeni	DCV + SOF vs SOF + RBV, DCV + SOF vs SOF + PR	W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano podobną skuteczność DCV + SOF oraz SOF + RBV, przy lepszym profilu bezpieczeństwa schematu DCV + SOF .	7/11	[197]

Autor i rok	Tytuł/cel analizy	Źródła informacji medycznej (data przeszukania)	Rodzaj badań i populacja	Oceniane porównania	Główne wnioski*	AMSTAR**	Ref.
Swallow 2016b	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu DCV + SOF oraz SOF + RBV u pacjentów z HCV z koinfekcją HIV	Medline, Embase, Cochrane (grudzień 2014)	Badania kliniczne III fazy; pacjenci z HCV GT1, GT2, GT3, GT4, uprzednio leczeni lub nieleczeni, z koinfekcją HIV	DCV + SOF vs SOF + RBV	Wykazano istotną statystycznie przewagę schematu DCV + SOF nad SOF + RBV zarówno pod względem skuteczności (wyższy odsetek pacjentów z SVR12: 97% vs 85% przed dostosowaniem, $p = 0,002$; 100% vs 85% po dostosowaniu, $p < 0,001$) ^a , jak i bezpieczeństwa (niższy odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu AE).	7/11	[198]
Yang 2015	Ocena profilu bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej DCV w leczeniu pacjentów z pWZW C	Pubmed (lipiec 2015), abstrakty konferencyjne AASLD (listopad 2015) i EASL (kwiecień 2015)	Badania kliniczne II i III fazy; pacjenci z HCV, głównie GT1, ale również GT2-4, nieleczeni lub leczeni uprzednio, bez lub z marskością wątroby, bez lub z koinfekcją HIV	DCV + ASV ± BCV, DCV + ASV + BCV ± RBV, DCV + SOF ± RBV, DCV + ASV ± RBV, DCV + ASV ± PR	Schemat DCV + SOF jest skuteczny w leczeniu pacjentów z HCV GT 3 bez marskości wątroby (wskaźnik SVR ok. 90%).	5/11	[199]
EMA 2014	Raport oceniający preparat Daklinza	Raport składa się z informacji administracyjnych, kompletnych informacji dotyczących jakości, danych przedklinicznych i klinicznych, na podstawie własnych testów i badań wnioskodawców. Brak danych na temat sposobu przeszukania	Badania kliniczne II i III fazy; pacjenci z HCV GT1/GT2/GT3/GT4, uprzednio nieleczeni lub leczeni, bez lub z koinfekcją HIV	DCV + SOF ± RBV, DCV + ASV ± PR, DCV + PR	Schemat DCV + SOF wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu pacjentów z HCV GT1 oraz GT4. Stosowanie RBV prawdopodobnie nie jest wymagane dla optymalizacji leczenia tych dwóch genotypów. DCV wykazuje aktywność przeciwko HCV GT2 i GT3, lecz dane kliniczne nadal nie są wystarczające. Niemniej jednak terapia DCV + SOF jest zalecana u chorych z HCV GT3 z marskością wątroby i/lub wcześniej leczonych, u których przewiduje się nawrót choroby po zastosowaniu innych terapii bezinterferonowych (np. SOF + RBV). Terapia DCV nie wiąże się ze wzrostem częstości poważnych działań niepożądanych. DCV jest dobrze tolerowany przez pacjentów.	ND	[200]

Autor i rok	Tytuł/cel analizy	Źródła informacji medycznej (data przeszukania)	Rodzaj badań i populacja	Oceniane porównania	Główne wnioski*	AMSTAR**	Ref.
FDA 2015	Raport oceniający preparat Daklinza	Raport składa się z informacji administracyjnych oraz kompletnej oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa wnioskowanego leku na podstawie badań wnioskodawców Brak danych na temat sposobu przeszukania	Badania kliniczne II i III fazy (głównie badanie ALLY-3); pacjenci z HCV GT3, uprzednio nieleczeni lub leczeni	DCV + SOF ± RBV, DCV + ASV ± PR, DCV + PR	Ogólna ocena korzyści i ryzyka stosowania DCV oparta na ocenie skuteczności DCV + SOF oraz bezpieczeństwa DCV w monoterapii oraz w skojarzeniu z SOF oraz PR została zakończona wydaniem zgody na rejestrację DCV + SOF w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym HCV GT3.	ND	[201]
WHO 2014	Wniosek o włączenie DCV do Listy Podstawowych Leków WHO (EML, <i>Essential Medicines List</i>)	Pubmed, Medline i Embase. Dodatkowo abstrakty konferencyjne AASLD i EASL z lat 2013 i 2014.	Pacjenci z HCV, głównie GT1, lecz również GT2, GT3 i GT4; bez lub z marskością wątroby, bez lub z infekcją HIV	DCV + PR, DCV + ASV, DCV + ASV + BCV, DCV + SOF ± RBV, DCV + VX-135	Istnieją dane dobrej jakości przemawiające za wysoką skutecznością DCV w terapii HCV. Wykazano, że schemat DCV + SOF jest skuteczny w leczeniu pacjentów z HCV GT3 (wskaźnik SVR ok. 90%). Stosowanie DCV jest bezpiecznie i dobrze tolerowane przez pacjentów.	ND	[202]

* ze względu na bardzo liczne porównania w kolumnie podano wnioski obejmujące interwencję będącą przedmiotem niniejszej analizy klinicznej;

** <5 pkt. przegląd o niskiej jakości, ≥5 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości

ASV – asunaprewir; BCV – beklabuwir; EBR – elbaswir; LDV – ledipaswir; OBV – ombitaswir; PrOD – parytaprewir + rytonawir + ombitaswir + dasabuwir; PTV/r – parytaprewir + rytonawir; SMV – symeprewir; TPV – telaprewir; VEL – velpataswir

a) Pacjenci niedostatecznie reprezentowani w badaniu ALLY-2 mieli większą wagę niż pacjenci z badań PHOTON i odwrotnie; ALLY-2 oraz PHOTON – badania uwzględnione w opracowaniu.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

Bezinterferonowa 12-tygodniowa terapia DCV + SOF jest wysoce skuteczną opcją leczenia pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 3.

Trwające 12 tygodni leczenie DCV + SOF pozwala uzyskać trwałą odpowiedź wirusologiczną u prawie wszystkich leczonych pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby. **Co istotne, bardzo wysoka skuteczność schematu wykazana w warunkach kontrolowanych badań klinicznych (97%), została również potwierdzona w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (96%).** Profil bezpieczeństwa daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem można określić jako dobry. Zdarzenia niepożądane powodowane przez schematy DCV + SOF miały charakter niespecyficzny, a do najczęstszych należały m.in. osłabienie i ból głowy.

W porównaniu pośrednim bez dostosowania stwierdzono, że w ramach badań klinicznych odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 był numerycznie największy w grupie leczonej schematem DCV + SOF (97%) przy stosunkowo korzystnym profilu bezpieczeństwa. SOF dodany do schematów interferonowych (PR12–24) cechował się nieznacznie niższym wskaźnikiem skuteczności (95%), ale obarczony był zdecydowanie większym ryzykiem działań niepożądanych. Najniższy wskaźnik trwałych odpowiedzi wirusologicznych obserwowano u pacjentów otrzymujących 24-tygodniową terapię SOF i RBV (89%), a częstość zdarzeń niepożądanych związanych z tą terapią była wyższa niż dla terapii zawierającej DCV, ale niższa niż dla terapii zawierającej interferon.

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej skuteczność schematu DCV + SOF była zbliżona do skuteczności eksperymentalnej (97% vs 96%), podczas gdy w przypadku pozostałych schematów (24-tygodniowy SOF + RBV, 12–24 tygodniowy SOF + PR) różnice były większe, a wskaźnik SVR12 w rzeczywistej praktyce klinicznej w żadnym przypadku nie przekroczył 90% (Tabela 45).

Tabela 45.
Skuteczność terapii (SVR12) DCV + SOF oraz SOF + RBV/PR w leczeniu zakażenia HCV GT3 u chorych bez marskości wątroby

Schemat leczenia	Badania kliniczne	Rzeczywista praktyka kliniczna
DCV12 + SOF12	97%	96%
SOF24 + RBV24	89%	85%
SOF12–24 + PR12–24	95% ^a	88%

a) Dane dla schematu 12-tyg.

12. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. W analizowanej populacji chorych dostępne są wyłącznie badania bez grupy kontrolnej, w związku z czym konieczne było wnioskowanie pośrednie metodą jakościową. Należy jednak zwrócić uwagę, że taka jest specyfika badań przeprowadzanych w ramach oceny terapii anty-HCV – są to najczęściej badania bez grup kontrolnych ze względu na fakt, że SVR jest punktem końcowym na który nie obserwuje się efektu wpływu stosowania placebo.
2. Brak wyników bezpieczeństwa raportowanych w badaniach dla subpopulacji z brakiem marskości wątroby (konieczność wnioskowania w oparciu o dane dla populacji mieszanej odnośnie do obecności marskości wątroby). Obecność marskości wątroby ma wpływ na stan ogólny pacjenta, może także być związana ze zdarzeniami obserwowanymi w trakcie terapii anty-HCV.

13. DYSKUSJA

Szacuje się, że u około 200 000 dorosłych Polaków występuje przewlekłe zakażenie HCV wymagające diagnozy i rozpoczęcia leczenia, jednak tylko około 10–15% osób jest świadoma obecności choroby. [29, 39] Zakażenie HCV w postaci przewlekłej ma charakter progresywny. [12, 28] Na skutek toczącego się stanu zapalnego uruchamiającego proces włóknienia dochodzi do zaburzeń w strukturze narządu i czynnościach wątroby. Zaawansowane zmiany prowadzą do marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego, a w konsekwencji do zgonu pacjenta. [20, 22, 31] Podstawowym sposobem leczenia pWZW C jest skuteczna eliminacja czynnika indukującego proces fibrogenezy, czyli eliminacja wirusa z organizmu poprzez leczenie przeciwwirusowe. [22] Jedną z terapii charakteryzującą się wysoką skutecznością w eliminacji HCV jest leczenie z zastosowaniem daklataswiru w skojarzeniu z sofosbuwirem.

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Daklinza® (daklataswir, DCV) stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Sovaldi® (sofosbuwir, SOF) w doustnej terapii przeciwwirusowej u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby. Wybór komparatorów został poprzedzony analizą problemu decyzyjnego, która wykazała, że komparatorami dla ocenianej interwencji będą schematy terapeutyczne obecnie refundowane w Polsce i zawierające DAA nowej generacji – 24-tygodniowy schemat dla sofosbuwiru w skojarzeniu z rybawiryną (SOF24 + RBV24) oraz 12-tygodniowy schemat dla sofosbuwiru w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa oraz rybawiryną, z możliwością wydłużenia go do 24 tygodni w określonych warunkach ujętych w ChPL, dla produktu leczniczego Sovaldi®¹ (SOF12–24 + PR12–24). Refundowana aktualnie w Polsce terapia niezawierająca DAA nowej generacji, oparta o stosowanie pegylowanego interferonu α i rybawiryny (PR) nie została ujęta w niniejszej analizie ze względu na fakt, że jest to rzadko zalecany schemat leczenia w ramach wytycznych aktualnej praktyki klinicznej, a w związku z refundacją terapii zawierających SOF (z RBV lub PR) znaczenie i zastosowanie PR będzie coraz mniejsze.

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2] W jego wyniku zidentyfikowano 18 badań, w tym 2 badania oceniające daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem w warunkach kontrolowanych i 2 badania oceniające stosowanie tego schematu w warunkach realnej praktyki klinicznej. Ponadto do analizy włączono 14 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów SOF + RBV oraz SOF + PR, w tym 9 badań klinicznych oraz 5 prac o charakterze obserwacyjnym. W żadnym ze zidentyfikowanych badań nie zawarto bezpośredniego porównania interwencji z komparatorami, wobec czego wnioskowanie było oparte o porównanie jakościowe. Co jednak istotne, przeprowadzona analiza kliniczna zawiera zarówno dane odnośnie do efektywności

¹ Zgodnie z ChPL Sovaldi® zalecany schemat trwa 12 tygodni, przy czym należy rozważyć wydłużenie czasu trwania terapii do 24 tygodni, zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem niższej odpowiedzi na leczenie interferonem (np. zaawansowane włóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL 28 (interleukina 28) B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie PEG IFNa i rybawiryną). [106]

ocenianej w ramach badań klinicznych, które zawierały szczegółowo zdefiniowane kryteria selekcji pacjentów do badań, jak i w ramach rejestrów pacjentów. Podejście to dostarczyło cennych danych odnośnie do efektywności terapii w niekontrolowanych warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym także wśród pacjentów, którzy ze względu na stan zdrowia mogliby nie spełniać kryteriów selekcji do badań klinicznych.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na **bardzo wysoką, 96–97% skuteczność schematów DCV + SOF w populacji pacjentów bez marskości wątroby**, a wykazano to najpierw w warunkach kontrolowanych badań klinicznych, a – co niezwykle ważne – następnie potwierdzono w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej obejmującej populację mniej wyselekcjonowaną i poddaną rygorystycznym kryteriom włączenia i wykluczenia typowym dla badań klinicznych. Z kolei komparatory – schematy zawierające SOF + PR oraz SOF + RBV – cechowały się niższym odsetkiem pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną, co uwidoczniło się zwłaszcza w wynikach badań oceniających ich efektywność rzeczywistą, gdzie odsetek chorych uzyskujących SVR nie przekroczył 90%. Oznacza to, że m.in. pacjenci z obecnością przeciwwskazań do stosowania interferonu obecnie mają dostęp do terapii z wykorzystaniem DAA (SOF + RBV), ale mają przy tym umiarkowane szanse na powodzenie tej terapii, a ponadto zmuszeni są do stosowania jej przez aż 24 tygodnie.

Profil bezpieczeństwa schematu DCV + SOF jest dobry. Występujące najczęściej zdarzenia niepożądane miały niespecyficzny charakter i obejmowały najczęściej wystąpienie osłabienia, zmęczenia i bólu głowy, mimo, że w ramach badań włączano także pacjentów z obecnością marskości wątroby, która może mieć wpływ na poziom tolerancji leczenia przez pacjenta. Profil bezpieczeństwa daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem wydaje się być korzystniejszy od aktualnie refundowanych terapii, zwłaszcza od schematu zawierającego pegylowany interferon – SOF + PR. Co istotne, należy pamiętać, że u części pacjentów z zakażeniem HCV istnieje konieczność stosowania schematu SOF + PR nie przez 12, a przez aż 24 tygodnie [106], a dwukrotne wydłużenie czasu jego trwania znacznie wydłuża czas uciążliwej terapii, narażając przy tym pacjenta na ryzyko wystąpienia uciążliwych i poważnych zdarzeń niepożądanych, które występowały u chorych leczonych 12-tygodniowym schematem SOF + PR, takich jak m.in. depresja, anemia czy wysypka.

W ramach przeglądu systematycznego Swallow 2016a, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów DCV + SOF oraz SOF w skojarzeniu z rybawiryną, dokonano pośredniego porównania obu schematów na podstawie badań klinicznych, których kryteria włączenia były zbliżone – ALLY-3 oraz VALENCE. Analiza wykazała, że u chorych stosujących DCV + SOF w porównaniu z SOF + RBV zanotowano **znamiennie niższą ($p < 0,05$) częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (75% vs 92%)**, a także szczegółowych zdarzeń obejmujących osłabienie, kaszel, suchość skóry, duszność, drażliwość, zapalenie nosogardzieli i świąd. [197]

Wskazuje się ponadto, że odejście od schematów zawierających interferon i rybawirynę **prowadzi do znacznej poprawy jakości życia** pacjenta zależnej od zdrowia (HRQoL, ang. *health-related quality of life*). [203] W badaniu Scheiner 2016 w trakcie leczenia pacjentów z koinfekcją HIV/HCV stosowanie bezinterferonowej terapii DCV + SOF wiązało się z lepszą jakością życia chorych w obrębie zdrowia

fizycznego oraz zmniejszyło odczucie zmęczenia pacjentów w porównaniu z populacją leczoną interferonem, rybawiryną i boceprewirem. [204] Z kolei w badaniu *Younossi 2016* analizowano jakość życia raportowaną przez pacjentów leczonych schematem zawierającym zarówno interferon jak rybawirynę (SOF + PR), rybawirynę (SOF + RBV) oraz schemat zawierający tylko DAA (SOF i ledipasvir). Spadek w ocenie jakości życia w trakcie leczenia wynosił od -9% wśród leczonych schematem zawierającym rybawirynę, do nawet -24% wśród otrzymujących także interferon, podczas gdy terapia zawierająca jedynie DAA prowadziła do poprawy w jakości życia o około 12%. [205] Co istotne, poprawa jakości życia pacjenta może wiązać się z jego lepszym podejściem do leczenia i wyższym poziomem stosowania się chorego do zaleceń terapeutycznych (wyższe *compliance*).

Wyniki uzyskane w niniejszej analizie klinicznej są spójne z wnioskami pochodzącymi z odnalezionych opracowań wtórnych (Rozdz. 10). W większości z nich wskazywano na wysoką skuteczność schematów zawierających DCV w skojarzeniu z SOF i zwracano także uwagę na korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji oraz jej dobrą tolerancję.

SVR jest właściwym predyktorem korzystnego rokowania pacjentów i stanowi wiarygodny punkt końcowy w badaniach dotyczących nowych terapii w leczeniu pWZW C. [77–83] Uzyskanie SVR nie ma bezpośredniego wpływu na samopoczucie i jakość życia pacjenta, a zatem nie stanowi bezpośredniej korzyści klinicznej. Pomimo tego stosowanie SVR w badaniach klinicznych nad terapiami w pWZW C jest rekomendowane przez EMA i FDA, gdyż jej uzyskanie świadczy o eliminacji czynnika chorobotwórczego z organizmu. Ponadto wykazano, że uzyskanie SVR ma związek z redukcją ryzyka wystąpienia powikłań odległych. [4, 84, 85] Przez wiele lat parametrem wykorzystywanym w badaniach klinicznych dotyczących leków stosowanych w leczeniu pWZW C było uzyskanie przez pacjenta SVR w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia (SVR24). W ostatnim czasie zarówno EMA, jak i FDA dopuściły SVR12 jako parametr stosowany w badaniach klinicznych nad terapiami anty-HCV, kierując się wynikami świadczącymi o silnej korelacji pomiędzy SVR12 i SVR24. Ponadto WHO w zaktualizowanych rekomendacjach z 2016 roku uznaje SVR12 jako standardowy parametr określający skuteczność terapii pWZW C. Stosowanie punktu końcowego, który pozwala na uzyskanie wiarygodnych wyników w krótszym czasie przyspiesza rozwój i wdrażanie nowych terapii. [36, 87, 88]

Podsumowując, 12-tygodniowy schemat DCV + SOF cechują się **wysokim poziomem skuteczności klinicznej oraz rzeczywistej**, a profil bezpieczeństwa tej terapii jest dobry. Z kolei dwukrotnie dłuższe – 24-tygodniowe leczenie z zastosowaniem SOF + RBV wykazuje gorszą skuteczność kliniczną i rzeczywistą. Natomiast 12–24-tygodniowa terapia interferonowa SOF + PR cechuje się także niższym poziomem skuteczności od DCV + SOF, jednak jej profil bezpieczeństwa wydaje się być cięższy, a ponadto wymaga uciążliwego stosowania pegylowanego interferonu w postaci iniekcji. Wobec powyższego, oceniana interwencja DCV12 + SOF12 jest właściwą odpowiedzią na wysoką potrzebę skutecznego i bezpiecznego leczenia u osób zakażonych GT3 HCV bez obecności marskości wątroby. Zastosowanie ocenianej terapii pozwoli na obniżenie stężenia czynnika chorobotwórczego poniżej progu detekcji, a dzięki temu przyczyni się do zmniejszenia ryzyka poważnych powikłań HCV, prowadząc do wydłużenia przeżycia chorych oraz poprawy ich jakości życia. W dalszej perspektywie

skutkować to może zmniejszeniem ryzyka dalszych zakażeń, co może się przełożyć na zmniejszenie wydatków publicznych związanych z zarówno kosztami bezpośrednimi dotyczącymi leczenia zakażonych, jak i z kosztami pośrednimi związanymi z np. ograniczeniem lub utratą możliwości pracy.

14. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 46.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
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.	5.3.1, 5.3.2, 6.1, 18.1	57–58, 62–69, 114–116
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	2	12–30
2. opis technologii opcjonalnych	4	36–54
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	5, 6.1, 18.1	55–61, 62–69, 114–116
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	5.2	55–56, Tabela 28
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	10	89–93
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	5.2, 6.2, 6.3, 18.2 18.3	55–56, 70–74, 116–151
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	4, 5.2, 6.2, 6.3, 18.2 18.3	36–54, 55–56, 70–74, 116–151
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	5.2, 7, 8	55–56, 75–82
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	6.1	62–69
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	18.1	114–116
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	6.1	62–69, Rys. 10
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	6.2, 6.3, 18.2 18.3	70–74, 116–151
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	7, 8, 18.4	75–82, 152–194
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	9	83–88
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

15. BIBLIOGRAFIA

1. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0, AOTMiT, sierpień 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf.
3. ██████████ (2017) Analiza problemu decyzyjnego. Daklataswir (Daklinza®) w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii bezinterferonowej dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby. HTA Consulting.
4. Juszczak J. Przewlekłe zapalenie wątroby typu C w: *Interna Szczeklika 2016* 2016.
5. WHO. ICD-10 Classification. Code B18.2. Version:2015. Dostęp: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/B15-B19> (18.12.2014).
6. Medycyna Praktyczna. Interna - ostre WZW typu C. Dostęp: <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.7.1.3>. (16.2.2015).
7. Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, Rahal P, Ruiz-Tovar K, Yamasaki L, Vazquez-Chacon C, Martinez-Guarneros A, Carpio-Pedroza JC, Fonseca-Coronado S, Cruz-Rivera M. (2014) Hepatitis C virus molecular evolution: Transmission, disease progression and antiviral therapy. *World J. Gastroenterol.* 20(43):15992–16013.
8. Nitkiewicz J. (2004) Epidemiologia molekularna wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV). *Przegląd Epidemiologiczny* 58(3):413–421.
9. Juszczak J. (2009) Wirusowe zapalenie wątroby typu C - podstawowe fakty: od rozpoznania do leczenia. *VOICE* 19(1):3–9.
10. Państwowa Inspekcja Sanitarna. Pilotażowy Program Profilaktyki Zakażeń HCV. HCV- klinika, diagnostyka, leczenie. Dostęp: http://www.powiatnidzicki.pl/dopobrania/zdrowie/profilaktyka/hcv/kil_hcv.pdf (6.2.2015).
11. Johns Hopkins Medicine. Gastroenterology and Hepatology. Viral Hepatitis C - Introduction. Dostęp: https://gi.jhsp.org/GDL_Disease.aspx?CurrentUDV=31&GDL_Disease_ID=F90D3628-F21C-41B8-873E-FFFFD82A8AF4C&GDL_DC_ID=9AA60584-3607-4D15-A459-BD3F67A3A4A7 (20.2.2015).
12. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. 2014. Dostęp: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1.
13. WHO. Global Alert and Response. Hepatitis C. Dostęp: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html> (6.2.2015).
14. Caraballo Cortes K, Radkowski M. (2011) Wpływ zmienności wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) na skuteczność terapii przeciwwirusowej. *Postępy mikrobiologii* 50(2):131–139.
15. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A, Tyczyno M, Halota W. Distribution of HCV genotype in Poland. *Przegląd epidemiologiczny* 2013 67(1):11–16.
16. Medycyna Praktyczna. WZW typu C już niedługo wyleczalne w 100%. Dostęp: <http://gastrologia.mp.pl/aktualnosci/show.html?id=107828> (9.2.2015).
17. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A, Juszczak J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K. (2016) Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV 2016. Dostęp: <http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-PGE-HCV-20162.pdf> (22.6.2016).
18. Diagnostyka laboratoryjna medyczna. Serologiczne i molekularne badania w WZW C. Dostęp: http://www.diag.pl/fileadmin/banery/ulotki__plakaty/ulotki_lekarz/Przegląd_Badan_w_diagnostyce_watroyby.pdf (12.2.2015).
19. Rekomendacje Grupy Roboczej: Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Polskie Towarzystwo Wirusologiczne, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej, Polska Grupa Ekspertów HCV. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C. Dostęp: http://kidl.org.pl/uploads/rekomendacje/01_HCV%20z%20okladka.pdf.
20. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. (2014) Hepatology 2014 A clinical Textbook. Dostęp: http://www.liver.ca/files/Professional_Education__Partnerships/Information__Resources_for_HCP/Hepatology_2014_-_A_Clinical_Textbook.pdf.

21. Hepatitis C Online. Evaluation and Staging of Liver Fibrosis. Dostęp: <http://www.hepatitisc.uw.edu/pdf/evaluation-staging-monitoring/evaluation-staging/core-concept/all> (12.2.2015).
22. Kozłowska J, Jabłońska J, Cianciara J. Włóknienie wątroby w przebiegu przewlekłego zakażenia wirusami HBV i HCV. Dostęp: http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.hbv.pl%2Ftekstowe%2Fwlokniecie_watroy.doc&ei=aG_YVJSyMYOeygO18IHQAQ&usg=AFQjCNH6IoTSfZAnu26d9L3y4lcvD9xKMA (9.2.2015).
23. Gietka JA. (27-34) Wykorzystanie prostych nieinwazyjnych metod oceny włóknienia wątroby w kwalifikacji do leczenia chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. *Przegląd Epidemiologiczny* 65(1):2011.
24. Swan T. Hepatitis C Virus (HCV) and HIV/HCV Coinfection: A Critical Review of Research and Treatment Volume I: Clinical Science - TheBodyPRO.com. Dostęp: <http://www.thebodypro.com/content/art33809.html> (14.5.2014).
25. Dan Longo, Anthony Fauci. Harrison. Gastroenterologia i hepatologia. tom I, II. Dostęp: <http://www.czelej.com.pl/images/file/fragmenty%20ksiazek/Harrison%20Gastroenterologia%20i%20hepatologia/Harrison%20gastroenterologia%20i%20hepatologia%20roz%2039.pdf> (18.12.2014).
26. BioPredictive-FibroTest for HCV . Praktyka FibroTestu w WZW typu C. Dostęp: http://www.biopredictive.com/intl/physician/fibrotest-for-hcv/view?set_language=pl (25.2.2015).
27. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. (2016) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J. Hepatol.*
28. Hepatitis C Online. Natural History of Hepatitis C Infection. Dostęp: <http://www.hepatitisc.uw.edu/pdf/evaluation-staging-monitoring/natural-history/core-concept/all> (12.2.2015).
29. Polska Grupa Ekspertów HCV. Rekomendacje PGE HCV 2015. Dostęp: <http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-PZW-C-PGE-2015.pdf> (9.1.2015).
30. Magdalena Władysiuk, Patrycja Jaros, Jan Kobierski, Mateusz Hałdaś, Kamila Gąszcz, Joanna Krzystek. Raport systemowy. WZW typu C. Konieczność zmian w organizacji systemu ochrony zdrowia. Dostęp: http://www.gwiadzanadziei.pl/download/Raport_systemowy_WZW_typu_C.pdf.
31. Treatment action group. Natural History of Hepatitis C. Dostęp: <http://www.treatmentactiongroup.org/sites/g/files/g450272f/ITAGHCV04-V1CH02.PDF> (12.2.2015).
32. Grochans E, Sychta D, Szkup-Jabłońska M, Jurczak A, Wieder-Huszla S, Grzywacz A, Rotter I, Karakiewicz B. (2011) Ocena jakości życia pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. *Problemy Pielęgniarstwa* 19(2):.
33. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego. Podstawowe wskazania do przeszczepu wątroby u dorosłych. Dostęp: http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/rekomendacje_pth_do_oltx.pdf (16.2.2015).
34. Oliveira Andrade L., D'Oliveira A, Parana R. (2009) Association Between Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Global Infectious Diseases* 1(1):33–37.
35. Medycyna Praktyczna. Gastrologia dla lekarzy. Wytyczne i artykuły przeglądowe. Dostęp: <http://www.mp.pl/gastrologia/wytyczne/show.html?id=83264> (16.2.2015).
36. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis c infection Updated version 2016. Dostęp: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf (23.6.2016).
37. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. (2016) Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol* 22(34):7824–7840.
38. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. (2014) Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 61(1 Suppl):S45-57.
39. Parda N, Henszel Ł, Stępień M. (2014) Hepatitis C in Poland in 2012. *Przegląd Epid.* 68(2):265–269.
40. Petruzello A, Marigliano S, Loquercio G. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. *Infectious Agents and Cancer* 11(53):.
41. Mazurek J. (2001) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2000 roku. *Przegląd Epid.* 55(2):325–328.
42. Bielak A. (2003) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2001 roku. *Przegląd Epid.* 57(1):125–128.
43. Kuszewski K, Czarkowski M. (2004) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2002 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 58(1):131–137.
44. Czarkowski M., Kuszewski K. (2005) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2003 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 59(2):303–308.
45. Czarkowski M. (2006) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2004 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 60(3):481–486.
46. Rosińska M, Czarkowski M. (2007) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2005 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 61(2):281–286.

47. Bobel D, Rosińska M. (2008) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2006 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 62(2):325–331.
48. Laskus I, Rosińska M. (2009) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2007 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 63(2):251–254.
49. Stępień M, Rosińska M. (2010) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2008 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 64(2):245–250.
50. Rosińska M, Stępień M. (2011) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2009 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 65(2):265–269.
51. Rosińska M, Radziszewski F, Stępień M. (2012) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2010 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 66(2):287–292.
52. Rosińska M, Parda N, Stępień M. (2013) Hepatitis C in Poland in 2011. *Przegląd Epidemiologiczny* 67:247–251.
53. Parda N, Rosińska M, Stępień M. (2015) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2013 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 69:375–378.
54. Piaskowska J. (2015) Wirusowe zapalenie wątroby. Sytuacja epidemiologiczna 2014. Dostęp: <http://www.bieganski.com.pl/other/doc/4026/WZW-%20sytuacja%20epid.pdf> (23.6.2016).
55. Rosińska M, Parda N, Stępień M. (2016) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2014 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 3(70):386–394.
56. CDA. The Center for Disease Analysis - Global Prevalence Maps - HCV 2013. Dostęp: <http://www.centerforda.com/HepC2013a/HepMap.html> (19.12.2014).
57. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, Horban A, Orłowska I, Simon K, Tuchendler E, Madej G, Piekarska A, Jabłkowski M, Deroń Z, Mazur W, Kaczmarczyk M, Janczewska E, Pisula A, i in. Prevalence of HCV genotypes in Poland – the EpiTer study. *Clinical and Experimental Hepatology*.
58. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Nazzal K, Bolewska B, Białkowska J, Berak H, Fleischer-Stępniewska K, Tomaszewicz K, Karwowska K, Rostkowska K, Piekarska A, Tronina O, i in. (2016) Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 44(9):946–956.
59. U.S. Department of Veterans Affairs. Interferon and Ribavirin Treatment Side Effects - Viral Hepatitis. Dostęp: <http://www.hepatitis.va.gov/provider/reviews/treatment-side-effects.asp> (31.12.2014).
60. Dill MT, Makowska Z, Trincucci G, Gruber AJ, Vogt JE, Filipowicz M, Calabrese D, Krol I, Lau DT, Terracciano L, van Nimwegen E, Roth V, Heim MH. (2014) Pegylated IFN- α regulates hepatic gene expression through transient Jak/STAT activation. *J Clin Invest* 124(4):1568–1581.
61. Juszczyk J. Alternatywa leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby C: naturalny interferon alfa. Dostęp: http://www.prometeusze.pl/tekstowe/alternatywa_leczenia_alfaferon.doc (5.1.2015).
62. Halota W, Pawłowska M, Andrejczyn, M. (2004) Interferony alfa w leczeniu przewlekłych zakażeń HCV. *Przegląd Epidemiologiczny* 58(3):405–411.
63. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. (2009) Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461(7262):399–401.
64. EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C. 2015. Dostęp: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>.
65. Medscape. Ribavirin Mode of Action in Chronic Hepatitis C. Dostęp: <http://www.medscape.com/viewarticle/584208> (31.12.2014).
66. Chung RT, Gale M, Polyak SJ, Lemon SM, Liang TJ, Hoofnagle JH. (2008) Mechanisms of Action of Interferon and Ribavirin in Chronic Hepatitis C: Summary of a Workshop. *Hepatology* 47(1):306–320.
67. ChPL Sunvepra (asunaprewir) - dokument japoński. Dostęp: http://www.b-ms.pl/PublishingImages/products/pdf/asunaprewir%2028_10.pdf (10.11.2015).
68. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. (2014) Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA* 312(6):631–640.
69. Au TH, Destache CJ, Vivekanandan R. (2015) Hepatitis C therapy: Looking toward interferon-sparing regimens. *J Am Pharm Assoc* (2003)e72–e86.
70. ChPL Exviera (dazabuwir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf (10.11.2015).
71. National Drug Monograph Ombitasvir Paritaprevir Ritonavir plus Dasabuvir (Viekira Pak). Dostęp: http://www.pbm.va.gov/PBM/clinicalguidance/drugmonographs/Ombitasvir_Paritaprevir_Ritonavir_plus_Dasabuvir_VIEKIRA_PAK_Monograph.pdf (10.11.2015).
72. ChPL Daklinza (daklatasvir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf (30.8.2016).

73. EMA. (2016) Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Harvoni. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003850/WC500177997.pdf.
74. FDA. ZEPATIER Grazoprevir/Elbasvir - Hepatitis C New Drug Research And Liver Health. Dostęp: <http://hepatitisnewdrugresearch.com/grazoprevirelbasvir.html> (23.6.2016).
75. Akademia WZW C. Leczenie WZW C w Polsce. Dostęp: <http://akademiazwc.pl/o-wzwc/hcv-w-polsce/leczenie/> (16.2.2015).
76. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A. (2012) Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2011. *Przegl Epidemiol* (66):83–88.
77. 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.
78. 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.
79. Morisco F, Granata R, Stroffolini T, Guarino M, Donnarumma L, Gaeta L, Loperto I, Gentile I, Auriemma F, Caporaso N. (2013) Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol.* 19(18):2793–2798.
80. 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 Infectious Diseases* 15(1):19.
81. Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Kim H-Y, Seeff LB, Szabo G, Wright EC, Sterling RK, Everson GT, Lindsay KL, Lee WM, Lok AS, Morishima C, i in. (2011) A Prospective Study of the Rate of Progression in Compensated, Histologically Advanced Chronic Hepatitis C (HEP-10-2210). *Hepatology* 54(2):396–405.
82. Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. (2016) Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J. Med. Virol.*
83. 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.
84. EMA. (2011) 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/2011/02/WC500102109.pdf.
85. FDA. (2013) Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct- Acting Antiviral Drugs for Treatment. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf>.
86. Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR, Zeng W, Murray J, Birnkrant D. (2013) Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology* 144(7):1450–1455.e2.
87. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Ratziu V, Ding X, Wang J, Chuang S-M, Ma J, McNally J, Stamm LM, Brainard DM, Symonds WT, McHutchison JG, Beavers KL, i in. (2015) Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology* 61(1):41–45.
88. FDA. (2016) Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment Guidance for Industry 2016. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf> (24.6.2016).
89. AFEF. (2016) Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C 2016. Dostęp: http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/Recommandations_AFEF_HepatiteC_Final-02-2016.pdf (22.6.2016).
90. DGVS. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. 2016. Dostęp: http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Therapie_der_chronischen_Hepatitis_C/09.07.2015_Aktuelle_Empfehlung_zur_Therapie_der_chronischen_Hepatitis_C.pdf (6.11.2015).
91. NICE. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C (TA 200). 2010. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta200/resources/peginterferon-alfa-and-ribavirin-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-c-82600182476485> (16.5.2014).
92. NICE. Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. (TA330). 2015. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta330/resources/sofosbuvir-for-treating-chronic-hepatitis-c-82602540657349> (13.1.2015).

93. NICE. Daclatasvir for treating chronic hepatitis C (TA 364). 2015. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta364/resources/daclatasvir-for-treating-chronic-hepatitis-c-82602728774341> (9.1.2015).
94. NICE. Ledipasvir–sofosbuvir for treating chronic hepatitis C (TA 363). 2015. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta363/resources/ledipasvirsofosbuvir-for-treating-chronic-hepatitis-c-82602727094725> (17.11.2015).
95. NICE. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C. (TA 106). 2006. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta106/resources/peginterferon-alfa-and-ribavirin-for-the-treatment-of-mild-chronic-hepatitis-c-82598015771845> (16.5.2014).
96. AASLD. (2016) Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2016. Dostęp: http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_April_2016_e1.pdf (22.6.2016).
97. Department of Veterans Affairs National Hepatitis. (2016) Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center Program and the National Viral Hepatitis Program in the Office of Patient Care Services (Updated March 28, 2016). Dostęp: <http://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2016-03-28.pdf> (22.6.2016).
98. CASL. Guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. 2015. Dostęp: http://www.liver.ca/files/Professional_Education__Partnerships/Information__Resources_for_HCP/CASL_Hep_C_Consensus_Guidelines_Update_-_Jan_2015.pdf (6.11.2015).
99. GESA, ASID, AHA. (2016) Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement 2016. Dostęp: <https://www.asid.net.au/documents/item/1208> (22.6.2016).
100. AASLD. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Initial treatment of HCV infection. 2015. Dostęp: <http://www.hcvguidelines.org/printpdf/71> (16.5.2014).
101. VA/OPH. Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center Program and the Office of Public Health. 2015. Dostęp: <http://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2015-02.pdf> (16.5.2014).
102. AASLD. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Retreatment of persons in whom prior therapy has failed. 2015. Dostęp: <http://www.hcvguidelines.org/printpdf/73> (6.11.2015).
103. AFEF. Association Française Pour L'étude du Foie. Management of hepatitis C virus infection. 2015. Dostęp: http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150629-190435-489/src/nws_fullText/fr/French%20HCV%20guidelines%20June%202015.pdf (6.11.2015).
104. Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2017 r. (Dz. U. z 016 r. poz. 1536 i 1579). Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2016/133/akt.pdf.
105. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/39/akt.pdf.
106. ChPL Sovaldi (sofosbuvir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf (30.8.2016).
107. ChPL Pegasys (peginterferon alfa-2a). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf (30.8.2016).
108. ChPL PegIntron (peginterferon alfa-2b). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf (30.8.2016).
109. ChPL ViraferonPeg (peginterferon alfa-2b). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000329/WC500051384.pdf (30.8.2016).
110. ChPL Copegus (rybawiryna) 400 mg. Dostęp: http://www.roche.pl/content/dam/roche_poland/pl_PL/documents/SmPC/copegus_400.pdf (31.8.2016).
111. ChPL Copegus (rybawiryna) 200 mg. Dostęp: http://www.roche.pl/content/dam/roche_poland/pl_PL/documents/SmPC/copegus_200.pdf (31.8.2016).
112. ChPL Rebetol (rybawiryna). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf (31.8.2016).
113. ChPL Ribavirin Mylan (rybawiryna). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001185/WC500094137.pdf (31.8.2016).
114. ChPL Ribavirin Teva (rybawiryna). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001018/WC500056547.pdf (31.8.2016).
115. ChPL Ribavirin Teva Pharma B.V. (rybawiryna). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001064/WC500056845.pdf (31.8.2016).

116. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. Criteria for judging risk of bias in the 'Risk of bias' assessment tool. Dostęp: http://handbook.cochrane.org/chapter_8/table_8_5_d_criteria_for_judging_risk_of_bias_in_the_risk_of.htm.
117. PRISMA 2009 Flow diagram.
118. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, Sherman KE, Dretler R, Fishbein D, Gathe JC, Henn S, Hinestrosa F, Huynh C, McDonald C, Mills A, i in. (2015) Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *New England Journal of Medicine* 373(8):714–725.
119. A Phase 3 Study to Evaluate Combination Therapy With Daclatasvir and Sofosbuvir in the Treatment of HIV and Hepatitis C Virus Coinfection. NCT02032888. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02032888?sect=X4301256#othr> (13.11.2015).
120. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, Younes ZH, Harlan W, Ghalib R, Oguchi G, Thuluvath PJ, Ortiz-Lasanta G, Rabinovitz M, Bernstein D, i in. (2015) All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 61(4):1127–1135.
121. Nelson D., Bernstein D, Freilich B, Lawitz E, Hawkins T, Pockros P, Thuluvath P, Younes Z. (2015) All-oral 12-week treatment with daclatasvir and sofosbuvir in treatment-experienced patients infected with HCV genotype 3: A subanalysis of the ALLY-3 phase 3 study. Abstract P18. *Journal of Viral Hepatitis* 22(Suppl. S3):30.
122. Nelson D., Bernstein D, Freilich B, Lawitz E, Hawkins T. (2015) All-oral 12-week combination treatment with daclatasvir (DCV) and sofosbuvir (SOF) in treatment-experienced patients infected with HCV genotype (GT) 3: A subanalysis of the ALLY-3 phase 3 study. Abstract 1016. *Gastroenterology* 148(4):1003.
123. Nelson D., Bernstein D, Freilich B, Lawitz E. (2015) All-oral 12-week combination treatment with daclatasvir (DCV) and sofosbuvir (SOF) in treatment-experienced patients infected with HCV genotype (GT) 3: A subanalysis of the ALLY-3 phase 3 study. Abstract P0782. *Journal of Hepatology* 62:S624.
124. Nelson D., Cooper J, Lalezari J, Lawitz E, Pockros P. (2015) All oral 12 week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 3 infection ally 3 phase 3 study. Abstract 1482. *Hepatology International* 9(1):S56.
125. Nelson D., Bernstein D, Freilich B, Lawitz E, Hawkins T, Pockros P, Thuluvath P, Younes Z. All-oral 12-week treatment with daclatasvir and sofosbuvir in treatment-experienced patients infected with HCV genotype 3: A subanalysis of the ALLY-3 phase 3 study. Poster P18. *The Viral Hepatitis Congress 2015*; 2015; Frankfurt, Germany, . *Journal of Viral Hepatitis*,.
126. Phase III Daclatasvir and Sofosbuvir for Genotype 3 Chronic HCV. NCT02032901. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032901> (13.11.2015).
127. Hezode C, Ledinghen V, Fontaine H. (2015) Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in genotype 3 patients from a large French multicenter compassionate program. Abstract 206. *Hepatology* 314A.
128. Hezode C, De Ledinghen V, Fontaine H, Zoulim F, Lebray P, Boyer N, Larrey D, Silvain C, Botta-Fridlund D, Leroy V, Bourliere M, D'Alteroche, Hubert-Fouchard I, Gayader D, Rosa I, i in. Daclatasvir Plus Sofosbuvir With or Without Ribavirin in Patients With HCV Genotype 3 Infection: Interim Analysis of a French Multicenter Compassionate Use Program. *66th Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases*; 2015; Boston. .
129. Lacombe K, Fontaine H, Dhiver C, Rosenthal E, Metivier S, Antonini-Michelle T, Valantin M., Miallhes P, Harent S, Batisse D, Pageaux G., Aumaitre H, Dominguez S, Chas J, Allegre T, i in. (2015) Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HIV-HCV co-infection: Interim analysis of a French multicentre compassionate use programme. Abstract TUAB0207LB. *Journal of the International AIDS Society* 18:42–43.
130. Lacombe K, Fontaine H, Dhiver C, Rosenthal C, Metivier S, Antonini-Michelle T, Valantin M., Miallhes P, Harent S, Batisse D, Pageaux G., Aumaitre H, Dominguez S, Chas J, Allegre T, i in. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HIV-HCV coinfection: interim analysis of a French multicenter Compassionate Use Program (AI444-258). *8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention*; 2015; Vancouver, Canada. .
131. Mauss S, Boeker KH, Cornberg M, Gunther R, Klinker H, Schober A. (2016) Effectiveness of DACLATASVIR plus SOFOSBUVIR in HCV-GT3 patients – Results from the German Hepatitis C Registry (DHC-R). *Hepatology* 64(1):469A.
132. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Towner WJ, Conway B, Ruane P, Bourlière M, Asselah T, i in. (2015) Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *New England Journal of Medicine* 373(27):2608–2617.
133. Mangia A, Roberts SK, Pianko S, Thompson A, Cooper C, Conway B, Bourliere M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W, Agarwal K, Gane E, Stedman C, Mazzotta F, i in. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks Compared to Sofosbuvir with Ribavirin for 24 Weeks in Genotype 3 HCV-Infected Patients: The Randomized Controlled Phase 3 ASTRAL-3 Study. *66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*; 2015; Boston, MA. .

134. Comparison of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks With Sofosbuvir and Ribavirin for 24 Weeks in Adults With Chronic Genotype 3 HCV Infection (ASTRAL-3) NCT02201953. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201953?term=NCT02201953&rank=1> (10.2.2016).
135. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, Barnes E, Brainard DM, Massetto B, Lin M, Han B, McHutchison JG, Subramanian GM, Cooper C, Agarwal K, i in. (2015) Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alfa in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Gastroenterology* 149(6):1462–1470.
136. Foster GR, Pianko S, Cooper C, Brown A, Forton D. (2015) 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.. Abstract LO5. *Journal of Hepatology* 62:S259.
137. SOF (Sovaldi®) +RBV for 16 or 24 Weeks and SOF+RBV+Peg-IFN for 12 Weeks in Adults With Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infection NCT01962441. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01962441?term=nct01962441&rank=1> (3.8.2016).
138. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, Hindes RG, Berrey MM. (2013) Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for Hepatitis C. *New England Journal of Medicine* 368(1):34–44.
139. Open-Labelled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. NCT01260350. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01260350?term=NCT01260350&rank=1§=X4301256> (17.11.2015).
140. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. (2015) Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology* 61(3):769–775.
141. Lawitz E, Poordad F, Brainard D. (2014) Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment experienced patients with and without compensated cirrhosis: Results from the LONESTAR-2 study. Abstract 731. *Hepatology International* 8:S219.
142. Pianko S, Lawitz E, Poordad F, Brainard D., Hyland R., Symonds W, McHutchison J. (2014) Sofosbuvir in combination with PEG IFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment experienced patients with and without compensated cirrhosis: Results from the LONESTAR-2 study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 29:94.
143. Sofosbuvir (GS-7977) in Combination With PEG and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Experienced Subjects With Chronic HCV Infection Genotype 2 or 3. NCT01808248. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01808248?term=NCT01808248&rank=1> (18.11.2015).
144. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, i in. (2014) Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N. Engl. J. Med.* 370(21):1993–2001.
145. Hezode C, Zeuzem S, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland R., Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard D., Symonds W., McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, Dusheiko G, i in. (2014) High sustained response rates with sofosbuvir + ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3 infection: The valence trial. Abstract 733. *Hepatology International* 8:S220.
146. Younossi ZM, Stepanova M, Zeuzem S, Dusheiko G, Esteban R, Hezode C, Reesink HW, Weiland O, Nader F, Hunt SL. (2014) Patient-reported outcomes assessment in chronic hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin: the VALENCE study. *J. Hepatol.* 61(2):228–234.
147. Sofosbuvir and Ribavirin in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. NCT01682720. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01682720?term=NCT01682720&rank=1> (18.11.2015).
148. 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.
149. Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Adults. NCT01667731. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01667731?term=nct01667731&rank=1> (18.11.2015).
150. Molina J-M, Orkin C, Iser DM, Zamora F-X, Nelson M, Stephan C, Massetto B, Gaggar A, Ni L, Svarovskaia E, Brainard D, Subramanian GM, McHutchison JG, Puoti M, Rockstroh JK. (2015) Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *The Lancet* 385(9973):1098–1106.
151. A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2, 3 and 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Adults. NCT01783678. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01783678?term=NCT01783678&rank=1> (18.11.2015).

152. Shah S, Acharya S, Mehta R, Kapoor D, Duseja A, Koshy A, Shukla A, Sood A, Madan K, Sud R, Nijhawan S, Rawal P, Prasad M, Kersey K, Jiang D, i in. (2016) Sofosbuvir plus ribavirin in the treatment of chronic HCV infection in India. *Hepatology International* 10(1):S15.
153. Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic Genotype 1 or 3 HCV Infection NCT02074514. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02074514?term=NCT02074514&rank=1> (8.8.2016).
154. Isakov V, Zhdanov K, Kersey K, Svarovskaia E, Massetto B, Zhu Y, Knox SJ, Bakulin I, Chulanov V. (2016) Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naive patients with genotype-1 and -3 HCV infection: results from a Russian Phase IIIb study. *Antivir. Ther. (Lond.)*.
155. Zhdanov K, Isakov V, Kersey K, Zhu Y, Svarovskaia E, Massetto B, Zhuravel S, Romanova S, Nurmukhametova E, Morozov V, Kozhevnikova G, Gogova L, Geyvandova N, Gankina N, Chesnokov E, i in. (2015) Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of Russian patients with chronic HCV genotype 1 or 3 infection. *Hepatology International* 9:S:52.
156. Zhdanov K, Isakov V, Kersey K, Zhu Y, Svarovskaia E, Massetto B, Zhuravel S, Romanova S, Nurmukhametova E, Morozov V, Kozhevnikova G, Gogova L, Geyvandova N, Gankina N, Chesnokov E, i in. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of Russian patients with chronic HCV genotype 1 or 3 infection. (APASL) *Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver*; marzec 2015; Istanbul, Turkey.
157. Chulanov V, Zhdanov K, Kersey K, Zhu Y, Massetto B, Zhuravel S, Romanova S, Nurmukhametova E, Morozov V, Kozhevnikova G, Gogova L, Geyvandova N, Gankina N, Chesnokov E, Burnevich E., i in. (2014) Sofosbuvir Plus Ribavirin for the Treatment of Russian Patients With Chronic HCV Genotype 1 or 3 Infection. *Hepatology* 60:676A–677A.
158. Safety and Efficacy Study of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Genotype 1 and 3 Chronic HCV Infection. NCT01896193. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01896193?term=01896193&rank=1> (18.11.2015).
159. Kowdley K, Bacon B, Dieterich D., Lawitz E, Milligan S, Tsai N, Younossi Z, Flamm S. Efficacy evaluation of 24 week SOF + RBV in a heterogeneous, real-world population of Genotype 3 HCV; data from the TRIO network. *EASL-The International Liver Congress 50th annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver*; 2015; Vienna, Austria. .
160. Kowdley K, Bacon B, Dieterich DT. Efficacy evaluation of 24 week SOF + RBV in a heterogeneous, real-world population of Genotype 3 HCV; data from the TRIO network. POSTER. *EASL*; 2015.
161. Feld JJ, Maan R, Zeuzem S, Kuo A, Nelson DR, Di Bisceglie AM, Manns MP, Sherman K, Frazier LM, Sterling R, Mailliard M, Schmidt M, Akushevich L, Vainorius M, Fried MW. (2016) Effectiveness and Safety of Sofosbuvir-Based Regimens for Chronic HCV Genotype 3 Infection: Results of the HCV-TARGET Study. *Clin. Infect. Dis.* 63(6):776–783.
162. Jensen D, O’Leary J, Pockros P. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort. *65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease*; 11 2014; Boston. .
163. Nelson D. HCV-TARGET International Registry Do Phase III Trials Translate into Real World /GT2-3/Harvoni 8 Wks/SIM-SOF.....Sof/Rbv, Peg/Rbv/Sof. *ISVHLD*; 26 czerwiec 2015; Berlin. .
164. Welzel T., Nelson D, Morelli G, Di Bisceglie M, Reddy K., Kuo A, Lim J., Darling J., Pockros P., Galati J., Frazier L., Alqahtani S, Sułkowski M., Fried MW, Zeuzem S. (2015) Safety and efficacy of sofosbuvir and ribavirin for the treatment of HCV genotype 2 and 3: Results of the HCV-TARGET study. Abstract 1057. *Hepatology* 62:727A–728A.
165. Welzel T., Nelson D., Morelli G, Bisceglie AM, Reddy KR, Kuo A, Lim J., Darling J., Pockros P., Galati J., Frazier L., Alqahtani S, Sułkowski M., Fried MW, Zeuzem S. Safety and Efficacy of Sofosbuvir and Ribavirin for the Treatment of HCV Genotype 2 and 3: Results of the HCV-TARGET Study. Dostęp: <http://liverlearning.aasld.org/aasld/2015/thelivermeeting/110301/tania.welzel.safety.and.efficacy.of.sofosbuvir.and.ribavirin.for.the.treatment.html?f=p16m3l6258> (3.8.2016).
166. HCV-TARGET- Hepatitis C Therapeutic Registry and Research Network - Full Text View NCT01474811. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01474811?term=NCT01474811&rank=1> (2.2.2016).
167. Wehmeyer M., Ingiliz P, Mauss S, Berger F. (2016) Current treatment options with direct acting antivirals in HCV genotype 3 infections – still room for improvement? Results from the German multicenter GECCO cohort. Abstract 1936. *Hepatology* 958A.
168. Mehta R, Kabrawala M, Nandwani S, Tekriwal R, Nandaniya P, Shah M, Bhayani V. (2016) Efficacy and safety of sofosbuvir-based therapy for chronic hepatitis C infection in „real-life” cohort. *Indian J Gastroenterol* 35(6):459–464.
169. Satsangi S, Mehta M, Duseja A, Taneja S, Dhiman RK, Chawla Y. (2016) Dual Treatment With Sofosbuvir Plus Ribavirin is as Effective as Triple Therapy With Pegylated Interferon Plus Sofosbuvir Plus Ribavirin in Predominant Genotype 3 Patients With Chronic Hepatitis C. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 6:S21.

170. URPL. Ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie arytmii podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu z produktem Harvoni (ledipaswir /sofosbuwir) lub produktem Daklinza (daklataswir) podawanym. Kwiecień 2015. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/7143/original/komunikat_Harvoni_Sovaldi.pdf?1430824138.
171. FDA. Hepatitis C Treatments Containing Sofosbuvir in Combination With Another Direct Acting Antiviral Drug: Drug Safety Communication - Serious Slowing of Heart Rate When Used With Antiarrhythmic Drug Amiodarone. March 2015. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm439662.htm> (30.11.2015).
172. EMA. EMA recommends avoidance of certain hepatitis C medicines and amiodarone together. April 2015. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/04/WC500186152.pdf.
173. MHRA. Sofosbuvir with daclatasvir; sofosbuvir and ledipasvir: risks of severe bradycardia and heart block when taken with amiodarone. May 2015. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/sofosbuvir-with-daclatasvir-sofosbuvir-and-ledipasvir-risks-of-severe-bradycardia-and-heart-block-when-taken-with-amiodarone> (30.11.2015).
174. MHRA. Simeprevir with sofosbuvir: risk of severe bradycardia and heart block when taken with amiodarone. August 2015. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/simeprevir-with-sofosbuvir-risk-of-severe-bradycardia-and-heart-block-when-taken-with-amiodarone>.
175. FDA. Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir) Fixed-dose Combination Tablet. May 2015. Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm441357.htm> (30.11.2015).
176. FDA. Safety Information - Sovaldi (sofosbuvir) Tablet. Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm426234.htm> (12.1.2015).
177. FDA. Safety Information. Drug Safety Labeling Changes. November 2014. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm425985.htm> (12.1.2015).
178. URPL. PegIntron, peginterferon alfa-2b - wprowadzenie nowego wstrzykiwacza Clearclick. Dostęp: http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/5119/original/PegIntron_DDL_final.pdf?1386145765 (11.2.2015).
179. URPL. Komunikat dla pacjentów stosujących produkt leczniczy PegIntron oraz Intron A. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/komunikat-dla-pacjentow-stosujacych-produkt-leczniczy-pegintron> (11.2.2015).
180. FDA. Safety Information. Pegasys (peginterferon alfa-2a). Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm247047.htm> (30.11.2015).
181. FDA. Safety Information. PegIntron (Peginterferon alfa-2b). Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm311124.htm> (30.11.2015).
182. FDA. Safety Information. PegIntron (Peginterferon alfa-2b) Injection, Powder for Solution for Subcutaneous Use. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm287601.htm> (30.11.2015).
183. FDA. Safety Information. Sylatron (peginterferon alfa-2b). Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm314604.htm> (30.11.2015).
184. MHRA. Drug Safety Update. Telbivudine and pegylated interferon: risk of peripheral neuropathy. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/telbivudine-and-pegylated-interferon-risk-of-peripheral-neuropathy> (11.2.2015).
185. EMA. PegIFN alfa-2a (Pegasys). PSUV-0072. Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/000395/WC500169168.pdf (11.2.2015).
186. EMA. Ribavirin. Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisation. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/000246/WC500168157.pdf (11.2.2015).
187. ChPL Victrelis (boceprewir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf (26.5.2014).
188. ChPL Incivo (telaprewir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf (26.5.2014).
189. ChPL Harvoni (ledipaswir, sofosbuwir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf (10.11.2015).
190. Alavian SM, Rezaee-Zavareh MS. (2016) Daclatasvir-based Treatment Regimens for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepat Mon.* inpress(inpress): e41077:
191. Ampuero J, Reddy KR, Romero-Gomez M. (2016) Hepatitis C virus genotype 3: Meta-analysis on sustained virologic response rates with currently available treatment options. *World J. Gastroenterol.* 22(22):5285–5292.

192. Berden FAC, Aldering BRRZ, Groenewoud H, Int'Hout J, Kievit W, Drenth JPH. (2016) Identification of the Best Direct-Acting Antiviral Regimen for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 0(0):.
193. Bunchorntavakul C, Reddy KR. (2015) Review article: the efficacy and safety of daclatasvir in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 42(3):258–272.
194. 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* 41(5):478–485.
195. Gimeno-Ballester V, Buti M, San Miguel R, Riveiro M, Esteban R. (2016) Interferon-free therapies for Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 3 Infection: A Systematic Review. *J. Viral Hepat.*
196. Smith MA, Regal RE, Mohammad RA. (2015) Daclatasvir: A NS5A Replication Complex Inhibitor for Hepatitis C Infection. *Ann Pharmacother.*
197. Swallow E, Song J, Yuan Y, Kalsekar A, Kelley C, Mu F, Kim S, Noviello S, Signorovitch J. (2016) Daclatasvir + sofosbuvir versus standard of care for hepatitis C genotype 3: a matching-adjusted indirect comparison. *J Comp Eff Res* 5(2):129–139.
198. Swallow E, Song J, Yuan Y, Kalsekar A, Kelley C, Peeples M, Mu F, Ackerman P, Signorovitch J. (2016) Daclatasvir and Sofosbuvir Versus Sofosbuvir and Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Coinfected with HIV: A Matching-adjusted Indirect Comparison. *Clinical Therapeutics* 38(2):404–412.
199. Yang S, Kao J. (2015) Daclatasvir-containing all-oral regimens for the treatment of hepatitis C virus infection. *Hepatol Int.*
200. EMA. (2014) Daklinza - EMA assesment report. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003768/WC500172849.pdf.
201. FDA. (2015) Daklatasvir, Daklinza - Clinical Review. FDA Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206843Orig1s000MedR.pdf (6.9.2016).
202. WHO. (2014) Daklatasvir - WHO Essential Medicines List Application. WHO Dostęp: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/Daclatasvir.pdf.
203. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Lam B, Hunt S. (2015) The patient's journey with chronic hepatitis C from interferon plus ribavirin to interferon- and ribavirin-free regimens: a study of health-related quality of life. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 42(3):286–295.
204. Scheiner B, Schwabl P, Steiner S, Bucsecs T, Chromy D, Aichelburg MC, Grabmeier-Pfistershammer K, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Reiberger T, Mandorfer M. (2016) Interferon-free regimens improve health-related quality of life and fatigue in HIV/HCV-coinfected patients with advanced liver disease: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 95(27):e4061.
205. 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.* 111(6):808–816.

16. SPIS TABEL

Tabela 1.	Osoby szczególnie narażone na zakażenie HCV (według Światowej Organizacji Zdrowia) [12].....	14
Tabela 2.	Ocena stopnia włóknienia wątroby i aktywności martwiczo-zapalnej według zmodyfikowanej skali Scheuer'a [23–25].....	16
Tabela 3.	Ocena stopnia włóknienia wątroby według skali numerycznej METAVIR [23–25].....	16
Tabela 4.	Rozpowszechnienie zakażenia poszczególnymi genotypami wirusa HCV w wybranych krajach [15].....	20
Tabela 5.	Dane szacunkowe rozpowszechnienia zakażenia HCV w Europie (WHO) [36, 38].....	20
Tabela 6.	Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów wirusa HCV w polskiej populacji według wieku zdiagnozowanych [15].....	24
Tabela 7.	Rozpowszechnienie poszczególnych stopni zaawansowania włóknienia wątroby wśród z pWZW C chorych leczonych ombitaswirem/paritaprewirem/ritonawirem +/- dasabuwirem +/- rybawiryną [58].....	24
Tabela 8.	Rodzaje leków zawarte w rekomendacjach leczenia pWZW C (Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2016) [17].....	25
Tabela 9.	Definicje rodzajów odpowiedzi immunologicznej na terapię HCV rodzaje braku skuteczności terapii [29, 76].....	27
Tabela 10.	Przeglądy systematyczne dotyczące występowania powikłań odległych pWZW C w zależności od osiągnięcia SVR.....	28
Tabela 11.	Retrospektywne analizy dotyczące oceny korelacji między SVR12 i SVR24.....	30
Tabela 12.	Zestawienie analizowanych dokumentów zawierających rekomendacje praktyki klinicznej w pWZW C.....	31
Tabela 13.	Przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii IFN α i kryteria nietolerancji podczas terapii IFN α [17].....	32
Tabela 14.	Zalecane schematy i czas trwania leczenia skojarzonego produktem leczniczym Daklinza [72].....	37
Tabela 15.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daklataswiru (produktu leczniczego Daklinza) w połączeniu z sofosbuwirem \pm rybawiryną [72].....	37
Tabela 16.	Preparaty daklataswiru dostępne w Polsce [105].....	38
Tabela 17.	Schemat dawkowania sofosbuwiru w kojarzeniu z zalecanymi produktami leczniczymi [106].....	39
Tabela 18.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sofosbuwiru (produktu leczniczego Sovaldi) w skojarzeniu z rybawiryną [106].....	39
Tabela 19.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sofosbuwiru (produktu leczniczego Sovaldi) w skojarzeniu z PEG IFN α i rybawiryną [106].....	40
Tabela 20.	Preparaty sofosbuwiru dostępne w Polsce [105].....	40
Tabela 21.	Częste i bardzo częste zdarzenia niepożądane zgłaszane podczas monoterapii PEG IFN α -2a (produktem leczniczym Pegasys) pacjentów zakażonych wirusem HBV albo HCV lub w połączeniu z rybawiryną raportowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu [107].....	43
Tabela 22.	Preparaty PEG IFN α -2a dostępne w Polsce [105].....	43
Tabela 23.	Częste i bardzo częste zdarzenia niepożądane zgłoszone u osób dorosłych leczonych PEG IFN α -2b w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną [108, 109].....	47
Tabela 24.	Preparaty PEG IFN α -2b dostępne w Polsce [105].....	48
Tabela 25.	Zalecenie dotyczące dawkowania produktu leczniczego Copegus w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi [110, 111].....	50
Tabela 26.	Zdarzenia niepożądane zgłoszone u osób dorosłych podczas stosowania produktów leczniczych Copegus i Rebetol stosowanych w leczeniu skojarzonym z IFN α [110–112].....	52
Tabela 27.	Preparaty rybawiryny dostępne w Polsce [105].....	53
Tabela 28.	Zakres analizy klinicznej.....	55
Tabela 29.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej dla interwencji.....	62
Tabela 30.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej dla komparatorów.....	62
Tabela 31.	Zestawienie schematów terapeutycznych ocenianych w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla interwencji.....	64

Tabela 32	Zestawienie schematów terapeutycznych w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla komparatorów	65
Tabela 33.	Charakterystyka metodyki i wiarygodność badań dla schematów DCV + SOF +/- RBV	68
Tabela 34.	Charakterystyka metodyki i wiarygodność badań dla schematów SOF + RBV oraz SOF + PR.....	69
Tabela 35.	Zestawienie dostępnych dowodów naukowych dla schematów terapeutycznych stosowanych w populacji pacjentów bez marskości wątroby (analiza podstawowa).....	71
Tabela 36.	Charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej w populacji pacjentów bez marskości wątroby (analiza podstawowa).....	71
Tabela 37.	Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla schematów DCV + SOF +/- RBV vs SOF + PR/RBV w populacji pacjentów bez marskości wątroby z pWZWC wywołanym HCV GT3	73
Tabela 38.	Wyniki analizy skuteczności rzeczywistej dla schematów DCV + SOF +/- RBV vs SOF + PR/RBV w populacji pacjentów bez marskości wątroby z pWZWC wywołanym HCV GT3	74
Tabela 39.	Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa w ramach badań efektywności klinicznej dla schematów DCV + SOF +/- RBV oraz SOF + RBV/PR.....	76
Tabela 40.	Zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w ramach badań efektywności klinicznej dla schematów DCV + SOF +/- RBV oraz SOF + RBV/PR.....	77
Tabela 41.	Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa w ramach badań efektywności rzeczywistej dla schematów DCV + SOF +/- RBV oraz SOF + RBV/PR.....	79
Tabela 42.	Zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w ramach badań efektywności rzeczywistej dla schematów DCV + SOF +/- RBV oraz SOF + RBV/PR	80
Tabela 43.	Zdarzenia niepożądane raportowane w Charakterystykach Produktów Leczniczych dla DCV, SOF, PEG IFN i RBV [72, 106–108, 111, 112, 187, 188]	85
Tabela 44.	Opis opracowań wtórnych dla pacjentów pWZW C zakażonych HCV GT3 lub bez restrykcyj co do genotypu.....	90
Tabela 45.	Skuteczność terapii (SVR12) DCV + SOF oraz SOF + RBV/PR w leczeniu zakażenia HCV GT3 u chorych bez marskości wątroby	94
Tabela 46.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	100
Tabela 47.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	115
Tabela 48.	Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE	115
Tabela 49.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane.....	116
Tabela 50.	Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych zajmujących się problematyką chorób wątroby.....	117
Tabela 51.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach ALLY-2 oraz ALLY-3 dla schematu leczenia DCV12 + SOF12.....	153
Tabela 52.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu CUP Francja dla schematów DCV12 + SOF12 ± RBV12, DCV24 + SOF24 i DCV24 + SOF24 + RBV24 (dostępne były dane zsumowane).....	154
Tabela 53.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach ELECTRON, BOSON oraz LONESTAR2 dla schematu leczenia SOF12 + PR12	156
Tabela 54.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach ASTRAL-3, BOSON, PHOTON-1, PHOTON-2, VALENCE, Isakov 2016 oraz Shah 2016 dla schematu leczenia SOF24 + RBV24	159
Tabela 55.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach TRIO, HCV-TARGET, Mehta 2016 oraz Satsangi 2016 dla schematu leczenia SOF24 + RBV24	169
Tabela 56.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Satsangi 2016 dla schematu leczenia SOF12 + PR12 oraz w badaniu HCV-TARGET dla schematu leczenia SOF12–24 + PR12–24	170
Tabela 57.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT1–4 i koinfekcją HIV leczonych schematem DCV12 + SOF12 (ALLY-2).....	172
Tabela 58.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT3 leczonych schematem DCV12 + SOF12 (ALLY-3)	173
Tabela 59.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT3 leczonych schematem DCV12 + SOF12 ± RBV12, DCV24 + SOF24 oraz DCV24 + SOF24 + RBV24 (wyniki łączne; CUP – Francja)	175

Tabela 60.	Zestawienie utraty z badania pacjentów z HCV GT3 leczonych schematem DCV12/24 + SOF12/24 ± RBV12/24 (DHC-R).....	176
Tabela 61.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT3 leczonych schematem SOF24 + RBV24 (ASTRAL-3)	176
Tabela 62.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT2–3 leczonych schematem SOF24 + RBV24 oraz SOF12 + PR12 (BOSON).....	178
Tabela 63.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT2–3 leczonych schematem SOF12 + PR12 (ELECTRON).....	182
Tabela 64.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT2–3 leczonych schematem SOF12 + PR12 (LONESTAR2).....	183
Tabela 65.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT2–3 i koinfekcją HIV leczonych schematem SOF24 + RBV24 (uprzednio leczonych; PHOTON-1)	185
Tabela 66.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT1–4 i koinfekcją HIV leczonych schematem SOF24 + RBV24 z podziałem na pacjentów uprzednio nieleczonych oraz leczonych (PHOTON-2)	187
Tabela 67.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT3 leczonych schematem SOF24 + RBV24 (VALENCE).....	188
Tabela 68.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT1 oraz GT3 leczonych schematem SOF24 + RBV24 (Shah 2016)	190
Tabela 69.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT1 lub GT3 leczonych schematem SOF24 + RBV24 (Isakov 2016)	191
Tabela 70.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT3 leczonych schematem SOF24 + RBV24 (TRIO).....	192
Tabela 71.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT3 leczonych schematem SOF24 + RBV24 oraz SOF12–24 + PR12–24 (HCV-TARGET)	193
Tabela 72.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT1 oraz GT3 leczonych schematem SOF24 + RBV24 (Mehta 2016).....	194
Tabela 73.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT1, GT3 oraz GT4 leczonych schematem SOF24 + RBV24 oraz SOF12 + PR12 (Satsangi 2016).....	195
Tabela 74.	Zestawienie badań w toku dotyczących daklataswiru w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C	197
Tabela 75.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczeń.....	200

17. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Cykl replikacyjny wirusa HCV w komórce gospodarza [7–9].....	12
Rysunek 2. Budowa cząsteczki wirusa HCV [11].....	13
Rysunek 3. Schemat postępowania diagnostycznego w pWZW C [19].....	15
Rysunek 4. FibroTest i konwersja jego wyniku do skali METAVIR [26].....	17
Rysunek 5. Schemat przebiegu zakażenia HCV prowadzący do pWZW C i związanego z nim powikłań. Źródło schematu: Raport systemowy. WZW typu C. Konieczność zmian w organizacji systemu ochrony zdrowia [30].....	18
Rysunek 6. Liczba zachorowań na WZW C i wskaźnik zapadalności na 100 tys. osób według danych epidemiologicznych z Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy chorób zakaźnych na lata 1997–2015 [39, 41–54].....	22
Rysunek 7. Liczba zgonów i wskaźnik umieralności na 100 tys. osób z powodu ostrego lub przewlekłego WZW C na podstawie danych epidemiologicznych z Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy chorób zakaźnych na okres 1997–2014 [39, 41–53, 55].....	22
Rysunek 8. Występowanie genotypów wirusa HCV w Polsce w latach 2003–2012 [15].....	23
Rysunek 9. Występowanie genotypów wirusa HCV w Polsce w latach 2013–2016 [57].....	23
Rysunek 10. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [117].....	61
Rysunek 11. Porównanie skuteczności klinicznej i rzeczywistej schematów DCV + SOF, SOF + RBV oraz SOF + PR w populacji pacjentów bez marskości wątroby.....	75

18. ANEKS

18.1. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji medycznej

Tabela 47.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

I.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	hepatitis C	78 167
#2	HCV	47 915
#3	"Hepatitis C"[MeSH]	53 818
#4	"Hepatitis C, chronic"[MeSH]	19 650
#5	"Hepacivirus"[MeSH]	27 388
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	81 871
#7	Daclatasvir	547
#8	Daklinza	11
#9	"BMS-790052"	212
#10	"BMS-790052"[Supplementary Concept]	202
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	547
#12	sofosbuvir	1186
#13	Sovaldi	1188
#14	"GS-7977"	17
#15	GS7977	1186
#16	"GS 7977"	17
#17	"PSI 7977"	17
#18	"PSI-7977"	17
#19	PSI7977	1187
#20	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1193
#21	#11 OR #20	1470
#22	#6 AND #21	1412
Data przeszukania: 20.12.2016 roku		

Tabela 48.
Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE

I.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Hepatitis/exp AND [embase]/lim	203 030
#2	HCV AND [embase]/lim	68 755
#3	"Hepatitis C, chronic"/exp AND [embase]/lim	3572
#4	"Hepacivirus"/exp AND [embase]/lim	48 780

I.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	230 968
#6	'daclatasvir'/exp AND [embase]/lim	1772
#7	daclatasvir AND [embase]/lim	1875
#8	'bms-790052'/exp AND [embase]/lim	1772
#9	'bms-790052' AND [embase]/lim	289
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	1918
#11	Sofosbuvir/exp AND [embase]/lim	3315
#12	Sovaldi/exp AND [embase]/lim	3315
#13	'GS-7977' AND [embase]/lim	141
#14	GS7977 AND [embase]/lim	1
#15	'GS 7977' AND [embase]/lim	141
#16	'PSI 7977' AND [embase]/lim	146
#17	'PSI-7977' AND [embase]/lim	146
#18	PSI7977 AND [embase]/lim	1
#19	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	3351
#20	#10 OR #19	4115
#21	#5 AND #20	3955
Data przeszukania: 20.12.2016 roku		

Tabela 49.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane

I.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	hepatitis C	8321
#2	HCV	3968
#3	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2585
#4	MeSH descriptor: [Hepatitis C, chronic] explode all trees	1559
#5	MeSH descriptor: [Hepacivirus] explode all trees	1204
#6	#1 or #2 or #3 or #4 OR #5	9193
#7	"Daclatasvir"	87
#8	'Daklinza'	2
#9	"BMS-790052"	19
#10	#7 OR #8 OR #9	100
#11	MeSH descriptor: [Sofosbuvir] explode all trees	44
#12	„Sofosbuvir“	242
#13	„Sovaldi“	9
#14	"GS-7977"	7
#15	GS7977	0

I.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#16	"GS 7977"	7
#17	"PSI 7977"	6
#18	"PSI-7977"	6
#19	PSI7977	0
#20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	248
#21	#10 OR #20	324
#22	#6 AND #21	320
Data przeszukania: 20.12.2016 roku		

Tabela 50.
Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych zajmujących się problematyką chorób wątroby

Towarzystwo	Zastosowane słowa kluczowe	Wynik przeszukania (liczba włączonych publikacji)	Data ostatniego przeszukania
AASLD	Daklatasvir	21 (4)	20.12.2016
	Daklinza	3 (0)	
	Sofosbuvir	30 (3)	
	Sovaldi	0 (0)	
EASL	Daklatasvir	131 (2)	20.12.2016
	Daklinza	0 (0)	
	Sofosbuvir	310 (0)	
	Sovaldi	3 (0)	

AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases; EASL – European Association for the Study of the Liver

18.2. Charakterystyki badań włączonych do analizy – efektywność kliniczna

18.2.1. Interwencja (DCV + SOF)

W ramach charakterystyk przedstawiono dane dla ramion badań, które spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

ALLY-2

Wieloośrodkowe, otwarte badanie III fazy:

dla chorych nieleczonych przeciwwirusowo – porównanie w układzie grup równoległych, randomizowane, otwarte, dla chorych uprzednio leczonych przeciwwirusowo – badanie nierandomizowane, otwarte.
Badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu DCV + SOF w populacji pacjentów uprzednio leczonych i nieleczonych, zakażonych HCV, u których występuje koinfekcja HIV.

Badanie obejmowało schematy: DCV8 + SOF8 oraz DCV12 + SOF12 stosowane u pacjentów z HCV GT1–4, jednak ze względu na przedmiot niniejszej analizy oraz dostępność danych poniżej przedstawiono jedynie charakterystykę schematu DCV12 + SOF12 dla pacjentów z HCV GT1–4 z podziałem na pacjentów uprzednio leczonych oraz nieleczonych.

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Pacjenci zakażeni HCV o genotypie 1–6; 3) Pacjenci wcześniej leczeni (zakończony w ciągu 12 miesięcy przed badaniem kwalifikacyjnym, wcześniejsze leczenie IFN α \pm RBV, NS5B, w tym SOF) i nieleczeni (niestosujący wcześniej jakichkolwiek preparatów IFN, RBV oraz preparatów z grupy DAA); 4) Poziom HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml podczas wizyty kwalifikacyjnej; 5) Pacjenci z koinfekcją HIV (leczeni lub nieleczeni terapią antyretrowirusową); 6) W przypadku stosowania terapii antyretrowirusowej, obecność < 50 kopii wirusa HIV-1/mL RNA wykazana podczas badania kwalifikacyjnego i < 200 kopii na co najmniej 8 tyg. przed badaniem kwalifikacyjnym oraz a liczbę komórek CD4+ wynoszącą przynajmniej 100/mL; 7) Ujemny wynik HBsAg; 8) BMI 18–35 kg/m²; 9) Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby (maksymalnie do 50% w każdej z grup) poświadczoną: biopsją wątroby (skala METAVIR4) w dowolnym momencie przed badaniami kwalifikacyjnym, testem FibroScan ($> 14,6$ kPa) wykonanym w ciągu 1 roku od rozpoczęcia badania (dzień 1) lub za pomocą wykonanego w czasie badań kwalifikujących testu FibroTest (wynik $\geq 0,75$) połączonym z określeniem poziomu stężenia AST przy pomocy indeksu APRI^a (wynik > 2)

Kryteria wykluczenia

1) Oportunistyczne infekcje, definiujące AIDS, które wystąpiły w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania; 2) Koinfekcja HIV-2; 3) Przeszczep wątroby lub innego organu (w tym hematopoetyczny przeszczep komórek macierzystych) z wyjątkiem przeszczepu włosów i rogowki; 4) Obecność lub przebyte wcześniej nowotwór (z wyjątkiem raka szyjki macicy *in situ* lub odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub raka płaskokomórkowego skóry) przebytego w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania; 5) Potwierdzone wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia raka wątrobowo komórkowego; 6) Oznaki wystąpienia niewyrównanej choroby wątroby (w tym kryteria radiologiczne świadczące o niewyrównanej chorobie wątroby, wodobrzusze, krwawienie z żyłaków, encefalopatia wątrobowa); 7) Obecność lub przebyte przewlekłe HBV, udokumentowane przez badania serologiczne HBV (pacjenci z wyleczonym HBV mogli brać udział w badaniu)

POPULACJA ^b	DCV12 + SOF12 uprzednio nieleczeni	DCV12 + SOF12 uprzednio leczeni
Liczebność grup	101	52 ^c
Wcześniejsze leczenie	NIE	TAK
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	50,1 (9,77)	55,7 (6,21)
Odsetek kobiet (%)	9%	17%
Rasa (%)	Biała	65%
	Czarna	30%
	Azjatycka^d	5%
	Inna	bd
Genotyp (%)	3	6%
	2	11%
	Inny	83%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log₁₀ [IU/ml] (SD)	6,7 (3,3–7,6) ^e
	<800 000 (%)	31%
	$\geq 800\,000$ (%)	69%

ALLY-2			
	F0	23,8%	15,4%
	F1	22,8%	17,3%
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F2	9,9%	13,5%
	F3	18,8%	19,2%
	F4	21,8%	34,6%
	Nie raportowano	3,0%	0%
	Marskość wątroby (%)	9%	29%
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	ND	71%
	IFN	ND	2%
	PR + inhibitor proteazy NS3	ND	21%
	SOF + RBV	ND	6%
	Inne	ND	0%
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	ND	32,7% ^f
	PRe (częściowa odpowiedź)	ND	13,5% ^f
	R (nawrót)	ND	21,2/6% ^g
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)	ND	12%/bd	
Koinfekcja HIV (%)	100%	100%	
INTERWENCJA			
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<p>Obie grupy pacjentów (pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni) otrzymywali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DCV: doustnie raz dziennie, łączna dawka 60 mg/dzień; dawkę DCV zmniejszono do 30 mg • SOF: doustnie raz dziennie, łączna dawka 400 mg/dzień <p>OI: 12 tyg.</p>		
Kointerwencje	<p>Pacjenci stosowali leczenie antyretrowirusowe (leczenie zakażenia HIV-1); dopuszczalne terapie: darunawir-rytonawir, atazanawir-rytonawir, lopinawir, rytonawir, efawirenz, newirapina, ryłpiwiryna, lutegravir raltegravir, enfuwirtyd, marawirok, fumaran, emtrycytabina, lamiwudyna, zydowudyna</p>		
Okres obserwacji	<p>FU: 24 tyg. Okres obserwacji: 36 tyg.</p>		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA/IVA ^h		
Zaprojektowane celem wykazania	Celem badania było określenie, czy SVR12 uzyskane po 12-tygodniowej terapii DCV + SOF u chorych nieleczonych z HCV GT1 będzie wyższe niż 29% odpowiedź na leczenie uzyskana w historycznej grupie pacjentów leczonych PR48		
I°punkt końcowy	SVR12		
Randomizacja (2 pkt)	TAK. Randomizacja przeprowadzona w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych. Randomizacja przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu na obecność marskości oraz genotyp HCV z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej (IVRS).		
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne		
Zaślepienie (0 pkt)	NIE (otwarta próba)		
Analiza wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: ITT		

ALLY-2	
Utrata z badania (1 pkt)	TAK, opis prawidłowy; <ul style="list-style-type: none"> • Utrata z badania: Grupa pacjentów uprzednio nieleczonych: 2/101 (2%), w tym 1 brak przestrzegania schematu leczenia (<i>compliance</i>), 1 nieokreślona przyczyna; Grupa pacjentów uprzednio leczonych 0/52 (0%) • Utrata w FU: Grupa pacjentów uprzednio nieleczonych: 3/101 (3%), w tym 1 utrata w FU, 1 zgon, 1 nieokreślona przyczyna; Grupa pacjentów uprzednio leczonych 0/52 (0%)
Ocena wiarygodności	3/5 pkt w skali Jadad ^h , 7/8 pkt w skali NICE ^h Ocena randomizowanej części badania wg Cochrane Collaboration: niskie ryzyko wystąpienia błędów selekcji, błędów wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (SVR), • poziom HCV RNA, • niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, nawrót), Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • AE i SAE, • nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, • zgon, utrata z badania

AIDS – zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *Acquired Immune Deficiency Syndrome*)

a) Wskaźnik APRI to stosunek transaminazy asparaginowej AST do liczby o płytek krwi (ang. *AST to platelet ratio index*).

b) W badaniu występowała również grupa zrandomizowanych pacjentów uprzednio nieleczonych, przyjmujących leczenie przez 8 tygodni. Ze względu na założenia niniejszej analizy grupa została pominięta.

c) Pacjentów uprzednio leczonych było 53. Jednak 1 pacjent został mylnie przydzielony do grupy pacjentów uprzednio nieleczonych (analizowany był również w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych).

d) Kategoria obejmowała rasę żółtą i inne rasy.

e) Mediana (zakres).

f) Odpowiedzi na leczenie oparte na IFN.

g) Nawrót po terapii SOF + RBV.

h) Pacjenci wcześniej nieleczeni zostali poddani randomizacji; pacjenci uprzednio leczeni nie byli randomizowani.

ALLY-3
<p>Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie III fazy, porównanie w układzie grup równoległych oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu DCV + SOF w populacji pacjentów uprzednio leczonych i nieleczonych zakażonych HCV o genotypie 3.</p> <p>Badanie obejmowało wyłącznie schemat będący przedmiotem niniejszej analizy: DCV12 + SOF12 stosowany u pacjentów z HCV GT3, ze względu na dostępność danych poniżej przedstawiono jego charakterystykę z podziałem na pacjentów uprzednio leczonych oraz nieleczonych.</p>

Kryteria włączenia

- 1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Pacjenci zakażeni HCV o genotypie 3; 3) Poziom HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml podczas wizyty kwalifikacyjnej;
- 4) Pacjenci wcześniej leczeni (zakończony w ciągu 12 miesięcy przed badaniem kwalifikacyjnym, wcześniejsze leczenie IFN α \pm RBV, SOF + RBV, lub innymi lekami anty HCV, jak inhibitory cyklofilin lub microRNA) i nieleczeni (niestosujący wcześniej jakichkolwiek preparatów IFN, RBV oraz preparatów z grupy DAA); 5) BMI 18–35 kg/m²; 6) Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby (maksymalnie do 50% w każdej z grup) poświadczoną: biopsją wątroby (skala METAVIR4) w dowolnym momencie przed badaniami kwalifikacyjnym, testem FibroScan ($>14,6$ kPa) wykonanym w ciągu 1 roku od rozpoczęcia badania (dzień 1) lub za pomocą wykonanego w czasie badań kwalifikacyjnych testu FibroTest^a (wynik $\geq 0,75$) połączonym z określeniem poziomu stężenia AST przy pomocy indeksu APRI^b (wynik >2)

Kryteria wykluczenia

- 1) Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitorów NS5A lub przerwanie wcześniejszego leczenia za pomocą SOF + RBV spowodowane nietolerancją na przyjmowane leki (inną niż zaostrzenie anemii); 2) Choroba wątroby niezwiązana z infekcją HCV; 3) Zakażenie HCV o genotypie innym niż 3 lub o genotypie mieszanym; 4) Współzakażenie wirusem HIV lub HBV; 5) Potwierdzone wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia raka wątrobowokomórkowego; 6) Oznaki wystąpienia niewyrównanej choroby wątroby (w tym kryteria radiologiczne świadczące o niewyrównanej chorobie wątroby, wodobrzusze, krwawienie z żyłaków, encefalopatia wątrobowa); 7) Ciąża; 8) Karmienie piersią

POPULACJA	DCV12 + SOF12 uprzednio nieleczeni	DCV12 + SOF12 uprzednio leczeni
Liczebność grup	101	51

ALLY-3			
Wcześniejsze leczenie	NIE	TAK	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	50,3 (10,73)	56,3 (6,64)	
Odsetek kobiet (%)	43%	37%	
Rasa (%)	Biała	91%	88%
	Czarna	4%	4%
	Azjatycka	5%	4%
	Inna	0%	4% ^c
Genotyp (%)	3	100%	100%
	2	0%	0%
	Inny	0%	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log ₁₀ [IU/ml] (SD)	bd	bd
	<800 000 (%)	31%	25%
	≥800 000 (%)	69%	75%
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0–F3	75%	84%
	F4	22%	16%
	Nie raportowano	bd	bd
Marskość wątroby (%)	19%	25%	
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	ND	bd
	Inne	ND	TAK ^d
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%) ^e	NR (brak odpowiedzi)	ND	14%
	PRe (częściowa odpowiedź)	ND	4%
	R (nawrót)	ND	61%
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)	ND	12%/bd	
Koinfekcja HIV (%)	bd	bd	
INTERWENCJA			
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • DCV: doustnie raz dziennie, łączna dawka 60 mg/dzień; • SOF: doustnie raz dziennie, łączna dawka 400 mg/dzień; OI: 12 tyg. 		
Kointerwencje	bd		
Okres obserwacji	FU: 24 tyg. Okres obserwacji: 36 tyg.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVA		
Zaprojektowane celem wykazania	Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii DCV + SOF w populacji pacjentów uprzednio leczonych i nieleczonych zakażonych HCV GT3		
I° punkt końcowy	SVR12		
Randomizacja	ND		

ALLY-3	
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Zaślepienie	ND
Analiza wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: ITT
Utrata z badania	TAK, opis prawidłowy; • <u>Utrata z badania</u> : Grupa pacjentów uprzednio nieleczonych: 1/101 (1%), w tym 1 ciąża; Grupa pacjentów uprzednio leczonych 1/51 (2%) , w tym 1 utrata w FU
Ocena wiarygodności	7/8 pkt w skali NICE
Sponsor badania	Bristol-Myers Squ bb
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: • odpowiedź na leczenie (SVR), • poziom HCV RNA, • niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, nawrót), Bezpieczeństwo: • AE i SAE, • nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, • zgon, utrata z badania

a) Wynik FibroTest wynoszący $\leq 0,74$ oznaczało włóknienie w stopniu F0–F3, wynik $>0,74$ oznaczał włóknienie w stopniu F4.

b) Wskaźnik APRI to stosunek transaminazy asparaginowej AST do liczby płytek krwi (ang. *AST to platelet ratio index*).

c) Indianin amerykański/Alaskanin.

d) Pacjenci z niepowodzeniem po zastosowaniu terapii opartej na IFN lub innej terapii anty-HCV obejmującej SOF (7 pacjentów) i ALV (alisporiwr; 2 pacjentów).

e) U 2 (4%) pacjentów raportowano przełom wirusologiczny, u 2 (1%) HCV RNA było niewykrywalne podczas pomiaru w czasie leczenia, u 1 (2%) pacjenta kategoria odpowiedzi na leczenie nie została określona.

18.2.2. Komparatory (SOF + RBV, SOF + PR)

W ramach charakterystyk przedstawiono dane dla ramion badań, które spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

ASTRAL-3
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii SOF w skojarzeniu z velpatasvirem oraz w skojarzeniu z RBV w populacji nieleczonych oraz leczonych uprzednio pacjentów z HCV o genotypie 3.</p> <p>Badanie obejmowało schematy: SOF12 + RBV12, SOF24 + RBV24 oraz SOF12 + velpatasvir12 stosowane u pacjentów z HCV GT2–3, jednak ze względu na przedmiot niniejszej analizy oraz dostępność danych poniżej przedstawiono jedynie charakterystykę schematu SOF24 + RBV24 dla pacjentów z HCV GT3.</p>
Kryteria włączenia
<p>1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Trwające co najmniej 6 mies. przewlekłe zakażenie HCV o genotypie 3 potwierdzone medyczną dokumentacją choroby lub biopsją wątroby; 3) Poziom HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml; 4) U pacjentów uprzednio leczonych niepowodzenie po zastosowaniu terapii ze schematem zawierającym IFN +/- RBV, leczenie ukończone najpóźniej 8 tyg. przed rozpoczęciem badania; 5) Obecność lub brak marskości wątroby poświadczony biopsją wątroby, testem FibroScan lub testem FibroTest; 6) Przeprowadzone w ciągu 6 mies. od rozpoczęcia badania obrazowanie wątroby u pacjentów z marskością w celu wykluczenia raka wątrobowokomórkowego; 7) Dobry ogólny stan zdrowia; 8) Stosowanie określonych w protokole badania metod antykoncepcyjnych</p>

ASTRAL-3

Kryteria wyłączenia

1) Przerwanie wcześniejszej terapii z powodu AE; 2) Klinicznie istotna choroba (inna niż HCV) lub jakiegokolwiek zaburzenie medyczne, mogące mieć wpływ na stosowane w badaniu leczenie (wyłączeni również pacjenci będący w trakcie badań nad inną klinicznie istotną chorobą); 3) Zaburzenia układu pokarmowego lub okres pooperacyjny (wpływ na absorpcję badanych leków); 4) Trudności w pobieraniu krwi/dostępność do naczyń żylnych w celu upuszczania krwi; 5) Kliniczna dekompensacja wątroby (wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa lub krwawienie z żyłaków); 6) Przeszczep stałych narządów; 7) Znacząca choroba płuc, choroby serca, znacząca porfiria; 8) Hospitalizacja spowodowana zaburzeniami psychicznymi, próby samobójcze, występująca w ciągu ostatnich 5 lat niepełnosprawność spowodowana chorobami psychicznymi (pacjenci z prawidłowo kontrolowanymi zaburzeniami psychicznymi, leczonymi co najmniej 12 mies. przed randomizacją mogli być włączani do badania); 9) Obecność lub przebyty w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania nowotwór złośliwy z wyjątkiem nowotworów, które są wyleczalne poprzez zabieg chirurgiczny, np. rak podstawnkomórkowy skóry (pacjenci w trakcie diagnozy pod kątem występowania nowotworu byli wykluczani z badania); 10) Istotna alergia lekowa; 11) Nieprawidłowości w zapisie EKG; 12) Wyniki parametrów laboratoryjnych: poziom hemoglobiny: <11 g/dl u kobiet i <12 g/dl u mężczyzn, płytek krwi: <50 000 komórek/ μ l; INR \leq 1,5xULN; poziom ALT lub AST >10 x ULN, bilirubiny >1,5xULN, abuminy <3g/dl; poziom HbA1c >8,5%, klirens kreatyniny <60 ml/min; 13) Wcześniejsze przyjmowanie SOF, innego inhibitora HCV NS5B lub innego inhibitora NS5A; 14) Ciąża lub planowanie ciąży; 15) Przewlekłe zakażenie (poza HCV) o nieznanym etiologii (hemochromatoza, choroba Wilsona, niedobór alfa-1 antytrypsyny, zapalenie dróg żółciowych); 16) Zakażenie HBV lub HIV; 17) Klinicznie istotne nadużycie narkotyków lub alkoholu w okresie 12 mies. przed wywiadem; 18) Stosowanie przewlekłego lub systematycznego leczenia immunosupresyjnego; 19) Nadwrażliwość na stosowane w badaniu leki; 20) Przebyta istotna hemionoglopinopatia; 21) Przeciwwskazania do stosowania RBV

POPULACJA		SOF24 + RBV24
Liczebność grup		275
Wcześniejsze leczenie		TAK (74%)
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)		50 (19–74)
Odsetek kobiet (%)		37%
Rasa (%)	Biała	87%
	Czarna	<1%
	Azjatycka	11%
	Inna	2%
Genotyp (%)	3	100%
	2	0%
	Inny	0%
Średnia log ₁₀ [IU/ml] (SD)		6,3 (0,71)
Poziom HCV RNA [IU/ml]	<800 000 (%)	29%
	\geq 800 000 (%)	71%
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0	bd
	F1	bd
	F2	bd
	F3	bd
	F4	bd
	Nie raportowano	bd

ASTRAL-3		
Marskość wątroby (%)^a	30%	
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	24%
	Inne	2%
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	34%
	PRe (częściowa odpowiedź)	0%
	R (nawrót)^b	66%
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)	bd	
Koinfekcja HIV (%)	0%	
INTERWENCJA		
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • SOF: doustnie raz dziennie, łączna dawka 400 mg/dzień, • RBV: dwa razy dziennie w dawce zależnej od mc. chorego (1000 mg/dzień w przypadku pacjenta o mc. <75 kg lub 1200 mg/dzień w przypadku pacjenta o mc. ≥75 kg) OI: 24 tyg. 	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	FU: 24 tyg. Okres obserwacji: 48 tyg.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Noninferiority</i>	
I^o punkt końcowy	SVR12	
Randomizacja (2 pkt)	TAK, randomizacja 1: 1 z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej (IVRS) ze stratyfikacją (marskość wątroby – obecna/nieobecna; historia poprzedniego leczenia – pacjenci uprzednio leczeni/uprzednio nieleczeni)	
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, prawidłowe	
Zaślepienie (0 pkt)	NIE (otwarta próba)	
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥1 dawkę ocenianego leku) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥1 dawkę ocenianego leku)	
Utrata z badania (1 pkt)	TAK, opis prawidłowy; <ul style="list-style-type: none"> • Zaprzeszczenie terapii 21/275 (8%), w tym: 9 AE, 4 utrata w FU; 3 wycofanie zgody; 2 zgon; 2 nieprzestrzeganie schematu leczenia; 1 brak skuteczności leczenia 	
Ocena wiarygodności	3/5 pkt w skali Jadad Ocena wg Cochrane Collaboration: niskie ryzyko wystąpienia błędów selekcji, wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.	
Sponsor badania	Gilead Science	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (SVR), • poziom RNA HCV, Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • AE, SAE, • nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, • zgon, zaprzestanie terapii 	

IWRS – ang. *Interactive Web Response System*

a) Zgodnie z protokołem pacjenci z wyrównaną marskością wątroby mogli stanowić ok. 20% całej populacji włączonych do badania pacjentów.

b) Lub przełom wirusologiczny.

BOSON

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III w układzie grup równoległych zaprojektowane celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii dwulekowej oraz trójlekowej w populacji pacjentów z HCV.

Badanie obejmowało wyłącznie schematy będące przedmiotem niniejszej analizy: SOF16 + RBV16, SOF24 + RBV24 oraz SOF12 + PR12 stosowane u pacjentów z HCV GT2–3, poniżej przedstawiono charakterystyki wszystkich schematów.

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Przewlekłe zakażenie HCV; 3) Poziom HCV RNA $\geq 10^4$ IU/ml; 4) Poziom płytek krwi $\geq 60\ 000/\text{mm}^3$ oraz poziom albuminy $\geq 3,5$ g/dl; 5) Pacjenci zakażeni HCV o genotypie 2 oraz z wyrównaną marskością wątroby, którzy nie osiągnęli SVR po przynajmniej 12 tyg. terapii opartej na IFN; 6) Pacjenci zakażeni HCV o genotypie 3 z lub bez wyrównanej marskości wątroby, niezależnie od wcześniejszej historii leczenia pWZW C; 7) Wszyscy pacjenci zakażeni wirusem HCV o genotypie 3 zobowiązani do poddania się biopsji wątroby za wyjątkiem osób z przeciwwskazaniami do procedury (np. hemofilia)

Kryteria wykluczenia

1) Pacjenci uprzednio leczeni, którzy zaprzestali terapii z powodu AE; 2) Przewlekła choroba wątroby o etiologii niezwiązanej z zakażeniem HCV; 3) Koinfekcja HBV lub HIV; 4) Choroba autoimmunologiczna; 5) Istotne zaburzenia psychiczne; 6) Istotne choroby serca

POPULACJA ^a	SOF16 + RBV16	SOF24 + RBV24	SOF12 + PR12
Liczebność grup	196	199	197
Wcześniejsze leczenie	TAK (54%)	TAK (53%)	TAK (52%)
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	51 (9,7)	49 (9,8)	50 (10,2)
Odsetek kobiet (%)	32%	35%	33%
Rasa (%)	Biała	83%	84%
	Czarna	1%	1%
	Azjatycka	15%	13%
	Inna	2% ^b	3% ^c
Genotyp (%) ^d	3	92%	91%
	2	8%	9%
	Inny	ND	ND
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log ₁₀ [IU/ml] (SD)	6,3 (0,68)	6,2 (0,71)
	<800 000 (%)	bd	bd
	$\geq 800\ 000$ (%)	bd	bd
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0–F1	bd	bd
	F2–3	bd	bd
	F4	bd	bd
	Nie raportowano	bd	bd
Marskość wątroby (%)	37%	37%	38%
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	bd	bd
	Inne	bd	bd
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	25%	25%
	PRe (częściowa odpowiedź)	0%	0%
	R (nawrót)	75% ^e	75% ^e

BOSON	
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)	bd
Koinfekcja HIV (%)	0%
INTERWENCJA	
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • SOF: doustnie raz dziennie w dawce 400 mg, • RBV: dwa razy dziennie w dawce zależnej od mc. chorego (1000 mg/dzień w przypadku pacjenta o mc. <75 kg lub 1200 mg/dzień w przypadku pacjenta o mc. ≥75 kg), • PEG IFN-α2a: podskórnie w dawce 180 µg raz w tygodniu OI dla schematu SOF16 + RBV16: 16 tyg.; SOF24 + RBV24: 24 tyg.; SOF12 + PR12: 12 tyg.
Kointerwencje	Przyjmowanie czynników stymulujących wydzielanie erytropoetyny, płytek krwi czy stosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów były zabronione.
Okres obserwacji	FU: 24 tyg. Okres obserwacji dla schematu SOF16 + RBV16: 40 tyg.; SOF24 + RBV24: 48 tyg.; SOF12 + PR12: 36 tyg.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority/non-inferiority/equivalence^f</i>
I° punkt końcowy	SVR12
Randomizacja (2 pkt)	TAK, randomizacja w stosunku 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na genotyp wirusa HCV oraz, w populacji pacjentów zakażonych HCV o genotypie 3, ze względu na występowanie marskości wątroby oraz historię wcześniejszego leczenia. Randomizacja z użyciem IVRS.
Ukrycie kodu randomizacji	TAK
Zaślepienie (0 pkt)	NIE (otwarta próba)
Analiza wyników	Niejasne
Utrata z badania (1 pkt)	TAK, opis prawidłowy; <ul style="list-style-type: none"> • SOF16 + RBV16: zaprzestanie terapii 6/196 (3%), w tym: 3 AE, 3 wycofanie zgody; • SOF24 + RBV24: zaprzestanie terapii 6/199 (3%), w tym: 2 AE, 2 brak skuteczności, 1 utrata w FU, 1 ciąża partnerki; • SOF12 + PR12: zaprzestanie terapii 4/197 (2%), w tym: 1 AE, 2 wycofanie zgody, 1 utrata w FU
Ocena wiarygodności	3/5 pkt w skali Jadad Ocena wg Cochrane Collaboration: niskie ryzyko wystąpienia błędów selekcji, wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.
Sponsor badania	Gilead Sciences
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (SVR), • niepowodzenie wirusologiczne (nawrót, przełom wirusologiczny), Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • AE, SAE, • nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych • zgon, zaprzestanie terapii

a) W badaniu BOSON przedstawiono wspólną charakterystykę (pacjentów uprzednio nieleczonych i leczonych), niemniej jednak dostępne są wyniki skuteczności dla wyodrębnionych grup pacjentów wcześniej nieleczonych oraz wcześniej leczonych.

b) W tym: 1% - rdzenni Amerykanie, 1% - brak informacji.

c) W tym: 1% - z regionu Oceanu Spokojnego lub Hawaj; 1% - inni, 1% - brak informacji.

d) Odsetki raportowane przez autorów. W przypadku populacji leczonej schematem SOF24 + RBV24 odsetki sumują się do 100%.

e) Nawrót choroby/przełom wirusologiczny.

f) W badaniu analizowano 3 hipotezy.

ELECTRON

1 część badania dla chorych o genotypie 2 lub 3: wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy II w układzie grup równoległych.

2 część badania dla chorych o genotypie 1, 2 lub 3: nierandomizowane otwarte badanie fazy II.

Badanie zaprojektowane celem oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania SOF w terapii HCV o genotypie 1, 2 lub 3 przeprowadzone w różnych kombinacjach leczenia opartego na SOF, RBV lub IFN w populacjach pacjentów nieleczonych i uprzednio leczonych.

Badanie obejmowało schematy: SOF12 + RBV12, SOF12 + PR4, SOF12 + PR8, SOF12 + PR12 SOF12 w monoterapii oraz SOF8 + PR8 stosowane u pacjentów z HCV GT2–3, jednak ze względu na przedmiot niniejszej analizy oraz dostępność danych poniżej przedstawiono jedynie charakterystykę schematu SOF12 + PR12 dla pacjentów z HCV GT2–3.

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 19 lat; 2) Przewlekłe zakażenie HCV GT1, GT2 lub GT3 (poziom HCV RNA $>50\,000$ IU/ml); 3) Stosowanie skutecznych metod antykoncepcji (kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni aktywni seksualnie)

Kryteria wykluczenia

1) Marskość wątroby; 2) Koinfekcja HBV lub HIV; 3) Przebyte inne przewlekłe choroby wątroby; 4) Ciąża lub karmienie piersią u kobiet; w przypadku mężczyzny – jego partnerka będąca w ciąży; 5) Stwierdzona znaczna alergia na analogi nukleozydów/nukleotydydów; 6) Udział w innym badaniu klinicznym na 3 mies. przed planowanym otrzymaniem pierwszej dawki leku

POPULACJA		SOF12 + PR12
Liczebność grup		11
Wcześniejsze leczenie		NIE (100%)
Średni wiek pacjentów w latach (SD)		46 (6,3)
Odsetek kobiet (%)		18%
Rasa (%)	Biała	82%
	Czarna	bd
	Azjatycka	0%
	Inna	18%
Genotyp (%)	3	64%
	2	36%
	Inny	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log ₁₀ [IU/ml] (SD)	6,3 (0,76)
	<800 000 (%)	bd
	$\geq 800\,000$ (%)	bd
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0–F1	bd
	F2–3	bd
	F4	bd
	Nie raportowano	bd
Marskość wątroby (%)		0%
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	ND
	Inne	ND
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	ND
	PRe (częściowa odpowiedź)	ND
	R (nawrót)	ND

ELECTRON	
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)	ND
Koinfekcja HIV (%)	0%
INTERWENCJA	
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • SOF: raz dziennie w dawce 400 mg, • RBV: doustnie dwa razy dziennie w dawce zależnej od masy ciała (1000 mg/dzień u pacjentów o mc. <75 kg oraz 1200 mg u pacjentów o mc. ≥75 kg) • PEG IFN α2a: raz na tydzień 180 µg podskórnie OI: 12 tyg.
Kointerwencje	Dozwolono stosowanie metadonu jako terapii podtrzymującej
Okres obserwacji	FU: 24 tyg. Okres obserwacji: 36 tyg.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA/IVA ^a
Zaprojektowane celem wykazania	Nie testowano żadnej hipotezy, w badaniu nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby
I° punkt końcowy	Odsetek pacjentów doświadczających AE (w trakcie terapii i maksymalnie do 30 dni po jej zakończeniu)
Randomizacja (1 pkt)	TAK; w schemacie 1:1:1:1; ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV i genotyp IL28b
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (0 pkt)	NIE (otwarta próba)
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥1 dawkę ocenianego leku) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥1 dawkę ocenianego leku)
Utrata z badania (1 pkt)	TAK, opis prawidłowy; 0/11 (0%)
Ocena wiarygodności	2/5 pkt w skali Jadad ^a , 7/8 pkt w skali NICE ^a Ocena randomizowanej części badania wg Cochrane Collaboration: niejasne ryzyko wystąpienia błędu selekcji, niskie ryzyko wystąpienia błędu wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.
Sponsor badania	Gilead Sciences
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • poziom HCV RNA w osoczu, • odpowiedź na leczenie (SVR), • niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, nawrót), Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • AE, SAE, • nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, • zgon, utrata z badania

a) Pierwsza część badania dla 4 grup chorych o HCV GT 2 lub 3 była randomizowana, druga część obejmująca chorych o HCV GT 1, 2 lub 3 miała charakter nierandomizowany.

LONESTAR-2

Jednośrodkowe, nierandomizowane, jednoramienne, otwarte badanie fazy II przeprowadzone w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności schematu SOF + PR u pacjentów z HCV o genotypie 2 lub 3, uprzednio leczonych z lub bez marskości wątroby.

Badanie obejmowało schemat SOF12 + PR12 stosowany u pacjentów z HCV GT2–3, jednak ze względu na przedmiot niniejszej analizy oraz dostępność danych poniżej przedstawiono jego charakterystykę dla pacjentów z HCV GT3.

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) BMI ≥ 18 kg/m²; 3) Poziom HCV RNA $\geq 10^4$ IU/ml w wywiadzie; 4) Przebyte nieskuteczne leczenie przeciwwirusowe obejmujące interferon i RBV; 4) Poziom płytek krwi $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ lub w przypadku pacjentów z marskością wątroby $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$

Kryteria wykluczenia

1) Historia leczenia z zastosowaniem DAA; 2) Przewlekła choroba wątroby o etiologii niezwiązanej z HCV; 3) Koinfekcja HBV lub HIV

POPULACJA		SOF12 + PR12
Liczebność grup		24
Wcześniejsze leczenie		TAK (100%)
Średni wiek pacjentów w latach (SD)		54 (6,9)
Odsetek kobiet (%)		25%
Rasa (%)	Biała	96%
	Czarna	4%
	Azjatycka	0%
	Inna	0%
Genotyp (%)	3	100%
	2	0%
	Inny	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log ₁₀ [IU/ml] (SD)	6,0 (0,6)
	<800 000 (%)	bd
	$\geq 800\ 000$ (%)	bd
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0–F1	bd
	F2–3	bd
	F4	bd
	Nie raportowano	bd
Marskość wątroby (%)		50%
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	96%
	Inne	4%
NR (brak odpowiedzi)		21%
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	PRe (częściowa odpowiedź)	0%
	R (nawrót)	79% ^a
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)		bd
Koinfekcja HIV (%)		0%

LONESTAR-2	
INTERWENCJA	
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • SOF: doustnie raz dziennie rano w dawce 400 mg, • PEG IFN: podskórnym w dawce 180 µg raz w tygodniu, • RBV: doustnie dwa razy dziennie w zależności od mc. chorego (1000 mg/dzień dla pacjentów o mc. <75 kg lub 1200 mg/dzień dla pacjentów o mc. ≥75 kg) OI: 12 tyg.
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	FU: 24 tyg. Okres obserwacji: 36 tyg.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID
Zaprojektowane celem wykazania	Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii SOF + PR w populacji pacjentów uprzednio leczonych zakażonych HCV GT2–3 z lub bez marskości wątroby
I° punkt końcowy	SVR12
Randomizacja	ND
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Zaślepienie	ND
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥1 dawkę ocenianego leku) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥1 dawkę ocenianego leku)
Utrata z badania	TAK, opis prawidłowy; • Utrata z badania 5/47 (11%), w tym: 3 brak skuteczności, 1 wycofanie zgody, 1 utrata w FU
Ocena wiarygodności	6/8 pkt w skali NICE
Sponsor badania	Gilead Sciences
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (SVR), • poziom RNA HCV, • niepowodzenie wirusologiczne (nawrót, przełom wirusologiczny), Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • AE, SAE, • nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, • zgon, utrata z badania, zaprzestanie terapii z powodu AE

a) Nawrót lub przełom wirusologiczny.

PHOTON-1	
<p>Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie fazy III w układzie grup równoległych zaprojektowane celem oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia opartego na SOF i RBV w populacji pacjentów przewlekle zakażonych HCV z koinfekcją HIV.</p> <p>Badanie obejmowało schematy: SOF12 + RBV12 oraz SOF24 + RBV24 stosowane u pacjentów z HCV GT1–3, jednak ze względu na przedmiot niniejszej analizy oraz dostępność danych poniżej przedstawiono charakterystykę obu schematów dla pacjentów z HCV GT3.</p>	
Kryteria włączenia	
<p>1) Wiek ≥18 lat; 2) Zakażenie HCV o genotypie 1, 2 lub 3; 3) Koinfekcja HIV; 4) BMI ≥18 (kg/m²); 5) Zakażenie HCV o genotypie 1, 2 lub 3 w przypadku pacjentów nieleczonych; 6) Zakażenie HCV o genotypie 2 lub 3 w przypadku pacjentów uprzednio leczonych; 7) Istnienie dokumentacji dotyczącej wyników badania poziomu włóknienia wątroby; 8) W przypadku przyjmowania leczenia antyretrowirusowego jest ono prowadzone regularnie od ≥8 tyg., liczba T-limfocytów CD4 na poziomie ≥200 komórek/µl oraz poziom HIV RNA ≤50 kopii/ml; 9) W przypadku niestosowania leczenia antyretrowirusowego liczba T-limfocytów CD4 na poziomie ≥500 komórek/µl w wywiadzie</p>	

PHOTON-1

Kryteria wykluczenia

1) Zakażenie HCV o genotypie innym niż 1, 2 lub 3; 2) Pacjenci z HCT GT1 uprzednio leczeni przeciwwirusowo; 3) Brak optymalnej kontroli choroby pomimo stosowanego leczenia antyretrowirusowego; 7) Wcześniejsze przyjmowanie DAA; 8) Przewlekła choroba wątroby o etiologii niezwiązanej z zakażeniem HCV; 9) Diagnoza AIDS w okresie 30 dni przed wywiadem; 10) Koinfekcja HBV; 11) Przeciwwskazania do RBV; 12) Przewlekłe stosowania systemowych środków immunosupresyjnych; 13) Przeszczep organu lub zdiagnozowanie nowotworu w ciągu ostatnich 5 lat; 14) Dekompensacja czynności wątroby; 15) Inne znaczące zaburzenia żołądka i jelit

POPULACJA		SOF12 + RBV12	SOF24 + RBV24
Liczebność grup		42	17
Wcześniejsze leczenie		NIE (100%)	TAK (100%)
Średni wiek pacjentów w latach (SD)		48 (9,6)	54 (7,0)
Odsetek kobiet (%)		19%	18%
Rasa (%)	Biała	86%	88%
	Czarna	5%	6%
	Azjatycka	2%	0%
	Inna	7%	6%
Genotyp (%)	3	100%	100%
	2	0%	0%
	Inny	0%	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log ₁₀ [IU/ml] (SD)	6,2 (0,59)	6,4 (0,47)
	<800 000 (%)	bd	bd
	≥800 000 (%)	bd	bd
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0–F1	bd	bd
	F2–3	bd	bd
	F4	bd	bd
	Nie raportowano	bd	bd
Marskość wątroby (%)		14%	35%
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	ND	bd
	Inne	ND	bd
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	ND	bd
	PR _e (częściowa odpowiedź)	ND	bd
	R (nawrót)	ND	bd
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)		bd	bd
Koinfekcja HIV (%)		100%	100%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • SOF: doustnie raz dziennie w dawce 400 mg, • RBV: dwa razy dziennie, w doustnej dawce zależnej od mc. (1000 mg/dzień w przypadku pacjentów od mc. <75 kg oraz 1200 mg/dzień w przypadku pacjentów o mc. ≥75 kg) OI dla schematu SOF12 + RBV12: 12 tyg.; SOF24 + RBV24: 24 tyg.		
Kointerwencje	Leczenie antyretrowirusowe.		

PHOTON-1	
Okres obserwacji	FU: 24 tyg. Okres obserwacji: 48 tyg.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVA
Zaprojektowane celem wykazania	Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii SOF + RBV w populacji pacjentów zakażonych HCV z koinfekcją HIV
I° punkt końcowy	SVR12
Randomizacja	ND
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Zaślepienie	ND
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianego leku) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianego leku)
Utrata z badania	TAK, opis prawidłowy; <ul style="list-style-type: none"> • SOF12 + RBV12 utrata z badania 16/42 (38%), w tym: 12 brak skuteczności, 3 utrata w FU, 1 zgon • SOF24 + RBV24 utrata z badania 2/17 (12%), w tym: 1 brak skuteczności, 1 utrata w FU
Ocena wiarygodności	7/8 pkt w skali NICE
Sponsor badania	Gilead Sciences
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (SVR), • poziom RNA HCV, • niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, nawrót), Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • AE, SAE, • nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, • zgon, utrata z badania

PHOTON-2	
<p>Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie fazy III w układzie grup równoległych zaprojektowane celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa doustnej terapii bezinterferonowej opartej na SOF i RBV w populacji pacjentów zakażonych HCV z koinfekcją HIV.</p> <p>Badanie obejmowało schematy: SOF12 + RBV12 oraz SOF24 + RBV24 stosowane u pacjentów z HCV GT1–4, jednak ze względu na przedmiot niniejszej analizy oraz dostępność danych poniżej przedstawiono jedynie charakterystykę schematu SOF24 + RBV24 dla pacjentów z HCV GT3 z podziałem na pacjentów uprzednio leczonych oraz nieleczonych.</p>	
Kryteria włączenia	
<p>1) Wiek ≥ 18 lat; 2) BMI ≥ 18 (kg/m²); 3) Przewlekłe zakażenie wirusem HCV o genotypie 1, 2, 3 lub 4; 4) Poziom HCV RNA w osoczu $\geq 10\ 000$ IU/ml; 5) Koinfekcja HIV-1; 6) Zakażenie wirusem HCV o genotypie 2 lub 3 w przypadku uprzednio leczonych pacjentów; 7) W przypadku stosowania leczenia antyretrowirusowego - trwa regularnie od ≥ 8 tyg. przed wywiadem, liczba T-limfocytów CD4 na poziomie ≥ 200 komórek/μl oraz poziom HIV-1 RNA ≤ 50 kopii/ml; 8) W przypadku niestosowania leczenia antyretrowirusowego od ≥ 8 tyg. przed wywiadem - liczba T-limfocytów CD4 na poziomie ≥ 500 komórek/μl</p>	
Kryteria wykluczenia	

PHOTON-2

1) Stosowanie środków pobudzających wzrost kolonii; 2) Przyjmowanie środków odurzających; 3) Historia leczenia przeciwwirusowego zakażenia HCV o genotypie 1 lub 4; 4) Terapia antyretrowirusowa wymagająca modyfikacji dawki w okresie 4 tyg. od dawki badanej interwencji z uwagi na nieoptymalną kontrolę choroby; 5) Diagnoza AIDS w okresie 30 dni przed wywiadem; 6) Wcześniejsza terapia w oparciu o inhibitor polimerazy NS5B wirusa HCV; 7) Historia występowania innej klinicznej istotnej przewlekłej choroby wątroby; 8) Historia lub obecność niewyrównanej choroby wątroby; 9) Koinfekcja HBV; 10) Rak wątrobowokomórkowy lub inny nowotwór; 11) Przewlekłe stosowanie środków immunosupresyjnych lub leków immunomodulujących; 12) Klinicznie istotne nadużycie narkotyków lub a alkoholu w okresie 12 mies. przed wywiadem; 13) Obecność stanu chorobowego, wyniku badań diagnostycznych czy okoliczności, które mogłyby mieć wpływ na wyniki badania, udział w badaniu

POPULACJA	SOF24 + RBV24 ^a uprzednio nieleczeni	SOF24 + RBV24 uprzednio leczeni
Liczebność grup	57	49
Wcześniejsze leczenie	NIE (100%)	TAK (100%)
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	47 (5,4)	49 (6,2)
Odsetek kobiet (%)	33%	22%
Rasa ^b (%)	Biała	95%
	Czarna	0%
	Azjatycka	4%
	Inna	2%
Genotyp (%) ^c	3	100%
	2	0%
	Inny	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log ₁₀ [IU/ml] (SD)	6,3 (0,7)
	<800 000 (%)	bd
	≥800 000 (%)	bd
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0–F1	bd
	F2–3	bd
	F4	bd
	Nie raportowano	bd
Marskość wątroby (%)	5%	47%
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	ND
	Inne	ND
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	ND
	PR _e (częściowa odpowiedź)	ND
	R (nawrót)	ND
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)	ND/23%	22%/ND
Koinfekcja HIV (%)	100%	100%

INTERWENCJA

Schemat leczenia i okres interwencji (OI)

- SOF: doustnie raz dziennie w dawce 400 mg,
 - RBV: dwa razy dziennie, w doustnej dawce zależnej od mc. (1000 mg/dzień w przypadku pacjentów od mc. <75 kg oraz 1200 mg/dzień w przypadku pacjentów o mc. ≥75 kg)
- OI: 24 tyg.

PHOTON-2	
Kointerwencje	Leczenie antyretrowirusowe.
Okres obserwacji	FU: 24 tyg. Okres obserwacji: 36 tyg.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVA
Zaprojektowane celem wykazania	Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doustnej terapii bezinterferonowej SOF + RBV w populacji pacjentów zakażonych HCV z koinfekcją HIV
I° punkt końcowy	SVR12
Randomizacja	ND
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Zaślepienie	ND
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianego leku) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianego leku)
Utrata z badania	TAK, opis prawidłowy; • SOF24 + RBV24 GT3 uprzednio nieleczeni – utrata z badania 3/57 (5%), w tym: 1 AE, 2 wycofanie zgody, • SOF24 + RBV24 GT3 uprzednio leczeni – utrata z badania 2/49 (2%), w tym 2 AE
Ocena wiarygodności	7/8 pkt w skali NICE
Sponsor badania	Gilead Sciences
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: • odpowiedź na leczenie (SVR), • poziom RNA HCV, • niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, nawrót), Bezpieczeństwo: • AE, SAE, • nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, • zgon, utrata z badania, zaprzestanie terapii

- a) W procesie randomizacji do grupy przydzielono 58 osób. Leczenie rozpoczęło 57 chorych i dla tej populacji przedstawiono dane.
b) Odsetki podane przez autorów. W grupie pacjentów uprzednio nieleczonych nie sumują się do 100%.
c) Lub przełom wirusologiczny.

VALENCE	
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane otwarte badanie fazy III w układzie grup równoległych (po zmianach w protokole określone jako badanie opisowe – <i>descriptive study</i>) zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u pacjentów z przewlekłym HCV o genotypie 2 lub 3, niezależnie od wcześniejszej historii leczenia.</p> <p>Badanie obejmowało schematy: SOF12 + RBV12 oraz SOF24 + RBV24 stosowane u pacjentów z HCV GT2–3, jednak ze względu na przedmiot niniejszej analizy oraz dostępność danych poniżej przedstawiono jedynie charakterystykę schematu SOF24 + RBV24 dla pacjentów z HCV GT3.</p>	
Kryteria włączenia	
<p>1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Przewlekłe zakażenie HCV o genotypie 2 lub 3; 3) Poziom HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml; 4) Zgoda pacjenta na stosowanie dwóch skutecznych metod antykoncepcyjnych przez czas badania oraz 6 mies. od ostatniej dawki leku; 5) Uprzednie leczenie lub brak leczenia przeciwwirusowego</p>	
Kryteria wykluczenia	
<p>1) Koinfekcja HBV lub HIV; 2) Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie; 3) Dekompensacja wątroby w wywiadzie; 4) Inne poważne choroby współistniejące lub znaczące nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych; 5) Rak wątrobowokomórkowy lub inne choroby nowotworowe; 6) Stałe przyjmowanie systemowych środków immunosupresyjnych lub immunomodulujących; 7) Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę</p>	
POPULACJA	SOF24 + RBV24

VALENCE		
Liczebność grup	250	
Wcześniejsze leczenie	TAK (58%)	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	48 (10,1)	
Odsetek kobiet (%)	38%	
Rasa (%)	Biała	94%
	Czarna	0%
	Azjatycka	4%
	Inna	2%
Genotyp (%)	3	100%
	2	0%
	Inny	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log ₁₀ [IU/ml] (SD)	6,3 (0,7)
	<800 000 (%)	bd
	≥800 000 (%)	bd
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0–F1	bd
	F2–3	bd
	F4	bd
	Nie raportowano	bd
Marskość wątroby (%)	24%	
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	bd
	Terapie oparte na IFN	58%
	Inne	bd
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	16%
	PRe (częściowa odpowiedź)	bd
	R (nawrót)	38% ^a
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)	bd/4% ^b	
Koinfekcja HIV (%)	0%	
INTERWENCJA		
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • SOF: raz dziennie w dawce 400 mg, • RBV: dwa razy dziennie w dawce zależnej od mc. pacjenta (1000 mg/dzień w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg/dzień w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg) OI: 24 tyg. ^c	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	FU: 12 tyg. Okres obserwacji: 36 tyg.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA/IVA ^c	

VALENCE	
Zaprojektowane celem wykazania	Brak/ <i>Superiority</i> (względem PLC) ^e
I° punkt końcowy	SVR12
Randomizacja (1 pkt)	TAK; w schemacie 4:1, ze stratyfikacją (wcześniejsze leczenie, obecność marskości wątroby)
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (2 pkt)	Brak/TAK; podwójne; opis prawidłowy ^c
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianego leku) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianego leku)
Utrata z badania (1 pkt)	TAK, opis prawidłowy; • Utrata z badania 39/250 (16%), w tym: 30 brak skuteczności leczenia, 2 wycofanie zgody, 1 AE, 6 utrata w FU
Ocena wiarygodności	4/5 pkt w skali Jadad ^c , 7/8 pkt w skali NICE ^d Ocena randomizowanej części badania wg Cochrane Collaboration: niejasne ryzyko wystąpienia błędu selekcji, niskie ryzyko wystąpienia błędu wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.
Sponsor badania	Gilead Sciences
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: • odpowiedź na leczenie (SVR), • niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, nawrót), Bezpieczeństwo: • AE, SAE, • nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, • zgon, utrata z badania

a) Włączając przełom wirusologiczny.

b) Przy założeniu, że osoby nie klasyfikowały się do wcześniejszej terapii opartej na IFN z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji IFN.

c) W trakcie trwania badania VALENCE doszło do zmiany protokołu badania. Pacjentom z genotypem 3 HCV przedłużono leczenie SOF + RBV do 24 tyg. (z wyjątkiem niewielkiej liczby pacjentów, którzy ukończyli 12 tyg. terapii przed zatwierdzeniem zmian w protokole (n=11)). Z grup z interwencją ściągnięto zaślepienie. Pacjentom z grupy PLC zaproponowano otwarte leczenie z SOF + RBV w ramach innego badania klinicznego. Potrzebę wprowadzenia zmiany uzasadniono dostępem do nowych danych, które pojawiły się w trakcie trwania badania, sugerujących iż pacjenci z genotypem 3 uzyskują lepsze wyniki leczenia, gdy trwa ono >12 tyg. W następstwie badanie zostało przededefiniowane jako opisowe, bez testowania hipotezy.

d) Ocena przyznana po redefinicji badania (jako opisowe, z brakiem zaślepienia).

Isakov 2016

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy IIIb, w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo 24-tygodniowego schematu SOF + RBV z 16-tygodniowym schematem SOF + RBV u uprzednio nieleczonych pacjentów z HCV o genotypie 1 lub 3.

Badanie obejmowało schematy: SOF24 + RBV24 oraz SOF16 + RBV16 stosowane u pacjentów z HCV GT1 lub GT3, jednak ze względu na przedmiot niniejszej analizy oraz dostępność danych poniżej przedstawiono charakterystykę obu schematów dla pacjentów z HCV GT3.

Kryteria włączenia

- 1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzone przewlekłe zakażenie HCV GT1 lub GT3; 3) Brak wcześniejszego leczenia HCV; 4) Znany status marskości wątroby; 5) Poziom laboratoryjnych wskaźników w obrębie przyjętych zakresów; 6) BMI ≥ 18 kg/m²
- 7) Możliwy udział w badaniu pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (do 20% populacji badania); 8) Stosowanie dwóch skutecznych metod antykoncepcji (kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni aktywni seksualnie)

Kryteria wyłączenia

- 1) Ciąża lub karmienie piersią u kobiet; w przypadku mężczyzny – jego partnerka będąca w ciąży; 2) Koinfekcja HBV lub HIV; 3) Przeciwwskazania do stosowania RBV; 4) Nadmierne spożywanie alkoholu (określone w protokole badania); 5) Przebyte przeszczep narządu; 6) Dekompensacja wątroby w wywiadzie; 7) Inna choroba w wywiadzie, która mogłaby wpłynąć na przebieg badania

POPULACJA ^a	SOF24 + RBV24	SOF16 + RBV16
------------------------	---------------	---------------

Isakov 2016			
Liczebność grup		31	30
Wcześniejsze leczenie		NIE (100%)	NIE (100%)
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)		40 (26–65)	38 (26–61)
Odsetek kobiet (%)		39%	37%
Rasa (%)	Biała	100%	100%
	Czarna	0%	0%
	Azjatycka	0%	0%
	Inna	0%	0%
Genotyp (%)	3	100%	100%
	2	0%	0%
	Inny	0%	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log₁₀ [IU/ml] (SD)	6,2 (0,77)	6,2 (0,81)
	<800 000 (%)	32%	33%
	≥800 000 (%)	68%	67%
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0	bd	bd
	F1	bd	bd
	F2	bd	bd
	F3	bd	bd
	F4	bd	bd
	Nie raportowano	bd	bd
Marskość wątroby (%)^b		16%	20%
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	ND	ND
	Inne	ND	ND
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	ND	ND
	PR_e (częściowa odpowiedź)	ND	ND
	R (nawrót)	ND	ND
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)		bd	bd
Koinfekcja HIV (%)		0%	0%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • SOF: doustnie raz dziennie w dawce 400 mg, • RBV: doustnie w dawce zależnej od mc. chorego (1000 mg/dzień w przypadku pacjenta o mc. <75 kg lub 1200 mg/dzień w przypadku pacjenta o mc. ≥75 kg) OI dla schematu SOF24 + RBV24: 24 tyg.; SOF16 + RBV16: 16 tyg.		
Kointerwencje	bd		
Okres obserwacji	FU: 12 tyg. Okres obserwacji dla schematu SOF24 + RBV24: 36 tyg.; SOF16 + RBV16: 28 tyg.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		

Isakov 2016	
Zaprojektowane celem wykazania	Niejasne
I°punkt końcowy	SVR12, AE prowadzące do zaprzestania terapii
Randomizacja (2 pkt)	TAK 1:1 z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi; ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV (GT1 lub GT3) oraz obecność lub brak marskości wątroby
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (0 pkt)	NIE (otwarta próba)
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianego leku) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianego leku)
Utrata z badania (1 pkt)	TAK, opis prawidłowy (niezależnie od genotypu HCV); • SOF24 + RBV24 utrata z badania 12/65 (18%), w tym: 11 brak skuteczności terapii, 1 naruszenie protokołu badania • SOF16 + RBV16 utrata z badania 21/62 (34%), w tym: 20 brak skuteczności terapii, 1 wycofanie zgody na udział w badaniu
Ocena wiarygodności	3/5 pkt w skali Jadad Ocena wg Cochrane Collaboration: niejasne ryzyko wystąpienia błędu selekcji, niskie ryzyko wystąpienia błędu wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.
Sponsor badania	Gilead Sciences
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: • odpowiedź na leczenie (SVR), • niepowodzenie wirusologiczne, Bezpieczeństwo: • AE, SAE, • utrata z badania

a) W badaniu uczestniczyli także pacjenci z HCV GT1, jednak ze względu na przedmiot analizy uwzględniono charakterystykę pacjentów z HCV GT3.

b) Protokół badania zakładał włącznie do badania maksymalnie 20% pacjentów z wyrównaną marskością wątroby.

Shah 2016		
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III, w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo 24-tygodniowego schematu SOF + RBV z 16-tygodniowym schematem SOF + RBV u uprzednio nieleczonych pacjentów z HCV o genotypie 1 lub 3.</p> <p>Badanie obejmowało schematy: SOF24 + RBV24 oraz SOF16 + RBV16 stosowane u pacjentów z HCV GT1 lub GT3, jednak ze względu na przedmiot niniejszej analizy oraz dostępność danych poniżej przedstawiono charakterystykę obu schematów dla pacjentów z HCV GT3.</p>		
Kryteria włączenia		
<p>1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Poziom HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml; 3) Potwierdzone przewlekłe zakażenie HCV GT3; 4) Brak wcześniejszego leczenia HCV; 5) Znany status marskości wątroby (dopuszczalne około 30% pacjentów z wyrównaną marskością wątroby); 6) BMI ≥ 18 kg/m²</p>		
Kryteria wyłączenia		
<p>1) Inna przewlekła choroba wątroby; 2) Koinfekcja HBV lub HIV; 3) Dekompensacja wątroby w wywiadzie; 4) Przeciwwskazania do stosowania RBV, np. hemoglobinopatia w wywiadzie (anemia sierpowata, talasemia); 5) Stałe przyjmowanie systemowych środków immunosupresyjnych; 6) Przebyty przeszczep narządu 7) Poważna choroba płuc; 8) Choroba serca lub porfiria; 9) Ciąża lub karmienie piersią u kobiet; w przypadku mężczyzny – partnerka będąca w ciąży</p>		
POPULACJA	SOF24 + RBV24	SOF16 + RBV16
Liczebność grup	30	29
Wcześniejsze leczenie	NIE (100%)	NIE (100%)
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	37 (10,8)	40 (12,7)
Odsetek kobiet (%)	17%	41%

Shah 2016			
Rasa (%)	Biała	bd	bd
	Czarna	bd	bd
	Azjatycka	bd	bd
	Inna	bd	bd
Genotyp (%)	3	100% ^b	100% ^b
	2	0%	0%
	Inny	0%	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log ₁₀ [IU/ml] (SD)	6,5 (0,7)	6,2 (0,7)
	<800 000 (%)	bd	bd
	≥800 000 (%)	80%	66%
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0	bd	bd
	F1	bd	bd
	F2	bd	bd
	F3	bd	bd
	F4	bd	bd
	Nie raportowano	bd	bd
Marskość wątroby (%) ^a		23%	24%
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	ND	ND
	Inne	ND	ND
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	ND	ND
	PR _e (częściowa odpowiedź)	ND	ND
	R (nawrót)	ND	ND
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)		bd	bd
Koinfekcja HIV (%)		0%	0%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • SOF: doustnie raz dziennie w dawce 400 mg, • RBV: doustnie w dawce zależnej od mc. chorego (1000 mg/dzień w przypadku pacjenta o mc. <75 kg lub 1200 mg/dzień w przypadku pacjenta o mc. ≥75 kg) OI dla schematu SOF24 + RBV24: 24 tyg.; SOF16 + RBV16: 16 tyg.		
Kointerwencje	bd		
Okres obserwacji	FU: 12 tyg. Okres obserwacji dla schematu SOF24 + RBV24: 36 tyg.; SOF16 + RBV16: 28 tyg.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	Niejasne		
I°punkt końcowy	SVR12, AE prowadzące do zaprzestania terapii		
Randomizacja (1 pkt)	TAK; ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV oraz obecność lub brak marskości wątroby		

Shah 2016	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (0 pkt)	NIE (otwarta próba)
Analiza wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: niejasne
Utrata z badania (0 pkt)	Podano informacje o przerwaniu terapii: Przerwanie terapii SOF: SOF24 + RBV: 1/58 (2%), SOF16 + RBV16: 0/59 (0%) Przerwanie terapii RBV: SOF24 + RBV: 1/58 (2%), SOF16 + RBV16: 0/59 (0%) ^c
Ocena wiarygodności	1/5 pkt w skali Jadad Ocena wg Cochrane Collaboration: niejasne ryzyko wystąpienia błędu selekcji oraz utraty, niskie ryzyko wystąpienia błędu wykonania, detekcji, raportowania oraz innych błędów.
Sponsor badania	Gilead Sciences
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: • odpowiedź na leczenie (SVR), Bezpieczeństwo: • AE, SAE

a) Protokół badania zakładał włącznie do badania około 30% pacjentów z wyrównaną marskością wątroby.

b) W tym, pacjenci z podtypem GT3a stanowili w grupie SOF24 + RBV24 47%, a w grupie SOF16 + RBV16 62%. U pozostałych pacjentów nie określono podtypu GT3 (odpowiednio u 57% i 38% pacjentów).

c) Przerwanie stosowania SOF z powodu zatrzymania moczu (SAE), przerwanie terapii RBV z powodu hemolizy (AE). W przypadku obu pacjentów nie przedstawiono informacji dotyczącej genotypu.

18.3. Charakterystyki badań włączonych do analizy – efektywność rzeczywista

18.3.1. Interwencja (DCV + SOF)

W ramach charakterystyk przedstawiono dane dla ramion badań, które spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

Compassionate use program – Francja			
Program podawania leku DCV ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem do obrotu u pacjentów zakażonych HCV o dowolnym genotypie (rejestr pacjentów). Analiza obejmuje wyniki z 221 ośrodków na terenie Francji dla pacjentów z HCV o genotypie 3.			
Badanie obejmowało jedynie schematy będące przedmiotem niniejszej analizy: DCV24 + SOF24, DCV24 + SOF24 + RBV24 oraz DCV12 + SOF12 +/- RBV12 stosowane u pacjentów z HCV GT3, poniżej przedstawiono charakterystykę wszystkich schematów.			
Kryteria włączenia			
1) Wiek ≥18 lat; 2) Obecność przewlekłego zakażenia HCV GT3; 3) Zaawansowana choroba wątroby – włóknienie wątroby ocenione na ≥3 w skali METAVIR (FibroScan ≥9,6kPa lub FibroTest ≥0,59) lub ciężka choroba zewnątrzwątrobową lub nawrót HCV po przeszczepie wątroby lub oczekiwanie na przeszczep wątroby lub nerki			
Kryteria wykluczenia			
1) Ciąża; 2) Alergia na DCV lub substancje pomocnicze; 3) Jednoczesne stosowanie leku silnie indukującego CYP3A4 lub glikoproteinę-P			
POPULACJA	DCV24 + SOF24	DCV24 + SOF24 + RBV24	DCV12 + SOF12 ± RBV12
Liczebność grup ^a	166	53	63 ^b
Wcześniejsze leczenie	TAK (76%)	TAK (76%)	TAK (60%)
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)	55,0 (27–79)	53,2 (40–72)	53,4 (39–78)
Odsetek kobiet (%)	25%	20%	32%

Compassionate use program – Francja				
Rasa (%)	Biała	bd	bd	bd
	Czarna	bd	bd	bd
	Azjatycka	bd	bd	bd
	Inna	bd	bd	bd
Genotyp (%)^a	3	100%	100%	100%
	2	0%	0%	0%
	Inny	0%	0%	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log₁₀ [IU/ml] (SD)	6,00 (3,03–7,40) ^c	5,60 (1,60–7,25) ^c	5,99 (2,40–7,83) ^c
	<800 000 (%)	bd	bd	bd
	≥800 000 (%)	bd	bd	bd
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0	bd	bd	bd
	F1	bd	bd	bd
	F2	bd	bd	bd
	F3	13%	4%	30%
	F4	bd	bd	bd
Marskość wątroby (%)		82%	91%	59%
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	bd	bd	bd
	Inne	bd	bd	bd
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	bd	bd	bd
	PR_e (częściowa odpowiedź)	bd	bd	bd
	R (nawrót)	bd	bd	bd
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)		bd	bd	bd
Koinfekcja HIV (%)		19%	6%	11%
Inne (%)		Transplantacja wątroby: 10%	Transplantacja wątroby: 9%	Transplantacja wątroby: 5%
INTERWENCJA				
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • DCV: w dawce 60 mg raz dziennie, • SOF: w dawce 400 mg raz dziennie, • RBV: bd odnośnie do dawkowania OI dla schematu DCV24 + SOF24: 24 tyg.; DCV24 + SOF24 + RBV24: 24 tyg.; DCV12 + SOF12 ± RBV12: 12 tyg.			
Kointerwencje	bd			
Okres obserwacji	FU: 12 tyg. Okres obserwacji dla schematu DCV24 + SOF24 oraz DCV24 + SOF24 + RBV24: 36 tyg.; DCV12 + SOF12 ± RBV12: 24 tyg.			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC			

Compassionate use program – Francja	
Zaprojektowane celem wykazania	Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii DCV stosowanej w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej przed dopuszczeniem leku do obrotu
I°punkt końcowy	SVR12
Randomizacja	ND
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Zaślepienie	ND
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (wszyscy leczeni pacjenci z wykrywalnym poziomem HCV RNA na początku badania oraz po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, którzy uczestniczyli w ≥1 wizycie oceniającej) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy leczeni pacjenci z wykrywalnym poziomem HCV RNA na początku badania, którzy uczestniczyli w ≥1 wizycie oceniającej)
Utrata z badania	TAK, opis prawidłowy (łącznie dla wszystkich ramion); • Utrata z badania: 93/561 (17%), w tym: 32 niewykrywalny poziom HCV RNA na początku badania, 1 brak pomiaru HCV RNA na początku badania, 60 brak uczestnictwa w wizycie lekarskiej oceniającej -> pozostali pacjenci (468) włączeni do analizy bezpieczeństwa • Utrata z analizy skuteczności: 184/468 (39%), w tym: 184 FU trwający <12 tyg. -> pozostali pacjenci (284) włączeni do analizy skuteczności
Ocena wiarygodności	7/8 pkt w skali NICE
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: • odpowiedź na leczenie (SVR), • poziom HCV RNA, Bezpieczeństwo: • AE i SAE, • zgon, utrata z badania, zaprzestanie terapii z powodu AE

- a) Dodatkowo 2 pacjentów z nieznanym okresem interwencji, ca kowita populacja włączona do analizy skuteczności obejmuje 284 pacjentów.
b) 58 pacjentów stosujących DCV12 + SOF12 oraz 5 pacjentów stosujących DCV12 + SOF12 + RBV12.
c) Mediana (zakres).

DHC-R		
Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne (rejestr pacjentów) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii DCV + SOF stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z HCV o genotypie 3		
Kryteria włączenia		
1) Pacjenci zakażeni HCV, stosujący leczenie DAA od lutego 2014 do lutego 2016 roku		
Kryteria wykluczenia		
bd		
POPULACJA	DCV12 + SOF12 ± RBV12, DCV24 + SOF24 ± RBV24 ^a	
Liczebność grup	383	
Wcześniejsze leczenie	36%	
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)	bd	
Odsetek kobiet (%)	27%	
Rasa (%)	Biała	bd
	Czarna	bd
	Azjatycka	bd
	Inna	bd
	Nie raportowano	bd

DHC-R		
Genotyp (%) ^a	3	100%
	2	0%
	Inny	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log ₁₀ [IU/ml] (SD)	bd
	<800 000 (%)	bd
	≥800 000 (%)	bd
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0	bd
	F1	bd
	F2	bd
	F3	bd
	F4	bd
Marskość wątroby (%)		33%
Leczenie stosowane wcześniej (%) ^b	PR	bd
	Inne	bd
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	bd
	PRe (częściowa odpowiedź)	bd
	R (nawrót)	bd
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)		bd
Koinfekcja HIV (%)		bd
Inne (%)		bd
INTERWENCJA		
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	Brak informacji o dawkowaniu poszczególnych schematów	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	bd	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC	
Zaprojektowane celem wykazania	Celem badania była ocena efektywności terapii schematami DCV + SOF ± RBV stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z HCV GT3	
I°punkt końcowy	Niejasny	
Randomizacja	ND	
Ukrycie kodu randomizacji	ND	
Zaślepienie	ND	
Analiza wyników	Niejasne	
Utrata z badania	Skuteczność: mITT (pacjenci z ≥12-tygodniowym okresem FU) Bezpieczeństwo: bd	
Ocena wiarygodności	5/8 pkt w skali NICE	

DHC-R	
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: odpowiedź na leczenie (SVR), niepowodzenie wirusologiczne (nawrót, przełom wirusologiczny) Bezpieczeństwo: • AE, utrata z badania

a) W tym 66 osób bez obecności marskości wątroby leczonych schematem DCV12 + SOF12.

18.3.2. Komparatory (SOF + RBV, SOF + PR)

W ramach charakterystyk przedstawiono dane dla ramion badań, które spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

TRIO		
Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii SOF + RBV stosowanej w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z HCV o genotypie 3 (rejestr pacjentów).		
Badanie obejmowało wyłącznie schemat będący przedmiotem niniejszej analizy: SOF24 + RBV24 stosowany u pacjentów z HCV GT3, poniżej przedstawiono jego charakterystykę.		
Kryteria włączenia		
1) HCV o genotypie 3; 2) Pacjenci, którzy w okresie grudzień 2013 roku – marzec 2014 roku rozpoczęli 24–tygodniowy cykl leczenia SOF + RBV		
Kryteria wykluczenia		
bd		
POPULACJA	SOF24 + RBV24	
Liczebność grup	96	
Wcześniejsze leczenie	TAK (39%)	
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)	54 (27–72)	
Odsetek kobiet (%)	44%	
Rasa (%)	Biała	68%
	Czarna	3%
	Azjatycka	7%
	Inna	22%
Genotyp (%)^a	3	100%
	2	0%
	Inny	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log₁₀ [IU/ml] (SD)	bd
	<800 000 (%)	41%
	800 000–2 000 000 (%)	18%
	2 000 000–6 000 000 (%)	26%
	>6 000 000 (%)	15%

TRIO		
	F0	bd
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F1	bd
	F2	bd
	F3	bd
	F4	bd
	Marskość wątroby (%)	30%
Leczenie stosowane wcześniej (%)	PR	68% ^a
	Inne	32%
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	41%
	PRe (częściowa odpowiedź)	0%
	R (nawrót)	59%
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)		bd
Koinfekcja HIV (%)		bd
INTERWENCJA		
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	SOF + RBV: bd odnośnie do dawkowania, OI: 24 tyg.	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	FU: min. 12 tyg. Okres obserwacji: min. 36 tyg.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC	
Zaprojektowane celem wykazania	Celem badania była ocena efektywności terapii SOF + RBV stosowanej w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z HCV GT3	
I°punkt końcowy	SVR12	
Randomizacja	ND	
Ukrycie kodu randomizacji	ND	
Zaślepienie	ND	
Analiza wyników	Skuteczność: ITT i PP Bezpieczeństwo: nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa	
Utrata z badania	TAK, opis prawidłowy; • Utrata z badania: 19/96 (20%), w tym: 2 zgon niezwiązany z leczeniem, 6 utrata w FU, 2 przeczczep, 9 zaprzestanie terapii ^b • Zaprzestanie terapii 9/96 (9%), w tym: 4 brak przestrzegania schematu leczenia (<i>compliance</i>), 3 nietolerancja leczenia, 2 przyczyny niezwiązane z leczeniem	
Ocena wiarygodności	6/8 pkt w skali NICE	
Sponsor badania	Gilead Sciences	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: • odpowiedź na leczenie (SVR), Bezpieczeństwo: • zgon, utrata z badania, zaprzestanie terapii	

a) W tym PR 65% oraz PR + TVR 3%.

b) Zaprzestanie terapii podane w publikacji jako wyraźna przyczyna utraty pacjentów z badania (w pozostałych badaniach zaprzestanie terapii nie było włączane do puli utraconych pacjentów).

HCV-TARGET

Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii SOF + RBV oraz SOF + PR stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z HCV o genotypie 3 (rejestr pacjentów)

Badanie obejmowało wyłącznie schematy będące przedmiotem niniejszej analizy: SOF12–24 + PR12–24 oraz SOF24 + RBV24 stosowane u pacjentów z HCV GT3, poniżej przedstawiono charakterystykę obu schematów.

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) HCV leczone schematem opartym na SOF + RBV z lub bez PEG IFN; 3) Zakażenie HCV o genotypie 3

Kryteria wykluczenia

1) Przebyty przeszczep wątroby; 2) Uprzednie stosowanie leków o bezpośredniej aktywności przeciwwirusowej (DAA, ang. *direct acting antivirals*)

POPULACJA	SOF24 + RBV24	SOF12–24 + PR12–24
Liczebność grup	178	19
Wcześniejsze leczenie	TAK (47%)	TAK (63%)
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)	56 (27–77)	56 (33–67)
Odsetek kobiet (%)	44%	32%
Rasa (%)	Biała	74%
	Czarna	0%
	Azjatycka	bd
	Inna	16%
	Nie raportowano	26%
Genotyp (%) ^a	3	100%
	2	0%
	Inny	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log ₁₀ [IU/ml] (SD)	5,9 (0–8) ^a
	<800 000 (%)	bd
	$\geq 800 000$ (%)	bd
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0	bd
	F1	bd
	F2	bd
	F3	bd
	F4	bd
Marskość wątroby (%)	54%	58%
Leczenie stosowane wcześniej (%) ^b	PR	bd
	Inne	bd
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	bd
	PRe (częściowa odpowiedź)	bd
	R (nawrót)	bd
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)	bd	bd

HCV-TARGET	
Koinfekcja HIV (%)	2%
Inne (%)	Transplantacja wątroby: 0%
INTERWENCJA	
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	SOF + RBV/PR: bd odnośnie do dawkowania, OI dla schematu SOF24 + RBV24: 24 +/- 2 tyg. (87% pacjentów); SOF12–24 + PR12–24: 12 tyg. (63% pacjentów), 16 tyg. (5% pacjentów), 24 tyg. (26% pacjentów)
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	FU: min. 12 tyg. Okres obserwacji: min. 24 tyg.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Zaprojektowane celem wykazania	Celem badania była ocena efektywności terapii SOF + RBV oraz SOF + PR stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z HCV GT3
I°punkt końcowy	SVR12
Randomizacja	ND
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Zaślepienie	ND
Analiza wyników	Skuteczność: EP (<i>evaluable population</i> ; pacjenci, którzy ukończyli leczenie ze znanym wynikiem wirusologicznym lub zostali utraceni z okresu FU (niepowodzenie inne niż wirusologiczne)) i PP (pacjenci ze znanym wynikiem wirusologicznym, którzy ukończyli pełne leczenie lub zakończyli leczenie wcześniej ze względu na niepowodzenie wirusologiczne) Bezpieczeństwo: EP (pacjenci, którzy ukończyli leczenie ze znanym wynikiem wirusologicznym lub zostali utraceni z okresu FU (niepowodzenie inne niż wirusologiczne))
Utrata z badania	TAK, opis prawidłowy (łącznie dla obu ramion); • Utrata z badania: 12/197 (6%), w tym: 5 utrata w FU w trakcie trwania badania, 1 wycofanie zgody, 6 trwanie okresu FU w czasie raportowania wyników • Zaprzeszanie terapii 18/197 (9%), w tym: 5 AE, 5 brak skuteczności, 4 brak przestrzegania schematu leczenia (<i>compliance</i>), 4 inne (np. utrata ubezpieczenia zdrowotnego, planowany zabieg chirurgiczny)
Ocena wiarygodności	7/8 pkt w skali NICE
Sponsor badania	The University of Florida, The University of North Carolina, AbbVie, BristolMyers Squibb, Gilead, Janssen, Kadmon, Merck, Vertex
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: • odpowiedź na leczenie (SVR), Bezpieczeństwo: • AE i SAE • utrata z badania, zaprzestanie terapii

a) Średnia (zakres).

b) Pacjenci nie stosowali uprzednio leków o bezpośredniej aktywności przeciwwirusowej (DAA).

Satsangi 2016	
Jednoośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii SOF + RBV oraz SOF + PR stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z HCV o genotypie 1 lub 3	
Badanie obejmowało wyłącznie schematy będące przedmiotem niniejszej analizy: SOF24 + RBV24 oraz SOF12 + PR12 stosowane u pacjentów z HCV GT1 lub GT3, poniżej przedstawiono charakterystykę obu schematów, jednak ze względu na przedmiot niniejszej analizy oraz dostępność danych poniżej przedstawiono jego charakterystykę dla pacjentów z HCV GT3.	

Satsangi 2016			
Kryteria włączenia			
1) Wiek 18–65 lat; 2) Potwierdzona obecność przeciwciał anti-HCV i RNA HCV			
Kryteria wykluczenia			
1) Koinfekcja HBV lub HIV; 2) Dekompensacja wątroby w wywiadzie; 3) Poważna choroba psychiatryczna, niekontrolowana choroba autoimmunologiczna; niewydolność nerek oraz zaawansowana choroba układu; 4) Przebyty przeszczep narządu			
POPULACJA	SOF24 + RBV24	SOF12 + PR12	
Liczebność grup	76	29	
Wcześniejsze leczenie	5%	52%	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	40 (12,68)		
Odsetek kobiet (%)	39,1%		
Rasa (%)	Biała	bd	bd
	Czarna	bd	bd
	Azjatycka	bd	bd
	Inna	bd	bd
	Nie raportowano	bd	bd
Genotyp (%)^a	3	100%	100%
	2	0%	0%
	Inny	0%	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log₁₀ [IU/ml] (SD)	bd	bd
	<800 000 (%)	bd	bd
	≥800 000 (%)	bd	bd
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0	bd	bd
	F1	bd	bd
	F2	bd	bd
	F3	bd	bd
	F4	bd	bd
Marskość wątroby (%)	34%	31%	
Leczenie stosowane wcześniej (%)^b	PR	bd	bd
	Inne	bd	bd
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	bd	bd
	PR_e (częściowa odpowiedź)	bd	bd
	R (nawrót)	bd	bd
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)	bd	bd	
Koinfekcja HIV (%)	0%		
Inne (%)	0%		
INTERWENCJA			

Satsangi 2016	
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	SOF: doustnie raz dziennie, łączna dawka 400 mg/dzień, •RBV: dwa razy dziennie w dawce zależnej od mc. chorego (1000 mg/dzień w przypadku pacjenta o mc. <75 kg lub 1200 mg/dzień w przypadku pacjenta o mc. ≥75 kg), PEG IFN-α2a: podskórnie w dawce 180 µg raz w tygodniu lub PEG IFN-α2b podskórnie w dawce 1,5 µg/kg raz w tygodniu
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	FU: bd Okres obserwacji: min. 24 tyg.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Zaprojektowane celem wykazania	Celem badania była ocena efektywności terapii SOF + RBV oraz SOF + PR stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z HCV GT3
I°punkt końcowy	bd
Randomizacja	ND
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Zaślepienie	ND
Analiza wyników	bd
Utrata z badania	bd
Ocena wiarygodności	6/8 pkt w skali NICE
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: odpowiedź na leczenie (SVR, ETR), Bezpieczeństwo: AE i SAE

Mehta 2016		
<p>Jednoośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii SOF + RBV oraz SOF + PR stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z HCV o genotypie 1 lub 3</p> <p>Badanie obejmowało wyłącznie schematy będące przedmiotem niniejszej analizy: SOF24 + RBV24, SOF12 + PR12 i SOF24 + PR24 stosowany u pacjentów z HCV GT1 lub GT3, jednak ze względu na przedmiot niniejszej analizy oraz dostępność danych poniżej przedstawiono jego charakterystykę dla pacjentów z HCV GT3.</p>		
Kryteria włączenia		
1) Wiek ≥18 lat; 2) Zdiagnozowane zakażenie HCV		
Kryteria wykluczenia		
1) Koinfekcja HBV lub HIV		
POPULACJA	SOF24 + RBV24, SOF12 + PR12, SOF24 + PR24 ^a	
Liczebność grup	69	
Wcześniejsze leczenie	26%	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	49 (10,7)	
Odsetek kobiet (%)	53,6%	
Rasa (%)	Biała	bd
	Czarna	bd

Mehta 2016		
	Azjatycka	bd
	Inna	bd
	Nie raportowano	
Genotyp (%) ^a	3	100%
	2	0%
	Inny	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Średnia log₁₀ [IU/ml] (SD)	5,6 (0,9)
	<800 000 (%)	bd
	≥800 000 (%)	bd
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F0	bd
	F1	bd
	F2	bd
	F3	bd
	F4	bd
	Marskość wątroby (%)	36%
Leczenie stosowane wcześniej (%) ^b	PR	bd
	Inne	bd
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi)	bd
	PRe (częściowa odpowiedź)	bd
	R (nawrót)	bd
	Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)	bd
	Koinfekcja HIV (%)	0%
	Inne (%)	0%
INTERWENCJA		
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	<ul style="list-style-type: none"> • SOF: doustnie raz dziennie, łączna dawka 400 mg/dzień, • RBV: dwa razy dziennie w dawce zależnej od mc. chorego (1000 mg/dzień w przypadku pacjenta o mc. <75 kg lub 1200 mg/dzień w przypadku pacjenta o mc. ≥75 kg), (pacjenci z wyrównaną marskością wątroby otrzymywali RBV w dawce 800 mg/dzień, a z niewyrównaną marskością RBV w dawce 600 mg/dzień) • PEG IFN-α2a: podskórnie w dawce 180 µg raz w tygodniu 	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	bd	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IVC	
Zaprojektowane celem wykazania	Celem badania była ocena efektywności terapii schematami SOF + RBV oraz SOF + PR stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z HCV GT1 lub GT3	
I°punkt końcowy	SVR12	
Randomizacja	ND	

Mehta 2016	
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Zaślepienie	ND
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (pacjenci włączeni do badania, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianego leku) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci włączeni do badania, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianego leku)
Utrata z badania	Podano informacje o 2 zgonach w grupie pacjentów z HCV GT3 (o przyczynie niezwiązanej z leczeniem)
Ocena wiarygodności	7/8 pkt w skali NICE
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: odpowiedź na leczenie (SVR, ETR, RVR), niepowodzenie wirusologiczne (nawrót wirusologiczny) Bezpieczeństwo: AE i SAE

GECCO (Wehmeyer 2016)		
Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii SOF + RBV oraz SOF + PR stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z HCV o genotypie 3		
Kryteria włączenia		
1) Pacjenci zakażeni HCV, stosujący leczenie DAA		
Kryteria wykluczenia		
1) Koinfekcja HBV lub HIV		
POPULACJA	SOF24 + RBV24, SOF12 + PR12, DCV12 + SOF12 \pm RBV12, SOF12 + LDV12 \pm DCV12 ^a	
Liczebność grup	266	
Wcześniejsze leczenie	36%	
Średni wiek pacjentów w latach (zakres)	47,5 (25–76)	
Odsetek kobiet (%)	27%	
Rasa (%)	Biała	bd
	Czarna	bd
	Azjatycka	bd
	Inna	bd
	Nie raportowano	bd
Genotyp (%) ^a	3	100%
	2	0%
	Inny	0%
Poziom HCV RNA [IU/ml]	Mediana log ₁₀ [IU/ml] (zakres)	1 x 10 ⁶ (12 x 10 ⁶ –37,4 x 10 ⁶)
	<800 000 (%)	bd
	$\geq 800 000$ (%)	bd
	F0	bd

GECCO (Wehmeyer 2016)	
	F1 bd
Włóknienie wątroby w skali Metavir (%)	F2 bd
	F3 bd
	F4 bd
	Marskość wątroby (%) 35%
Leczenie stosowane wcześniej (%)^b	PR bd
	Inne bd
Rodzaj wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (%)	NR (brak odpowiedzi) bd
	PRe (częściowa odpowiedź) bd
	R (nawrót) bd
Nietolerancja/p-wskazania do IFN (%)	bd
Koinfekcja HIV (%)	12%
Inne (%)	0%
INTERWENCJA	
Schemat leczenia i okres interwencji (OI)	Brak informacji o dawkowaniu poszczególnych schematów
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	bd
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Zaprojektowane celem wykazania	Celem badania była ocena efektywności terapii schematami SOF + RBV oraz SOF + PR stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z HCV GT3
I°punkt końcowy	SVR12
Randomizacja	ND
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Zaślepienie	ND
Analiza wyników	Niejasne
Utrata z badania	Podano informacje o wcześniejszym przerwaniu terapii u 3 pacjentów (brak informacji o stosowanym schemacie leczenia) oraz o utracie 15 pacjentów w okresie FU (brak informacji o stosowanym schemacie leczenia)
Ocena wiarygodności	5/8 pkt w skali NICE
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (SVR), • niepowodzenie wirusologiczne (nawrót, przełom wirusologiczny) Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • utrata z badania

18.4. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa

18.4.1. Wyniki bezpieczeństwa dla DCV + SOF

Badania dla efektywności klinicznej:

Tabela 51.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach ALLY-2 oraz ALLY-3 dla schematu leczenia DCV12 + SOF12

PK	ALLY-2	ALLY-3	Razem
Ogólne			
AE (okres leczenia)	111/153 (73%)	73/152 (48%)	184/305 (60%)
AE związane z leczeniem	56/153 (37%)	x	56/153 (37%)
AE st. 3. lub 4. ogółem	x	3/152 (2%)	3/152 (2%)
AE st. 3. lub 4. (okres leczenia)	7/153 (5%)	x	7/153 (5%)
AE st. 3. lub 4. (okres <i>follow-up</i>)	3/153 (2%)	x	3/153 (2%)
AE st. 3 lub 4. uznane za związane z leczeniem	0/153 (0%)	x	0/153 (0%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii lub zmiany dawkowania	0/153 (0%)	0/152 (0%)	0/305 (0%)
SAE (okres leczenia)	4/153 (3%)	1/152 (1%)	5/153 (2%)
SAE (okres <i>follow-up</i>)	3/153 (2%)	x	3/153 (2%)
SAE st. 3 lub 4. (okres <i>follow-up</i>)	2/153 (1%)	x	2/153 (1%)
SAE uznane za związane z leczeniem	0/153 (0%)	x	0/153 (0%)
Utrata z badania (okres leczenia)	2/153 (1%)	1/152 (1%)	3/305 (1%)
Utrata z badania (okres <i>follow-up</i>)	3/153 (2%)	1/152 (1%)	4/305 (1%)
Zgon	1/153 (<1%)	0/152 (0%)	1/305 (<1%)
AE			
Bezsenna	8/153 (5%)	9/152 (6%)	17/305 (6%)
Biegunka	14/153 (9%)	13/152 (9%)	27/305 (9%)
Ból brzucha	6/153 (4%)	8/152 (5%)	14/305 (5%)
Ból głowy	20/153 (13%)	30/152 (20%)	50/305 (16%)
Ból stawów	x	8/152 (5%)	8/152 (5%)
Kaszel	4/153 (3%)	x	4/153 (3%)
Nudności	22/153 (14%)	18/152 (12%)	40/305 (13%)
Wymioty	9/153 (6%)	x	9/153 (6%)
Wysypka	9/153 (6%)	x	9/153 (6%)
Zaparcia	6/153 (4%)	x	6/153 (4%)
Zawroty głowy	4/153 (3%)	x	4/153 (3%)
Zmęczenie	29/153 (19%)	29/152 (19%)	58/305 (19%)

PK	ALLY-2	ALLY-3	Razem
SAE			
Ból w klatce piersiowej	1/153 (<1%)	x	1/153 (<1%)
Nadużycie leków	1/153 (<1%)	x	1/153 (<1%)
Omdlenie	1/153 (<1%)	x	1/153 (<1%)
Priapizm	1/153 (<1%)	x	1/153 (<1%)
Przełom nadciśnieniowy	1/153 (<1%)	x	1/153 (<1%)
Stan przedomdleniowy	1/153 (<1%)	x	1/153 (<1%)
Zator tętnicy płucnej	1/153 (<1%)	x	1/153 (<1%)
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych			
Nieprawidłowe stężenie albumin	0/153 (0%)	x	0/153 (0%)
Nieprawidłowe stężenie fosfatazy alkalicznej	0/153 (0%)	x	0/153 (0%)
Nieprawidłowe stężenie ALT	0/153 (0%)	0/152 (0%)	0/305 (0%)
Nieprawidłowe stężenie AST	0/153 (0%)	0/152 (0%)	0/305 (0%)
Nieprawidłowe stężenie bilirubiny całkowitej	7/153 (5%)	0/152 (0%)	7/305 (2%)
Nieprawidłowe stężenie hemoglobiny	0/153 (0%)	0/152 (0%)	0/305 (0%)
Nieprawidłowa wartość INR	2/153 (1%)	2/152 (1%)	4/305 (1%)
Nieprawidłowe stężenie kinazy kreatyninowej	0/153 (0%)	x	0/153 (0%)
Nieprawidłowa liczba leukocytów	0/153 (0%)	x	0/153 (0%)
Nieprawidłowa liczba limfocytów	x	1/152 (1%)	1/152 (1%)
Nieprawidłowe stężenie lipazy	6/153 (4%)	3/152 (2%)	9/305 (3%)
Nieprawidłowa liczba neutrofilii	0/153 (0%)	0/152 (0%)	0/305 (0%)
Nieprawidłowa liczba płytek krwi	0/153 (0%)	2/152 (1%)	2/305 (<1%)

W tabeli przedstawiono AE raportowane w obu badaniach u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup objętych danym badaniem (w tym także grup nieuwzględnionych w niniejszej analizie). Dane dotyczące nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych zgrupowano łącznie uwzględniając jakiegokolwiek odchylenia w wynikach niezależnie od stopnia (3. lub 4.) lub wartości odchylenia od normy; szczegółowe dane przedstawione są w tabelach dotyczących bezpieczeństwa poszczególnych badań.

Badania dla efektywności rzeczywistej:

Tabela 52.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu CUP Francja dla schematów DCV12 + SOF12 ± RBV12, DCV24 + SOF24 i DCV24 + SOF24 + RBV24 (dostępne były dane zsumowane)

PK	CUP Francja	DHC-R	Razem
Ogólne			
SAE ogółem	44/468 (9%)	x	44/468 (9%)
SAE uznane za związane z leczeniem	2/468 (<1%)	x	2/468 (<1%)
SAE uznane za niezwiązane z leczeniem	42/468 (9%)	x	42/468 (9%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	3/468 (1%)	4/168 (2%)	7/636 (1%)
Zaprzestanie terapii ogółem	x	14/168 (8%)	14/168 (8%)

PK	CUP Francja	DHC-R	Razem
Zaprzestanie terapii z powodu niestosowania się do zaleceń lekarza (brak adherence)	x	1/168 (<1%)	1/168 (<1%)
Zaprzestanie terapii z powodu zdarzeń niezaplanowanych (<i>unplanned events</i>)	x	3/168 (2%)	3/168 (2%)
Utrata w <i>follow-up</i>	x	3/168 (2%)	3/168 (2%)
Zaprzestanie terapii z powodu przełomu wirusologicznego	x	1/168 (<1%)	1/168 (<1%)
Zgon	7/468 (2%)	2/168 (1%)	9/636 (1%)
Szczegółowe AE			
Bezsenna / zaburzenia snu	30/468 (6%)	x	30/468 (6%)
Biegunka	18/468 (4%)	x	18/468 (4%)
Ból głowy	26/468 (6%)	x	26/468 (6%)
Oslabienie	49/468 (10%)	x	49/468 (10%)
Zmęczenie	15/468 (3%)	x	15/468 (3%)
Szczegółowe SAE			
Alkoholowe zapalenie wątroby	1/468 (<1%)	x	1/468 (<1%)
Ciężkie zakażenie (czerwonka, zapalenie płuc, różyczka)	6/468 (1%)	x	6/468 (1%)
Dekompensacja wątroby (wodobrzusze, krwawienie z przewodu pokarmowego, encefalopatia)	8/468 (2%)	x	8/468 (2%)
Nowotwór	1/468 (<1%)	x	1/468 (<1%)
Procedury medyczne	5/468 (1%)	x	5/468 (1%)
Przeszczep wątroby	1/468 (<1%)	x	1/468 (<1%)
Rak dróg żółciowych	1/468 (<1%)	x	1/468 (<1%)
Rak wątrobowokomórkowy	7/468 (2%)	x	7/468 (2%)
Zaburzenia czynności nerek	2/468 (<1%)	x	2/468 (<1%)
Zaburzenia krwi / naczyniowe	4/468 (<1%)	x	4/468 (<1%)
Zaburzenia oddechowe	2/468 (<1%)	x	2/468 (<1%)
Zaburzenia ogólne	3/468 (<1%)	x	3/468 (<1%)
Zatrzymanie moczu	1/468 (<1%)	x	1/468 (<1%)

W zestawieniu nie ujęto badania Deterding 2015 z uwagi na przewagę pacjentów przyjmujących w tym badaniu schemat SOF24 + RBV24 (70% chorych). W tabeli przedstawiono AE raportowane u $\geq 3\%$ pacjentów oraz SAE uznane za niezwiązane z leczeniem.

18.4.2. Wyniki bezpieczeństwa dla SOF + PR/RBV

Badania dla efektywności klinicznej:

Tabela 53.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach ELECTRON, BOSON oraz LONESTAR2 dla schematu leczenia SOF12 + PR12

PK	ELECTRON	BOSON	LONESTAR2	Razem
Ogólne				
AE ogółem	11/11 (100%)	195/197 (99%)	45/47 (96%)	251/255 (98%)
AE uznane za związane z leczeniem	11/11 (100%)	x	43/47 (91%)	54/58 (93%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii, którymkolwiek ze stosowanych leków	1/11 (9%)	2/197 (1%)	4/47 (9%)	7/255 (3%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii SOF	x	1/197 (<1%)	x	1/197 (<1%)
AE o umiarkowanym lub silnym stopniu	x	15/197 (8%)	x	15/197 (8%)
AE wymagające transfuzji krwi	x	3/197 (2%)	x	3/197 (2%)
SAE ogółem	0/11 (0%)	12/197 (6%)	4/47 (9%)	16/255 (6%)
Zaprzestanie terapii ogółem	x	4/197 (2%)	x	4/197 (2%)
Zaprzestanie terapii z powodu braku skuteczności	x	0/197 (0%)	3/47 (6%)	3/244 (1%)
Zaprzestanie terapii z powodu wycofania zgody pacjenta	x	2/197 (1%)	1/47 (2%)	3/244 (1%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	x	1/197 (<1%)	1/47 (2%)	2/244 (<1%)
Utrata w <i>follow-up</i>	x	1/197 (<1%)	1/47 (2%)	2/244 (<1%)
Zaprzestanie terapii z powodu ciąży partnerki	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Utrata z badania ogółem	0/11 (0%)	x	5/47 (11%)	5/58 (9%)
Zgon	x	0/197 (0%)	0/47 (0%)	0/244 (0%)
AE				
Anemia	3/11 (27%)	x	14/47 (30%)	17/58 (29%)
Bezsenność	5/11 (45%)	50/197 (25%)	6/47 (13%)	61/255 (24%)
Biegunka	2/11 (18%)	27/197 (14%)	5/47 (11%)	34/255 (13%)
Ból głowy	8/11 (73%)	70/197 (36%)	7/47 (15%)	85/255 (33%)
Ból mięśni	3/11 (27%)	33/197 (17%)	x	36/208 (17%)
Ból pleców	1/11 (9%)	x	x	1/11 (9%)
Ból stawów	1/11 (9%)	25/197 (13%)	x	26/208 (13%)
Choroba grypopodobna	x	39/197 (20%)	26/47 (55%)	65/244 (27%)
Depresja	3/11 (27%)	x	x	3/11 (27%)
Drażliwość	4/11 (36%)	21/197 (11%)	x	25/208 (12%)
Dreszcze	x	21/197 (11%)	x	21/197 (11%)
Duszność	4/11 (36%)	x	x	4/11 (36%)
Duszność wysiłkowa	2/11 (18%)	30/197 (15%)	x	32/208 (15%)
Gorączka	2/11 (18%)	29/197 (15%)	x	31/208 (15%)
Kaszel	x	28/197 (14%)	x	28/197 (14%)
Nadciśnienie	x	x	5/47 (11%)	5/47 (11%)

PK	ELECTRON	BOSON	LONESTAR2	Razem
Neutropenia	x	x	11/47 (23%)	11/47 (23%)
Nudności	2/11 (18%)	50/197 (25%)	8/47 (17%)	60/255 (24%)
Pogorszenie nastroju	2/11 (18%)	x	x	2/11 (18%)
Suchość skóry	x	25/197 (13%)	x	25/197 (13%)
Szywność mięśniowo-szkieletowa	2/11 (18%)	x	x	2/11 (18%)
Świąd	2/11 (18%)	22/197 (11%)	x	24/208 (12%)
Transfuzja krwi	x	3/197 (2%)	x	3/197 (2%)
Trombocytopenia	x	x	7/47 (15%)	7/47 (15%)
Uczucie zimna	2/11 (18%)	x	x	2/11 (18%)
Wymioty	x	19/197 (10%)	x	19/197 (10%)
Wysypka	3/11 (27%)	39/197 (20%)	7/47 (15%)	49/255 (19%)
Zakażenie dróg moczowych	2/11 (18%)	x	x	2/11 (18%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1/11 (9%)	x	x	1/11 (9%)
Zawroty głowy	3/11 (27%)	21/197 (11%)	x	24/208 (12%)
Zmęczenie	5/11 (45%)	92/197 (47%)	15/47 (32%)	112/255 (44%)
Zmniejszony apetyt	3/11 (27%)	35/197 (18%)	x	38/208 (18%)
SAE				
Anemia	x	x	1/47 (2%)	1/47 (2%)
Ból brzucha	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Ból opłucnej	x	1/197 (<1%)	x	1/197 (<1%)
Ból w klatce piersiowej	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Ból w okolicy lędźwiowej	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Czyrak	0/11 (0%)	x	x	0/11 (0%)
Depresja	x	1/197 (<1%)	x	1/197 (<1%)
Dławica piersiowa (dusznicza bolesna)	0/11 (0%)	x	x	0/11 (0%)
Gruzołowy rak jelita grubego	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Halucynacje	x	1/197 (<1%)	x	1/197 (<1%)
Hipotonia ortostatyczna / spadek hipotoniczny	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Kamica żółciowa	0/11 (0%)	x	x	0/11 (0%)
Krwawienie z żyłaków przełyku	x	x	1/47 (2%)	1/47 (2%)
Marskość wątroby	x	x	1/47 (2%)	1/47 (2%)
Migotanie przedsionków	x	1/197 (<1%)	x	1/197 (<1%)
Myśli samobójcze	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Nadużycie alkoholu	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Nadużycie leków	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)

PK	ELECTRON	BOSON	LONESTAR2	Razem
Nudności	x	1/197 (<1%)	x	1/197 (<1%)
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0/11 (0%)	x	x	0/11 (0%)
Omdlenie	0/11 (0%)	1/197 (<1%)	x	1/208 (<1%)
Ostry zespół wieńcowy	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Poronienie u partnerki	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Przedawkowanie	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Przetoka	0/11 (0%)	x	x	0/11 (0%)
Rak wątrobowokomórkowy	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Ropień piersi	0/11 (0%)	x	x	0/11 (0%)
Ropień podskórny	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Sepsa	x	x	1/47 (2%)	1/47 (2%)
Spadek stężenia hemoglobiny	x	1/197 (<1%)	x	1/197 (<1%)
Ukąszenie węża	x	1/197 (<1%)	x	1/197 (<1%)
Uraz cewki moczowej	0/11 (0%)	x	x	0/11 (0%)
Utrata świadomości	x	1/197 (<1%)	x	1/197 (<1%)
Wymioty	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Zakażenie dróg oddechowych	x	1/197 (<1%)	x	1/197 (<1%)
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	x	x	1/47 (2%)	1/47 (2%)
Zapalenie płuc	x	1/197 (<1%)	x	1/197 (<1%)
Zapalenie stawów	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Zapalenie tkanki łącznej	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Zapalenie trzustki	x	0/197 (0%)	x	0/197 (0%)
Zapalenie uchyłków jelita z perforacją	0/11 (0%)	x	x	0/11 (0%)
Zapalenie uchyłków jelita	0/11 (0%)	x	x	0/11 (0%)
Zatorowość płucna	0/11 (0%)	x	x	0/11 (0%)
Zespół odstawienia alkoholu	x	1/197 (<1%)	x	1/197 (<1%)
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych				
Nieprawidłowe stężenie hemoglobiny	10/11 (91%)	26/197 (13%)	17/47 (36%)	53/255 (21%)
Nieprawidłowa liczba płytek krwi	x	9/197 (5%)	7/47 (15%)	16/244 (7%)
Nieprawidłowa wartość INR	0/11 (0%)	x	x	0/11 (0%)
Nieprawidłowa liczba leukocytów	3/11 (27%)	14/197 (7%)	3/47 (6%)	20/255 (8%)
Nieprawidłowa liczba limfocytów	0/11 (0%)	18/197 (9%)	2/47 (4%)	20/255 (8%)
Nieprawidłowa liczba neutrofilii	5/11 (45%)	31/197 (16%)	16/47 (34%)	52/255 (20%)
Nieprawidłowe stężenie bilirubiny całkowitej	0/11 (0%)	x	4/47 (9%)	4/58 (7%)

W tabeli przedstawiono AE raportowane w badaniach ELECTRON, BOSON oraz LONESTAR2 u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup objętych danym badaniem (w tym także grup nieuwzględnionych w niniejszej analizie). Dane dotyczące nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych zgrupowano łącznie uwzględniając jakiegokolwiek odchylenia w wynikach niezależnie od stopnia (3. lub 4.) lub wartości odchylenia od normy; szczegółowe dane przedstawione są w tabelach dotyczących bezpieczeństwa poszczególnych badań.

Tabela 54.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach ASTRAL-3, BOSON, PHOTON-1, PHOTON-2, VALENCE, Isakov 2016 oraz Shah 2016 dla schematu leczenia SOF24 + RBV24

PK	ASTRAL-3	BOSON	PHOTON-1	PHOTON-2	VALENCE	Isakov 2016	Shah 2016	Razem
Ogólne								
AE ogółem	260/275 (95%)	188/199 (95%)	37/41 (90%)	229/255 (90%)	229/250 (92%)	45/65 (69%)	33/58 (57%)	1021/1143 (89%)
AE o umiarkowanym lub silnym stopniu	x	7/199 (4%)	x	x	x	0/65 (0%) (st. 3–4.)	x	7/264 (3%)
AE st. 3. związane z leczeniem	x	x	x	x	x	x	1/58 (2%)	1/58 (2%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii, którymkolwiek ze stosowanych leków	x	3/199 (2%)	1/41 (2%)	6/255 (2%)	1/250 (<1%)	0/65 (0%)	2/58 (3%)	13/868 (1%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii SOF	x	2/199 (1%)	x	x	x	x	x	2/199 (1%)
AE prowadzące do tymczasowego odstawienia leku lub zmiany dawkowania	x	x	x	x	x	x	5/58 (9%)	5/58 (9%)
AE prowadzące do zmiany dawkowania RBV	x	x	x	x	x	x	4/58 (7%)	4/58 (7%)
AE prowadzące do utraty z badania	x	x	x	7/255 (3%)	x	x	x	7/255 (3%)
SAE ogółem	15/275 (5%)	10/199 (5%)	1/41 (2%)	15/255 (6%)	10/250 (4%)	1/65 (2%)	1/58 (2%)	53/1143 (5%)
SAE związane z leczeniem	x	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/41 (0%)
Zaprzestanie terapii ogółem	21/275 (8%)	6/199 (3%)	x	x	x	x	x	27/474 (6%)
Zaprzestanie terapii z powodu braku skuteczności	1/275 (<1%)	2/199 (1%)	x	x	x	x	x	3/474 (<1%)
Zaprzestanie terapii z powodu wycofania zgody pacjenta	3/275 (1%)	0/199 (0%)	x	x	x	x	x	3/474 (<1%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	9/275 (3%)	2/199 (1%)	x	x	x	x	x	11/474 (2%)

PK	ASTRAL-3	BOSON	PHOTON-1	PHOTON-2	VALENCE	Isakov 2016	Shah 2016	Razem
Zaprzestanie terapii z powodu SAE	x	x	x	x	x	x	1/58 (2%)	1/58 (2%)
Utrata w <i>follow-up</i>	4/275 (1%)	1/199 (<1%)	x	x	6/250 (2%)	x	x	11/724 (2%)
Zaprzestanie terapii z powodu ciąży partnerki	x	1/199 (<1%)	x	x	x	x	x	1/199 (<1%)
Zaprzestanie terapii z powodu nieprzestrzegania schematu leczenia	2/275 (1%)	x	x	x	x	x	x	2/275 (1%)
Zaprzestanie terapii z powodu zgonu	2/275 (1%)	x	x	x	x	x	x	2/275 (1%)
Utrata z badania ogółem	x	x	4/41 (10%)	39/255 (15%)	39/250 (16%)	12/65 (18%)	x	94/611 (15%)
Utrata z powodu AE	x	x	0/41 (0%)	x	1/250 (<1%)	x	x	1/291 (<1%)
Utrata z powodu braku skuteczności	x	x	1/41 (2%)	28/255 (11%)	30/250 (12%)	11/65 (17%)	x	70/611 (11%)
Utrata z powodu wycofania zgody pacjenta	x	x	x	x	2/250 (<1%)	0/65 (0%)	x	2/315 (<1%)
Utrata z powodu naruszenia protokołu	x	x	x	x	x	1/65 (2%)	x	1/65 (2%)
Zgon	3/275 (1%)	0/199 (0%)	0/41 (0%)	x	x	0/65 (0%)	0/58 (0%)	3/638 (<1%)
AE								
Anemia	x	x	3/41 (7%)	x	x	x	4/58 (7%)	7/99 (7%)
Bezsenność	74/275 (27%)	56/199 (28%)	8/41 (20%)	41/255 (16%)	41/250 (16%)	4/65 (6%)	x	224/1085 (21%)
Biegunka	x	18/199 (9%)	5/41 (12%)	29/255 (11%)	30/250 (12%)	x	3/58 (5%)	85/803 (11%)
Ból	x	x	x	x	x	x	4/58 (7%)	4/58 (7%)
Ból głowy	89/275 (32%)	72/199 (36%)	5/41 (12%)	42/255 (16%)	74/250 (30%)	10/65 (15%)	8/58 (14%)	300/1143 (26%)
Ból kończyn	x	x	x	x	x	x	3/58 (5%)	3/58 (5%)
Ból mięśni	x	19/199 (10%)	x	17/255 (7%)	x	x	x	36/454 (8%)

PK	ASTRAL-3	BOSON	PHOTON-1	PHOTON-2	VALENCE	Isakov 2016	Shah 2016	Razem
Ból stawów	x	16/199 (8%)	x	x	25/250 (10%)	x	1/58 (2%)	42/507 (8%)
Choroba grypopodobna	x	8/199 (4%)	x	x	x	x	x	8/199 (4%)
Drażliwość	40/275 (15%)	25/199 (13%)	2/41 (5%)	26/255 (10%)	26/250 (10%)	x	x	119/1020 (12%)
Dreszcze	x	4/199 (2%)	x	x	x	x	x	4/199 (2%)
Duszność	x	x	x	18/255 (7%)	27/250 (11%)	x	x	45/505 (9%)
Duszność wysiłkowa	x	22/199 (11%)	x	x	x	x	x	22/199 (11%)
Gorączka	x	7/199 (4%)	x	x	x	x	4/58 (7%)	11/257 (4%)
Hemoliza	x	x	x	x	x	x	1/58 (2%)	1/58 (2%)
Kaszel	35/275 (13%)	19/199 (10%)	4/41 (10%)	23/255 (9%)	27/250 (11%)	x	6/58 (10%)	114/1078 (11%)
Łysienie	x	x	x	x	x	4/65 (6%)	x	4/65 (6%)
Niestrawność	30/275 (11%)	x	x	x	x	x	6/58 (10%)	36/333 (11%)
Nudności	58/275 (21%)	34/199 (17%)	6/41 (15%)	36/255 (14%)	33/250 (13%)	x	x	167/1020 (16%)
Oslabienie	x	x	x	43/255 (17%)	53/250 (21%)	4/65 (6%)	11/58 (19%)	111/628 (18%)
Suchość skóry	x	22/199 (11%)	x	x	31/250 (12%)	x	x	53/449 (12%)
Świąd	35/275 (13%)	24/199 (12%)	x	x	67/250 (27%)	x	x	126/724 (17%)
Wirusowe zakażenie dróg oddechowych	x	x	x	x	x	5/65 (8%)	x	5/65 (8%)
Wymioty	x	21/199 (11%)	x	x	x	x	3/58 (5%)	24/257 (9%)
Wysypka	x	27/199 (14%)	x	x	x	x	x	27/199 (14%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	x	x	5/41 (12%)	x	x	x	x	5/41 (12%)
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	33/275 (12%)	x	x	x	36/250 (14%)	x	0/58 (0%)	69/583 (12%)
Zawroty głowy	x	16/199 (8%)	5/41 (12%)	x	x	x	x	21/240 (9%)
Zmęczenie	105/275 (38%)	83/199 (42%)	19/41 (46%)	51/255 (20%)	75/250 (30%)	4/65 (6%)	2/58 (3%)	339/1143 (30%)

PK	ASTRAL-3	BOSON	PHOTON-1	PHOTON-2	VALENCE	Isakov 2016	Shah 2016	Razem
Zmniejszony apetyt	x	16/199 (8%)	x	x	x	x	2/58 (3%)	18/257 (7%)
SAE								
Alkoholizm	x	1/199 (<1%)	x	1/255 (<1%)	x	x	x	2/454 (<1%)
Anemia	x	x	0/41 (0%)	2/255 (<1%)	x	x	x	2/296 (<1%)
Arytmia	x	x	x	x	1/250 (<1%)	x	x	1/250 (<1%)
Atypowe zapalenie płuc	x	x	x	1/255 (<1%)	x	x	x	1/255 (<1%)
Ból brzucha	x	1/199 (<1%)	0/41 (0%)	x	x	x	x	1/240 (<1%)
Ból głowy	x	x	x	1/255 (<1%)	x	x	x	1/255 (<1%)
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	x	1/199 (<1%)	x	x	x	x	x	1/199 (<1%)
Ból opłucnej	x	0/199 (0%)	x	x	x	x	x	0/199 (0%)
Ból w klatce piersiowej	x	0/199 (0%)	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/240 (0%)
Ból w okolicy lędźwiowej	x	1/199 (<1%)	x	x	x	x	x	1/199 (<1%)
Choroba afektywna dwubiegunowa	x	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/41 (0%)
Cukrzycowa kwasica ketonowa	x	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/41 (0%)
Częstoskurcz nadkomorowy	x	x	x	1/255 (<1%)	x	x	x	1/255 (<1%)
Depresja	1/275 (<1%)	0/199 (0%)	x	x	x	x	x	1/474 (<1%)
Encefalopatia	x	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/41 (0%)
Gorączka	x	x	x	1/255 (<1%)	x	x	x	1/255 (<1%)
Gruczolowy rak jelita grubego	x	0/199 (0%)	x	x	0/250 (0%)	x	x	0/449 (0%)
Halucynacje	x	0/199 (0%)	x	x	x	x	x	0/199 (0%)
Hiperglikemia	x	x	x	x	1/250 (<1%)	x	x	1/250 (<1%)
Hipotonia ortostatyczna / spadek hipotoniczny	x	0/199 (0%)	x	x	x	x	x	0/199 (0%)

PK	ASTRAL-3	BOSON	PHOTON-1	PHOTON-2	VALENCE	Isakov 2016	Shah 2016	Razem
Inwazyjny rak przewodowy sutka	x	x	x	x	1/250 (<1%)	x	x	1/250 (<1%)
Kamica przewodów żółciowych	x	x	x	1/255 (<1%)	x	x	x	1/255 (<1%)
Kolka wątrobowa	x	x	x	x	1/250 (<1%)	x	x	1/250 (<1%)
Krwotok z hemoroidów	x	x	x	x	1/250 (<1%)	x	x	1/250 (<1%)
Leukocytoza	x	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/41 (0%)
Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń	x	x	1/41 (2%)	x	x	x	x	1/41 (2%)
Mania (obłąd)	x	x	x	1/255 (<1%)	x	x	x	1/255 (<1%)
Migotanie przedsionków	x	1/199 (<1%)	0/41 (0%)	x	x	x	x	1/240 (<1%)
Myśli samobójcze	x	0/199 (0%)	x	x	x	x	x	0/199 (0%)
Nadużycie leków	x	1/199 (<1%)	0/41 (0%)	1/255 (<1%)	x	x	x	2/495 (<1%)
Niewydolność oddechowa	x	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/41 (0%)
Nudności	x	0/199 (0%)	x	x	x	x	x	0/199 (0%)
Obecność krwi w kale	0/275 (0%)	x	x	x	x	x	x	0/275 (0%)
Odmienny stan świadomości	x	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/41 (0%)
Omdlenie	x	1/199 (<1%)	x	x	x	x	x	1/199 (<1%)
Ostra niewydolność nerek	x	x	0/41 (0%)	1/255 (<1%)	x	x	x	1/296 (<1%)
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	0/275 (0%)	x	x	x	x	x	x	0/275 (0%)
Ostry zawał mięśnia sercowego	0/275 (0%)	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/316 (0%)
Ostry zespół wieńcowy	x	0/199 (0%)	x	x	x	x	x	0/199 (0%)
Pęknięcie tętniaka mózgu	1/275 (<1%)	x	x	x	x	x	x	1/275 (<1%)
Pęknięcie torbieli jajnika	0/275 (0%)	x	x	x	x	x	x	0/275 (0%)
Poronienie u partnerki	x	1/199 (<1%)	x	x	x	x	x	1/199 (<1%)

PK	ASTRAL-3	BOSON	PHOTON-1	PHOTON-2	VALENCE	Isakov 2016	Shah 2016	Razem
Próba samobójcza	x	x	0/41 (0%)	x	1/250 (<1%)	x	x	1/291 (<1%)
Przedawkowanie	x	1/199 (<1%)	0/41 (0%)	x	x	x	x	1/240 (<1%)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	1/275 (<1%)	x	1/41 (2%)	x	x	x	x	2/316 (<1%)
Rabdomioliza	x	x	x	1/255 (<1%)	x	x	x	1/255 (<1%)
Rak wątrobowokomórkowy	x	1/199 (<1%)	x	x	1/250 (<1%)	x	x	2/449 (<1%)
Rak wątroby	x	x	x	1/255 (<1%)	x	x	x	1/255 (<1%)
Rana postrzałowa	1/275 (<1%)	x	x	x	x	x	x	1/275 (<1%)
Ropień podskórny	x	1/199 (<1%)	x	x	x	x	x	1/199 (<1%)
Ropień zęba	x	x	x	1/255 (<1%)	x	x	x	1/255 (<1%)
Samobójstwo	x	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/41 (0%)
Spadek stężenia hemoglobiny	x	0/199 (0%)	x	x	x	x	x	0/199 (0%)
Tętniak wewnątrzczaszkowy	0/275 (0%)	x	x	x	x	x	x	0/275 (0%)
Trombocytopenia	x	x	x	1/255 (<1%)	x	x	x	1/255 (<1%)
Trzepotanie przedsionków	x	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/41 (0%)
Udar mózgu	1/275 (<1%)	x	x	x	x	x	x	1/275 (<1%)
Ukąszenie węża	x	0/199 (0%)	x	x	x	x	x	0/199 (0%)
Utrata świadomości	x	0/199 (0%)	x	x	x	x	x	0/199 (0%)
Wstrząs septyczny	x	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/41 (0%)
Wybroczyny	x	x	x	1/255 (<1%)	x	x	x	1/255 (<1%)
Wymioty	x	0/199 (0%)	x	x	x	x	x	0/199 (0%)
Wypadek drogowy	x	x	x	x	1/250 (<1%)	x	x	1/250 (<1%)
Występ krążków międzykręgowych	1/275 (<1%)	x	x	x	x	x	x	1/275 (<1%)

PK	ASTRAL-3	BOSON	PHOTON-1	PHOTON-2	VALENCE	Isakov 2016	Shah 2016	Razem
Wysypka plamkowo-grudkowa	1/275 (<1%)	x	x	x	x	x	x	1/275 (<1%)
Wzrost stężenia amylazy	x	x	x	x	1/250 (<1%)	x	x	1/250 (<1%)
Wzrost stężenia lipazy	x	x	x	x	1/250 (<1%)	x	x	1/250 (<1%)
Zaburzenia psychiatryczne	1/275 (<1%)	x	x	1/255 (<1%)	x	x	x	2/530 (<1%)
Zakażenie bakterią <i>Staphylococcal</i>	x	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/41 (0%)
Zakażenie dróg oddechowych	x	0/199 (0%)	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/240 (0%)
Zakażenie płuc	1/275 (<1%)	x	x	x	x	x	x	1/275 (<1%)
Zakażenie <i>Propionibacterium</i>	1/275 (<1%)	x	x	x	x	x	x	1/275 (<1%)
Zakażenie w miejscu podania leku	x	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/41 (0%)
Zamierzone przedawkowanie	1/275 (<1%)	x	x	x	x	x	x	1/275 (<1%)
Zapalenie jelit	x	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/41 (0%)
Zapalenie kaletki maziowej	1/275 (<1%)	x	x	x	x	x	x	1/275 (<1%)
Zapalenie okrężnicy	x	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/41 (0%)
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	x	x	x	1/255 (<1%)	x	x	x	1/255 (<1%)
Zapalenie płuc	x	0/199 (0%)	1/41 (2%)	x	x	0/65 (0%)	x	1/305 (<1%)
Zapalenie stawów	x	0/199 (0%)	x	x	x	x	x	0/199 (0%)
Zapalenie tkanki łącznej	1/275 (<1%)	0/199 (0%)	0/41 (0%)	x	x	x	x	1/515 (<1%)
Zapalenie trzustki	x	1/199 (<1%)	x	x	x	x	x	1/199 (<1%)
Zapalenie żołądka i jelit	x	x	x	1/255 (<1%)	0/250 (0%)	x	x	1/505 (<1%)
Zapalenie żołądka i jelit wywołane bakterią <i>Salmonella</i>	x	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/41 (0%)
Zator tętnicy płucnej	x	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/41 (0%)
Zatrucie pokarmowe	0/275 (0%)	x	x	x	x	x	x	0/275 (0%)

PK	ASTRAL-3	BOSON	PHOTON-1	PHOTON-2	VALENCE	Isakov 2016	Shah 2016	Razem
Zespół odruchowej dystrofii	x	x	x	x	1/250 (<1%)	x	x	1/250 (<1%)
Zespół odstawienia alkoholu	x	0/199 (0%)	x	x	x	x	x	0/199 (0%)
Zgon	1/275 (<1%)	x	x	x	x	x	x	1/275 (<1%)
Złamanie	x	x	0/41 (0%)	x	x	x	x	0/41 (0%)
Złamanie przedramienia	1/275 (<1%)	x	x	x	x	x	x	1/275 (<1%)
Złamanie w obrębie stopy	x	x	x	x	x	1/65 (2%)	x	1/65 (2%)
Zwężenie tętnic obwodowych	1/275 (<1%)	x	x	x	x	x	x	1/275 (<1%)
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych								
Ogółem st. 3–4.	x	x	x	x	x	x	9/58 (16%)	9/58 (16%)
Nieprawidłowe stężenie hemoglobiny	10/275 (4%)	12/199 (6%)	5/41 (12%)	26/255 (10%)	16/250 (6%)	x	9/58 (16%)	78/1078 (7%)
Nieprawidłowa liczba płytek krwi	1/275 (<1%)	0/199 (0%)	x	x	3/250 (1%)	x	1/58 (2%)	5/782 (1%)
Nieprawidłowa liczba leukocytów	x	0/199 (0%)	x	x	0/250 (0%)	x	x	0/449 (0%)
Nieprawidłowa liczba limfocytów	4/275 (1%)	3/199 (2%)	x	x	5/250 (2%)	x	0/58 (0%)	12/782 (2%)
Nieprawidłowa liczba neutrofilii	x	0/199 (0%)	x	x	0/250 (0%)	x	0/58 (0%)	0/507 (0%)
Nieprawidłowe stężenie bilirubiny całkowitej	3/275 (1%)	x	6/41 (15%)	42/255 (16%)	x	x	3/58 (5%)	54/629 (9%)
Nieprawidłowości związane z poziomem stężenia lipazy, glukozy w surowicy lub bilirubiny całkowitej st. 3–4.	x	x	x	x	x	x	6/58 (10%)	6/58 (10%)
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 3.								
Ogółem	x	22/199 (11%)	x	x	43/250 (17%)	9/65 (14%)	x	74/514 (14%)
Hemoglobina	x	12/199 (6%)	x	x	x	5/65 (8%)	x	17/264 (6%)
Limfocyty	x	1/199 (<1%)	x	x	x	1/65 (2%)	x	2/264 (1%)
Neutrofile	x	0/199 (0%)	x	x	x	2/65 (3%)	x	2/264 (1%)

PK	ASTRAL-3	BOSON	PHOTON-1	PHOTON-2	VALENCE	Isakov 2016	Shah 2016	Razem
Płytki krwi	x	0/199 (0%)	x	x	x	1/65 (2%)	x	1/264 (<1%)
Leukocyty	x	0/199 (0%)	x	x	x	1/65 (2%)	x	1/264 (<1%)
APTT	x	0/198 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/263 (0%)
INR	x	1/198 (<1%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	1/263 (<1%)
ALT	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
AST	x	2/199 (1%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	2/264 (1%)
Albumina	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Fosfataza alkaliczna	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Kinaza kreatyninowa	x	2/199 (1%)	x	x	x	x	x	2/199 (1%)
Kreatynina	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Lipaza	x	3/199 (2%)	x	x	x	1/65 (2%)	x	4/264 (2%)
Amylaza w surowicy	x	1/199 (<1%)	x	x	x	x	x	1/199 (<1%)
Glukoza w surowicy (hiperglikemia)	x	4/199 (2%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	4/264 (2%)
Glukoza w surowicy (hipoglikemia)	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Potas w surowicy (hiperkaliemia)	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Potas w surowicy (hipokaliemia)	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Sód w surowicy (hipernatremia)	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Sód w surowicy (hiponatremia)	x	0/199 (0%)	x	x	x	x	x	0/199 (0%)
Bilirubina (hiperbilirubinemia)	x	4/199 (2%)	x	x	x	2/65 (3%)	x	6/264 (2%)
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 4.								
Ogółem	x	7/199 (4%)	x	x	3/250 (1%)	1/65 (2%)	x	11/514 (2%)
Hemoglobina	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)

PK	ASTRAL-3	BOSON	PHOTON-1	PHOTON-2	VALENCE	Isakov 2016	Shah 2016	Razem
Limfocyty	x	2/199 (1%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	2/264 (1%)
Neutrofile	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Płytki krwi	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Leukocyty	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
APTT	x	1/198 (<1%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	1/263 (<1%)
INR	x	1/198 (<1%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	1/263 (<1%)
ALT	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
AST	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Albumina	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Fosfataza alkaliczna	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Kinaza kreatyninowa	x	4/199 (2%)	x	x	x	x	x	4/199 (2%)
Kreatynina	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Lipaza	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Amylaza w surowicy	x	0/199 (0%)	x	x	x	x	x	0/199 (0%)
Glukoza w surowicy (hiperglikemia)	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Glukoza w surowicy (hipoglikemia)	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Potas w surowicy (hiperkaliemia)	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Potas w surowicy (hipokaliemia)	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Sód w surowicy (hipernatremia)	x	0/199 (0%)	x	x	x	0/65 (0%)	x	0/264 (0%)
Sód w surowicy (hiponatremia)	x	0/199 (0%)	x	x	x	x	x	0/199 (0%)
Bilirubina (hiperbilirubinemia)	x	0/199 (0%)	x	x	x	1/65 (2%)	x	1/264 (<1%)

W tabeli przedstawiono AE raportowane w badaniach Isakov 2016 oraz Shah 2016 u $\geq 5\%$ pacjentów, natomiast w pozostałych badaniach u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup objętych danym badaniem (w tym także grup nieuwzględnionych w niniejszej analizie). Dane dotyczące nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych zgrupowano łącznie uwzględniając jakiegokolwiek odchylenia w wynikach niezależnie od wartości odchylenia od normy; szczegółowe dane przedstawione są w tabelach dotyczących bezpieczeństwa poszczególnych badań.

Badania dla efektywności rzeczywistej:

Tabela 55.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach TRIO, HCV-TARGET, Mehta 2016 oraz Satsangi 2016 dla schematu leczenia SOF24 + RBV24

PK	TRIO	HCV-TARGET	Mehta 2016	Satsangi 2016	Razem
Ogólne					
AE ogółem	x	154/178 (87%)	32/107 (30%)	x	186/285 (65%)
AE ogółem uznane za związane z leczeniem	x	x	x	10/103 (10%)	10/103 (10%)
AE prowadzące do zmiany dawkowania RBV	x	x	8/107 (7%)	x	8/107 (7%)
AE wymagające hospitalizacji	x	x	6/107 (6%)	x	6/107 (6%)
SAE ogółem	x	13/178 (7%)	x	x	13/178 (7%)
Zaprzestanie terapii ogółem	9/96 (9%)	x	x	x	9/96 (9%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	x	x	0/107 (0%)	0/103 (0%)	0/210 (0%)
Zaprzestanie terapii z powodu nieprzestrzegania schematu leczenia (compliance)	4/96 (4%)	x	x	x	4/96 (4%)
Zaprzestanie terapii z powodu nietolerancji leczenia	3/96 (3%)	x	x	x	3/96 (3%)
Zaprzestanie terapii z powodów klinicznych niezwiązanych z leczeniem	2/96 (2%)	x	x	x	2/96 (2%)
Utrata z badania ogółem	19/96 (20%)	x	x	x	19/96 (20%)
Utrata w follow-up	6/96 (6%)	x	x	x	6/96 (6%)
Utrata z powodu transplantacji narządu przez pacjenta	2/96 (2%)	x	x	x	2/96 (2%)
Utrata spowodowana zaprzestaniem terapii^a	9/96 (9%)	x	x	x	9/96 (9%)
Zgon	2/96 (2%)	x	2/107 (2%)	x	4/203 (2%)
AE					
Anemia	x	37/178 (21%)	19/107 (18%)	1/103 (1%)	57/388 (15%)
Bezsenność	x	35/178 (20%)	x	x	35/178 (20%)
Biegunka	x	11/178 (6%)	x	x	11/178 (6%)
Ból	x	x	3/107 (3%)	x	3/107 (3%)
Ból brzucha	x	13/178 (7%)	x	x	13/178 (7%)
Ból głowy	x	38/178 (21%)	x	x	38/178 (21%)
Ból stawów	x	x	1/107 (1%)	0/103 (0%)	1/210 (<1%)
Choroba grypopodobna	x	21/178 (12%)	x	0/103 (0%)	21/281 (7%)
Depresja	x	25/178 (14%)	x	0/103 (0%)	25/281 (9%)
Drażliwość	x	19/178 (11%)	x	x	19/178 (11%)

PK	TRIO	HCV-TARGET	Mehta 2016	Satsangi 2016	Razem
Drżenie	x	x	1/107 (1%)	x	1/107 (1%)
Duszność	x	25/178 (14%)	x	x	25/178 (14%)
Encefalopatia wątrobowa	x	x	5/107 (5%)	x	5/107 (5%)
Gorączka	x	x	2/107 (2%)	x	2/107 (2%)
Kaszel	x	11/178 (6%)	x	x	11/178 (6%)
Krwawe wymioty	x	x	1/107 (1%)	x	1/107 (1%)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	x	x	1/107 (1%)	x	1/107 (1%)
Neutropenia	x	x	x	0/103 (0%)	0/103 (0%)
Niepokój	x	x	x	0/103 (0%)	0/103 (0%)
Niestrawność	x	x	x	5/103 (5%)	5/103 (5%)
Nudności	x	33/178 (19%)	x	x	33/178 (19%)
Obniżenie stężenia hemoglobiny	x	x	x	1/103 (1%)	1/103 (1%)
Oslabienie	x	13/178 (7%)	x	x	13/178 (7%)
Skurcze mięśni	x	11/178 (6%)	x	x	11/178 (6%)
Świąd	x	20/178 (11%)	2/107 (2%)	x	22/285 (8%)
Wysypka	x	23/178 (13%)	x	x	23/178 (13%)
Zawroty głowy	x	21/178 (12%)	x	x	21/178 (12%)
Zmęczenie	x	70/178 (39%)	x	4/103 (4%)	74/281 (26%)
Zmniejszony apetyt	x	15/178 (8%)	x	x	15/178 (8%)

W badaniu Satsangi 2016 wszystkie raportowane AE były uznane za związane z leczeniem. W zestawieniu nie ujęto wyniku związanego z zaprzestaniem terapii i utratą pacjentów z badania HCV-TARGET, ze względu na raportowanie tych wyników w badaniu łącznie dla ramion SOF24 + RBV24 oraz SOF12–24 + PR12–24.

a) Zaprzestanie terapii podane w publikacji jako wyraźna przyczyna utraty pacjentów z badania (w pozostałych badaniach zaprzestanie terapii nie było wiązane do puli utraconych pacjentów).

Tabela 56.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Satsangi 2016 dla schematu leczenia SOF12 + PR12 oraz w badaniu HCV-TARGET dla schematu leczenia SOF12–24 + PR12–24

PK	SOF12 + PR12	SOF12–24 + PR12–24
	Satsangi 2016	HCV-TARGET
Ogólne		
AE ogółem	x	15/19 (79%)
AE ogółem uznane za związane z leczeniem	18/55 (33%)	x
SAE ogółem	x	0/19 (0%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	0/55 (0%)	x
AE		
Anemia	2/55 (4%)	3/19 (16%)
Bezsennaść	x	2/19 (11%)
Biegunka	x	2/19 (11%)
Ból brzucha	x	3/19 (16%)

PK	SOF12 + PR12	SOF12–24 + PR12–24
	Satsangi 2016	HCV-TARGET
Ból głowy	x	4/19 (4%)
Ból stawów	5/55 (9%)	x
Choroba grypopodobna	4/55 (7%)	5/19 (26%)
Depresja	0/55 (0%)	0/19 (0%)
Drażliwość	x	3/19 (16%)
Duszność	x	2/19 (11%)
Kaszel	x	2/19 (11%)
Neutropenia	1/55 (2%)	x
Niepokój	0/55 (0%)	x
Niestrawność	3/55 (5%)	x
Nudności	x	1/19 (5%)
Obniżenie stężenia hemoglobiny	2/55 (4%)	x
Oslabienie	x	2/19 (11%)
Skurcze mięśni	x	2/19 (11%)
Świąd	x	2/19 (11%)
Wysypka	x	5/19 (26%)
Zawroty głowy	x	2/19 (11%)
Zmęczenie	3/55 (5%)	8/19 (42%)
Zmniejszony apetyt	x	3/19 (16%)

W badaniu Satsangi 2016 wszystkie raportowane AE były uznane za związane z leczeniem. W zestawieniu nie ujęto wyniku związanego z zaprzestaniem terapii i utratą pacjentów z badania HCV-TARGET, ze względu na raportowanie tych wyników w badaniu łącznie dla ramion SOF24 + RBV24 oraz SOF12–24 + PR12–24.

18.4.3. Wyniki poszczególnych badań włączonych do analizy

18.4.3.1. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla badań ze schematami leczenia DCV + SOF

ALLY-2

W badaniu ALLY-2 dane na temat występowania zdarzeń niepożądanych oraz utraty pacjentów z badania raportowano dla pacjentów z genotypem 1–4 leczonych schematem DCV12 + SOF12 z podziałem na pacjentów uprzednio leczonych oraz nieleczonych, niezależnie od statusu marskości wątroby.

Tabela 57.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT1–4 i koinfekcją HIV leczonych schematem DCV12 + SOF12 (ALLY-2)

PK	DCV12 + SOF12	
	Pacjenci uprzednio nieleczeni (n/N (%))	Pacjenci uprzednio leczeni (n/N (%))
Ogólne		
AE (okres leczenia)	74/101 (73%) ^a	37/52 (71%)
AE związane z leczeniem	39/101 (39%)	17/52 (33%)
AE st. 3. lub 4. (okres leczenia)	3/101 (3%)	4/52 (8%)
AE st. 3. lub 4. uznane za związane z leczeniem	0/101 (0%)	0/52 (0%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii lub zmiany dawkowania	0/101 (0%)	0/52 (0%)
AE st. 3. lub 4. (okres <i>follow-up</i>)	3/101 (3%)	0/52 (0%)
SAE (okres leczenia)	1/101 (1%)	3/52 (6%) ^b
SAE (okres <i>follow-up</i>)	3/101 (3%)	0/52 (0%)
SAE st. 3. lub 4. (okres <i>follow-up</i>)	2/101 (2%)	0/52 (0%)
SAE uznane za związane z leczeniem	0/101 (0%)	0/52 (0%)
Utrata z badania (okres leczenia)	2/101 (2%)	0/52 (0%)
Utrata z badania (okres <i>follow-up</i>)	3/101 (3%) ^c	0/52 (0%)
Zgon	1/101 (1%) ^d	0/52 (0%)
Szczegółowe AE^e		
Bezsenność	5/101 (5%)	3/52 (6%)
Biegunka	11/101 (11%)	3/52 (6%)
Ból brzucha	5/101 (5%)	1/52 (2%)
Ból głowy	12/101 (12%)	8/52 (15%)
Kaszel	3/101 (3%)	1/52 (2%)
Nudności	14/101 (14%)	8/52 (15%)
Wymioty	6/101 (6%)	3/52 (6%)
Wysypka	6/101 (6%)	3/52 (6%)
Zaparcia	3/101 (3%)	3/52 (6%)
Zawroty głowy	1/101 (1%)	3/52 (6%)
Zmęczenie	19/101 (19%)	10/52 (19%)
Szczegółowe SAE		
Ból w klatce piersiowej	0/101 (0%)	1/52 (2%)
Nadużycie leków	0/101 (0%)	1/52 (2%)
Omdlenie	0/101 (0%)	1/52 (2%)

PK	DCV12 + SOF12	
	Pacjenci uprzednio nieleczeni (n/N (%))	Pacjenci uprzednio leczeni (n/N (%))
Priapizm	1/101 (1%)	0/52 (0%)
Przełom nadciśnieniowy	0/101 (0%)	1/52 (2%)
Stan przedomdleniowy	0/101 (0%)	1/52 (2%)
Zator tętnicy płucnej	0/101 (0%)	1/52 (2%)
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych st. 3. lub 4.		
Albumina $\geq 2,9$ g/dL	0/101 (0%)	0/52 (0%)
Alkaliczna fosfataza $\geq 5,1$ x ULN	0/101 (0%)	0/52 (0%)
ALT $\geq 5,1$ x ULN	0/101 (0%)	0/52 (0%)
AST $\geq 5,1$ x ULN	0/101 (0%)	0/52 (0%)
Bilirubina całkowita $\geq 2,6$ x ULN ^f	5/101 (5%)	2/52 (4%)
Hemoglobina $< 7,4$ g/dl	0/101 (0%)	0/52 (0%)
INR $> 2,1$ x ULN	1/101 (1%)	1/52 (2%)
Kinaza kreatyninowa $> 9,9$ x ULN	0/101 (0%)	0/52 (0%)
Leukocyty $< 1,499 \times 10^9$ komórek/L	0/101 (0%)	0/52 (0%)
Lipaza $\geq 3,1$ x ULN ^g	5/101 (5%)	1/52 (2%)
Neutrofile $< 0,5 \times 10^9$ komórek/L	0/101 (0%)	0/52 (0%)
Płytki krwi $< 49,999 \times 10^9$ komórek/L	0/101 (0%)	0/52 (0%)

ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*)

a) Wartość z publikacji głównej. W raporcie z clinicaltrials.gov podano 75/101 (77%).

b) W przypadku grupy pacjentów uprzednio leczonych u 3 pacjentów wystąpiły po dwa SAE (u jednego pacjenta ból w klatce piersiowej i stan przedomdleniowy, u drugiego pacjenta zator tętnicy płucnej i nadużycie leków, a u trzeciego pacjenta przełom nadciśnieniowy oraz omdlenie).

c) Utrata z powodu zgonu, utrata w *follow-up* oraz utrata którejś z grup powodów nie została przedstawiona w badaniu.

d) Zgon 53-letniego pacjenta z kardiomiopią i niewydolnością wielonarządową (zgon nastąpił w 24. tyg. po zakończeniu leczenia).

e) AE raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów w którejś z grup (w tym także grup nieuwzględnionych w niniejszej analizie).

f) Wszyscy pacjenci, u których raportowano ten PK otrzymywali w ramach leczenia HIV-1 atazanawir i rytonawir.

g) Wszyscy pacjenci u których raportowano ten PK, mieli przejściowe hiperlipazemie bez towarzyszącego im zapalenia trzustki.

ALLY-3

W badaniu ALLY-3 dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania DCV12 + SOF12 u pacjentów z HCV o genotypie 3 przedstawiono łącznie dla pacjentów z i bez marskości wątroby.

Tabela 58.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT3 leczonych schematem DCV12 + SOF12 (ALLY-3)

PK	DCV12 + SOF12 (n/N (%))
Ogólne	
AE ogółem ^a	73/152 (48%)
AE st. 3.	3/152 (2%) ^b
AE st. 4.	0/152 (0%)

PK	DCV12 + SOF12 (n/N (%))
AE prowadzące do zaprzestania terapii	0/152 (0%)
SAE ogółem	1/152 (1%) ^c
Utrata z badania ogółem	2/152 (1%) ^d
Zgon	0/152 (0%)
Szczegółowe AE^e	
Bezsenna	9/152 (6%)
Biegunka	13/152 (9%)
Ból brzucha	8/152 (5%)
Ból głowy	30/152 (20%)
Ból stawów	8/152 (5%)
Nudności	18/152 (12%)
Zmęczenie	29/152 (19%)
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych st. 3. lub 4.	
Hemoglobina <9,0 g/dl	0/152 (0%)
Neutrofile <0,75x10⁹ komórek/L	0/152 (0%)
Limfocyty <0,5x10⁹ komórek/L	1/152 (1%)
Płytki krwi <50x10⁹ komórek/L	2/152 (1%)
INR>2 x ULN	2/152 (1%)
ALT >5 x ULN	0/152 (0%)
AST >5 x ULN	0/152 (0%)
Bilirubina całkowita >2,5 x ULN	0/152 (0%)
Lipaza >3 x ULN	3/152 (2%)

INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalized ratio*); ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*)

a) AE ogółem nieuwzględniające SAE.

b) Jeden pacjent z bólem stawów, 1 pacjent z zatruciem pokarmowym i 1 pacjent z krwawieniem z przewodu pokarmowego (uznany za SAE).

c) Przypadek krwawienia z przewodu pokarmowego w 2 tyg. trwania badania, uznany za niezwiązany z leczeniem.

d) Jedna pacjentka utracona w okresie przyjmowania interwencji z powodu zajścia w ciążę. Jeden pacjent utracony w trakcie *follow-up*.

e) AE raportowane u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup (w tym także grup nieuwzględnionych w niniejszej analizie).

CUP Francja

W dostępnej publikacji przedstawiającej wyniki rejestru CUP Francja dotyczącego pacjentów z HCV o genotypie 3 raportowano wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów niezależnie od statusu marskości wątroby oraz od schematu leczenia (DCV12 + SOF12 ± RBV12, DCV24 + SOF24 lub DCV24 + SOF24 + RBV24).

Tabela 59.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT3 leczonych schematem DCV12 + SOF12 ± RBV12, DCV24 + SOF24 oraz DCV24 + SOF24 + RBV24 (wyniki łączne; CUP – Francja)

PK	DCV12 + SOF12 ± RBV12, DCV24 + SOF24 i DCV24 + SOF24 + RBV24
Ogólne	
SAE ogółem	44/468 (9%)
SAE uznane za związane z leczeniem	2/468 (<1%) ^a
SAE uznane za niezwiązane z leczeniem	42/468 (9%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	3/468 (1%) ^b
Utrata z badania ogółem	93/561 (17%) ^c
Zgon	7/468 (2%) ^d
Szczegółowe AE^e	
Bezsenna / zaburzenia snu	30/468 (6%)
Biegunka	18/468 (4%)
Ból głowy	26/468 (6%)
Oslabienie	49/468 (10%)
Zmęczenie	15/468 (3%)
Szczegółowe SAE uznane za niezwiązane z leczeniem	
Alkoholowe zapalenie wątroby	1/468 (<1%)
Ciężkie zakażenie (czerwonka, zapalenie płuc, różyczka)	6/468 (1%)
Dekompensacja wątroby (wodobrzusze, krwawienie z przewodu pokarmowego, encefalopatia)	8/468 (2%)
Nowotwór	1/468 (<1%)
Procedury medyczne	5/468 (1%)
Przeszczep wątroby	1/468 (<1%)
Rak dróg żółciowych	1/468 (<1%)
Rak wątrobowokomórkowy	7/468 (2%)
Zaburzenia czynności nerek	2/468 (<1%)
Zaburzenia krwi / naczyniowe	4/468 (<1%)
Zaburzenia oddechowe	2/468 (<1%)
Zaburzenia ogólne	3/468 (<1%)
Zatrzymanie moczu	1/468 (<1%)

a) W tym 1 przypadek dekomensacji wątroby, 1 przypadek alergicznego zapalenia skóry. Oba przypadki dotyczyły terapii trójlekowej.

b) W tym 1 przypadek alergicznego zapalenia skóry, 1 przypadek neutropenii oraz 1 niesprecyzowana decyzja lekarza.

c) Pozostali pacjenci zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa.

d) 5 przypadków zgonu niezwiązanego z leczeniem (po 1 przypadku: zaburzenia oddechowe / wstrząs septyczny; sepsa / nadciśnienie tętnicze; wstrząs septyczny, dekomensacja wątroby; ostra niewydolność nerek), ponadto 1 przypadek wielonarządowej niewydolności wątrobowo-nerkowej o nieudokumentowanej przyczynie oraz 1 przypadek zgonu o nieznannej przyczynie.

e) AE raportowane u ≥3% pacjentów.

DHC-R

W dostępnej publikacji przedstawiającej wyniki DHC-R ujęto wyniki odnośnie do zaprzestania terapii dla populacji mieszanej – chorych leczonych schematami 12- i 24-tygodniowymi DCV + SOF z oraz bez rybawiryny niezależnie od statusu marskości wątroby oraz od schematu leczenia.

Tabela 60.

Zestawienie utraty z badania pacjentów z HCV GT3 leczonych schematem DCV12/24 + SOF12/24 ± RBV12/24 (DHC-R)

PK	DCV12/24 + SOF12/24 ± RBV12/24
Ogólne	
Zaprzestanie terapii ogółem	14/168 (8%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	4/168 (2%)
Zaprzestanie terapii z powodu niestosowania się do zaleceń lekarza (brak adherence)	1/168 (<1%)
Zaprzestanie terapii z powodu zdarzeń niezaplanowanych (<i>unplanned events</i>)	3/168 (2%)
Utrata w <i>follow-up</i>	3/168 (2%)
Zaprzestanie terapii z powodu przełomu wirusologicznego	1/168 (<1%)
Zgon	2/168 (1%)

18.4.3.2. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla badań ze schematami leczenia SOF + RBV lub SOF + PR

ASTRAL-3

W badaniu ASTRAL-3 raportowano wyniki dotyczące bezpieczeństwa pacjentów z HCV o genotypie 3 niezależnie od statusu marskości wątroby. Pacjenci w ramach badania otrzymywali schemat leczenia SOF24 + RBV24.

Tabela 61.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT3 leczonych schematem SOF24 + RBV24 (ASTRAL-3)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))
Ogólne	
AE ogółem	260/275 (95%)
SAE ogółem	15/275 (5%)
Zaprzestanie terapii ogółem	21/275 (8%)
Zaprzestanie terapii z powodu braku skuteczności	1/275 (<1%)
Zaprzestanie terapii z powodu wycofania zgody pacjenta	3/275 (1%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	9/275 (3%)
Utrata w <i>follow-up</i>	4/275 (1%)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))
Zaprzestanie terapii z powodu nieprzestrzegania schematu leczenia	2/275 (1%)
Zaprzestanie terapii z powodu zgonu	2/275 (1%)
Zgon	3/275 (1%)
Szczegółowe AE^a	
Bezsenna	74/275 (27%)
Ból głowy	89/275 (32%)
Drażliwość	40/275 (15%)
Kaszel	35/275 (13%)
Niestrawność	30/275 (11%)
Nudności	58/275 (21%)
Świąd	35/275 (13%)
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	33/275 (12%)
Zmęczenie	105/275 (38%)
Szczegółowe SAE	
Depresja	1/275 (<1%)
Obecność krwi w kale	0/275 (0%)
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	0/275 (0%)
Ostry zawał mięśnia sercowego	0/275 (0%)
Pęknięcie tętniaka mózgu	1/275 (<1%)
Pęknięcie torbieli jajnika	0/275 (0%)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	1/275 (<1%)
Rana postrzałowa	1/275 (<1%)
Tętniak wewnątrzczaszkowy	0/275 (0%)
Udar mózgu	1/275 (<1%)
Występ krążków międzykręgowych	1/275 (<1%)
Wysypka plamkowo-grudkowa	1/275 (<1%)
Zaburzenia psychiatryczne	1/275 (<1%)
Zakażenie płuc	1/275 (<1%)
Zakażenie Propionibacterium	1/275 (<1%)
Zamierzone przedawkowanie	1/275 (<1%)
Zapalenie kaletki maziowej	1/275 (<1%)
Zapalenie tkanki łącznej	1/275 (<1%)
Zatrucie pokarmowe	0/275 (0%)
Zgon	1/275 (<1%)
Złamanie przedramienia	1/275 (<1%)
Zwężenie tętnic obwodowych	1/275 (<1%)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))	
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych		
Hemoglobina <10 g/dL	10/275 (4%)	
Limfocyty	350–500 komórek/mm ³	3/275 (1%)
	<350 komórek/mm ³	1/275 (<1%)
Płytki krwi <50 000 komórek/mm ³	1/275 (<1%)	
Bilirubina całkowita	>2,5 do 3 mg/dL	2/275 (1%)
	>3 mg/dL	1/275 (<1%)

W tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

a) AE raportowane u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup (w tym także grup nieuwzględnionych w niniejszej analizie).

BOSON

W badaniu BOSON poszczególne punkty końcowe dla bezpieczeństwa zostały przedstawione z podziałem na przyjmowaną terapię (SOF16 + RBV16, SOF24 + RBV24 lub SOF12 + PR12) dla pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 2 lub 3 niezależnie od statusu marskości wątroby.

Tabela 62.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT2–3 leczonych schematem SOF24 + RBV24 oraz SOF12 + PR12 (BOSON)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))	SOF12 + PR12 (n/N (%))
Ogólne		
AE ogółem	188/199 (95%)	195/197 (99%)
AE o umiarkowanym lub silnym stopniu	7/199 (4%)	15/197 (8%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii, którymkolwiek ze stosowanych leków	3/199 (2%)	2/197 (1%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii SOF	2/199 (1%)	1/197 (<1%)
AE wymagające transfuzji krwi ^b	bd	3/197 (2%)
SAE ogółem	10/199 (5%)	12/197 (6%)
Zaprzestanie terapii ogółem	6/199 (3%)	4/197 (2%)
Zaprzestanie terapii z powodu braku skuteczności	2/199 (1%)	0/197 (0%)
Zaprzestanie terapii z powodu wycofania zgody pacjenta	0/199 (0%)	2/197 (1%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	2/199 (1%)	1/197 (<1%)
Utrata w <i>follow-up</i>	1/199 (<1%)	1/197 (<1%)
Zaprzestanie terapii z powodu ciąży partnerki	1/199 (<1%)	0/197 (0%)
Zgon	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Szczegółowe AE^a		
Bezsenność	56/199 (28%)	50/197 (25%)
Biegunka	18/199 (9%)	27/197 (14%)
Ból głowy	72/199 (36%)	70/197 (36%)
Ból mięśni	19/199 (10%)	33/197 (17%)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))	SOF12 + PR12 (n/N (%))
Ból stawów	16/199 (8%)	25/197 (13%)
Choroba grypopodobna	8/199 (4%)	39/197 (20%)
Drażliwość	25/199 (13%)	21/197 (11%)
Dreszcze	4/199 (2%)	21/197 (11%)
Duszność wysiłkowa	22/199 (11%)	30/197 (15%)
Gorączka	7/199 (4%)	29/197 (15%)
Kaszel	19/199 (10%)	28/197 (14%)
Nudności	34/199 (17%)	50/197 (25%)
Suchość skóry	22/199 (11%)	25/197 (13%)
Świąd	24/199 (12%)	22/197 (11%)
Transfuzja krwi	bd	3/197 (2%) ^b
Wymioty	21/199 (11%)	19/197 (10%)
Wysypka	27/199 (14%)	39/197 (20%)
Zawroty głowy	16/199 (8%)	21/197 (11%)
Zmęczenie	83/199 (42%)	92/197 (47%)
Zmniejszony apetyt	16/199 (8%)	35/197 (18%)
Szczegółowe SAE		
Ból brzucha	1/199 (<1%)	0/197 (0%)
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	1/199 (<1%)	0/197 (0%)
Ból opłucnej	0/199 (0%)	1/197 (<1%)
Ból w klatce piersiowej	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Ból w okolicy lędźwiowej	1/199 (<1%)	0/197 (0%)
Depresja	0/199 (0%)	1/197 (<1%)
Gruczolowy rak jelita grubego	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Halucynacje	0/199 (0%)	1/197 (<1%)
Hipotonia ortostatyczna / spadek hipotoniczny	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Migotanie przedsionków	1/199 (<1%)	1/197 (<1%)
Myśli samobójcze	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Nadużycie alkoholu	1/199 (<1%)	0/197 (0%)
Nadużycie leków	1/199 (<1%)	0/197 (0%)
Nudności	0/199 (0%)	1/197 (<1%)
Omdlenie	1/199 (<1%)	1/197 (<1%)
Ostry zespół wieńcowy	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Poronienie u partnerki	1/199 (<1%)	0/197 (0%)
Przedawkowanie	1/199 (<1%)	0/197 (0%)
Rak wątrobowokomórkowy	1/199 (<1%)	0/197 (0%)
Ropień podskórny	1/199 (<1%)	0/197 (0%)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))	SOF12 + PR12 (n/N (%))	
Spadek stężenia hemoglobiny	0/199 (0%)	1/197 (<1%)	
Ukąszenie węża	0/199 (0%)	1/197 (<1%)	
Utrata świadomości	0/199 (0%)	1/197 (<1%)	
Wymioty	0/199 (0%)	0/197 (0%)	
Zakażenie dróg oddechowych	0/199 (0%)	1/197 (<1%)	
Zapalenie płuc	0/199 (0%)	1/197 (<1%)	
Zapalenie stawów	0/199 (0%)	0/197 (0%)	
Zapalenie tkanki łącznej	0/199 (0%)	0/197 (0%)	
Zapalenie trzustki	1/199 (<1%)	0/197 (0%)	
Zespół odstawienia alkoholu	0/199 (0%)	1/197 (<1%)	
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (bez podziału na stopnie)			
Hemoglobina	<8,5 g/dL	0/199 (0%)	2/197 (1%)
	<10 g/dL	12/199 (6%)	24/197 (12%)
Neutrofile <750 komórek/mm ³	0/199 (0%)	31/197 (16%)	
Limfocyty <500 komórek/mm ³	3/199 (2%)	18/197 (9%)	
Leukocyty <1000 komórek/mm ³	0/199 (0%)	14/197 (7%)	
Płytki krwi <50 000 komórek/mm ³	0/199 (0%)	9/197 (5%)	
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych st. 3.			
Ogółem	22/199 (11%)	64/197 (33%)	
Hemoglobina	12/199 (6%)	27/197 (14%)	
Limfocyty	1/199 (<1%)	16/197 (8%)	
Neutrofile	0/199 (0%)	26/197 (13%)	
Płytki krwi	0/199 (0%)	9/197 (5%)	
Leukocyty	0/199 (0%)	13/197 (7%)	
APTT	0/198 (0%)	0/187 (0%)	
INR	1/198 (<1%)	0/187 (0%)	
ALT	0/199 (0%)	8/197 (4%)	
AST	2/199 (1%)	8/197 (4%)	
Albumina	0/199 (0%)	0/197 (0%)	
Fosfataza alkaliczna	0/199 (0%)	0/197 (0%)	
Kinaza kreatyninowa	2/199 (1%)	0/197 (0%)	
Kreatynina	0/199 (0%)	0/197 (0%)	
Lipaza	3/199 (2%)	2/197 (1%)	
Amylaza w surowicy	1/199 (<1%)	1/197 (<1%)	
Glukoza w surowicy (hiperglikemia)	4/199 (2%)	8/197 (4%)	
Glukoza w surowicy (hipoglikemia)	0/199 (0%)	0/197 (0%)	
Potas w surowicy (hiperkaliemia)	0/199 (0%)	0/197 (0%)	

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))	SOF12 + PR12 (n/N (%))
Potas w surowicy (hipokaliemia)	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Sód w surowicy (hipernatremia)	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Sód w surowicy (hiponatremia)	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Bilirubina (hiperbilirubinemia)	4/199 (2%)	1/197 (<1%)
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych st. 4.		
Ogółem	7/199 (4%)	10/197 (5%)
Hemoglobina	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Limfocyty	2/199 (1%)	2/197 (1%)
Neutrofile	0/199 (0%)	5/197 (3%)
Płytki krwi	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Leukocyty	0/199 (0%)	1/197 (<1%)
APTT	1/198 (<1%)	0/187 (0%)
INR	1/198 (<1%)	0/187 (0%)
ALT	0/199 (0%)	0/197 (0%)
AST	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Albumina	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Fosfataza alkaliczna	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Kinaza kreatyninowa	4/199 (2%)	2/197 (1%)
Kreatynina	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Lipaza	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Amylaza w surowicy	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Glukoza w surowicy (hiperglikemia)	0/199 (0%)	1/197 (<1%)
Glukoza w surowicy (hipoglikemia)	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Potas w surowicy (hiperkaliemia)	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Potas w surowicy (hipokaliemia)	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Sód w surowicy (hipernatremia)	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Sód w surowicy (hiponatremia)	0/199 (0%)	0/197 (0%)
Bilirubina (hiperbilirubinemia)	0/199 (0%)	0/197 (0%)

APTT - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. Activated Partial Thromboplastin Time)

a) AE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup (w tym także grup nieuwzględnionych w niniejszej analizie).

b) Transfuzja krwi miała miejsce u 1 pacjenta przyjmującego SOF + RBV, nie podano informacji do której grupy należał. W przypadku 1 pacjentki z grupy SOF12 + PR12 (krwawienie z narządów rodnych) przeprowadzono 2 transfuzje krwi.

ELECTRON

W badaniu ELECTRON przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów uprzednio nieleczonych z HCV o genotypie 2 lub 3 bez marskości wątroby, którzy w czasie badania otrzymywali terapię trójlekową SOF12 + PR12.

Tabela 63.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT2–3 leczonych schematem SOF12 + PR12 (ELECTRON)

PK	SOF12 + PR12	
	Pacjenci bez marskości wątroby (n/N (%))	
	Ogólne	
AE ogółem	11/11 (100%)	
AE uznane za związane z leczeniem	11/11 (100%)	
AE prowadzące do zaprzestania terapii	1/11 (9%) ^a	
SAE ogółem	0/11 (0%)	
Utrata z badania ogółem	0/11 (0%)	
Zgon	bd	
	Szczegółowe AE^b	
Anemia	3/11 (27%)	
Bezsenna	5/11 (45%)	
Biegunka	2/11 (18%)	
Ból głowy	8/11 (73%)	
Ból mięśni	3/11 (27%)	
Ból pleców	1/11 (9%)	
Ból stawów	1/11 (9%)	
Depresja	3/11 (27%)	
Drażliwość	4/11 (36%)	
Duszność	4/11 (36%)	
Duszność wysiłkowa	2/11 (18%)	
Gorączka	2/11 (18%)	
Nudności	2/11 (18%)	
Pogorszenie nastroju	2/11 (18%)	
Sztwywność mięśniowo-szkieletowa	2/11 (18%)	
Świąd	2/11 (18%)	
Uczucie zimna	2/11 (18%)	
Wysypka	3/11 (27%)	
Zakażenie dróg moczowych	2/11 (18%)	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1/11 (9%)	
Zawroty głowy	3/11 (27%)	
Zmęczenie	5/11 (45%)	
Zmniejszony apetyt	3/11 (27%)	
	Szczegółowe SAE	
Czyrak	0/11 (0%)	
Dławica piersiowa (dusznicza bolesna)	0/11 (0%)	

PK	SOF12 + PR12	
	Pacjenci bez marskości wątroby (n/N (%))	
Kamica żółciowa	0/11 (0%)	
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0/11 (0%)	
Omdlenie	0/11 (0%)	
Przetoka	0/11 (0%)	
Ropień piersi	0/11 (0%)	
Uraz cewki moczowej	0/11 (0%)	
Zapalenie uchyłków jelita z perforacją	0/11 (0%)	
Zapalenie uchyłków jelita	0/11 (0%)	
Zatorowość płucna	0/11 (0%)	
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych		
Anemia ^c	st. 1.	1/11 (9%)
	st. 2.	4/11 (36%)
	st. 3.	5/11 (45%)
Wzrost INR stopnia 3. ^d	0/11 (0%)	
Limfopenia ^e	st. 3.	0/11 (0%)
	st. 4.	0/11 (0%)
Neutropenia ^f	st. 3.	3/11 (27%)
	st. 4.	2/11 (18%)
Leukopenia st. 3. ^g	3/11 (27%)	
Wzrost poziomu stężenia całkowitej bilirubiny st. 3. lub 4.	0/11 (0%)	

a) U jednego z pacjentów zaprzestano stosowania PegIFN α -2a. Wszyscy pacjenci ukończyli leczenie SOF + RBV.

b) AE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup (w tym także grup nieuwzględnionych w niniejszej analizie).

c) Anemia st. 1., 2., 3. definiowana odpowiednio jako poziom: 10,0–10,9 g/dL, 9,0–9,9 g/dL i 7,0–8,9 g/dL.

d) INR st.3. definiowany jako wartość 2,1–3,0 krotnego przekroczenia górnej granicy normy (norma: 0,9–1,1).

e) Limfopenia st.3. i 4. definiowana odpowiednio jako 350–499 komórek/mm³ oraz <350 komórek/mm³.

f) Neutropenia st.3. i 4. definiowana odpowiednio jako 500–749 komórek/mm³ oraz <500 komórek/mm³.

g) Leukopenia st.3. . definiowana jako 1000–1499 komórek/mm³.

LONESTAR2

W badaniu LONESTAR2 raportowano wyniki dla pacjentów uprzednio leczonych z HCV o genotypie 2 lub 3 niezależnie od statusu marskości wątroby. Pacjenci w ramach badania otrzymywali trójlekowy schemat leczenia w postaci SOF12 + PR12.

Tabela 64.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT2–3 leczonych schematem SOF12 + PR12 (LONESTAR2)

PK	SOF12 + PR12 (n/N (%))
Ogólne	
AE ogółem	45/47 (96%)
AE uznane za związane z leczeniem	43/47 (91%)

PK	SOF12 + PR12 (n/N (%))	
AE prowadzące do zaprzestania terapii, którymkolwiek ze stosowanych leków	4/47 (9%)	
SAE ogółem	4/47 (9%)	
Zaprzestanie terapii z powodu AE	1/47 (2%)	
Utrata z badania ogółem	5/47 (11%)	
Utrata z powodu braku skuteczności	3/47 (6%)	
Utrata z powodu wycofania zgody pacjenta	1/47 (2%)	
Utrata w <i>follow-up</i>	1/47 (2%)	
Zgon	0/47 (0%)	
Szczegółowe AE^a		
Anemia	14/47 (30%)	
Bezsennaść	6/47 (13%)	
Biegunka	5/47 (11%)	
Ból głowy	7/47 (15%)	
Nadciśnienie	5/47 (11%)	
Neutropenia	11/47 (23%)	
Nudności	8/47 (17%)	
Objawy grypopodobne	26/47 (55%)	
Trombocytopenia	7/47 (15%)	
Wysypka	7/47 (15%)	
Zmęczenie	15/47 (32%)	
Szczegółowe SAE		
Anemia	1/47 (2%) ^b	
Krwawienie z żyłaków przełyku	1/47 (2%)	
Marskość wątroby	1/47 (2%) ^b	
Sepsa	1/47 (2%) ^b	
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	1/47 (2%)	
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych st. 3. lub 4.		
Hemoglobina	<8,5 g/dL	4/47 (9%)
	<10 g/dL	13/47 (28%)
Neutrofile	<750 komórek/mm ³	13/47 (28%)
	<500 komórek/mm ³	3/47 (6%)
Limfocyty <499 komórek/mm³	2/47 (4%)	
Płytki krwi <50 000 komórek/mm³	7/47 (15%)	
Podwyższenie poziomu stężenia bilirubiny st.3.	4/47 (9%) ^c	
Leukocyty <1000 komórek/mm³	3/47 (6%)	

a) AE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów.

b) Zdarzenie uznane za związane z prowadzonym leczeniem RBV lub PegIFN. c) Podwyższenie poziomu stężenia bilirubiny st.3. (nie podano przyjętego zakresu wartości) wystąpiło u 4 pacjentów, z czego u 3 występowała marskość wątroby.

PHOTON-1

W badaniu PHOTON-1 raportowano wyniki związane z bezpieczeństwem terapii u pacjentów z HCV o genotypie 2 lub 3 z koinfekcją HIV niezależnie od statusu marskości wątroby. Pacjenci uprzednio leczeni otrzymywali terapię SOF + RBV przez 24 tyg., natomiast pacjenci uprzednio nieleczeni przez 12 tyg. (tych wyników nie ujęto w analizie).

Tabela 65.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT2–3 i koinfekcją HIV leczonych schematem SOF24 + RBV24 (uprzednio leczonych; PHOTON-1)

PK	Pacjenci wcześniej leczeni (n/N (%))
	SOF24 + RBV24
Ogólne	
AE ogółem ^a	37/41 (90%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	1/41 (2%)
SAE ogółem	1/41 (2%)
SAE związane z leczeniem	0/41 (0%)
Utrata z badania ogółem	4/41 (10%) ^c
Utrata z powodu AE	0/41 (0%)
Utrata z powodu braku skuteczności	1/41 (2%)
Zgon	0/41 (0%)
Szczegółowe AE^e	
Anemia	3/41 (7%)
Bezsenność	8/41 (20%)
Biegunka	5/41 (12%)
Ból głowy	5/41 (12%)
Drażliwość	2/41 (5%)
Kaszel	4/41 (10%)
Nudności	6/41 (15%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	5/41 (12%)
Zawroty głowy	5/41 (12%)
Zmęczenie	19/41 (46%)
SAE	
Anemia	0/41 (0%)
Ból brzucha	0/41 (0%)
Ból w klatce piersiowej	0/41 (0%)
Choroba afektywna dwubiegunowa	0/41 (0%)
Cukrzycowa kwasica ketonowa	0/41 (0%)
Encefalopatia	0/41 (0%)
Leukocytoza	0/41 (0%)

PK	Pacjenci wcześniej leczeni (n/N (%))	
	SOF24 + RBV24	
Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń	1/41 (2%)	
Migotanie przedsionków	0/41 (0%)	
Nadużycie leków	0/41 (0%)	
Niewydolność oddechowa	0/41 (0%)	
Odmienny stan świadomości	0/41 (0%)	
Ostra niewydolność nerek	0/41 (0%)	
Ostry zawał mięśnia sercowego	0/41 (0%)	
Próba samobójcza	0/41 (0%)	
Przedawkowanie leku (celowe)	0/41 (0%)	
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	1/41 (2%)	
Samobójstwo	0/41 (0%)	
Trzepotanie przedsionków	0/41 (0%)	
Wstrząs septyczny	0/41 (0%)	
Zakażenie bakterią Staphylococcal	0/41 (0%)	
Zakażenie dróg oddechowych	0/41 (0%)	
Zakażenie w miejscu podania leku	0/41 (0%)	
Zapalenie jelit	0/41 (0%)	
Zapalenie okrężnicy	0/41 (0%)	
Zapalenie płuc	1/41 (2%)	
Zapalenie tkanki łącznej	0/41 (0%)	
Zapalenie żołądka i jelit wywołane bakterią Salmonella	0/41 (0%)	
Zator tętnicy płucnej	0/41 (0%)	
Złamanie	0/41 (0%)	
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych		
Hemoglobina	<8,5 g/dL	0/41 (0%)
	<10 g/dL	5/41 (12%)
Bilirubina całkowita	>3 do ≤6 mg/dL	4/41 (10%)
	>6 mg/dL	2/41 (5%)

a) AE ogółem bez uwzględnienia SAE.

b) Utracono 16 pacjentów z HCV o genotypie 3 i 5 pacjentów z HCV o genotypie 2.

c) Utracono 2 pacjentów z HCV o genotypie 3 i 2 pacjentów z HCV o genotypie 2.

d) Pacjent z HCV o genotypie 3.

e) AE raportowane u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup (w tym także grup nieuwzględnionych w niniejszej analizie).

PHOTON-2

W badaniu PHOTON-2 wyodrębniono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla pacjentów z koinfekcją HIV uprzednio leczonych i nieleczonych niezależnie od statusu marskości wątroby. W przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych przedstawiono wyniki łączne dla pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1,

3 lub 4. W przypadku pacjentów uprzednio leczonych przedstawiono wyniki dla pacjentów z HCV o genotypie 2 lub 3. Wszyscy pacjenci otrzymywali w ramach badaniach leczenie schematem SOF24 + RBV24.

Tabela 66.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT1–4 i koinfekcją HIV leczonych schematem SOF24 + RBV24 z podziałem na pacjentów uprzednio nieleczonych oraz leczonych (PHOTON-2)

PK	SOF24 + RBV24	
	Pacjenci wcześniej nieleczeni GT1, GT3 lub GT4 (n/N (%))	Pacjenci wcześniej leczeni GT2 lub GT3 (n/N (%))
Ogólne		
AE ogółem	182/200 (91%)	47/55 (58%)
AE prowadzące do utraty z badania	4/200 (2%) ^a	3/55 (5%) ^b
AE prowadzące do zaprzestania terapii	5/200 (3%)	1/55 (2%)
SAE ogółem	10/200 (5%)	5/55 (9%)
Zaprzestanie terapii ogółem	bd	bd
Zaprzestanie terapii z powodu braku skuteczności	bd	bd
Utrata z badania ogółem	31/200 (16%) ^c	8/55 (15%) ^b
Utrata z badania z powodu braku skuteczności	21/200 (11%) ^c	7/55 (13%) ^d
Zgon	bd	bd
Szczegółowe AE^e		
Bezsenna	36/200 (18%)	5/55 (9%)
Biegunka	24/200 (12%)	5/55 (9%)
Ból głowy	35/200 (18%)	7/55 (13%)
Ból mięśni	11/200 (6%)	6/55 (11%)
Drażliwość	20/200 (10%)	6/55 (11%)
Duszność	10/200 (5%)	8/55 (15%)
Kaszel	17/200 (8%)	6/55 (11%)
Nudności	32/200 (16%)	4/55 (7%)
Oslabienie	32/200 (16%)	11/55 (20%)
Zmęczenie	40/200 (20%)	11/55 (20%)
SAE		
Alkoholizm	0/200 (0%)	1/55 (2%)
Anemia	1/200 (<1%)	1/55 (2%)
Atypowe zapalenie płuc	1/200 (<1%)	0/55 (0%)
Ból głowy	0/200 (0%)	1/55 (2%)
Częstoskurcz nadkomorowy	1/200 (<1%)	0/55 (0%)
Gorączka	1/200 (<1%)	0/55 (0%)
Kamica przewodów żółciowych	0/200 (0%)	1/55 (2%)

PK	SOF24 + RBV24		
	Pacjenci wcześniej nieleczeni GT1, GT3 lub GT4 (n/N (%))	Pacjenci wcześniej leczeni GT2 lub GT3 (n/N (%))	
Mania (obłąd)	1/200 (<1%)	0/55 (0%)	
Nadużywanie leków	1/200 (<1%)	0/55 (0%)	
Ostra niewydolność nerek	1/200 (<1%)	0/55 (0%)	
Rabdomioliza	1/200 (<1%)	0/55 (0%)	
Rak wątroby	0/200 (0%)	1/55 (2%)	
Ropień zęba	1/200 (<1%)	0/55 (0%)	
Trombocytopenia	1/200 (<1%)	0/55 (0%)	
Wybroczyny	1/200 (<1%)	0/55 (0%)	
Zaburzenia psychiatryczne	1/200 (<1%)	0/55 (0%)	
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	1/200 (<1%)	0/55 (0%)	
Zapalenie żołądka i jelit	1/200 (<1%)	0/55 (0%)	
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych			
Hemoglobina	<8,5 g/dL	1/200 (<1%)	0/55 (0%)
	<10 g/dL	22/200 (11%)	3/55 (5%)
Wzrost poziomu stężenia bilirubiny całkowitej	32/200 (16%)	10/55 (18%)	

a) W tym u 1 pacjenta z HCV o genotypie 3.

b) W tym u 2 pacjentów z HCV o genotypie 3.

c) W tym u 3 pacjentów z HCV o genotypie 3.

d) W tym u 6 pacjentów z HCV o genotypie 3.

e) AE raportowane u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup (w tym także grup nieuwzględnionych w niniejszej analizie).

VALENCE

W badaniu VALENCE przedstawiono dane na temat występowania zdarzeń niepożądanych oraz utraty pacjentów z badania dla pacjentów z HCV o genotypie 3 niezależnie od statusu marskości wątroby. Wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczyły stosowania terapii SOF24 + RBV24

Tabela 67.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT3 leczonych schematem SOF24 + RBV24 (VALENCE)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N(%))
Ogólne	
AE ogółem	229/250 (92%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	1/250 (<1%)
SAE ogółem	10/250 (4%)
Utrata z badania ogółem	39/250 (16%)
Utrata w <i>follow-up</i>	6/250 (2%)
Utrata z powodu wycofania zgody pacjenta	2/250 (<1%)
Utrata z powodu AE	1/250 (<1%)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N(%))	
Utrata z powodu braku skuteczności	30/250 (12%)	
Zgon	bd	
Szczegółowe AE^a		
Bezsenna	41/250 (16%)	
Biegunka	30/250 (12%)	
Ból głowy	74/250 (30%)	
Ból stawów	25/250 (10%)	
Drażliwość	26/250 (10%)	
Duszność	27/250 (11%)	
Kaszel	27/250 (11%)	
Nudności	33/250 (13%)	
Suchość skóry	31/250 (12%)	
Oslabienie	53/250 (21%)	
Świąd	67/250 (27%)	
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	36/250 (14%)	
Zmęczenie	75/250 (30%)	
Szczegółowe SAE^b		
Arytmia	1/250 (<1%)	
Gruczolowy rak jelita grubego	0/250 (0%)	
Hiperglikemia	1/250 (<1%)	
Inwazyjny rak przewodowy sutka	1/250 (<1%)	
Kolka wątrobowa	1/250 (<1%)	
Krwotok z hemoroidów	1/250 (<1%)	
Próba samobójcza	1/250 (<1%)	
Rak wątrobowokomorkowy	1/250 (<1%)	
Wypadek drogowy	1/250 (<1%)	
Wzrost poziomu stężenia amylazy	1/250 (<1%)	
Wzrost poziomu stężenia lipazy	1/250 (<1%)	
Zapalenie żołądka i jelit	0/250 (0%)	
Zespół odruchowej dystrofii	1/250 (<1%)	
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych		
Nieprawidłowości st. 3.	43/250 (17%)	
Nieprawidłowości st. 4.	3/250 (1%)	
Hemoglobina	<8,5 g/dL	1/250 (<1%)
	<10 g/dL	15/250 (6%)
Limfocyty 350–500 komórek/mm ³	5/250 (2%)	
Neutrofile 500–750 komórek/mm ³	0/250 (0%)	

PK	SOF24 + RBV24 (n/N(%))
Płytki krwi 25 000–50 000 komórek/mm ³	3/250 (1%)
Leukocyty 1000–1500 komórek/mm ³	0/250 (0%)

a) AE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup (w tym także grup nieuwzględnionych w niniejszej analizie).
 b) SAE, które wystąpiły w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Serious Adverse Events*).

Shah 2016

W badaniu Shah 2016 przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa pacjentów z HCV o genotypie 1 lub 3 niezależnie od statusu marskości wątroby. Pacjenci otrzymywali terapię SOF24 + RBV24.

Tabela 68.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT1 oraz GT3 leczonych schematem SOF24 + RBV24 (Shah 2016)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))
Ogólne	
AE ogółem	33/58 (57%)
AE st. 3. związane z leczeniem	1/58 (2%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	2/58 (3%)
AE prowadzące do tymczasowego odstawienia leku lub zmiany dawkowania	5/58 (9%)
AE prowadzące do zmiany dawkowania RBV	4/58 (7%)
SAE ogółem	1/58 (2%)
Zaprzestanie terapii z powodu SAE	1/58 (2%)
Zgon	0/58 (0%)
Szczegółowe AE^a	
Anemia	4/58 (7%)
Biegunka	3/58 (5%)
Ból	4/58 (7%)
Ból głowy	8/58 (14%)
Ból kończyn	3/58 (5%)
Ból stawów	1/58 (2%)
Gorączka	4/58 (7%)
Hemoliza	1/58 (2%)
Kaszel	6/58 (10%)
Niestrawność	6/58 (10%)
Oslabienie	11/58 (19%)
Wymioty	3/58 (5%)
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	0/58 (0%)
Zmęczenie	2/58 (3%)
Zmniejszony apetyt	2/58 (3%)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))	
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych		
Nieprawidłowości st. 3–4.	9/58 (16%)	
Hemoglobina	<8,5 g/dL	2/58 (3%)
	<10 g/dL	7/58 (12%)
Limfocyty <350 komórek/mm³	0/58 (0%)	
Neutrofile 500–750 komórek/mm³	0/58 (0%)	
Płytki krwi 25 000–50 000 komórek/mm³	1/58 (2%)	
Nieprawidłowości związane z poziomem stężenia lipazy, glukozy w surowicy lub bilirubiny całkowitej st. 3–4.	6/58 (10%)	
Wzrost poziomu stężenia bilirubiny całkowitej	3/58 (5%)	

a) AE raportowane u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup (w tym także grup nieuwzględnionych w niniejszej analizie).

Isakov 2016

W badaniu Isakov 2016 przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla pacjentów z HCV o genotypie 1 lub 3 niezależnie od statusu marskości wątroby. Chorzy otrzymywali w badaniu terapię SOF24 + RBV24.

Tabela 69.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT1 lub GT3 leczonych schematem SOF24 + RBV24 (Isakov 2016)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))
Ogólne	
AE ogółem	45/65 (69%)
AE stopnia 3–4.	0/65 (0%)
SAE ogółem	1/65 (2%) ^c
AE prowadzące do zaprzestania terapii	0/65 (0%)
Utrata z badania ogółem^b	12/65 (18%)
Utrata z powodu wycofania zgody pacjenta	0/65 (0%)
Utrata z powodu braku skuteczności	11/65 (17%)
Utrata z powodu naruszenia protokołu	1/65 (2%)
Zgon	0/65 (0%)
Szczegółowe AE^a	
Bezsenność	4/65 (6%)
Ból głowy	10/65 (15%)
Łysienie	4/65 (6%)
Oslabienie	4/65 (6%)
Wirusowe zakażenie dróg oddechowych	5/65 (8%)
Zmęczenie	4/65 (6%)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))	
Szczegółowe SAE		
Zapalenie płuc	0/65 (0%)	
Złamanie w obrębie stopy	1/65 (2%)	
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	St. 3.	St. 4.
Maksymalne poziomy nieprawidłowości (<i>post-dose toxicity grade</i>)	9/65 (14%)	1/65 (2%)
Hemoglobina	5/65 (8%)	0/65 (0%)
Limfocyty	1/65 (2%)	0/65 (0%)
Neutrofile	2/65 (3%)	0/65 (0%)
Płytki krwi	1/65 (2%)	0/65 (0%)
Leukocyty	1/65 (2%)	0/65 (0%)
APTT	0/65 (0%)	0/65 (0%)
INR	0/65 (0%)	0/65 (0%)
ALT	0/65 (0%)	0/65 (0%)
AST	0/65 (0%)	0/65 (0%)
Albumina	0/65 (0%)	0/65 (0%)
Fosfataza alkaliczna	0/65 (0%)	0/65 (0%)
Kreatynina	0/65 (0%)	0/65 (0%)
Lipaza	1/65 (2%)	0/65 (0%)
Glukoza w surowicy (hiperglikemia)	0/65 (0%)	0/65 (0%)
Glukoza w surowicy (hipoglikemia)	0/65 (0%)	0/65 (0%)
Potas w surowicy (hiperkaliemia)	0/65 (0%)	0/65 (0%)
Potas w surowicy (hipokaliemia)	0/65 (0%)	0/65 (0%)
Sód w surowicy (hipernatremia)	0/65 (0%)	0/65 (0%)
Bilirubina (hiperbilirubinemia)	2/65 (3%)	1/65 (2%)

a) AE raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów.

b) Wszyscy pacjenci ukończyli stosowane leczenie.

c) Uznany za niezwiązany ze stosowanym leczeniem.

TRIO

W badaniu TRIO raportowano jedynie wyniki dotyczące przerwania terapii SOF24 + RBV24, utraty pacjentów z badania oraz zgonów wśród pacjentów z HCV o genotypie 3 niezależnie od statusu marskości wątroby.

Tabela 70.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT3 leczonych schematem SOF24 + RBV24 (TRIO)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))
Zaprzestanie terapii ogółem	9/96 (9%)
Zaprzestanie terapii z powodu nieprzestrzegania schematu leczenia (<i>compliance</i>)	4/96 (4%)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))
Zaprzestanie terapii z powodu nietolerancji leczenia	3/96 (3%)
Zaprzestanie terapii z powodów klinicznych niezwiązanych z leczeniem	2/96 (2%)
Utrata z badania ogółem	19/96 (20%)
Utrata w <i>follow-up</i>	6/96 (6%)
Utrata z powodu transplantacji narządu przez pacjenta	2/96 (2%)
Utrata spowodowana zaprzestaniem terapii ^a	9/96 (9%)
Zgon	2/96 (2%) ^b

a) Zaprzestanie terapii podane w publikacji jako wyraźna przyczyna utraty pacjentów z badania (w pozostałych badaniach zaprzestanie terapii nie było wliczane do puli utraconych pacjentów).

b) Obydwa przypadki uznane za niezwiązane z leczeniem.

HCV-TARGET

W badaniu HCV-TARGET wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych u pacjentów z HCV o genotypie 3 niezależnie od statusu marskości wątroby przedstawiono z podziałem na stosowaną terapię (SOF24 + RBV24 lub SOF12–24 + PR12–24). Ponadto raportowano wyniki dotyczące przerwania terapii oraz utraty pacjentów z badania niezależnie od stosowanej terapii.

Tabela 71.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT3 leczonych schematem SOF24 + RBV24 oraz SOF12–24 + PR12–24 (HCV-TARGET)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))	SOF12–24 + PR12–24 (n/N (%))
Ogólne		
AE ogółem	154/178 (87%)	15/19 (79%)
SAE ogółem	13/178 (7%) ^a	0/19 (0%)
Zaprzestanie terapii ogółem	18/197 (9%)	
Zaprzestanie terapii z powodu AE	5/197 (3%)	
Zaprzestanie terapii z powodu braku skuteczności	5/197 (3%)	
Zaprzestanie terapii z powodu nieprzestrzegania schematu leczenia (<i>compliance</i>)	4/197 (2%)	
Zaprzestanie terapii z innych powodów	4/197 (2%)	
Utrata z badania ogółem	12/197 (6%)	
Utrata w <i>follow-up</i>	5/197 (3%)	
Utrata z powodu wycofania zgody przez pacjenta	1/197 (1%)	
Utrata z powodu trwania okresu <i>follow-up</i> w czasie raportowania wyników	6/197 (3%)	
Szczegółowe AE		
Anemia	37/178 (21%)	3/19 (16%)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))	SOF12–24 + PR12–24 (n/N (%))
Bezsenność	35/178 (20%)	2/19 (11%)
Biegunka	11/178 (6%)	2/19 (11%)
Ból brzucha	13/178 (7%)	3/19 (16%)
Ból głowy	38/178 (21%)	4/19 (4%)
Choroba grypopodobna	21/178 (12%)	5/19 (26%)
Depresja	25/178 (14%)	0/19 (0%)
Drażliwość	19/178 (11%)	3/19 (16%)
Duszność	25/178 (14%)	2/19 (11%)
Kaszel	11/178 (6%)	2/19 (11%)
Nudności	33/178 (19%)	1/19 (5%)
Oslabienie	13/178 (7%)	2/19 (11%)
Skurcze mięśni	11/178 (6%)	2/19 (11%)
Świąd	20/178 (11%)	2/19 (11%)
Wysypka	23/178 (13%)	5/19 (26%)
Zawroty głowy	21/178 (12%)	2/19 (11%)
Zmęczenie	70/178 (39%)	8/19 (42%)
Zmniejszony apetyt	15/178 (8%)	3/19 (16%)

a) Łącznie 18 przypadków SAE (po 1 przypadku: anemii; zapalenia okrężnicy; krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia z żyłaków przełyku, bólu w klatce piersiowej, depresji, zaburzeń psychofizycznych i krwawienia z nosa; po 2 przypadki: raka wątrobowokomórkowego, ostrej niewydolności nerek, zawrotów głowy; 4 przypadki encefalopatii wątrobowej).

GECCO

W badaniu GECCO nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa stosowanych terapii.

Mehta 2016

W badaniu Mehta 2016 przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa pacjentów z HCV o genotypie 1 lub 3 niezależnie od statusu marskości wątroby. Pacjenci otrzymywali terapie SOF12–24 + RBV12–24 lub SOF12–24 + PR12–24, z czego większość chorych (90%) była leczona schematem SOF24 + RBV24, natomiast pozostałe schematy były stosowane u niewielkiej liczby pacjentów (SOF12 + RBV12 u 1%, SOF12 + PR12 u 6%, SOF24 + PR24 u 3% chorych).

Tabela 72.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT1 oraz GT3 leczonych schematem SOF24 + RBV24 (Mehta 2016)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))
Ogólne	
AE ogółem	32/107 (30%)
AE prowadzące do zmiany dawkowania RBV	8/107 (7%)
AE wymagające hospitalizacji	6/107 (6%)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))
Zaprzestanie terapii z powodu AE	0/107 (0%)
Zgon	2/107 (2%) ^a
Szczegółowe AE	
Anemia	19/107 (18%)
Ból	3/107 (3%)
Ból stawów	1/107 (1%)
Drżenie	1/107 (1%)
Encefalopatia wątrobowa	5/107 (5%)
Gorączka	2/107 (2%)
Krwawe wymioty	1/107 (1%)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	1/107 (1%)
Świąd	2/107 (2%)

a) Zgony spowodowane powikłaniami związanymi z wątrobą, obydwaj pacjenci z HCV GT3.

Satsangi 2016

W badaniu Satsangi 2016 przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów z HCV o genotypie 1, 3 lub 4 niezależnie od statusu marskości wątroby. Wyniki przedstawiono z podziałem na stosowaną terapię (SOF24 + RBV24 lub SOF12 + PR12).

Tabela 73.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania pacjentów z HCV GT1, GT3 oraz GT4 leczonych schematem SOF24 + RBV24 oraz SOF12 + PR12 (Satsangi 2016)

PK	SOF24 + RBV24 (n/N (%))	SOF12 + PR12 (n/N (%))
Ogólne		
AE ogółem uznane za związane z leczeniem	10/103 (10%)	18/55 (33%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	0/103 (0%)	0/55 (0%)
Szczegółowe AE uznane za związane z leczeniem		
Anemia	1/103 (1%)	2/55 (4%)
Ból stawów	0/103 (0%)	5/55 (9%)
Choroba grypopodobna	0/103 (0%)	4/55 (7%)
Depresja	0/103 (0%)	0/55 (0%)
Neutropenia	0/103 (0%)	1/55 (2%)
Niepokój	0/103 (0%)	0/55 (0%)
Niestrawność	5/103 (5%)	3/55 (5%)
Obniżenie stężenia hemoglobiny	1/103 (1%) ^a	2/55 (4%) ^a
Zmęczenie	4/103 (4%)	3/55 (5%)

a) AE prowadzące do przejściowej zmiany dawkowania RBV.

18.5. Badania w toku

Tabela 74
Zestawienie badań w toku dotyczących daklataswiru w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
NCT02640157 (III faza) 2015-002272-24	RCT, O	W toku	Pacjenci między 18 a 100 rokiem życia z przewlekłym zakażeniem HCV GT3, uprzednio nieleczeni, bez marskości wątroby	460	ABT-493/ABT-530 (12 tyg.) vs DCV 60 mg + SOF 400 mg (12 tyg.) vs ABT-493/ABT-530 (8 tyg.)	Grudzień 2015/ Grudzień 2016 (AbbVie)
NCT02673489 (III faza)	nRCT, O	W toku	Pacjenci ≥ 18 lat z HCV GT3, uprzednio nieleczeni lub leczeni, ze skompensowaną marskością wątroby	75	DCV 60 mg + SOF 400 mg + RBV 1000–1200 mg (24 tyg.)	Marzec 2016/ Maj 2017 (Bristol-Myers Squ bb)
NCT02771405 (III faza)	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci między 18 a 70 rokiem życia z zakażeniem HCV, poddani terapii przeciwko HCC (rak wątrobowokomórkowy)	150	SOF 400 mg + RBV 1000–1200 mg (24 tyg.) vs SMV 150 mg + SOF 400 mg +/- RBV 1000–1200 mg (12 tyg.) vs DCV 60 mg + SOF 400 mg +/- RBV 1000–1200 mg (12 tyg.) vs LDV 90 mg + SOF 400 mg +/- RBV 1000–1200 mg (12 tyg.)	Marzec 2016/ Wrzesień 2019 (National Hepatology & Tropical Medicine Research Institute)
NCT02657694	Obserwacyjne prospektywne	W trakcie rekrutacji (konieczne zaproszenie do badania)	Pacjenci między 18 a 82 rokiem życia z zakażeniem HCV GT1–6 bez przeciwwskazań do stosowania leków z grupy DAA	10 000	LDV + SOF vs DCV + SOF	Lipiec 2015/ Czerwiec 2017 ^a (FixHepC)
NCT02057003	Obserwacyjne prospektywne	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 lat z zakażeniem HCV i koinfekcją HIV uprzednio nieleczeni lekami z grupy DAA	1000	Terapia obejmująca ≥ 1 z leków z grupy DAA (TVR, BCV, SMV, SOF, DCV, OBV, PTV, DSV, LDV)	Styczeń 2012/ Grudzień 2017 (Valme University Hospital)
NCT02628717	Obserwacyjne prospektywne	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 lat z przewlekłym zakażeniem HCV z marskością wątroby	450	SOF 400 mg + SMV 150 mg (12–24 tyg.) vs SOF 400 mg + DCV 60 mg (12–24 tyg.) vs SOF 400 mg + LDV 90 mg (12–24 tyg.)	Lipiec 2013/ Grudzień 2017 (Medical University of Vienna)
NCT02333292	Obserwacyjne prospektywne	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 lat z przewlekłym zakażeniem HCV, uprzednio nieleczeni lub leczeni	1000	Terapia składająca się z IFN w skojarzeniu z lekiem z grupy DAA (TVR, BCV, SOF, SMV) vs Terapia bezinterferonowa obejmująca ≥ 1 z leków z grupy DAA (SOF, SMV, DCV, LDV, PTV + OBV, DSV)	Grudzień 2014/ Grudzień 2017 (Valme University Hospital)
NCT02319031 (III faza)	RCT, O	Zakończone (brak publikacji)	Pacjenci ≥ 18 lat z HCV GT3 ze skompensowaną zaawansowaną marskością wątroby	50	DCV 60 mg + SOF 400 mg + RBV 1000–1200 mg (12 tyg.) vs DCV 60 mg + SOF 400 mg + RBV 1000–1200 mg (16 tyg.)	Luty 2015/ Lipiec 2016 (Bristol-Myers Squ bb)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
NCT02596880 (III faza)	nRCT, O	Zakończone (brak publikacji)	Pacjenci między 18 a 75 rokiem życia z infekcją HCV GT1 lub GT3, z marskością wątroby	100	DCV 60 mg + SOF 400 mg + RBV 1000–1200 mg (12 tyg.)	Wrzesień 2015/ Czerwiec 2016 (Tehran University of Medical Sciences)
NCT02551861 (II faza)	RCT, O	Wycofane ^b	Pacjenci ≥18 lat z infekcją HCV GT3, bez zaawansowanego włóknienia lub marskości wątroby	0	DCV 60 mg + SOF 400 mg + RBV 1000–1200 mg (8 tyg.) vs DCV 60 mg + SOF 400 mg (8 tyg.)	Grudzień 2015/ Czerwiec 2017 (Bristol-Myers Squ bb)
NCT02304159 (IV faza)	RCT, O	W toku	Pacjenci między 18 a 75 rokiem życia z infekcją HCV GT3, z marskością wątroby	39	DCV 60 mg + SOF 400 mg + RBV 1000–1200 mg (16 tyg.) vs DCV 60 mg + SOF 400 mg + RBV 1000–1200 mg (24 tyg.)	Styczeń 2015/ Listopad 2017 (Tarek I. Hassanein, M.D., FACP, FAG, AGAF)
NCT02556086 (II faza)	nRCT, O	Wycofane ^b	Pacjenci ≥18 lat uprzednio nieleczeni z HCV GT1–4, z koinfekcją HIV, bez zaawansowanego włóknienia lub marskości wątroby	0	DCV 30, 60, 90 mg + SOF 400 mg (8 tyg.)	Grudzień 2015/ Lipiec 2017 (Bristol-Myers Squ bb)
NCT02555943 (II, III faza)	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci między 18 a 70 rokiem życia z koinfekcją HCV/HBV	32	LDV 400 mg + SOF 90 mg lub DCV 60 mg + SOF 400 mg lub ProD lub entekawir lub dizoproksyl tenofowiru (wczesne leczenie anty-HBV vs odroczone leczenie anty-HBV)	Luty 2015/ Czerwiec 2017 (Humanity & Healthy GI and Liver Centre)
NCT02576314 (III faza)	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥18 lat z HCV GT3, uprzednio nieleczeni lub leczeni, u których choroba uległa progresji po leczeniu schematem PR	60	DCV 60 mg + SOF 400 mg (12 tyg.) vs LDV 90 mg + SOF 400 mg (12 tyg.)	Maj 2015/ Grudzień 2016 (Humanity & Healthy GI and Liver Centre)
NCT02469012	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci między 18 a 75 rokiem życia z zakażeniem HCV ze wskazaniem do leczenia terapią antywirusową bez IFN	30	SOF + RBV lub DCV + SOF lub DCV + SOF + RBV lub LDV + SOF lub LDV + SOF + RBV	Październik 2014/ Kwiecień 2017 (University of Wuerzburg)
NCT02531269	Obserwacyjne retrospektywne	Zakończone (brak publikacji)	Pacjenci ≥18 lat z zakażeniem HCV z ryzykiem zgonu w przeciągu 12 mies., dla których nie ma dostępnej alternatywnej terapii i/lub wszystkie dostępne metody leczenia zostały wyczerpane	249	DCV + SOF ± RBV vs DCV + SMV ± RBV	Marzec 2015/ Luty 2016 (Bristol-Myers Squ bb)
2014-002808-25	nRCT, O	W toku	Pacjenci między 18 a 65 rokiem życia z HCV GT1, GT3 lub GT4, uprzednio nieleczeni lub po nawrocie po wcześniejszej terapii interferonowej	32	DCV + SOF ± RBV (12 lub 24 tyg.)	Październik 2014/bd (Academic Medical Center Amsterdam)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
2014-005310-28	RCT, O	W toku	Pacjenci ≥ 18 lat z HCV GT3, uprzednio nieleczeni lub leczeni ze skompensowanym zaawansowanym włóknieniem/marskością wątroby (F3/F4)	60	DCV 60 mg + SOF 400 mg \pm RBV (12 tyg. vs 16 tyg.)	Styczeń 2015/bd (Bristol-Myers Squibb International Corporation)
2015-001956-31	RCT, O	W toku	Pacjenci między 18 a 70 rokiem życia z przewlekłym zakażeniem HCV GT1 lub GT3, uprzednio nieleczeni lub leczeni PR lub po przerwaniu terapii z użyciem IFN, RBV, TVR lub BCV w związku z wystąpieniem AE z włóknieniem wątroby ($\geq F2$) lub marskością wątroby	222	HCV GT1: PrOD + RBV (12 tyg.) vs LDV + SOF (12 tyg.); HCV GT3: DCV + SOF + RBV (12 tyg.) vs SOF + RBV (12 tyg.)	Maj 2015/bd (Department of Infectious Diseases, Copenhagen University Hospital, Hvidovre)

O – badanie otwarte; Z – badanie podwójnie zaślepienie; ASV – asunaprewir; BCV – boceprewir; DAA – leki działające bezpośrednio na wirusa (ang. *direct acting antivirals*); LDV – ledipaswir; OBV – ombitaswir; PrOD – parytaprewir + rytonawir + ombitaswir + dazabuwir; SMV – symeprewir; TVR – telaprewir

a) Data zbierania danych dotyczących pierwszorzędnego punktu końcowego.

b) Badanie wycofane przed etapem rekrutacji, prawdopodobnie nie zostanie wznowione.

18.6. Badania wykluczone z analizy

Tabela 75.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczeń

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	Alavian 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne, przegląd systematyczny	Alavian SM, Rezaee-Zavareh MS: Daclatasvir-based Treatment Regimens for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Hepat Mon</i> 2016; 16(9):e41077.
2.	Berden 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne, przegląd systematyczny	Berden FA, Aaldering BR, Groenewoud H, Int'Hout J, Kievit W, Drenth JP: Identification of the Best Direct-acting Antiviral Regimen for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: a Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2016.
3.	Farooqi 2016	METODYKA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Farooqi JI, Humayun M, Chaudhry A, Sadik M, Uddin Z, Alam A, Hashmi ZY, Umar M, Farooqi RJ, Ahmad F, Khan AM, Mohammad W, Soomro M, Butt AK, Malik K, Akhter T: Multi-center experience using Sofosbuvir & r bavirin with and without pegylated interferon to treat hepatitis C patients with and without liver cirrhosis (RESiP study: Real-life experience with sofosbuvir in Pakistan). <i>Hepatology</i> 2016; 63(1):962A.
4.	Ferreira 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne, przegląd systematyczny	Ferreira VL, ssis Jarek NA, Tonin FS, Borba HH, Wiens A, Pontarolo R: Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. <i>J Clin Pharm Ther</i> 2016; 41(5):478-485.
5.	Georgie 2016	METODYKA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Georgie F, Nafisi S, Kohli A, Thornton K, Reynolds J, Moore A, Gish R, Scott J, Deming P, Sedillo M, Qualls C, Box T, Cox P, Mera J, Miller A, Sussman N, Khaderi S, Manch R, Arora S: Primary care physicians utilizing the echo model equally effective as subspecialists treating HCV using direct-acting antivirals-only regimens: Results of the echo model. <i>Journal of hepatology</i> 2016; 64(2):S818-S819.
6.	Gimeno-Ballester 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne	Gimeno-Ballester V, Buti M, San MR, Riveiro M, Esteban R: Interferon-free therapies for Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 3 Infection: A Systematic Review. <i>J Viral Hepat</i> 2016.
7.	Hessel 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne	Hessel MHM, Cohen AF, Rissmann R: Sofosbuvir and daclatasvir. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 2016;878-879.
8.	Hill 2016a	METODYKA	Opracowanie wtórne	Hill AM, Savage A, Simmons B, Cooke G: Predictors of Sustained Virological Response (SVR) after Direct Acting Antiviral (DAA) treatment for Hepatitis C: Meta-analysis of 55 studies in 11,419 patients. <i>Hepatology</i> 2016; 63(1):950A-951A.
9.	Kardashian 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne, praca poglądowa	Kardashian AA, Pockros PJ: Daclatasvir in HCV genotype 1 and 3 treatment. <i>Future Virol</i> 2016; 11(2):121-126.
10.	Levin 2016	METODYKA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Levin JM, Dabirshahsahebi S, Bauer M, Huckins E: Retrospective analysis of hepatitis C infected patients treated through an integrated care model. <i>World J Gastroenterol</i> 2016; 22(38):8558-8567.

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
11.	Maaosoumy 2016	METODYKA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Maasoumy B, Vermehren J, Welker M-W, Bremer B, Perner D, Höner Zu Siederdisen C, Deterding K, Lehmann P, Cloherty G, Reinhardt B, Pawlotsky J-M, Manns MP, Zeuzem S, Cornberg M, Wedemeyer H, i in. (2016) Clinical value of on-treatment HCV RNA levels during different sofosbuvir-based antiviral regimens. J. Hepatol.
12.	Mandorfer 2016	METODYKA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Mandorfer M, Schwabl P, Steiner S, Scheiner B, Chromy D, Buccics T, Stättermayer AF, Aiche burg MC, Grabmeier-Pfistershammer K, Trauner M, Reiberger T, Peck-Radosavljevic M. (2016) Interferon-free treatment with sofosbuvir/daclatasvir achieves sustained virologic response in 100% of HIV/HCV-coinfected patients with advanced liver disease. AIDS Lond. Engl. 30(7):1039–1047.
13.	Montgomery 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne	Montgomery M, Ho N, Chung E, Marzella N: Daclatasvir (Daklinza): A Treatment Option for Chronic Hepatitis C Infection. P T 2016; 41(12):751-755.
14.	Nafisi 2015	METODYKA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Nafisi S, Fante G, Moore A, Hepner A, Reynolds J., Arendt K, Cummings Y, Gish R, Manch R., Kohli A. (2015) Limited effectiveness of sofosbuvir and ribavirin for the treatment of HCV GT-3 in patients with cirrhosis: A real-world GT-3 HCV treatment experience. Abstarct 1164. Hepatology 62:784A–785A.
15.	Omata 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne	Omata M, Kanda T, Wei L, Yu ML, Chuang WL, Ibrahim A, Lesmana CRA, Sollano J, Kumar M, Jindal A, Sharma BC, Hamid SS, Dokmeci AK, Mamun AM, McCaughan GW, Wasim J, Crawford DHG, Kao JH, Yokosuka O, Lau GKK, Sarin SK: APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. Hepatol Int 2016; 10(5):702-726.
16.	Peng 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne	Peng Q, Tang SH, Shi H: Efficiency and safety of daclatasvir in treatment of chronic hepatitis C: A meta-analysis. Med J Chin Peoples Liberation Army 2016; 41(6):504-511.
17.	Sidhu 2016	METODYKA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Sidhu SS, Malhi N, Singh R, Gover R, Sidhu J, Bansal A, Goyal O, Sidhu G, Nanda V, Saluja H, Sehgal A, Simran S, Kishore H: Treatment of chronic hepatitis with sofosbuvir in combination with ribavirin with or without pegylated interferon. Am J Gastroenterol 2016; 111:S383.
18.	Smith 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne	Smith MA, Regal RE, Mohammad RA: Daclatasvir: A NS5A replication complex inhibitor for hepatitis C infection. Ann Pharmacother 2016; 50(1):39-46.
19.	Wu 2015	METODYKA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Wu CJ, Roytman MM, Hong LK, Huddleston L, Trujillo R, Cheung A, Poerzgen P, Tsai NC. (2015) Real-world Experience with Sofosbuvir-based Regimens for Chronic Hepatitis C, Including Patients with Factors Previously Associated with Inferior Treatment Response. Hawaii J. Med. Public Health 74(9 Suppl 2):3–7.
20.	Younossi 2016b	METODYKA	Opracowanie wtórne	Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Su kowski M, Foster GR, Mangia A, Charlton M, O'Leary JG, Curry MP, Nader F, Henry L, Hunt S: Sofosbuvir and Velpatasvir Combination Improves Outcomes Reported by Patients With HCV Infection, Without or with Compensated or Decompensated Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016.

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
21.	Younossi 2016c	METODYKA	Analiza łączna 9 badań	Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Hunt S: An In-Depth Analysis of Patient-Reported Outcomes in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Different Anti-Viral Regimens. <i>Am J Gastroenterol</i> 2016; 111(6):808-816.
22.	Ahmed 2016	POPULACJA	Pacjenci w przeważającym stopniu z marskością wątroby (97%)	Ahmed OF, Marra F, Fox R, Priest M, Datta S, Heydtmann M, Barclay ST: Sofosbuvir/daclatasvir/ribavirin for 12 weeks in patients with genotype 3 hepatitis C advanced fibrosis/ cirrhosis: Results from a real world cohort. <i>Journal of hepatology</i> 2016; 64(2):S804-S805.
23.	Degasperi 2016	POPULACJA	Pacjenci w przeważającym stopniu z marskością wątroby (95%)	Degasperi E, De NS, Rumi M, D'Ambrosio R: HCV-RNA kinetics on-treatment do not predict sustained virologic response in HCV genotype 3 patients receiving sofosbuvir and ribavirin. <i>J Hepatol</i> 2016; 65(5):1058-1059.
24.	Deterding 2016	POPULACJA	Pacjenci z marskością wątroby	Deterding K, Höner Zu Siederdisen C, Port K, i in. Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies. <i>Alimentary Pharmacology & Therapeutics</i> . 2015; 42(7):889-901
25.	Filippovych 2016	POPULACJA	Pacjenci zażywający narkotyki w trakcie leczenia	Filippovych S, Burgay O, Yeromina G, Barnard T: Real-setting treatment data in people who inject drugs treated with sofosbuvir-based regimens in Ukraine. <i>Hepatology</i> 2016; 63(1):870A-871A.
26.	Foster 2016	POPULACJA	Pacjenci ze zdekompensowaną marskością wątroby	Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, Brown A, Gelson WTH, MacDonald DC, Agarwal K. (2016) Cohort study of the impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. <i>J. Hepatol.</i> 0(0):.
27.	Hassanein 2016	POPULACJA	Pacjenci z marskością wątroby	Hassanein TI, Esshaki Y, Hill C, Pozza R, Higham J, Luvisa BK, Hefner AM: Daclatasvir plus sofosbuvir plus ribavirin in HCV genotype 3 infected patients with cirrhosis child a: A Randomized Trial for 16 or 24 Weeks (NCT #02304159). <i>Hepatology</i> 2016; 63(1):450A.
28.	Maan 2016a	POPULACJA	Pacjenci z marskością wątroby	Maan R, van Tilborg M, Deterding K, Ramji A, van der Meer AJ, Wong F, Fung S, Sherman M, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, Janssen HL, de Knecht RJ, Feld JJ: Safety of direct-acting antivirals-based therapy for the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection and cirrhosis: Results from an international multicenter cohort study. <i>Journal of hepatology</i> 2016; 64(2):S812-S813.
29.	Maan 2016b	POPULACJA	Pacjenci z marskością wątroby	Maan R, van Tilborg M, Deterding K, Ramji A, van der Meer AJ, Wong F, Fung S, Sherman M, Manns MP, Cornberg M, Hansen BE, Wedemeyer H, Janssen HLA, de Knecht RJ, Feld JJ: Safety and Effectiveness of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment of Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2016; 14(12):1821-1830.
30.	Martinello 2016	POPULACJA	Pacjenci z GT1 i GT4	Martinello M, Dore GJ, Skurowski J, Bopage RI, Finlayson R, Baker D, Bloch M, Matthews GV: Antiretroviral use and implications for DAA therapy in HIV/HCV coinfection. <i>Top Antiviral Med</i> 2016; 24(E-1):175-176.

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
31.	Messina 2016	POPULACJA	Pacjenci z marskością wątroby	Messina E, Uberti-Foppa C, Merli M, Galli L, Barbanotti D, Poli A, Salpietro S, Morsica G, Bagaglio S, Andolina A, Castagna A, Lazzarin A, Hasson H: Real-life experience of DAA-based regimens plus r bavirin in cirrhotic patients coinfecting with HCV-and HIV-1. <i>Journal of hepatology</i> 2016; 64(2):S792-S793.
32.	Moser 2016	POPULACJA	Pacjenci stosujący opioidową terapię zastępczą	Moser S, SchÄtz A, Marchart K, Ambrosch S, Karpi A, Gutic E, Haltmayer H, Gschwantler M: Direct observed therapy of chronic hepatitis C with interferon-free all-oral regimens at a low-threshold drug treatment facility-a new concept for treatment of patients with borderline compliance receiving opioid substitution therapy. <i>Journal of hepatology</i> 2016; 64(2):S822.
33.	Poordad 2016	POPULACJA	Pacjenci z marskością wątroby lub po transplantacji wątroby	Poordad F, Schiff E, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, McPhee F, Noviello S, Swenson ES: Daclatasvir, sofosbuvir, and r bavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or post-transplant recurrence: Final results of the ALLY-1 study. <i>Am J Gastroenterol</i> 2016; 111:S346.
34.	Riveiro-Barciela 2016	POPULACJA	Pacjenci z marskością wątroby	Riveiro-Barciela M, Alonso S, Fernandez I, RincÄn D, Real Y, Crespo J, Gea F, Oliveira A, Calleja JL, Lorduy BP, Carrion JA, Arenas J, Devesa MJ, Baliellas C, Castro A, Romero-Gomez M, Granados R, Pascasio JM, Prieto M, Salmeron J, Badia E, Moreno JM, Forns X, Turnes J, Montero JL, Esteban R, FernÄndez-RodrÄguez CM: Sofosbuvir/ledipasvir plus r bavirin achieves high SVR12 in genotype-3 patients with compensated cirrhosis and similar to Sofosbuvir plus Daclatasvir. A multicentre real life cohort. <i>Hepatology</i> 2016; 63(1):464A.
35.	Rockstroh 2016	POPULACJA	Pacjenci w przeważającym stopniu z marskością wątroby (97%)	Rockstroh JK, Ingiliz P, Petersen J, Peck-Radosav jevic M, Welzel TM, Van d, V, Zhao Y, Exposito MJ, Zeuzem S: Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HIV-HCV coinfection and advanced liver disease. <i>Antivir Ther</i> 2016.
36.	Tong 2016	POPULACJA	Pacjenci zakażeni HCV o genotypie 1 i 2	Tong MJ, Chang PW, Huynh TT, Rosinski AA, Tong LT. (2016) Adverse events associated with ribavirin in sofosbuvir-based therapies for patients with chronic hepatitis C: A community practice experience. <i>J. Dig. Dis.</i> 17(2):113–121.
37.	Tsai 2015a	POPULACJA	Pacjenci zakażeni HCV o genotypie 1–2 i 4–6	Tsai N, Bacon B, Flamm S, Kowdley K, Lawitz E, Milligan S, Younossi Z, Dieterich D. (2015) Comparison of sofosbuvir +/-simeprevir in heterogeneous, real-world populations of HCV patients over 70 years of age vs younger HCV patients. Abstract Tu1017. <i>Gastroenterology</i> 148(4):1085.
38.	Aghemo 2016a	INTERWENCJA	Brak informacji o rodzaju stosowanego leczenia DAA	Aghemo A, Degasperis E, De NS, Bono P, Orlandi A, D'Ambrosio R, Soffredini R, Perbellini R, Lunghi G, Colombo M: Quantification of Core Antigen Monitors Efficacy of Direct-acting Antiviral Agents in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2016; 14(9):1331-1336.
39.	Freeman 2016b	INTERWENCJA	Stosowanie leków generycznych	Freeman JA, Sallie R, Kennedy A, Jeffreys G, Savage A, Hill AM: High sustained virological response rates using legally imported, generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C. <i>Hepatology</i> 2016; 63(1):444A.
40.	Halim 2016	INTERWENCJA	Brak informacji o rodzaju stosowanego leczenia DAA	Halim N, Lhewa D, Oliver D, Atla P, Gupta S, Prajapati D: 'Real world' response rates with direct-acting antiviral agents among veterans with chronic hepatitis C treated at a local VA medical center. <i>Am J Gastroenterol</i> 2016; 111:S415.

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
41.	Hezode 2016	INTERWENCJA	Stosowanie schematu DCV + SOF + RBV	Hezode C, Dore G, Pianko S, Pol S, Stuart K, Thompson A, Tse E, Bhoire R, Jimenez-Exposito MJ: Daclatasvir plus sofosbuvir plus ribavirin for 12 or 16 weeks in treatment-experienced patients with HCV genotype 3 infection and advanced fibrosis or cirrhosis. <i>Journal of hepatology</i> 2016; 64(2):S753-S754.
42.	Ioannou 2016	INTERWENCJA	Wyniki obejmują mniej niż 90% pacjentów leczonych schematami SOF12 + PR12 (74% pacjentów w grupie SOF + PR) i SOF24 + RBV24 (71% pacjentów w grupie SOF + RBV)	Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, i in. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients With Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. <i>Gastroenterology</i> . 2016; 151(3):457–471.
43.	Kileng 2016	INTERWENCJA	Brak informacji o rodzaju stosowanego leczenia DAA	Kileng H, Kjellin M, Bergfors A, Duberg AS, Wesslen L, Danielsson A, Kristiansen MG, Gutteberg T, Lannergård A, Lennerstrand J: Effect of pre-existing Hepatitis C NS3 Q80K variant in Genotype 1a and NS5A Y93H variant in Genotype 3 for interferon-free treatment combinations with direct antiviral agents (DAAs): Real-life experience from a multicenter study in Sweden and Norway. <i>Hepatology</i> 2016; 63(1):1001A.
44.	Rodrigues 2016	INTERWENCJA	Stosowanie przez 94% pacjentów schematu SOF/LDV, (wyniki analizowane łącznie dla SOF/LDV i SOF + RBV)	Rodrigues J, Tato-Marinho R, Mota-Filipe H, Martins AP, Martins JC, Andreozzi V, Vandewalle B, FÁlix J, Alves EC: Evidence of impressive realworld svr from the portuguese ledipasvir/sofosbuvir and sofosbuvir universal coverage program to eradicate (eliminate) hepatitis c. <i>Journal of hepatology</i> 2016; 64(2):S224.
45.	Sogni 2016	INTERWENCJA	Różne dawkowanie DCV (30, 60 oraz 90 mg)	Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, Piroth L, Rosenthal E, Mialhes P, Gervais A, Esterle L, Chas J, Poizat-Martin I, Dominguez S, Simon A, Morlat P, Neau D, Zucman D, i in. (2016) All-oral Direct-acting Antiviral Regimens in HIV/Hepatitis C Virus-coinfected Patients With Cirrhosis Are Efficient and Safe: Real-life Results From the Prospective ANRS CO13-HEPAVIH Cohort. <i>Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.</i>
46.	Sułkowski 2014a	INTERWENCJA	Niezgodny schemat leczenia u pacjentów bez potwierdzonej marskości wątroby (DCV23 + SOF24, DCV24 + SOF24 oraz DCV24 + SOF24 + RBV24)	Sułkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, i in. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2014; 370(3):211–221
47.	Sułkowski 2014b	INTERWENCJA	Niezgodny schemat leczenia u pacjentów bez potwierdzonej marskości wątroby (DCV23 + SOF24, DCV24 + SOF24 oraz DCV24 + SOF24 + RBV24)	Sułkowski M., Gardiner D, Hughes E. Effect of ribavirin on the safety profile of daclatasvir+sofosbuvir for patients with chronic HCV infection. Abstract 1162. <i>Journal of Hepatology</i> . 2014; 60:S471

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
48.	Sułkowski 2012	INTERWENCJA	Niezgodny schemat leczenia u pacjentów bez potwierdzonej marskości wątroby (DCV23 + SOF24, DCV24 + SOF24 oraz DCV24 + SOF24 + RBV24)	Sulkowski M, Gardiner DF, Rodrigues-Torres M, i in. High rate of sustained virologic response with the all-oral combination of daclatasvir (NS5A Inhibitor) plus sofosbuvir (Nucleotide NS5B Inhibitor), with or without ribavirin, in treatment-naive patients chronically infected with HCV genotype 1,2 or 3 Abstract LB-2. Hepatology. 2012; 56:1516A–1517A.
49.	Aghemo 2016c	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Aghemo AM, Cologni G, Maggiolo F, Pasulo L, Rizzardini G, Magni C, Quirino T, Minoli L, Filice G, Zuin M, Colli A, Rumi M, Puoti M, Fagioli S, Colombo M: Safety and efficacy of directly acting antivirals in 2432 hcv patients with advanced fibrosis: An interim analysis of the lombardia regional network for viral hepatitis. Journal of hepatology 2016; 64(2):S213.
50.	Andelkovic 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Andelkovic M, Bourke L, Masson J: Efficacy and safety of recently approved directacting antiviral treatment for chronic hepatitis C infection in clinical setting: A regional experience. J Gastroenterol Hepatol 2016; 31:65.
51.	Andrade 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Andrade P, Macedo G, Cardoso H, Horta E Vale, Rodrigues S, Gonçães R, Pereira P, Lopes S, Santos L, Pinto A, Faustino AS, Silva S, Soares J, Nuak J, Ferreira A, Monteiro F, Araújo F, Sarmento A: Sofosbuvir/ledipasvir performance in genotype 3 HCV infection: Real-life evidence of overcoming a difficult patient subgroup. Am J Gastroenterol 2016; 111:S357.
52.	Andre-Garnier 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Andre Garnier E, Ribeyrol O, Gournay J, Besse B, Coste-Burel M, Mabile-Archambeaud I, Billaud E, Biron C, Pineau S, Raffi F, Imbert-Marcille B. (2016) Emergence of HCV resistance-associated variants in patients failing sofosbuvir-based regimens: an observational cohort. Antivir. Ther.
53.	Arias 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3	Arias A, Aguilera A, Soriano V, Itez-Gutierrez L, Lledo G, Navarro D, Trevino A, Otero E, Pena JM, Cuervas-Mons V, de MC: Rate and predictors of treatment failure to all-oral HCV regimens outside clinical trials. Antivir Ther 2016.
54.	Attia 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3	Attia D, Deterding K, Cornberg J, Manns M, Gebel M, Cornberg M, Wedemeyer H, Potthoff A: Rapid and sustained improvements of liver stiffness values in HCV-infected patients treated with direct antiviral drugs. Journal of hepatology 2016; 64(2):S720.
55.	Barron 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Barron J, Xie Y, Wu SJ, White J, Singer J, Tulsi B, Rosenberg A: Treatment of Chronic Hepatitis C Infection with Sofosbuvir-Based Regimens in a Commercially Insured Patient Population. Am Health Drug Benefits 2016; 9(6):327-335.
56.	Beck 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Wyniki raportowane łącznie dla grupy SOF + RBV i SOF + PR	Beck KR, Kim N, Khalili M: Sofosbuvir-Containing Regimens for Chronic Hepatitis C Are Successful in the Safety-Net Population: A Real-World Experience. Dig Dis Sci 2016; 61(12):3602-3608.
57.	Bernstein 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Bernstein D, Lee S, Lee TP: An analysis of virological failure patients treated for hepatitis C (HCV) with direct acting anti-viral (DAA) therapy in a community based practice: Is the real world like clinical trials? Am J Gastroenterol 2016; 111:S388.

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
58.	Butt 2016a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3	Butt A, Yan P, Sha kh O, Chung R., Sherman K. (2016) Treatment Adherence and Virologic Response Rates in HCV Infected Persons Treated with Sofosbuvir-based Regimens: Results from ERCHIVES. Liver Int.
59.	Butt 2016b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3	Butt AA, Yan P, Shaikh O, Chung RT, Sherman KE: Efficacy and safety of sofosbuvir-based regimens in clinical practice. Top Antiviral Med 2016; 24(E-1):233.
60.	Carmona 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3	Carmona P, Von Wichmann MA, Arenas JI, Esandi F, Rodriguez-Arrondo F, Gayan MJ, Martin L, Ir barren JA: Effectiveness and safety of direct-acting antiviral therapies (DAA) in cirrhotic HCV monoinfected and HIV/HCV coinfecting patient. Hepatology 2016; 63(1):991A.
61.	Carrat 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Carrat F: Clinical outcomes in hcv-infected patients treated with direct acting antivirals-18 month post-treatment follow-up in the french anrs CO22 hepather cohort study. Journal of hepatology 2016; 64(2):S215.
62.	Cento 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3	Cento V, Barbaliscia S, Lenci I, Ruggiero T, Masetti C, Magni CF, Micheli V, Biliotti E, Di Paolo D, Melis M, Teti E, Lambiase L, Menzaghi B, Nicolini LA, Marengo S, Danieli E, Di Maio VC, Aragri M, Milana M, Francioso S, Bertoli A, Antonucci FP, Esvan R, Sarmati L, Sarrecchia C, Coppola N, Messina V, Claar E, Puoti M, Ciancio A, Bonora S, Babudieri S, Di Biagio A, Picciotto A, Pasquazzi C, Andreoni M, Stella Mura M, Taliani G, Rizzardini G, Angelico M, Ceccherini-Silberstein F, Perno CF: High efficacy of hepatitis C re-treatment strategies after protease inhibitors failure in real-life settings. Hepatology 2016; 63(1):965A.
63.	Cheinquer 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3	Cheinquer H, Sette H, Wolff FH, Araujo A, Barros MF, Soares S: Treatment of chronic HCV infection with the new direct acting antivirals (DAAs): A real world experience in Brazil. Hepatology 2016; 63(1):1002A.
64.	Christensen 2016a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Christensen S, Mauss S, Hueppe D, Lutz T, Schewe K, Rockstroh JK, Baumgarten A, Simon KG, Busch H, Ingiliz P: Directly acting agents against HCV results from the german hepatitis C cohort (GECCO). Top Antiviral Med 2016; 24(E-1):234-235.
65.	Christensen 2016b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Christensen S, Ingiliz P, Schewe K, Rockstroh J, Hueppe D, Baumgarten A, Lutz T, Schmutz G, Simon KG, Busch H, Kimhofer T, Mauss S: Relapse and treatment-emergent RAVS with DAA-based regimens in hepatitis Cvirus (HCV) mono-or human immunodeficiency virus (HIV)-HCV co-infected patients-a real concern in clinical practice? results from the German hepatitis C cohort (GECCO). Journal of hepatology 2016; 64(2):S821.
66.	Cornberg 2016a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Cornberg M, Petersen J, Schober A, Schmutz G, Boeker KH, Link R, Christensen S, Buescher KG, Pfeiffer-Vornkahl H, Manns MP, Sarrazin C, Hueppe D, Berg T, Niederau C: Real world efficacy of antiviral treatment in chronic hepatitis C genotype 3 infection: Data from the german hepatitis C-Registry (DHC-R). Hepatology 2016; 63(1):451A-452A.

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
67.	Cornberg 2016b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Cornberg M, Buggisch P, Schober A, Schmutz G, Bäcker KHW, Link R, Christensen S, BÄlscher KG, Pfeiffer-Vornkahl H, Manns MP, Sarrazin C, HÄlpe D, Berg T, Niederau C: Treatment of patients with hepatitis C virus (HCV) genotype 3 infection in the era of direct acting antivirals (DAA): Data from the German hepatitis c-registry (DHC-R). Journal of hepatology 2016; 64(2):S794.
68.	Dalgard 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla ocenianych punktów końcowych	Dalgard O, Weiland O, Noraberg G, Karlsen L, Lagging M, Heggelund L, FÄrkkilÄ M, Weiss N, Balslev U, Belard E, Å vrehus ALH, Kjaer MS, Krarup H, Roege BT, Hallager S, Madsen L, Weiss NM: The effect of sofosbuvir containing regimens in patients with HCV genotype 3 infection-a scandinavian real-life experience. Journal of hepatology 2016; 64(2):S803.
69.	Dieterich 2014a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla ocenianych punktów końcowych	Dieterich DT, Bacon B, Flamm S, Kowdley K, Milligan S, Tsai N, Younossi Z, Lawitz E. (2014) Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the trio network: Academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population.. Abstract 46. Hepatology 60:220A.
70.	Dieterich 2014b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Dieterich DT, Naggie S, Lalezari J, Fessel W, Mounzer K, Shuhart M., Luetkemeyer A, Asmuth D., Gaggar A, Ni L, Svarovskaia E, Symonds W, McHutchison JG, Rodrigues-Torres M, Sulkowski M. (2014) Sofosbuvir plus ribavirin for HCV genotype 1-3 infection in HIV co-infected patients. Abstract 729. Hepatol. Int. 8:218.
71.	Di Paolo 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Di Paolo D, Rossi P, Lenci I, Milana M, Masetti C, Santopaolo F, Lionetti R, D'Offizi G, Pellicelli A, Fondacaro L, Siciliano M, Tortora A, Chiesara F, Moretti A, Ceccherini-Silberstein F, Cento V, Perno CF, Angelico M: Failure to first-line direct antiviral (DAA) treatment of HCV infection in an Italian real-life urban setting. Journal of hepatology 2016; 64(2):S755.
72.	Elefsiniotis 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Elefsiniotis IS, Dalekos GN, Koskinas J, Ioannidou P, Cholongitas E, Manolakopoulos S, Goulis J, Vlachogiannakos J, Deutsch M, Triantos CK, Kapatais A, Sevastianos VA, Schina MJ, Karatapanis S, Ket koglou I, Manesis EK, Papageorgiou MV, Sinakos E, Gatselis NK, Karagiannakis D, Tasovasili A, Koukoulou A, Voulgaris TA, Tsolias C, Akriviadis E, Papatheodoridis GV: Daclatasvir (DCV) plus Sofosbuvir (SOF) regimens in chronic Hepatitis C Virus (HCV) infected patients with advanced fibrosis or cirrhosis. Hepatology 2016; 63(1):990A-991A.
73.	Fontaine 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla ocenianych punktów końcowych	Fontaine H, Lacombe K, Dhiver C, Rosenthal E, Metivier S, Antonini-Michelle T, Valantin M., Cotte I, Botero J, Harent S, Batisse D, Pageaux G., Aumaitre H, Dominguez S, Ledinghen V, i in. (2015) Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with hiv-hcv co-infection: Interim analysis of a french multicenter compassionate use program. Abstract LP23. J. Hepatol. 62:275.
74.	Freeman 2016a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Freeman J, Sallie R, Kennedy A, Hieu PTN, Freeman J, Jeffreys G, Hill AM: High sustained virological response rates using generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C, imported into Australia. Journal of hepatology 2016; 64(2):S209.
75.	Gane 2013b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Gane E, Lawitz E, Rodriguez-Torres M. (2013) Phase 3 randomized controlled trial of all-oral treatment with sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks compared to 24 weeks of PEG + ribavirin in treatment-naive GT2/3 HCV-infected patients (fission). Abstract 5. J. Hepatol. 58:3.

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
76.	Gane 2013c	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Gane E, Lawitz E, Rodriguez-Torres M. (2013) Phase 3 randomized controlled trial comparing sofosbuvir + r bavirin for 12 weeks to PEG + ribavirin in treatment-naive GT2/3 HCV-infected patients: the FISSION trial. Abstract 2575. Hepatol. Int. 7(Suppl. 1):435.
77.	Gill 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Gill M, Gill S, Nawaz A, Yousaf N, Irfan F. (2016) Outcomes of SOF and RIBA therapy for HEP C G3 patients who are relapsers of PEG INF and RIBA. Abstract P-0133. Hepatol. Int. 10(Suppl.1):151.
78.	Hawkins 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Hawkins C, Grant J, Ammerman LR, Palella F, McLaughlin M, Green R, Mcgregor D, Stosor V: High rates of hepatitis C virus (HCV) cure using direct-acting antivirals in HIV/HCV-coinfected patients: a real-world perspective. J Antimicrob Chemother 2016; 71(9):2642-2645.
79.	Hill 2016b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3	Hill AM, Golovin S, Dragunova J, Korologou-Linden RS: Virological response rates using generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C, legally imported into Russia. Hepatology 2016; 63(1):1005A.
80.	Hezode 2015c	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla ocenianych punktów końcowych	Hezode C, De Ledinghen V, Fontaine H, Zoulim F, Lebray P, Boyer N, Dominique L, Silvain C, Botta-Fridlund D, Leroy V, Bourliere M, D'Alteroche L, Hubert-Fouchard I, Guyader D, Rosa I, i in. (2015) Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HCV genotype 3 infection: interim analysis of a French multicenter compassionate use program. Abstract P17. J. Viral Hepat. 22:29.
81.	Ioannou 2016b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Ioannou GN, Beste LA, Chang M, Green P, Lowy E, Tsui J, Su F, Berry K: Effectiveness of sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir and paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir-based antiviral regimens for hepatitis c in 17,847 patients in the veterans affairs national healthcare system. Hepatology 2016; 63(1):11A.
82.	Jacobson 2013b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Jacobson I, Yoshida EM, Sulkowski M, Nelson D., Svarovskaia E, McNally J, Brainard D., Symonds W, McHutchison J., Pianko S, Kowdley K. (2013) Treatment with sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks achieves SVR12 of 78% in GT2/3 interferon-ineligible, -intolerant, or -unwilling patients: Results of the phase 3 positron trial. Abstract 61. J. Hepatol. 58:28.
83.	Jensen 2014	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla ocenianych punktów końcowych	Jensen D., O'Leary J, Pockros P, Sherman K, Kwo P, Mailliard M, Kowdley K, Muir A, Dickson R, Ramani A, Manns M, Lok AS, Akushevich L, Nelson D. (2014) Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: Real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. Abstract 45. Hepatology 60(4):219A.
84.	Kowdley 2015c	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla ocenianych punktów końcowych	Kowdley K, Bacon B, Dieterich DT, Lawitz E, Milligan S, Tsai N, Younossi Z, Flamm S. (2015) Efficacy evaluation of 24 week SOF+RBV in a heterogeneous, real-world population of Genotype 3 HCV; data from the TRIO network. Abstract Tu1023. Gastroenterology 148(4):.
85.	Kowdley 2015d	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla ocenianych punktów końcowych	Kowdley K, Bacon B, Dieterich DT, Lawitz E, Milligan S, Tsai N, Younossi Z, Flamm S. (2015) Efficacy evaluation of 24 week SOF + RBV in a heterogeneous, real-world population of Genotype 3 HCV; data from the TRIO network. Abstract P0867. J. Hepatol. 62:665.

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
86.	Kowdley 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla ocenianych punktów końcowych	Kowdley KV, Nelson DR, Lalezari JP, Box T, Gitlin N, Poleynard G, Rabinovitz M, Ravendhran N, Shekh AM, Siddique A, Bhore R, Noviello S, Rana K: On-treatment HCV RNA as a predictor of sustained virological response in HCV genotype 3-infected patients treated with daclatasvir and sofosbuvir. <i>Liver Int</i> 2016; 36(11):1611-1618.
87.	Lawitz 2013b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników SVR12 lub SVR24 dla pacjentów z HCV GT3	Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, Afdhal NH, Bernstein DE, Dejesus E, Freilich B, Nelson DR, Dieterich DT, Jacobson IM, Jensen D, Abrams GA, et al. (2013) Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. <i>Lancet Infect. Dis.</i> 13(5):401-408.
88.	Laurain 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Laurain A, Sultanik P, Kramer L, Mertit JF, Boueyre E, Mallet V, Sogni P, Fontaine H, Rosenberg A, Pichard A, Pol S: Retreatment of sofosbuvir-including regimen failures in the real life. <i>Journal of hepatology</i> 2016; 64(2):S505-S506.
89.	Lee 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Lee SM, Lee TP, Tiev M, Teperman LW, Bernstein DE: The northwell health real world experience : A novel team approach is successful in overcoming barriers of access to obtaining HCV direct acting anti-viral therapies and obtaining SVR rates of 97%. <i>Hepatology</i> 2016; 63(1):856A.
90.	Lievelde 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Lievelde FI, van Tilborg M, Smolders EJ, Arends J, Dofferhoff T, Drenth J, De Kanter C, Blokzijl H, Bjmolen M, van der Valk M, Van Erpecum KJ, de Knegt RJ, Burger DM: Ribavirin plasma level is an independent predictor for sustained virologic response in difficult to treat hepatitis C-infected patients treated with direct-acting antivirals + ribavirin combination (HepNed study 002). <i>Hepatology</i> 2016; 63(1):954A.
91.	Luetkemeyer 2014	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Luetkemeyer A, Su kowski M, Naggie S, Lalezari J, Fessel W, Mounzer K. (2014) Sofosbuvir plus ribavirin for HCV genotype 1-3 infection in HIV Co-infected patients (PHOTON-1). Abstract 033. <i>Can J Infect Med Microbiol</i> 25(Suppl. A):18A.
92.	Mandorfer 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Mandorfer M, Schwabl P, Steiner S, Scheiner B, Chromy D, Bucsics T, Staettermayer AF, Aiche burg MC, Grabmeier-Pfistershammer K, Trauner M, Reiberger T, Peck-Radosavljevic M: Interferon-free treatment with sofosbuvir plus daclatasvir achieves sustained virologic response in 100% of difficult-to-treat HIV/HCV-coinfected patients and decreases liver stiffness. <i>Journal of hepatology</i> 2016; 64(2):S796-S797.
93.	Mangia 2015b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Mangia A, Roberts SK, Pianko S, Thompson A, Cooper C, Conway B, Bourliere M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W., Agarwal K, Gane E. (2015) Sofosbuvir/GS-5816 fixed dose combination for 12 weeks compared to sofosbuvir with ribavirin for 24 weeks in genotype 3 HCV infected patients: The randomized controlled phase 3 ASTRAL-3 Study. Abstract 249. <i>Hepatology</i> 62:338.

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
94.	Mauss 2016b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Mauss S, Ingiliz P, Lutz T, Schewe K, Rockstroh JK, Berger F, Wiesch JSZ, Boesecke C, Busch HW, Schmutz G, Baumgarten A, Christensen S: Are risk factors still relevant for HCV treatment with directly-acting agents against HCV in HIV-HCV-coinfection? Results from the German hepatitis C cohort (GECCO). <i>Hepatology</i> 2016; 63(1):472A-473A.
95.	Mera 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Mera J, Joshi K, Thornton KA, Box TD, Scott JD, Deming P, Sedillo ML, David C, Gish R, Essex W, Shade J, Manch R, Kohli A: High rates of sustained virologic response among HCV infected native americans treated with direct acting anti-virals. <i>Hepatology</i> 2016; 63(1):450A-451A.
96.	Milazzo 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Milazzo L, Lai A, Calvi E, Ronzi P, Micheli V, Binda F, Ridolfo AL, Gervasoni C, Galli M, Antinori S, Sollima S: Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. <i>HIV Med</i> 2016.
97.	Minguez 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Minguez C, Del Toro MG, Flores J, Galindo MJ, Montero M, Reus S, Belda JEB, Carmena J, Masiá M, Amador C, Tornero C, Ferrer A, Tacias M, Portilla J, Abril V, Usái J, Ortega E: Interferon-free therapies on routine medical practice for the treatment of hepatitis C infection in difficult to treat HIV coinfecting patients: Results of the multicentric COINFECOVA-2 study. <i>Hepatology</i> 2016; 63(1):974A.
98.	Naggie 2014	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Naggie S, Sulkowski M, Lalezari J, Fessel W, Mounzer K, Shuhart M., Luetkemeyer A, Asmuth D., Dieterich DT, Rodrigues-Torres M. Sofosbuvir plus ribavirin for HCV genotype 1-3 infection in HIV coinfecting patients (photon-1). <i>Top. Antivir. Med.</i> 22:14.
99.	Naravadi 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3	Naravadi VVR, Gonzalez B, Cotler S, Loy V: Normalization of alanine aminotransferase levels at the end of treatment with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C infection is associated with sustained virological response. <i>Am J Gastroenterol</i> 2016; 111:S355-S356.
100.	Nasir 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Nasir B, Tayyab GUN, Rasool S: Real-world sovaldi-based management of HCV-infected patients in Pakistan (rescip study). <i>Am J Gastroenterol</i> 2016; 111:S347-S348.
101.	Ouzan 2016a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Ouzan D, Penaranda G, Delasalle P, Renou C, Hanslik B, Antoni M, Toulemonde P, Fontanges T, Bresson-Hadni S, Halfon P, Boyer N, Liautard J, Baesjou S, Bonny C, Cerdan P, Bourlière M: Efficacy and safety of IFN free, direct-acting antiviral based treatment regimens in patients with advanced liver disease: Community treatment of a real world population in France. <i>Journal of hepatology</i> 2016; 64(2):S401.
102.	Ouzan 2016b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Ouzan D, Penaranda G, Delasalle P, Renou C, Antoni M, Toulemonde P, Halfon P, Bresson-Hadni S, Liautard J, Bourlière M: Avdlib 2: News direct-acting antiviral (DDA) in HCV patients with advanced liver disease. Final results of a the second multicenter prospective observational study in real life practice in France. <i>Journal of hepatology</i> 2016; 64(2):S400-S401.
103.	Parekh 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Parekh MH, Kamal K, Miller R, Koerner P, Giannetti V, Craft Z: Assessment of patient adherence and utilization of sofosbuvir-based regimens: A real-world data analysis. <i>Value Health</i> 2016; 19(3):A18.

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
104.	Pariante 2016a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Pariante A, Remy AJ, Arpurt JP, Renou C, Heluwaert F, Lison H, Arotcarena R, Rosa-HÃ©zode I, Pauwels A, Bourhis F, Macaigne G, Causse X, Barjonet G, De Montigny-Lenhardt S, Salloum H, Pilette C, Hommel S, Schnee M, Geagea E, Maringe E, Le Bricquoir Y, Labadie H, Henrion J, HagÃ©ge H, Lesgourgues B: Interferon-free treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antiviral agents: Age is no longer an unfavorable prognostic factor. Journal of hepatology 2016; 64(2):S742-S743.
105.	Pariante 2016b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3	Pariante A, Remy AJ, Arpurt JP, Renou C, Heluwaert F, Lison H, Arotcarena R, Rosa-HÃ©zode I, Pauwels A, Bourhis F, Macaigne G, Causse X, Barjonet G, De Montigny-Lenhardt S, Jouannaud V, Salloum H, Pilette C, Hommel S, Schnee M, Geagea E, Maringe E, Le Bricquoir Y, Labadie H, Henrion J, Lesgourgues B: Interferon-free, direct-acting antiviral agents regimens in hepatitis C are more effective, better tolerated, and decrease fatigue during treatment in real-life conditions. Journal of hepatology 2016; 64(2):S743.
106.	Persico 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Persico M, Masarone M, Aglitti A, Caruso R, Federico A, Dallio M, Camera S, Caporaso N, Morisco F: Impact of SVR to interferon-free antiviral regimens on liver stiffness measurement and liver functionality in HCV infected patients with severe liver disease: A real life study. Hepatology 2016; 63(1):473A.
107.	Pianko 2013	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Pianko S, Jacobson I, Sulkowski M, Nelson D., Svarovskaia E, An D, McNally J, Brainard D., Symonds W, McHutchison JG, Kowdley K, Yoshida EM. (2013) Treatment with sofosbuvir + r baviin for 12 weeks achieves SVR12 of 78% in GT2/3 interferon-ineligible,-intolerant, or-unwilling patients: Tthe POSITRON trial. Abstract 2576. Hepatol. Int. 7(Suppl 7):S436.
108.	Pianko 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Pianko S, Cooper C, Brown A. (2015) 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. J. Gastroenterol. Hepatol. 30(Suppl. 3):90.
109.	Ramire 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Ramire C, Maynard M, Hartig-Lavie K, Bailly F, Virlogeux V, Zoulim F, Mialhes P, Cotte L, Guillaud O, Dumortier J, Ritter J, AndrÃ© P, ScholtÃ©s C: Real life experience in treating chronic hepatitis C with direct acting antivirals: Genotyping and subtype matter. Journal of hepatology 2016; 64(2):S751-S752.
110.	Ramos 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Ramos H, Badia E, Linares P, MartÃ©n I, Almohalla C, Jorquera F, GarcÃ©a I, VÃ©squez M, Conde P, Alvarez B, Karpman G, GÃ©lmez J, Lorenzo S, Gozalo V, Joao D, De Benito M, Ruiz L, JimÃ©nez F, SÃ©ez-Royuela F: High efficacy of interferon-free treatments in real-world patients with chronic hepatitis C a multicentric study. Journal of hepatology 2016; 64(2):S764-S765.
111.	Reddy 2016a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Reddy KR, Workowski K, Terrault N, Sax P, Cohen A, Bowlus CL, Kim A., Hyland R., Wang J, Stamm L., Brainard D., McHutchison J., von Drgalski A, Rhame F, Fried MW, i in. (2016) Sofosbuvir regimens are safe and highly effective in patients with hereditary bleeding disorders. Abstract O-027. 10(Suppl.1):16.

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
112.	Reddy 2016b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Reddy KR, Lim JK, Kuo A, Di Bisceglie AM, Galati JS, Morelli G, Everson GT, Kwo PY, Brown RS, Jr., Sulkowski MS, Akushevich L, Lok AS, Pockros PJ, Vainorius M, Terrault NA, Nelson DR, Fried MW, Manns MP: All-oral direct-acting antiviral therapy in HCV-advanced liver disease is effective in real-world practice: observations through HCV-TARGET database. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2017; 45(1):115-126.
113.	Reddy 2016c	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3	Reddy KR, Pol S, Thuluvath PJ, Kumada H, Toyota J, Chayama K, Levin J, Lawitz E, Gadano A, Ghesquiere W, Gerken G, Brunetto MR, Peng CY, Silva MO, Strasser SI, Heo J, McPhee F, Liu Z, Yang R, Linaberry M, Noviello S: Long-term follow-up of patients with chronic HCV infection treated with daclatasvir-based regimens in phase 2 and 3 studies. <i>Hepatology</i> 2016; 63(1):434A-435A.
114.	Roberts 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Roberts SK, Mangia A, Pianko S, Thompson A, Cooper C, Conway B, Bourliere M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W, Agarwal K, Gane E. (2016) Sofosbuvir/velpatasvir for 12 wks vs sofosbuvir + ribavirin for 24 wks in GT3 HCV: The ASTRAL-3 study. Abstract O-016. <i>Hepatol. Int.</i> 10(Suppl. 1):11-12.
115.	Rodriguez-Torres 2014	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Rodrigues-Torres M, Naggie S, Su kowski M, Lalezari J. (2014) Sofosbuvir plus ribavirin for HCV genotype 1-3 infection in HIV co-infected patients (PHOTON-1). Abstract P14. <i>J. Int. AIDS Soc.</i> 17(Suppl 1):18.
116.	Rowan 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Rowan SE, Rogers M, Bayer J, Smith L, Gardner EM, Johnson S, Langness J: Treatment of Hepatitis C Virus in HIV-Coinfected Individuals in Real-world Clinical Settings: Results from 2 Large HIV Care Clinics. <i>Clin Infect Dis</i> 2016; 63(7):994-995.
117.	Santos 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Santos LC, Serrão R, Silva-Pinto A, Sofia Faustino A, Silva S, Piãeiro C, Soares J, Patricia A, Cardoso H, Ferreira A, Nuak J, Lopes S, Rodrigues S, Vale A, Sarmento A, Macedo G: Chronic hepatitis C treatment with new generation direct-acting antivirals-real-life data from a portuguese center. <i>Hepatology</i> 2016; 63(1):993A.
118.	Saxena 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3	Saxena V, Korashy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, Liapakis A, Nelson DR, Fried MW, Terrault NA, HCV-TARGET. (2016) Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. <i>Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver</i> 36(6):807-816.
119.	Sood 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Sood A, Midha V, Mahajan R, Narang V, Mehta V, Wander P, Sharma S, Kaur K, Singh D: Results of Sofosbuvir based combination therapy for chronic hepatitis C cohort of Indian patients in real life clinical practice. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> 2016.
120.	Spradling 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Spradling PR, Xing J, Rupp LB, Moorman AC, Gordon SC, Lu M, Teshale EH, Boscarino JA, Daida Y, Schmidt MA, Holmberg SD: Preliminary clinical outcome data among patients with hepatitis C virus infection receiving direct-acting antiviral therapy in the Chronic Hepatitis Cohort Study, 2014-2015. <i>Hepatology</i> 2016; 63(1):487A-488A.

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
121.	Steinebrunner 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Wyniki raportowane łącznie dla grupy SOF + RBV i SOF + PR	Steinebrunner N, Sprinzl MF, Zimmermann T, Wörns MA, Zimmerer T, Galle PR, Stremmel W, Eisenbach C, Stein K, Antoni C, Schattenberg JM, Pathil A. (2015) Early virological response may predict treatment response in sofosbuvir-based combination therapy of chronic hepatitis c in a multi-center „real-life” cohort. BMC Gastroenterol. 15:97.
122.	Su 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Su F, Green PK, Berry K, Ioannou GN: The association between race/ethnicity and the effectiveness of direct antiviral agents for hepatitis C virus infection. Hepatology 2016.
123.	Sułkowski 2013	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Sulkowski M, Rodrigues-Torres M, Lalezari J, Fessel W, Mouser K, Shuhart M., Luetkemeyer A, Asmuth D., Gaggar A. (2013) All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 1, 2, and 3 infection in patients co-infected with HIV (PHOTON-1). Abstract 212. Hepatology 58(4):313A.
124.	Swallow 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Swallow E, Song J, Galebach PJ, Zichlin M, Rosenblatt LC, Napoli AA, Doleh Y, Signorovitch J: Treatment patterns among hepatitis C virus genotype 3 patients in the United States. Hepatology 2016; 63(1):993A-994A.
125.	Tato-Marinho 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla ocenianych punktów końcowych	Tato-Marinho R, Mota-Filipe H, Martins AP, Martins J, Rodrigues J, Andreozzi V, Vandewalle B, FÁ©lix J, Alves EC: Universal access to new generation direct-acting antivirals to reduce the burden of hepatitis C in Portugal. Journal of hepatology 2016; 64(2):S816-S817.
126.	Thornton 2016a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Thornton K, Deming P, Sedillo M, Qualls C, Box T, Scott J, Cox P, Mera J, Miller A, Manch R, Kohli A, Gish R, Moore A, Sussman N, Khaderi S, Arora S: Lowsustained virologic response (SVR) rates in genotype (GT) 2 and 3 patients with quantifiable hepatitis C virus (HCV) at week 4 of treatment with sofosbuvir (SOF) containing regimens. Journal of hepatology 2016; 64(2):S786.
127.	Thornton 2016b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Thornton K, Deming P, Manch RA, Moore A, Kohli A, Gish R, Sussman NL, Khaderi S, Scott J, Mera J, Box T, Qualls C, Sedillo M, Arora S: Is response guided therapy dead? Low cure rates in patients with detectable hepatitis C virus at week 4 of treatment. Hepatol Int 2016; 10(4):624-631.
128.	Tsui 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Tsui JI, Williams EC, Green PK, Berry K, Su F, Ioannou GN: Alcohol use and hepatitis C virus treatment outcomes among patients receiving direct antiviral agents. Drug Alcohol Depend 2016; 169:101-109.
129.	Tsai 2015b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3	Tsai N, Kowdley K, Bacon B, Flamm S, Lawitz E, Milligan S, Younossi Z. (2015) Comparison of sofosbuvir +/-simeprevir in heterogeneous, real-world populations of HCV patients over 70 years of age vs younger HCV patients. Abstract P0787. J. Hepatol. 62:S627.
130.	Vermehren 2016a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Vermehren J, Susser S, Dietz J, Von Hahn T, Petersen J, Hinrichsen H, Spengler U, Mauss S, Berg C, Zeuzem S, Sarrazin C: Retreatment of patients who failed daa-combination therapies: Real-world experience from a large hepatitis C resistance database. Journal of hepatology 2016; 64(2):S188.

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
131.	Vermehren 2016b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Vermehren J, Peiffer KH, Welsch C, Grammatikos G, Welker MW, Weiler N, Zeuzem S, Welzel TM, Sarrazin C: The efficacy and safety of direct acting antiviral treatment and clinical significance of drug-drug interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2016; 44(8):856-865.
132.	Virlogeux 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Virlogeux V, Choupeaux L, Pradat P, Maynard M, Bailly F, Scholtes C, Gagnieu MC, Zoulim F: Sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C infection: Impact of drug concentration on viral load decay. <i>Dig Liver Dis</i> 2016; 48(11):1351-1356.
133.	Wander 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Wander P, Sood A, Midha V, Narang V, Mahajan R, Mehta V, Kaur K: Results of sofosbuvir based combination therapy for chronic hepatitis C cohort of Indian patients in real-life clinical practice. <i>Am J Gastroenterol</i> 2016; 111:S370-S371.
134.	Weis 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Weis N, Young J, Hofer H, Irving W, Weiland O, Giostra E, Pascasio JM, Castells L, Prieto M, Lefevre C, Evans D, Bucher H, Calleja JL: Effectiveness of daclatasvir based therapy in patients with chronic hepatitis C in europe: Experience from the named patient program. <i>Journal of hepatology</i> 2016; 64(2):S801.
135.	Welzel 2015a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Welzel TM, Petersen J, Ferenci P, Gschwantler M, Herzer K, Cornberg M, Schott E, Safety and efficacy of daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic HCV genotype 3 infection: Interim results of a multicenter European compassionate use program. <i>Hepatology</i> 2015; 62:225A-226A.
136.	Welzel 2015e	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3	Welzel T, Herzer K, Ferenci P, Petersen J, Gschwantler M, Cornberg J, Berg T, Spengler U, Weiland O, van der Valk M, Klinker H, Rockstroh J, Ingiliz P, Peck-Radosavljevic M, Jimenez Esposito M, i in. (2015) Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of HCV in patients with severe liver disease: Interim results of a compassionate use program. <i>Abstract 0123. J. Viral Hepat.</i> 22(Suppl. S3):4.
137.	Welzel 2016a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Welzel TM, Petersen J, Herzer K, i in. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. <i>Gut</i> . 2016.;
138.	Welzel 2016b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Welzel T, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Cornberg M, Ingiliz P, Berg T, Spengler U, Weiland O, van der Valk M, Klinker H, Rockstroh J, Peck-Radosavljevic M, Zhao Y, Jimenez-Exposito MJ, Zeuzem S: Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin for treatment of chronic HCV infection in patients with advanced liver disease: Results of a european compassionate use program. <i>Journal of hepatology</i> 2016; 64(2):S825.
139.	Werner 2016a	PUNKTY KOŃCOWE	Wyniki raportowane łącznie dla różnych schenatów leczenia (w tym SOF+ RBV i SOF+PR)	Werner CR, Malek N, Lauer U, Berg C: Real-life-experience with 2nd generation directacting antiviral (DAA) treatment in HCV patients (n = 207). <i>Journal of hepatology</i> 2016; 64(2):S752-S753.

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
140.	Win 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Win K., Hlaing NKT, Bwa A., Kyaw A., Aung S. (2016) Treatment chronic hepatitis C Myanmar patients with sofosbuvir, pegylated interferon and ribavirin. Abstract P-0082. Hepatol. Int. 10(Suppl. 1):132.
141.	Wyles 2015b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Wyles D., Ruane P, Sulkowski M, Dieterich DT, Luetkemeyer A. (2015) Daclatasvir plus sofosbuvir for treatment of HCV genotypes 1-4 in HIV-HCV coinfection: The ALLY-2 study. Abstract 901d. Gastroenterology 148:1194.
142.	Wyles 2015c	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Wyles D., Ruane P, Sulkowski M, Dieterich DT, Luetkemeyer A. (2015) Daclatasvir plus sofosbuvir for treatment of HCV genotypes 1-4 in HIV-HCV coinfection: The ALLY-2 study. Abstract LP01. J. Hepatol. 62:263.
143.	Wyles 2015d	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Wyles D., Ruane P, Sulkowski M, Dieterich DT, Luetkemeyer A. (2015) Daclatasvir plus sofosbuvir for treatment of HCV genotypes 1-4 in HIV-HCV coinfection: The ALLY-2 study. Abstract 151LB. Top. Antivir. Med. 23:62.
144.	Younossi 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla ocenianych punktów końcowych	Younossi Z, Bacon B, Dieterich DT, Flamm S, Kowdley K, Lawitz E, Milligan S, Tsai N. (2015) Evaluation of access to care in patients prescribed sofosbuvir-containing regimens: Data from the trio network. Abstract Tu1033. Gastroenterology 148(4):1090.
145.	Younossi 2016a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Younossi Y, Hunt S: Adherence to treatment of chronic hepatitis C: From interferon containing regimens to interferon and ribavirin free regimens. Medicine 2016; 95(28).
146.	Younossi 2016b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla ocenianych punktów końcowych	Younossi ZM, Bacon BR, Dieterich DT, Flamm SL, Kowdley K, Milligan S, Tsai N, Nezam A. (2016) Disparate access to treatment regimens in chronic hepatitis C patients: data from the TRIO network. J. Viral Hepat. 23(6):447-454.
147.	Zeuzem 2014b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Zeuzem S, Flisiak R, Hyland R. (2014) Early viral kinetics do not predict treatment outcome with sofosbuvir + ribavirin for 12 or 24 weeks in HCV genotype 2/3 patients in the valence trial. Abstract Su1064. Gastroenterology 146:978.
148.	Zeuzem 2014c	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów z HCV GT3 w podziale na pacjenci z marskością / pacjenci bez marskości	Zeuzem S, Dushe ko G, Colombo M. (2014) Early viral kinetics do not predict treatment outcome with sofosbuvir + ribavirin for 12 or 24 weeks in HCV genotype 2/3 patients in the valence trial. Abstract P1119. J. Hepatol. 60:452.
149.	Lurtkemeyer 2016	INNE	Analiza dodatkowa do badania ALLY 2, niebędąca przedmiotem niniejszej analizy	Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhore R, Ackerman P. (2016) 12 Weeks of Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV-HCV Coinfection (ALLY-2 Study): Efficacy and Safety by HIV Combination Antiretroviral Regimens. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 62(12):1489-1496.