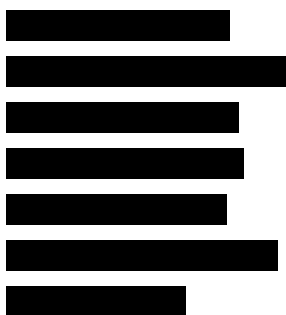


ANALIZA KLINICZNA

EPCLUSA W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM WZW C, ZAKAŻONYCH HCV O GENOTYPACH 2-6

Wersja 2.0



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: 25.05.2017

Analizę uzupełniono w celu dostosowania do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie nr OT.4331.4.2017.TI.3. Uzupełnienie zakończono dnia 23.11.2017r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] nadzorowanie i koordynowanie prac, włączanie i wykluczanie badań, formułowanie tekstu analizy

[REDACTED] włączanie i wykluczanie badań, ekstrakcja danych z badań, formułowanie tekstu analizy

[REDACTED] włączanie i wykluczanie badań, poszerzona analiza bezpieczeństwa, opis opracowań wtórnych, badania w toku

[REDACTED] włączanie i wykluczanie badań

[REDACTED] włączanie i wykluczanie badań

[REDACTED] włączanie i wykluczanie badań

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GILEAD Sciences Poland Sp. z o.o.

Adgar Plaza
Ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

Pan Paweł Mierzejewski

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE.....	12
1. WSTĘP.....	16
1.1. Cel analizy klinicznej.....	16
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	16
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....	18
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	18
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	18
2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej	18
2.2.2. W przypadku badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej do analizy włączano tylko badania raportujące SVR12. Kryteria wykluczenia badań z analizy	21
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	22
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	22
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	23
2.4. Selekcja badań klinicznych	23
2.5. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	24
2.6. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	25
2.7. Analiza statystyczna wyników	25
2.7.1. Porównanie bezpośrednie.....	25
2.7.2. Porównanie pośrednie	25
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	27
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	27
3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych	31
3.2.1. Badania dla VEL/SOF	31
3.2.2. Badania dla komparatorów	41
4. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI VEL/SOF	57
4.1. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby	57
4.1.1. Populacja pacjentów zakażonych GT2 HCV.....	57
4.1.2. Populacja pacjentów zakażonych GT3 HCV.....	58
4.1.3. Populacja pacjentów zakażonych GT4 HCV.....	60
4.1.4. Populacja pacjentów zakażonych GT5 HCV.....	61
4.1.5. Populacja pacjentów zakażonych GT6 HCV.....	62

4.2. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.....	63
4.3. Ocena jakości życia	64
4.3.1. Jakość życia dla porównania VEL/SOF vs PLC.....	64
4.3.2. Jakość życia dla porównania VEL/SOF vs SOF + RBV	66
4.3.3. Jakość życia pacjentów z/bez marskości wątroby otrzymujących VEL/SOF.....	69
4.3.4. Jakość życia pacjentów z koinfekcją HIV otrzymujących VEL/SOF	71
5. WYNIKI PORÓWNANIA VEL/SOF WZGLĘDEM AKTUALNIE DOSTĘPNYCH TERAPII	73
5.1. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby	73
5.1.1. Populacja pacjentów zakażonych GT2 HCV.....	73
5.1.2. Populacja pacjentów zakażonych GT3 HCV.....	74
5.1.3. Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV	76
5.1.4. Populacja pacjentów zakażonych GT5 i 6 HCV	78
5.2. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.....	78
5.3. Skuteczność terapii VEL/SOF stosowanej w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – porównanie z SR i SPR.....	80
6. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	82
6.1. Analiza bezpieczeństwa dla porównania VEL/SOF vs PLC	82
6.2. Ocena ryzyka działań niepożądanych w terapii z wykorzystaniem VEL/SOF	83
6.3. Analiza bezpieczeństwa dla porównania VEL/SOF z technologiami alternatywnymi w populacji pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby	85
6.3.1. Porównanie bezpośrednie VEL/SOF ze schematem SR12	85
6.3.2. Porównanie bezpośrednie VEL/SOF ze schematem SR24	86
6.3.3. Porównanie pośrednie VEL/SOF z pozostałymi z technologiami alternatywnymi (SPR12, SPR24, 2DR12).....	87
6.3.4. Porównanie VEL/SOF z technologiami alternatywnymi w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.....	88
7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	89
7.1. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa dla VEL/SOF	89
7.2. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa dla SOF.....	89
8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	92
9. WNIOSKI KOŃCOWE	97
10. OGRANICZENIA.....	100
11. DYSKUSJA	101

12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE	106
13. BIBLIOGRAFIA	107
14. SPIS TABEL	113
15. SPIS WYKRESÓW	115
16. SPIS RYSUNKÓW	116
ANEKS A	117
A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	117
A.2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	120
A.2.1. Charakterystyki badań dla VEL/SOF	120
A.2.2. Charakterystyki badań dla komparatorów	141
A.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT na podstawie Cochrane Handbook	191
A.4. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej	197
A.4.1. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby	197
A.4.2. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji z niewyrównaną marskością wątroby	207
A.4.3. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej	208
A.5. VEL/SOF w populacji po niepowodzeniu leczenia NS5A – analiza uzupełniająca	210
A.6. Badania wykluczone z analizy klinicznej	212
A.7. Badania kliniczne w toku	226
A.8. Skale wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy	229
A.9. Formularze do oceny wiarygodności badań	231
A.10. Formularze do ekstrakcji danych z badania	234

INDEKS SKRÓTÓW

AASLD	Amerykańskie Towarzystwo ds. Badań nad Chorobami Wątroby (<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>)
AE(s)	Działanie/a niepożądane (<i>Adverse Event(s)</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (<i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
ASV	Asunaprewir
bd	Brak danych
BMI	Indeks masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
CC	Marskość wyrównana (<i>Compensated Cirrhosis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CCO	Platforma edukacyjna o tematyce medycznej (<i>Clinical Care Options</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CLcr	Klirens kreatyniny (<i>Creatinine Clearance</i>)
CLDQ	Kwestionariusz jakości życia u pacjentów z przewlekłym WZW-C (<i>Chronic Liver Disease Questionnaire</i>)
CTP	Skala Childa-Turcotte'a-Pugha (<i>Child-Turcotte-Pugh</i>)
DAA	Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (<i>Direct-Acting Antiviral Agents</i>)
DAS	Dazabuwir

DCV	Daklataswir
EASL	Europejskie Stowarzyszenie ds. Badań nad Chorobami Wątroby (<i>European Association for the Study of the Liver</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EOT	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (<i>End of Treatment Response</i>)
FACIT-F	Kwestionariusz oceny jakości życia i poziomu zmęczenia u pacjentów z chorobami przewlekłymi (<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GFR	Współczynnik przesączania kłębuszkowego (<i>Glomerular Filtration Rate</i>)
GM-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (<i>Granulocyte macrophage colony-stimulating factor</i>)
GT	Genotyp
GZR/EBR	Grazoprewir/Elbaswir
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 (<i>Hepatitis C Viral RNA</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IFN	Interferon
IL28b	Interleukina 28b

INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (<i>International Normalized Ratio</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (<i>International unit</i>)
IS	Istotne statystycznie
IVRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowych (<i>Interactive Voice Response System</i>)
LDV	Ledipaswir
LLN	Dolna granica normy (<i>Lower Limit of Normal</i>)
LLOQ	Dolna granica oznaczalności (<i>Lower Limit of Quantification</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
NATAP	Amerykański Narodowy Projekt Leczenia AIDS (<i>National AIDS Treatment Advocacy Project</i>)
NICE	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNRTI	Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których poddanie interwencji, zamiast leczenia komparatorem, przez określony czas prowadzi do wystąpienia jednego dodatkowego zdarzenia korzystnego (<i>Number Needed to Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-Randomized Controlled Trial</i>)
NS	Nieistotne statystycznie
OB	Okres badania
OBV/PTV/r	Ombitaswir/Parytaprewir/rytonawir

OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PegIFNα	Pegylowany Interferon α (<i>Pegylated Interferon α</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo
PRO	Samooceńca efektów leczenia (<i>Patient-Reported Outcomes</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RBV	Rybawiryna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy (<i>Ribonucleic acid</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RVR	Szybka odpowiedź wirusologiczna (<i>Rapid Virologic Response</i>)
SAE(s)	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (<i>Serious Adverse Event(s)</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia (<i>Medical Outcome Study Short Form 36</i>)
SIM	Simeprewir
SOF	Sofosbuwir
VEL/SOF	Welpataswir/Sofosbuwir
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virological Response</i>)

TE	Pacjenci wcześniej leczeni (<i>Treatment Experienced</i>)
TN	Pacjenci wcześniej nieleczeni (<i>Treatment Naive</i>)
TSH	Hormon tyreotropowy (<i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>)
TVR	Telaprewir
ULN	Górna granica normy (<i>Upper Limit of Normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VOX	Voxilaprevir
WPAI:SHP	Kwestionariusz oceniający ograniczenia produktywności i aktywności z powodu choroby (<i>Work Productivity and Activity Index: Specific Health Problems</i>)
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C (<i>Hepatitis C</i>)

INDEKS SCHEMATÓW TERAPEUTYCZNYCH W TERAPII WZW C

Zarejestrowane schematy leczenia	
VS12	Terapia VEL/SOF przez 12 tyg.
VSR12	Terapia VEL/SOF + RBV przez 12 tyg.
VSR24	Terapia VEL/SOF + RBV przez 24 tyg.
SR12	Terapia dwulekowa SOF + RBV przez 12 tyg.
SR24	Terapia dwulekowa SOF + RBV przez 24 tyg.
SPR12	Terapia trójlekowa SOF + PegIFN α + RBV przez 12 tyg.
SPR24	Terapia trójlekowa SOF + PegIFN α + RBV przez 24 tyg.
2DR12	Terapia złożona z OBV/PTV/r + RBV przez 12 tyg.

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa preparatu Epclusa zawierającego w jednej tabletkie 400 mg sofosbuviru (SOF) i 100 mg welpataswiru (VEL) względem aktualnie dostępnych w Polsce opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C; ICD-10 B 18.2) zakażonych, wirusem o genotypie 2, 3, 4, 5 lub 6 (GT2–6).

Schematy terapeutyczne będące komparatorami dla VEL/SOF uwzględnionymi w analizie klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli:

Genotyp HCV	Schemat leczenia	Czas trwania leczenia
2	SOF + RBV	12 tyg. lub 24 tyg.
3	SOF + RBV	24 tyg.
	SOF + PegIFN α + RBV	12 tyg. lub 24 tyg.
4	SOF + RBV	24 tyg.
	SOF + PegIFN α + RBV	12 tyg. lub 24 tyg.
	OBV/PTV/r + RBV	12 tyg.
5 i 6	SOF + RBV	24 tyg.
	SOF + PegIFN α + RBV	12 tyg. lub 24 tyg.

■ Metodyka

Oceny efektywności klinicznej dokonano w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących analiz oceny technologii medycznych. [1, 2] W celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne). W ramach analizy klinicznej poszukiwano przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności (RCT), a także prospektywnych, eksperymentalnych badań nierandomizowanych (nRCT) czy badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, z uwagi na ograniczoną ilość dowodów naukowych, w drodze wyjątku, włączano również prace o niższej wiarygodności metodologicznej (badania obserwacyjne, abstrakty konferencyjne). W pierwszej kolejności poszukiwano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie preparatu Epclusa ze schematami będącymi komparatorami. W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem przeprowadzono porównanie pośrednie bez dostosowania.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 9927 niepowtarzających się pozycji, spośród których do analizy klinicznej włączono 9 opracowań wtórnych oraz 37 badań pierwotnych (62 publikacje).

Z uwagi na liczne ograniczenia włączonych opracowań wtórnych analizę oparto na wynikach badań pierwotnych. Odnaleziono 10 badań eksperymentalnych oceniających schemat terapeutyczny VEL/SOF, z czego 8 stanowiły badania RCT II i III fazy, a 2 badania obserwacyjne (jednoramienne). Ponadto do analizy zakwalifikowano 1 badanie oceniające skuteczność VEL/SOF oraz 6 badań dotyczących schematów SR i SPR podawanych pacjentom zakażonym GT3 HCV w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Dwa badania RCT bezpośrednio porównywały ocenianą interwencję z aktywnym komparatorem – 12-tygodniowym schematem SOF+RBV (SR12) u chorych z zakażeniem GT2 HCV oraz 24-tygodniowym schematem SOF+RBV (SR24) u pacjentów zakażonych GT3 HCV. Dla pozostałych genotypów oraz innych schematów technologii opcjonalnych nie odnaleziono badań bezpośrednio je porównujących z ocenianą interwencją ani prac pozwalających na wykonanie ilościowego porównania pośredniego. Z tego względu do analizy włączono również badania, w których dany schemat był stosowany przynajmniej w jednym ramieniu badania, co umożliwiło oszacowanie efektywności bezwzględnej poszczególnych terapii na potrzeby porównania pośredniego bez dostosowania. Łącznie na potrzeby porównania pośredniego włączono do analizy dodatkowo 20 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo schematów będących komparatorami dla VEL/SOF. Wśród nich, 11 badań stanowiło randomizowane lub częściowo randomizowane próby kliniczne, 5 stanowiły nierandomizowane badania eksperymentalne, zaś 4 kolejne prace, które odnosiły się do populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, były badaniami obserwacyjnymi przeprowadzonymi w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

We wszystkich badaniach oceniających skuteczność komparatorów zastosowano metodę otwartej próby, natomiast spośród badań dla VEL/SOF jedno (ASTRAL-1) było podwójnie zaślepienie. Wszystkie badania RCT dla VEL/SOF charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu selekcji, ocenionym zgodnie z narzędziem zaproponowanym przez The Cochrane Collaboration, z kolei większość badań dla komparatorów charakteryzowało niejasne ryzyko w obszarze dotyczącym procesu randomizacji, ze względu na brak informacji na temat zastosowanej metody randomizacji. Z uwagi na obiektywny charakter głównego punktu końcowego (SVR), pomimo braku zaślepienia w większości badań, nie odnotowano zwiększonego ryzyka błędu wykonania. Ponadto nie było zastrzeżeń co do kompletności danych czy selektywnego raportowania wyników we włączonych pracach. Badania nierandomizowane zostały ocenione na 3 do 7 punktów w skali zaproponowanej przez NICE.

■ Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność kliniczna VEL/SOF

Wyniki badań klinicznych wskazują na wysoką skuteczność VEL/SOF w terapii przewlekłego WZW C niezależnie od genotypu wirusa. W populacji zakażonych GT2, 4–6 HCV, obejmującej również pacjentów z marskością wątroby oraz osoby po niepowodzeniu wcześniejszej terapii czy koinfekcją HCV/HIV, odpowiedź SVR12 uzyskali niemal wszyscy chorzy (od 98% do >99%), którzy ukończyli 12-tygodniowy cykl terapii. Z kolei w grupie zakażonych wirusem o trudnym do leczenia wariantie GT3 HCV remisję wirusologiczną uzyskało 95% pacjentów. Wstępne wyniki odnalezionego badania obserwacyjnego wydają się potwierdzać wysoką skuteczność schematów VS12 i VSR12 u pacjentów zakażonych GT3 HCV. Wszyscy pacjenci, leczeni w rzeczywistej praktyce klinicznej schematami zawierającymi VEL/SOF, uzyskali zanik wirerii w 4. tygodniu po zakończeniu leczenia. Dla porównania, skumulowane prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 u pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce za pomocą SR24 i SPR12 wynosiło 69% – 95%, w zależności od obecności marskości wątroby

Wysoka skuteczność VEL/SOF stosowanego w połączeniu z RBV obserwowana była również u pacjentów z WZW C z niewyrównaną marskością wątroby. Łącznie SVR12 uzyskało 89% chorych z GT2–4 HCV, w tym wszyscy pacjenci z zakażeniem GT2 i 4 oraz 85% chorych z zakażeniem GT3 HCV. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności VEL/SOF u chorych zakażonych GT5 i 6 HCV z niewyrównaną funkcją wątroby.

Terapia z wykorzystaniem VEL/SOF już w trakcie trwania leczenia prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy wielu obszarów jakości życia chorych, zarówno względem pomiarów wyjściowych (w tym: ogólny stan zdrowia, witalność, komponenta fizyczna, samopoczucie emocjonalne, zmęczenie, aktywność/energia, emocje, zmartwienia, objawy ogólnoustrojowe), jak i w porównaniu z PLC (w tym: ogólny stan zdrowia, witalność, samopoczucie emocjonalne, aktywność/energia, emocje, zmartwienia) oraz względem terapii SOF+RBV u pacjentów zakażonych GT2 i 3 HCV (w tym: funkcjonowanie fizyczne i poczucie zdrowia psychicznego, komponenta psychiczna, samopoczucie, zmęczenie, aktywność/energia, emocje i in.). Szczególnie wysoką korzyść w odniesieniu do poprawy jakości życia raportowano po zakończeniu terapii i dotyczyła ona również chorych z niewyrównaną funkcją wątroby.

Analiza porównawcza

W badaniach RCT VEL/SOF w znamienny statystycznie sposób zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w porównaniu ze schematem SR12 stosowanym u chorych z zakażeniem GT2 HCV (99% vs 94%; RB = 1,06 [1,01; 1,11]), jak również względem schematu SR24 w subpopulacji osób zakażonych GT3 HCV (95% vs 80%; RB = 1,19 [1,11; 1,26]).

W ramach porównania pośredniego stwierdzono, że schemat VEL/SOF prowadzi do uzyskania remisji wirusologicznej u najwyższego odsetka pacjentów spośród wszystkich ocenianych technologii alternatywnych:

- w populacji zakażonej GT3 HCV SVR12 uzyskało średnio:
 - 95% chorych leczonych VEL/SOF przez 12 tyg.,
 - 96% chorych leczonych VEL/SOF+RBV przez 12 tyg.,
 - 92% chorych leczonych SOF+PegIFN α +RBV przez 12 tyg.
- w populacji zakażonej GT4 HCV SVR12 uzyskało średnio:
 - 99% chorych leczonych VEL/SOF przez 12 tyg.,
 - 91% chorych leczonych SOF+PegIFN α +RBV przez 12 tyg.,
 - 82% chorych leczonych SOF+PegIFN α +RBV przez 24 tyg.,
 - 90% chorych leczonych SOF+RBV przez 24 tyg.,
 - 97% chorych leczonych OBV/PTV/r+RBV przez 12 tyg.

Wysoka skuteczność VEL/SOF w subpopulacji chorych zakażonych rzadkimi wariantami GT5 HCV (97%) lub 6 HCV (98%) została udowodniona w oparciu o największe liczebnie próby (n = 35 dla GT5 HCV oraz n = 64 dla GT6 HCV), podczas gdy efektywność schematów opcjonalnych oceniana była w badaniach rekrutujących od 1 do 6 pacjentów.

W grupie chorych z niewyrównaną funkcją wątroby SVR12 uzyskało 89% pacjentów leczonych schematem VEL/SOF+RBV, podczas gdy skuteczność dostępnego w tym wskazaniu schematu SOF i RBV wynosiła 73%.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki badań RCT wskazują, że profil bezpieczeństwa VEL/SOF jest porównywalny z PLC oraz korzystniejszy względem schematu SR12 stosowanego u pacjentów z zakażeniem GT2 HCV w odniesieniu do ryzyka bezsenności (4% vs 14%; RR = 0,33 [0,13; 0,80]), zmęczenia (15% vs 36%; RR = 0,42 [0,26; 0,67]) oraz spadku stężenia hemoglobiny (0% vs 5%; RD = -0,05 [-0,08, -0,01]). Z kolei w porównaniu ze schematem SR24, dostępnym u chorych z GT3 HCV, terapia VEL/SOF charakteryzowała się niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem (88% vs 95%; RR = 0,94 [0,89; 0,98]) czy AE prowadzących do zaprzestania leczenia (0% vs 3%; RR = 0,05 [0,00; 0,89]), jak również niższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń jak: bezsenność (11% vs 27%; RR = 0,42 [0,28; 0,61]), drażliwość (8% vs 15%; RR = 0,57 [0,35; 0,93]), świąd (3% vs 13%; 0,23 [0,11; 0,48]), zmęczenie (26% vs 38%; RR = 0,67 [0,52; 0,86]), kaszel (5% vs 13%; RR = 0,40 [0,22; 0,72]), niestrawność (3% vs 11%; RR = 0,30 [0,14; 0,62]) czy spadek stężenia hemoglobiny <10 g/dl (0% vs 4%; RR = 0,05 [0,00; 0,80]).

Wyniki porównania pośredniego również wskazują, iż terapia VEL/SOF wiąże się z niższym odsetkiem chorych doświadczających AE w porównaniu ze schematami zawierającymi PegIFN α , SOF i RBV, tj. SPR12 (95%), SPR24 (97%), a także względem terapii OBV/PTV/r+RBV (83%). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowano u 2% leczonych VS12, 3% leczonych schematem SPR12, 5% schematem SPR24 oraz 2% schematem OBV/PTV/r+RBV. Stosowanie terapii opartych na PegIFN α wiązało się z wysokim ryzykiem wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych, w tym anemii (18% i 25% u chorych leczonych schematem odpowiednio: SPR12 i SPR24). Pomimo iż anemii nie raportowano w badaniach oceniających VEL/SOF, jednak ryzyko jej wystąpienia w tej grupie chorych wydaje się niskie, biorąc pod uwagę, iż stężenie hemoglobiny <10 g/dl stwierdzono jedynie u <1% chorych.

U szczególnie obciążonej populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, leczonych według schematu VEL/SOF i RBV, AE ogółem obserwowane były u 91% chorych, SAE u 16%, a do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: zmęczenie (39%), nudności (25%), ból głowy (21%), anemia (31%) oraz biegunka (21%). Porównanie pośrednie terapii VEL/SOF + RBV względem technologii alternatywnych w populacji chorych z niewyrównaną funkcją wątroby nie było możliwe do przeprowadzenia z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa dla komparatorów w tej grupie pacjentów.

■ Wnioski końcowe

VEL/SOF jest pierwszym lekiem o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, o udowodnionej wysokiej skuteczności klinicznej względem wszystkich genotypów HCV, a także w podgrupach pacjentów z marskością wątroby oraz niepowodzeniem wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego. Wysoka skuteczność schematu VEL/SOF i RBV została również udowodniona w terapii pacjentów szczególnie obciążonych chorobą z niewyrównaną marskością wątroby. VEL/SOF u przeważającej większości chorych stosuje się w schematach bez RBV, dzięki czemu posiada on korzystny profil bezpieczeństwa.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa terapii sofosbuwirem i welpataswirem (VEL/SOF) względem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (ICD-10 B 18.2) zakażonych wirusem HCV o genotypach 2, 3, 4, 5 lub 6 (GT2–6).

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Uzasadnienie definicji populacji docelowej oraz wyboru komparatorów przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego. [3]

Tabela 1.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni GT2–6 HCV
Oceniana interwencja	VEL/SOF w dawce odpowiednio 100 mg i 400 mg doustnie, raz na dobę w schemacie zgodnym z ChPL
Komparatory	<p>Komparatorami dla VEL/SOF są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF w dawce 400 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ○ RBV (GT2–6 HCV), ○ PegIFNα i RBV (GT3–6 HCV), • OBV/PTV/r w dawce 12,5 mg/75 mg/50 mg dwie tabletki raz na dobę w połączeniu z RBV (GT4 HCV).
Punkty końcowe	<p>Analiza skuteczności</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność kliniczna VEL/SOF: <ul style="list-style-type: none"> ○ trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12, SVR24), ○ odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT), ○ niepowodzenie terapii w trakcie leczenia, ○ nawrót choroby, ○ jakość życia; • Skuteczność kliniczna VEL/SOF względem komparatorów (porównanie pośrednie): <ul style="list-style-type: none"> ○ trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12).

Obszar	Definicja
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none">• Bezpieczeństwo terapii VEL/SOF<ul style="list-style-type: none">○ działania niepożądane ogółem,○ ciężkie działania niepożądane ogółem,○ działania niepożądane w stopniu 3. i 4. ogółem,○ działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii,○ działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia,○ ocena wybranych parametrów laboratoryjnych,○ zgon;• Bezpieczeństwo terapii VEL/SOF względem komparatorów (porównanie pośrednie)<ul style="list-style-type: none">○ działania niepożądane ogółem,○ ciężkie działania niepożądane ogółem,○ działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii,○ wybrane działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia:<ul style="list-style-type: none">▪ ból głowy, zmęczenie, nudności, anemia○ ocena parametrów laboratoryjnych – stężenie hemoglobiny <10 g/dL,○ zgon.

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Wstępna analiza kliniczna na podstawie badań rejestracyjnych wskazała na dostępność badań RCT porównujących ocenianą interwencję ze schematami leczenia opartymi na sofosbuwirze (SOF) i rybawirynie (RBV) u chorych z zakażeniem GT2 oraz GT3 HCV. Nie odnaleziono natomiast dowodów pozwalających na bezpośrednie porównanie VEL/SOF z terapią skojarzoną SOF+RBV w pozostałych genotypach HCV, SOF z PegIFN u chorych z zakażeniem GT3–6 HCV oraz względem (obitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru (OBV/PTV/r) u pacjentów z GT4 HCV. Tym samym, w przypadku wymienionych porównań, najpewniej konieczne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego bez dostosowania, w ramach którego zestawione zostaną wartości bezwzględne opisujące efektywność kliniczną poszczególnych terapii.

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

2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Populacja

Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni GT2–6 HCV.

Ze względu na łączne raportowanie działań niepożądanych w badaniach rekrutujących populację mieszane pod względem genotypu oraz brak przesłanek naukowych przemawiających za zależnością profilu bezpieczeństwa terapii oraz genotypu HCV, analizę bezpieczeństwa dla ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o wszystkie dostępne dowody naukowe, niezależnie od genotypu HCV.

Do analizy włączano badania oceniające pacjentów wcześniej nieleczonych w kierunku HCV, oraz leczonych wcześniej za pomocą schematów opartych na Peg-IFN lub inhibitorach proteazy NS3/4A lub NS5A (wyłącznie w przypadku GT 4, pod warunkiem że schematy te dostępne są w polskiej praktyce klinicznej)

Interwencja

SOF w dawce 400 mg stosowany w skojarzeniu z VEL w dawce 100 mg przyjmowane doustnie, raz na dobę, w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL):

- pacjenci bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby:
 - terapia 12-tygodniowa VEL/SOF (VS12), u pacjentów z GT3 z wyrównaną marskością możliwe połączenie z RBV (VSR12),
- pacjenci z niewyrównaną funkcją wątroby:
 - terapia 12-tygodniowa VEL/SOF+RBV (VSR12)
- pacjenci po niepowodzeniu NS5A
 - terapia 24-tygodniowa VEL/SOF+RBV (VSR24)

Za spełniające kryteria uznano badania, w których VEL i SOF były stosowane zarówno w postaci jednej tabletki, jak i prace, w których obie substancje podawane były w postaci osobnych tabletek (badania II fazy) w zarejestrowanych dawkach.

Komparatory

Komparatorami dla VEL/SOF są:

- SOF w dawce 400 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z:
 - RBV u chorych z zakażeniem GT2–6 HCV,
 - PegIFN α i RBV u chorych z zakażeniem GT3–6 HCV i wyrównaną funkcją wątroby,
- OBV/PTV/r w dobowej dawce 25 mg/150 mg/100 mg (dwie tabletki raz na dobę) w połączeniu z RBV u chorych z zakażeniem GT4 HCV i wyrównaną funkcją wątroby.

Schematy terapeutyczne dla komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Komparatory dla VEL/SOF

Genotyp HCV	Schemat leczenia	Czas trwania leczenia	Stosowane skróty
GT2	SOF + RBV	12 / 24 tyg.	SR12 / SR24

Genotyp HCV	Schemat leczenia	Czas trwania leczenia	Stosowane skróty
GT3	SOF + RBV	24 tyg.	SR24
	SOF + PegIFN α + RBV ^a	12 / 24 tyg.	SPR12 / SPR24
GT4	SOF + RBV	24 tyg.	SR24
	SOF + PegIFN α + RBV ^a	12 / 24 tyg.	SPR12 / SPR24
	OBV/PTV/r + RBV ^a	12 tyg.	2DR12
GT5/6	SOF + RBV	24 tyg.	SR24
	SOF + PegIFN α + RBV ^a	12 / 24 tyg.	SPR12 / SPR24

a) Dotyczy pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby.

Punkty końcowe

- **Skuteczność kliniczna VEL/SOF:**
 - odpowiedź wirusologiczna:
 - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12, SVR24),
 - odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT),
 - niepowodzenie terapii w trakcie leczenia,
 - nawrót choroby,
 - jakość życia;
- **Skuteczność kliniczna VEL/SOF względem komparatorów (porównanie pośrednie):**
 - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12);
- **Bezpieczeństwo terapii VEL/SOF:**
 - działania niepożądane ogółem,
 - ciężkie działania niepożądane ogółem,
 - działania niepożądane w stopniu 3. i 4. ogółem,
 - działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii,
 - działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia,
 - zgon
 - ocena wybranych parametrów laboratoryjnych:
 - stężenie hemoglobiny <10 g/dl,
 - liczba limfocytów <500 / mm³,
 - liczba płytek krwi <50000 / mm³,
 - liczba neutrofilii <750 / mm³,
 - liczba leukocytów <1500 / mm³,
 - bilirubina całkowita >3,0 mg/dl,
- **Bezpieczeństwo terapii VEL/SOF względem komparatorów (porównanie pośrednie):**
 - działania niepożądane ogółem,
 - ciężkie działania niepożądane ogółem,
 - działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii,
 - wybrane działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia:
 - ból głowy, zmęczenie, nudności, anemia

- zgon,
- ocena parametrów laboratoryjnych:
 - stężenie hemoglobiny <10 g/dL.
- **Skuteczność i bezpieczeństwo terapii VEL/SOF względem komparatorów (badania w rzeczywistej praktyce klinicznej):**
 - SVR12
 - niepowodzenie terapii w trakcie leczenia,
 - nawrót choroby,
 - SAE
 - AE
 - Przerwanie leczenia w powodu AE

Metodyka badań klinicznych

- przeglądy systematyczne,
- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- prospektywne eksperymentalne badania nierandomizowane, w tym również prace bez grup kontrolnych, oceniające skuteczność kliniczną i/lub bezpieczeństwo,
- badania obserwacyjne oceniające efektywność VEL/SOF w rzeczywistej praktyce klinicznej (w pierwszej kolejności poszukiwano badań dotyczących VEL/SOF, a w przypadku ich zakwalifikowania poszukiwano badań dotyczących stosowania komparatorów w odpowiadającej populacji)

W pierwszej kolejności poszukiwano randomizowanych badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem. W przypadku ich braku do analizy włączano również badania o niższej wiarygodności, w tym również eksperymentalne badania jednoramienne.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów (dotyczy wyłącznie badań dla komparatorów).

W przypadku dowodów naukowych dla VEL/SOF do analizy włączano również prace opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych.

2.2.2. W przypadku badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej do analizy włączano tylko badania raportujące SVR12. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano:

- badania, w których populację stanowili:

- pacjenci z niewydolnością nerek, w tym osoby poddawane dializom,
- pacjenci po przeszczepie wątroby lub oczekujący na przeszczep pacjenci z ostrym lub nawracającym HCV,
- pacjenci chorujący na nowotory lub dziedziczne choroby krwi,
- narkomani, w tym pacjenci będący na opioidowej terapii zastępczej,
- bezdomni,
- wyłącznie pacjenci z HCC,
- pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii z wykorzystaniem schematów niedostępnych w polskiej praktyce klinicznej,
- badania, w których stosowano wyłącznie niezarejestrowane schematy leczenia,
- badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych (dotyczy badań dla komparatorów).

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów, w celu ograniczenia ilości odnalezionych danych.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (MB). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (EŁ). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (A.1).

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [2] 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:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe konferencji, towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hepatologiczną i wirusologiczną (EASL, CCO, NATAP),
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, EMA)
- stronę producenta (Gilead).

Ostatnie pełne przeszukiwanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 24 marca 2017 roku. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (A.1). Przeszukanie aktualizacyjne na dzień 28 lipca 2017 r. wskazało na 2 nowe badanie spełniające kryteria włączenia do analizy.

2.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie, przez dwóch spośród pięciu analityków (EŁ, MB, AW, KC, WM). 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. Weryfikacja doniesień naukowych na podstawie pełnych tekstów (etap II) była dokonywana przez dwóch analityków (EŁ, AW). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PW).

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

2.5. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach randomizowanych przeprowadzono przy wykorzystaniu narzędzia zaproponowanego przez Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook, wersja 5.1.0 2011). Kryteria oceny zgodnie z Cochrane Handbook przedstawiono w Aneksie (A.8).

Narzędzie zaproponowane przez The Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT w następujących obszarach:

- selekcji pacjentów (*selection bias*) – ocenie podlega proces randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- przeprowadzania badania (*performance bias*) – oceniane na podstawie informacji o zaślepieniu uczestników i personelu medycznego (jeśli ma ono wpływ na raportowane wyniki),
- detekcji (*detection bias*) – oceniane na podstawie informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki (jeśli ma ono wpływ na raportowane wyniki),
- utraty z badania (*attrition bias*) – oceniane na podstawie kompletności danych uzyskanych w badaniu,
- raportowania wyników (*reporting bias*) – oceniane na podstawie uzyskanych informacji o selektywnym raportowaniu wyników,
- innych obszarach, które mogą mieć wpływ na wiarygodność badania.

Ocena ryzyka polega na przyporządkowaniu jednego z trzech poziomów ryzyka: niskiego, wysokiego, nieznanego/niejasnego dla każdego z rozpatrywanych obszarów. Szczegółowe kryteria oceny błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook przedstawiono w Aneksie A.8 (Tabela 58). [4]

Wiarygodność nierandomizowanych badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). [5] Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie A.8 (

Tabela 59).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, genotyp HCV, wcześniejsze leczenie, obciążenie wirusami, odsetek osób z marskością),

- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, okres obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, kierunek badania, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.6. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków (MB, AW) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie A.10. Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innych analityków (PNS, EŁ, PW, GN).

2.7. Analiza statystyczna wyników

2.7.1. Porównanie bezpośrednie

Dla każdego z badań wyniki obliczeń przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi (analiza skuteczności) lub danego zdarzenia (analiza bezpieczeństwa). W przypadku punktów końcowych dychotomicznych, umożliwiających porównanie bezpośrednie pomiędzy interwencją a komparatorami, wyniki obliczeń przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR, RB) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH).

W pierwszej kolejności korzystano z wyników odnoszących się do populacji ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych danych, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010 i 2013,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

2.7.2. Porównanie pośrednie

Z powodu braku dostępnych dowodów naukowych dla porównania bezpośredniego VEL/SOF z komparatorami, w niektórych subpopulacjach populacji docelowej konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego w tym zakresie. Ze względu na brak badań porównujących oceniane interwencje ze wspólnym komparatorem, jak również na liczne ograniczenia metodologiczne uwzględnionych prac, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego bez dostosowania,

które polega na tabelarycznym i graficznym zestawieniu uśrednionych prawdopodobieństw uzyskania ocenianego punktu końcowego.

Mając na uwadze, iż w większości badań wyniki analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione bez podziału na poszczególne genotypy i niekiedy uwzględniały również pacjentów z GT1 HCV, należy nadmienić, że przeprowadzone porównanie pośrednie w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa mogło obejmować materiał dowodowy uzyskany w populacji szerszej niż docelowa.

W szczególnej populacji pacjentów z ciężkimi powikłaniami wątrobowymi w postaci niewyrównanej funkcji wątroby raportowany w badaniach profil bezpieczeństwa stosowanych terapii może się różnić od obserwowanego w populacji ogólnej, co wynika w przeważającej mierze ze złego ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Mając to na uwadze, wyniki bezpieczeństwa w populacjach potencjalnie obciążonych przedstawiono w sposób odrębny.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010 i 2013.

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku pierwotnego przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł odnaleziono łącznie 11 662 pozycji (w tym powtarzające się tytuły), z czego po eliminacji powtórzeń pozostało 9927 publikacji, na podstawie których przeprowadzono wstępną selekcję dowodów naukowych w oparciu o informacje zawarte w tytułach i abstraktach. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 315 publikacji, z czego kryteria włączenia do analizy spełniło 7 przeglądów systematycznych, 5 publikacji dotyczących oceny jakości życia pacjentów leczonych VEL/SOF oraz 30 badań pierwotnych opisanych w 55 publikacjach. Odnaleziono także publikację dotyczącą zastosowania VSR24 w populacji pacjentów wcześniej leczonych niedostępnyymi w polskiej praktyce klinicznej schematami opartymi na NS5A. W świetle ograniczonego materiału dowodowego dla schematu VSR24 zdecydowano jednak, iż mimo spełnienia kryterium wyłączenia przez dane badanie, zostanie ono przedstawione w analizie uzupełniającej (patrz: A.5).

Przeprowadzono doszukanie aktualizacyjne na dzień 28 lipca 2017, w wyniku którego wstępnie zakwalifikowano 6 publikacji. W oparciu o pełne teksty do niniejszej analizy włączono 1 badanie obserwacyjne dotyczące VEL/SOF w populacji pacjentów z GT3, w związku z czym w kolejnej iteracji poszukiwano także badań dla komparatorów stosowanych w schematach dostępnych w polskiej praktyce klinicznej w tej populacji chorych. Wstępnie zakwalifikowano 27 badań, z czego 6 spełniło kryteria włączenia do niniejszej analizy. W ramach przeszukania aktualizacyjnego odnaleziono i włączono do analizy ponadto 2 przeglądy systematyczne.

Przyczyny wykluczeń dla przeszukania pierwotnego i aktualizacyjnego znajdują się w Aneksie (A.5).

Do analizy włączono 10 badań eksperymentalnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii VEL/SOF, z których 6 stanowiły badania RCT fazy III (ASTRAL-1, 2, 3 i 4 oraz POLARIS 2 i 3), 2 badania RCT fazy II (Pianko 2015 i Everson 2015) oraz 2 badania jednoramienne (ASTRAL-5 i Asselah 2016). Ponadto do analizy zakwalifikowano 1 badanie oceniające skuteczność VEL/SOF w rzeczywistej praktyce klinicznej. Dodatkowo do analizy włączono 5 publikacji, w których przedstawiono wyniki z badań ASTRAL dotyczące jakości życia pacjentów stosujących terapię VEL/SOF. [6–10]

Spośród odnalezionych opracowań 2 prace porównywały w sposób bezpośredni terapię VEL/SOF z aktywnymi komparatorami: 12-tygodniowym schematem SOF+RBV (w przypadku GT2 HCV) oraz 24-tygodniowym SOF+RBV (w przypadku GT3 HCV). Dla pozostałych genotypów oraz innych schematów technologii opcjonalnych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących je z ocenianą interwencją. Z tego względu na potrzeby porównania pośredniego do niniejszej analizy włączono również badania o charakterze eksperymentalnym oceniające:

- SOF+PegIFN α +RBV w populacji pacjentów zakażonych GT3–6 HCV – 8 badań,
- SOF+RBV w populacji pacjentów zakażonych GT4–6 HCV – 5 badań,
- OBV/PTV/r+RBV w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV – 3 badania.

Ponadto, w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, z uwagi na ograniczoną ilość dowodów naukowych, do analizy włączano również 4 prace o niższej wiarygodności metodologicznej, w tym badania obserwacyjne oceniające efektywność terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej, jak również prace opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Żadna z prac dla VEL/SOF nie odnosiła się do populacji pacjentów po transplantacji wątroby lub oczekujących na transplantację. Ponadto we wszystkich odnalezionych badaniach dla ocenianej technologii przeszczepienie organu stanowiło kryterium wykluczenia z badania. Z tego też powodu, w niniejszej analizie nie uwzględniono również badań oceniających technologie alternatywne w populacji pacjentów po wcześniejszej transplantacji wątroby lub oczekujących na transplantację.

Wszystkie badania zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 1). Zestawienie badań włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA

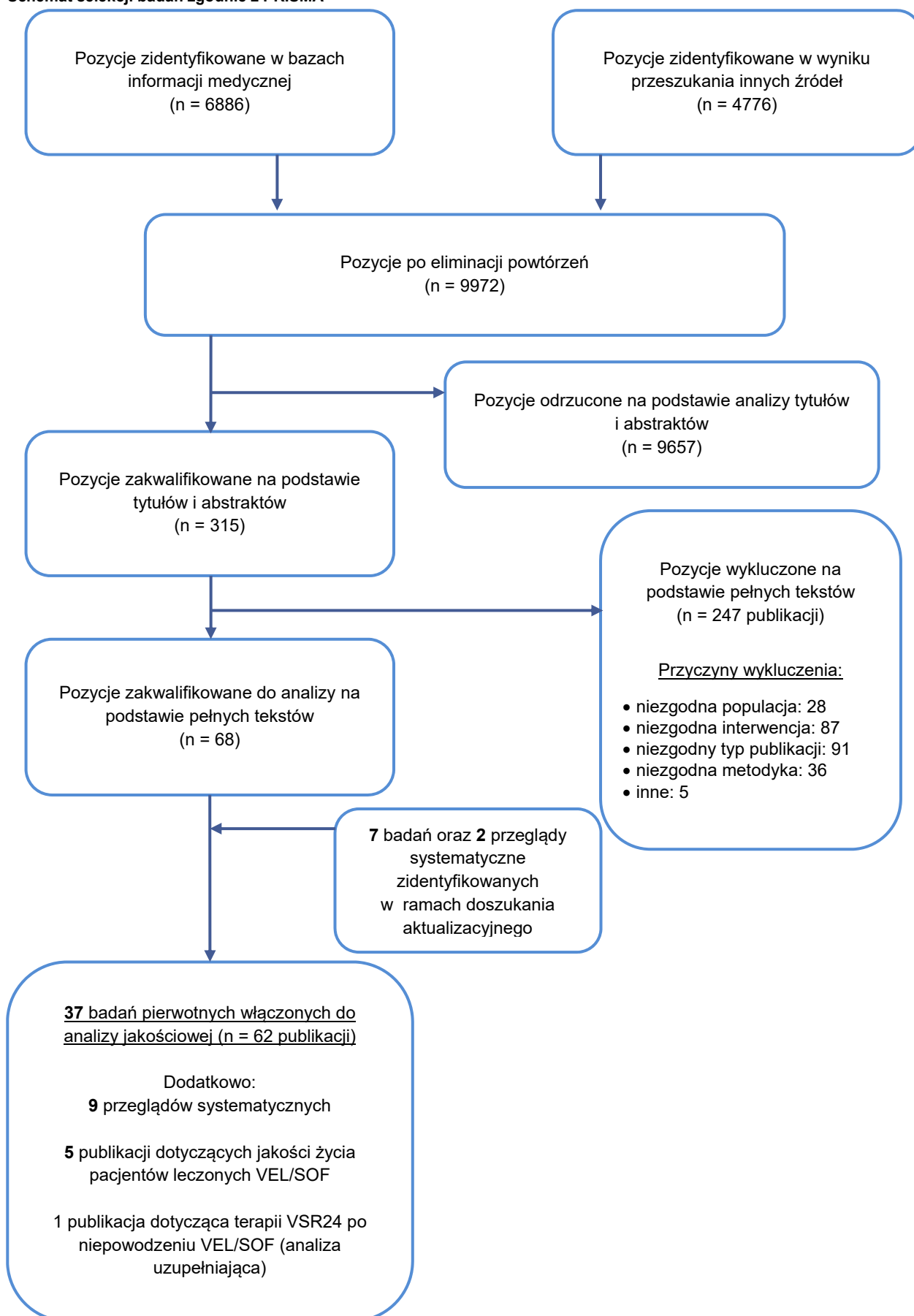


Tabela 3.
Badania pierwotne włączone do analizy klinicznej

Badanie	Schematy uwzględnione w analizie	Genotyp HCV	Populacja	Ref.
Populacja ogólna – TN/TE; CC(+/-); HIV(+/-)				
ASTRAL-1	VEL/SOF(12) vs PLC	1–6	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[11, 12]
ASTRAL-2	VEL/SOF(12) vs SOF+RBV(12)	2	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[13, 14]
ASTRAL-3	VEL/SOF(12) vs SOF+RBV(24)	3	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[13, 15]
ASTRAL-5	VEL/SOF(12)	1–4	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	[15–17]
POLARIS-2	VEL/SOF(12)	1–6	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[18–21]
POLARIS-3	VEL/SOF(12)	3	TN/TE; CC(+); HIV(-)	[18, 22–24]
Asselah 2016	VEL/SOF(12)	1, 2, 4, 6	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[25, 26]
Pianko 2015	VEL/SOF(12)	1	TE; CC(+/-); HIV(-)	[27–29]
	VEL/SOF(12)	3	TE; CC(+/-); HIV(-)	
	VEL/SOF+RBV(12)	3	TE; CC(+); HIV(-)	
Everson 2015	VEL/SOF(12)	1, 2, 3, 4, 6	TN; CC(-); HIV(-)	[30–32]
LONESTAR-2	SOF+PegIFN+RBV(12)	3	TE; CC(+/-); HIV(-)	[33, 34]
ELECTRON	SOF+PegIFN+RBV(12)	3	TN; CC(-); HIV(-)	[35]
NEUTRINO	SOF+PegIFN+RBV(12)	4–6	TN; CC(+/-); HIV(-)	[36]
BOSON	SOF+PegIFN+RBV(12)	3	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[37, 38]
C-EDGE	SOF+PegIFN+RBV(12)	4	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[39, 40]
ATOMIC	SOF+PegIFN+RBV(24)	4,6	TN; CC(-); HIV(-)	[41, 42]
Rodriguez-Torres 2015	SOF+PegIFN+RBV(12)	3,4	TN; CC(-); HIV(+)	[43, 44]
PROTON	SOF+PegIFN+RBV(12)	2,3	TN; CC(-); HIV(-)	[45, 46]
Yakoot 2016	SOF+RBV(24)	4	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[47]
Ruane 2014	SOF+RBV(24)	4	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[48, 49]
Doss 2015	SOF+RBV(24)	4	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[50]
Lai 2016	SOF+RBV(24)	6	TN; CC(+/-); HIV(-)	[51]
PHOTON-2	SOF+RBV(24)	4	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	[52, 53]
PEARL-1	OBV/PTV/r+RBV(12)	4	TN/TE; CC(-); HIV(-)	[54, 55]
AGATE-I	OBV/PTV/r+RBV(12)	4	TN/TE; CC(+); HIV(-)	[56, 57]
AGATE-II	OBV/PTV/r+RBV(12)	4	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[58]
Szczególna populacja pacjentów (DC)				
ASTRAL-4	VEL/SOF+RBV(12)	1–4	TN/TE; DC; HIV(-)	[59–61]
Rabatin 2015	SOF+RBV(12)	2	bd; DC; HIV(-)	[62]
	SOF+RBV(24)	3		

Badanie	Schematy uwzględnione w analizie	Genotyp HCV	Populacja	Ref.
Backus 2015	SOF+RBV(12)	2	TN/TE; DC; HIV(-)	[63]
	SOF+RBV(12)	2		
Maan 2016	SOF+RBV(16)	2	TN/TE; DC; HIV(+/-) ^b	[64]
	SOF+RBV(16/24)	3		
	SOF+RBV(24)	4		
Sood 2017	SOF+RBV(24) ^d	1, 3	TN; DC; HIV(-)	[65]
Badania w rzeczywistej praktyce				
Vermehren 2017	VEL/SOF(12)	3	TN/TE; CC(-)	[66]
	VEL/SOF+RBV(12)	3	TN/TE; CC(+) ^c	
Abbas 2017	SR24	3	TN/TE; CC(+/-)	[67]
	SPR12	3	TN/TE; CC(+/-)	
Sidhu 2017	SR24	3	TN/TE; CC(+/-)	[68]
	SPR12	3	TN/TE; CC(+/-)	
Satsangi 2017	SR24	3	TN/TE; CC(+/-)	[69]
	SPR12	3	TN/TE; CC(+/-)	
Nizamuddin 2017	SPR12	3	TN/TE; CC(-)	[70]
HCV-TARGET	SR24	3	TN/TE; CC(+/-)	[71]
Goel 2017	SR24	3	TN/TE; CC(+/-)	[72]
	SPR12	3	TN/TE; CC(+/-)	

a) Raportowane w niniejszej analizie wyniki dotyczą wyłącznie bezpieczeństwa.

b) 1,2% pacjentów w badaniu miało zdiagnozowaną koinfekcję HIV/HCV.

c) W badaniu włączono również niewielki odsetek chorych z niewyrównaną marskością wątroby (ogółem stanowili 6% pacjentów zakwalifikowanych do ramienia VS).

d) 13% pacjentów z GT1 HCV stosowało schemat przez 36 tygodni.

3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych

3.2.1. Badania dla VEL/SOF

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 10 badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy (ASTRAL-1–5, POLARIS-2 i 3, Asselah 2016, Pianko 2015, Everson 2015). Ponadto odnaleziono jedno badanie, w którym oceniano efektywność terapii VEL/SOF stosowanej w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych zakażonych GT3 HCV.

Wszystkie odnalezione prace eksperymentalne to wieloośrodkowe badania zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem VEL/SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C. Badania ASTRAL 1-5, POLARIS 2 i 3 oraz Asselah 2016 stanowiły próby kliniczne III fazy, w których pacjenci otrzymywali terapię VEL/SOF w postaci jednej tabletki, z kolei prace Everson 2015 i Pianko

2015 zostały zaprojektowane jako badania II fazy, w których ocenie podlegały różne schematy terapeutyczne zawierające SOF i VEL przyjmowane w osobnych tabletkach. Populację docelową badań stanowili dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym przewlekłym (≥ 6 miesięcy) WZW C, z HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL. Do badań nie włączano pacjentów z istotnymi klinicznie chorobami (m.in. choroby płuc, serca, wątroby, choroby nowotworowe) a także pacjentów po przeszczepach oraz kobiet w ciąży i karmiących piersią. Badania ASTRAL-4 i ASTRAL-5 ukierunkowane były na ocenę terapii VEL/SOF w szczególnych populacjach chorych, do których w przypadku pracy ASTRAL-4 należeli pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby, a w przypadku ASTRAL-5 – pacjenci z koinfekcją HIV. We wszystkich badaniach pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek osób uzyskujących SVR12, zdefiniowany jako brak wykrywalnej wirerii po 12 tygodniach od zakończenia terapii, przy czym w badaniach III fazy próg detekcji HCV RNA wynosił <15 IU/ml, zaś w badaniach II fazy <25 IU/ml. Do pozostałych punktów końcowych przedstawionych w publikacjach należały: niepowodzenie w trakcie terapii, nawrót choroby, profil bezpieczeństwa. Analiza statystyczna we włączonych badaniach uwzględniała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Ryzyko błędu systematycznego w badaniach randomizowanych zostało oszacowane przy użyciu narzędzia opracowanego przez The Cochrane Collaboration (Tabela 5), a w badaniach jednoramiennych za pomocą skali NICE (Tabela 4). Szczegółowe wyniki oceny wraz z uzasadnieniem zaprezentowano w Aneksie A.3.

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę odnalezionych opracowań, jak również schematyczne zestawienie badań z wyszczególnieniem subpopulacji o poszczególnych genotypach (Tabela 4; Rysunek 2). Szczegółową charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie A.2.1.

ASTRAL-1 – randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii VEL/SOF i PLC u pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych GT1, GT2, GT4, GT5 lub GT6 HCV. W badaniu kod randomizacji został wygenerowany komputerowo, stratyfikacja została przeprowadzona ze względu na genotyp HCV (GT1, 2, 4 lub 6) i występowanie lub brak marskości wątroby. Ukrycie kodu alokacji było zachowane dzięki wykorzystaniu systemu interaktywnego. Z uwagi na niewielką liczbę zrekrutowanych pacjentów z GT5 HCV ($n = 6$), chorzy ci, w drodze wyjątku, zostali w sposób arbitralny przydzieleni do ramienia VEL/SOF. Podejście takie może zaburzać proces randomizacji, przy czym jego ewentualny wpływ na uzyskane wyniki skuteczności wydaje się ograniczony z uwagi na niewielki udział chorych z GT5 HCV w całej populacji badanej (0,8%), obiektywny charakter SVR i brak efektu placebo dla tego punktu końcowego. Zaburzony rozkład genotypów pomiędzy badanymi grupami nie powinien również w sposób znaczący wpływać na wyniki profilu bezpieczeństwa, gdyż nie odnaleziono dowodów wskazujących na związek pomiędzy genotypem wirusa oraz ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w trakcie przyjmowania terapii. Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie, a zastosowaną metodę zaślepienia uznano za poprawną – podawano PLC identyczne z VEL/SOF. Badanie było ukierunkowane na wykazanie wyższości terapii VEL/SOF nad predefiniowaną wartością %SVR wynoszącą 85%. Grupa PLC w badaniu została wprowadzona w celu umożliwienia

przeprowadzenia analizy profilu bezpieczeństwa terapii VEL/SOF. Pacjenci, którzy zostali przydzieleni do grupy PLC, po zakończeniu badania, mieli możliwość uczestnictwa w badaniu Asselah 2016, w ramach którego otrzymywali terapię VEL/SOF (badanie opisane poniżej). [25, 26] W badaniu uczestniczyło łącznie 740 pacjentów (624 w grupie VEL/SOF i 116 w grupie PLC), z których 19% miało wyrównaną marskość wątroby, a 32% było wcześniej leczonych schematami zawierającymi IFN (z lub bez RBV). Spośród pacjentów leczonych VEL/SOF u 328 zidentyfikowano zakażenie GT1 HCV, u 104 GT2 HCV, 116 – GT4 HCV, 35 – GT5, a 41 – GT6 HCV, z kolei w grupie PLC stwierdzono 21 zakażeń GT2 HCV, 22 – GT4 HCV, a 6 – GT6 HCV. Autorzy podali informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji, wraz z omówieniem przyczyn utraty. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

ASTRAL-2 to randomizowane badanie otwartej próby, zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii z zastosowaniem VEL/SOF z 12-tygodniową terapią SOF i RBV u pacjentów z GT2 HCV. W badaniu kod randomizacji został wygenerowany komputerowo z wykorzystaniem metod interaktywnych i uwzględniał stratyfikację ze względu na występowanie marskości wątroby oraz historię wcześniejszego leczenia WZW C. Ukrycie kodu alokacji było zachowane z uwagi na wykorzystanie systemu interaktywnego. Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że terapia VEL/SOF jest nie gorsza od schematu SOF + RBV w odniesieniu do odsetka osób uzyskujących SVR12, a w przypadku spełnienia tego założenia testowano przewagę VEL/SOF nad SOF + RBV. W badaniu uczestniczyło łącznie 266 pacjentów (134 w grupie VEL/SOF i 132 w grupie SOF + RBV), z których 14% stanowili chorzy z wyrównaną marskością wątroby, a 15% było wcześniej leczonych przeciw HCV schematami zawierającymi IFN. Autorzy podali informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji, wraz z omówieniem przyczyn utraty. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

ASTRAL-3 to randomizowane badanie otwartej próby, zaprojektowane do porównania skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii VEL/SOF z 24-tygodniową terapią SOF i RBV (SR24) u chorych z zakażeniem GT3 HCV. W badaniu kod randomizacji został wygenerowany komputerowo z wykorzystaniem metod interaktywnych i uwzględniał stratyfikację ze względu na występowanie marskości wątroby oraz historię wcześniejszego leczenia WZW C. Ukrycie kodu alokacji było zachowane z uwagi na wykorzystanie systemu interaktywnego. Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że terapia VEL/SOF jest nie gorsza od schematu SOF + RBV w odniesieniu do odsetka osób uzyskujących SVR12, a w przypadku potwierdzenia tego założenia testowano przewagę VEL/SOF nad SOF + RBV. W badaniu uczestniczyło łącznie 552 pacjentów (277 w grupie VEL/SOF i 275 w grupie SOF + RBV), z których 30% stanowili chorzy z wyrównaną marskością wątroby, a 26% było wcześniej leczonych przeciw HCV schematami zawierającymi IFN. Autorzy podali informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji, wraz z omówieniem przyczyn utraty. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

ASTRAL-4 to randomizowane badanie otwartej próby, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów VEL/SOF w skojarzeniu lub bez RBV, u pacjentów zakażonych GT1–6 HCV z niewyrównaną marskością wątroby. Zgodnie z kryteriami włączenia w badaniu mogli uczestniczyć wyłącznie pacjenci z marskością wątroby klasy B w skali Childa-Turcotte'a–Pugha (CTP), jednakże w chwili rozpoczęcia terapii u 7% chorych stwierdzono klasę A, a u 5% klasę C CTP. W badaniu kod randomizacji został wygenerowany komputerowo z wykorzystaniem metod interaktywnych i uwzględniał stratyfikację na podstawie genotypu HCV. Ukrycie kodu alokacji było zachowane. Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa trzech różnych schematów zawierających VEL/SOF: VS12, VSR12, VSR24, przy czym schemat zarejestrowany w tej grupie pacjentów stanowi VSR12 i tylko on został uwzględniony w niniejszej analizie. W badaniu nie przeprowadzono analizy porównującej poszczególne ramiona między sobą. W badaniu uczestniczyło łącznie 267 pacjentów, przy czym VSR12 stosowało 87 chorych, spośród których 54% było wcześniej leczonych przeciw HCV. Spośród pacjentów leczonych VSR12 u 68 osób stwierdzono zakażenie GT1 HCV, u 4 GT2 HCV, 13 – GT3 HCV, a 2 – GT4 HCV. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

ASTRAL-5 to jednoramienne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii VEL/SOF u pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1–4 z jednoczesną infekcją HIV. W badaniu uczestniczyło 106 pacjentów, z których 18% miało wyrównaną marskość wątroby, a 29% było wcześniej leczonych przeciw HCV terapią zawierającą PegIFN. Spośród pacjentów uczestniczących w badaniu u 78 stwierdzono zakażenie GT1 HCV, u 11 – GT2 HCV, u 12 – GT3 HCV, a u 5 GT4 HCV. Jakość metodologiczną badania oceniono na 7/8 punktów w skali NICE.

Badanie **POLARIS-2** to randomizowane, wieloośrodkowe badanie otwartej próby, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii schematem VEL/SOF oraz 8-tygodniowej terapii schematem trójskładnikowym zawierającym dodatkowo voxilaprevir (VOX) – VEL/SOF/VOX. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie schemat VS12. W badaniu uczestniczyli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni GT1–6 HCV, przy czym losowemu przydziałowi do grup poddano wyłącznie pacjentów zakażonych GT1–4 HCV, pozostali (GT 5 i 6) byli w sposób arbitralny przypisani do ramienia VEL/SOF/VOX. Jednakże, w skutek błędnej analizy próbki krwi, w grupie otrzymującej VS12 uczestniczyło również 9 pacjentów zakażonych GT6 HCV, u których początkowo zakażenie określono jako GT1 HCV. W badaniu mogli brać udział pacjenci leczeni wcześniej przeciwko WZW C schematami zawierającymi IFN oraz pacjenci z wyrównaną marskością wątroby. Koinfekcja HCV/HBV lub zakażenie HIV stanowiły kryterium wykluczenia. Kod randomizacji został wygenerowany komputerowo z wykorzystaniem metod interaktywnych, z uwzględnieniem stratyfikacji na podstawie genotypu HCV, obecności marskości wątroby oraz wcześniejszego leczenia. Ukrycie kodu alokacji było zachowane. Testowano hipotezę o braku różnic między terapią VEL/SOF/VOX a VEL/SOF. W badaniu uczestniczyło łącznie 941 pacjentów, przy czym schemat VS12 stosowało 440 chorych, spośród których 23% było wcześniej leczonych przeciw HCV, a 19% miało wyrównaną marskość wątroby. Spośród pacjentów leczonych VS12 u 231 osób stwierdzono zakażenie GT1 HCV, u 53

GT2 HCV, 89 – GT3 HCV, 57 – GT4 HCV, a 9 – GT6 HCV. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

POLARIS-3 to randomizowane, wieloośrodkowe badanie otwartej próby, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii schematem VEL/SOF oraz 8-tygodniowej terapii schematem VEL/SOF/VOX. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie schemat VS12. Do badania kwalifikowano pacjentów zakażonych GT3 HCV, u których stwierdzono wyrównaną marskość wątroby. Koinfekcja HCV/HBV lub HIV stanowiła kryterium wykluczenia. W badaniu kod randomizacji został wygenerowany komputerowo z wykorzystaniem metod interaktywnych i uwzględniał stratyfikację z uwagi na wcześniejsze leczenie przeciw HCV. W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (SVR12) testowano hipotezę *superiority* względem predefiniowanego progu prawdopodobieństwa SVR12, wynoszącego 83% (oszacowanego na podstawie wcześniejszych badań dla VEL/SOF). W badaniu uczestniczyło łącznie 219 pacjentów, przy czym 12-tygodniowy schemat VEL/SOF stosowało 109 chorych, spośród których 29% było wcześniej leczonych przeciw HCV. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

W pracy **Asselah 2016** opisano wieloośrodkowe, jednoramienne badanie otwartej próby uwzględniające pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu ASTRAL-1 i byli w nim przydzieleni do grupy otrzymującej placebo. Wszyscy chorzy, którzy zakończyli uczestnictwo w badaniu ASTRAL-1, po wyrażeniu zgody, otrzymali 12-tygodniową terapię VEL/SOF. W badaniu uczestniczyło 111 pacjentów, z których 17% miało wyrównaną marskość wątroby, a 28% było wcześniej leczonych przeciw HCV terapią zawierającą PegIFN. Spośród pacjentów uczestniczących w badaniu u 63 stwierdzono zakażenie GT1 HCV, u 20 – GT2 HCV, u 19 – GT4 HCV, a u 9 – GT6 HCV. Jakość metodologiczną badania oceniono na 7/8 punktów w skali NICE.

Everson 2015 to randomizowane badanie otwartej próby (fazy II), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów zawierających SOF i VEL. Łącznie w badaniu analizowano 14 grup różniących się: dawką VEL (25 mg lub 100 mg), czasem trwania terapii (8 lub 12 tygodni), skojarzeniem z RBV oraz genotypem HCV. W niniejszej analizie uwzględniono tylko 2 ramiona spełniające kryteria włączenia, w których stosowano terapię zarejestrowanym schematem: SOF+VEL (100 mg) przez 12 tygodni analizowanym w populacji z GT3 i GT2, 4–6 HCV. W badaniu kod randomizacji został wygenerowany komputerowo z wykorzystaniem metod interaktywnych, ponadto przeprowadzono stratyfikację ze względu na genotyp HCV. Ukrycie kodu alokacji było zachowane. Nie przeprowadzono analizy statystycznej porównującej poszczególne ramiona między sobą. W badaniu uczestniczyło łącznie 377 pacjentów, w tym 27 w grupie SOF+VEL (GT3 HCV) i 22 w grupie SOF+VEL (GT2, 4–6 HCV). W badaniu uczestniczyli wyłącznie pacjenci wcześniej nieleczeni przeciw HCV, bez marskości wątroby. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Pianko 2015 to randomizowane badanie otwartej próby (fazy II), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów zawierających SOF i VEL w różnych grupach pacjentów. Pacjenci, w zależności od wyjściowej charakterystyki, zostali przydzieleni do 3 kohort: 1) z zakażeniem GT3 HCV bez marskości wątroby, 2) z GT3 HCV z wyrównaną marskością wątroby, 3) z zakażeniem GT1 HCV. W obrębie każdej kohorty pacjenci byli w sposób losowy przypisywani do jednej z 4 grup. Łącznie w badaniu analizowano 12 grup różniących się: dawką VEL (25 mg lub 100 mg), skojarzeniem z RBV, genotypem HCV i obecnością marskości wątroby. W niniejszej analizie uwzględniono tylko 3 ramiona spełniające kryteria włączenia, w których stosowano 12-tygodniową terapię zarejestrowanym schematem w populacji z GT3 HCV: SOF+VEL (100 mg) u pacjentów bez marskości wątroby, SOF+VEL (100 mg) u pacjentów z wyrównaną marskością oraz SOF+VEL (100 mg)+RBV również u pacjentów ze skompensowaną marskością. W badaniu kod randomizacji został wygenerowany komputerowo z wykorzystaniem metod interaktywnych, ponadto przeprowadzono stratyfikację ze względu na kohortę. Ukrycie kodu alokacji było zachowane. Nie przeprowadzono analizy statystycznej porównującej poszczególne ramiona między sobą. W badaniu uczestniczyło łącznie 321 pacjentów, w tym 27 w grupie SOF+VEL bez marskości, 26 w grupie SOF+VEL ze skompensowaną marskością oraz 26 w grupie SOF+VEL+RBV ze skompensowaną marskością. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni przeciw HCV. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocena wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Vermeiren 2017 – obserwacyjne, kohortowe badanie przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, zaprojektowane w celu oceny skuteczności schematów DAA (VEL/SOF i DCV/SOF) dostosowanych indywidualnie w zależności od występowania oporności NS5A i obecności marskości u chorych zakażonych GT3 HCV. Do badania zakwalifikowano łącznie 167 pacjentów, z których 72 stosowało terapie oparte na VEL/SOF, a 95 leczonych było schematami zawierającymi DCV/SOF. W przypadku terapii VEL/SOF, u pacjentów zakażonych GT3 HCV bez marskości wątroby oraz bez wyjściowej oporności, stosowano schemat VS12, natomiast u pozostałych – tj. z opornością NS5A i/lub marskością wątroby – schemat VSR12. W ramach badania oceniano prawdopodobieństwo uzyskania SVR12. Wśród pacjentów stosujących leczenie oparte na VEL/SOF, 27% miało udokumentowaną marskość wątroby, w tym u 6% zdiagnozowano niewyrównaną marskość, 22% chorych otrzymywało wcześniejsze leczenie oparte na PegIFN (22%). Wiarygodność badania została oceniona na 3 punkty w skali NICE.

Tabela 4.
Charakterystyka pacjentów leczonych VEL/SOF w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie / faza	Ramiona	N	Rozkład genotypów (% pts)	OI [tyg.]	Średni wiek (zakres)	Mężczyźni (% pts)	Przebyta terapia HCV (% pts)	Wyjściowa średnia wiremia ^a (SD)	Marskość (% pts)	Koinfekcja HIV	Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności
ASTRAL-1 (Feld 2015) / faza III	VS12	624	GT1a: 34 GT1b: 19 GT2 :17 GT4: 19 GT5: 6 GT6: 7	12	54 (18–82)	60	32	6,3 (0,66)	19	NIE	RCT, podwójnie zaślepienie	<i>superiority</i> ^b	(patrz: Tabela 5)
	PLC	116	GT1a: 40 GT1b: 16 GT2 :18 GT4: 19 GT5: 0 GT6: 7	12	53 (25–74)	59	28	6,3 (0,58)	18	NIE			
ASTRAL-2 (Foster 2015) / faza III	VS12	134	GT2:100	12	57 (26–81)	64	14	6,5 (0,78)	14	NIE	RCT, otwartej próby	<i>non-inferiority/ superiority</i>	(patrz: Tabela 5)
ASTRAL-3 (Foster 2015) / faza III	VS12	277	GT3: 100	12	49 (21–76)	61	26	6,2 (0,72)	29	NIE	RCT, otwartej próby	<i>non-inferiority/ superiority</i>	(patrz: Tabela 5)
ASTRAL-4 (Curry 2015) / faza III	VSR12	87	GT1a: 62 GT1b: 16 GT2 :5 GT3: 15 GT4: 2	12	58 (40–71)	76	54	5,8 (0,6)	100 (CTP B)	NIE	RCT, otwartej próby	<i>superiority</i> ^c	(patrz: Tabela 5)
ASTRAL-5 (Wyles 2016) / faza III	VS12	106	GT1a: 62 GT1b: 11 GT2 :10 GT3: 11 GT4: 5	12	54 (25–72)	86	29	6,3 (5,0–7,4) ^d	18	TAK	nRCT	n/d	NICE: 7/8

Badanie / faza	Ramiona	N	Rozkład genotypów (% pts)	OI [tyg.]	Średni wiek (zakres)	Mężczyźni (% pts)	Przebyta terapia HCV (% pts)	Wyjściowa średnia wiremia ^a (SD)	Marskość (% pts)	Koinfekcja HIV	Metodyka	Hipoteza	Ocena wiarygodności
POLARIS-2 (Jacobson 2016) / faza III	VS12	440	GT1a: 39 GT1b: 13 GT1inny:<1 GT2 :12 GT3:20 GT4: 13 GT5: 0 GT6: 2	12	55 (19–82)	54	23	6,2 (0,66)	19	NIE	RCT, otwartej próby	<i>noninferiority</i>	(patrz: Tabela 5)
POLARIS-3 (Foster 2016) / faza III	VS12	109	GT3: 100	12	55 (31–69)	92	29	6,3 (0,63)	100	NIE	RCT, otwartej próby	<i>superiority</i> ^f	(patrz: Tabela 5)
Asselah 2016	VS12	111	GT1a: 57 GT1b: 17 GT1inny:<1 GT2: 18 GT4: 14 GT6: 8	12	54 (26–74)	59	28	6,3 (4,8–7,3)	17	NIE	nRCT	n/d	NICE: 7/8
Everson 2015 / faza II	VS12	28	GT1: 100	12	49 (20–68)	61	0	6,4 (0,74)	0	NIE	RCT, otwartej próby	brak hipotezy	(patrz: Tabela 5)
	VS12	27	GT3: 100	12	50 (20–70)	63	0	6,2 (0,74)	0	NIE			
	VS12	22	GT2, 4–6: 100 ^e	12	54 (23–70)	68	0	6,4 (0,83)	0	NIE			
Pianko 2015 / faza II	VS12	27	GT1: 100	12	57 (46–67)	56	100	6,4 (0,5)	26	NIE	RCT, otwartej próby	brak hipotezy	(patrz: Tabela 5)
	VS12	27	GT3: 100	12	55 (32–68)	67	100	6,6 (0,6)	0	NIE			
	VS12	26	GT3: 100	12	56 (45–68)	77	100	6,4 (0,8)	100	NIE			
Vermehren 2017	VS12/ VSR12	72 ^g	GT3: 100	12	48 (18–68)	73	22	5,9 (0,9)	27	bd	nRCT (RWD)	bd	NICE: 3/8

RWD – badanie przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

a) Wyrażona jako log₁₀IU/ml.

b) W stosunku do założonej SVR wynoszącej 85%.

c) W stosunku do założonej spontanicznej SVR wynoszącej 1% (założenie, że terapia SVR przyczynia się do co najmniej 40-procentowej poprawy częstości SVR w stosunku do spontanicznej SVR).

d) Średnia (zakres).

e) W badaniu nie podano informacji na temat odsetka pacjentów z poszczególnymi genotypami w ramieniu.

f) Względem predefiniowanej SVR12 wynoszącej 83%.

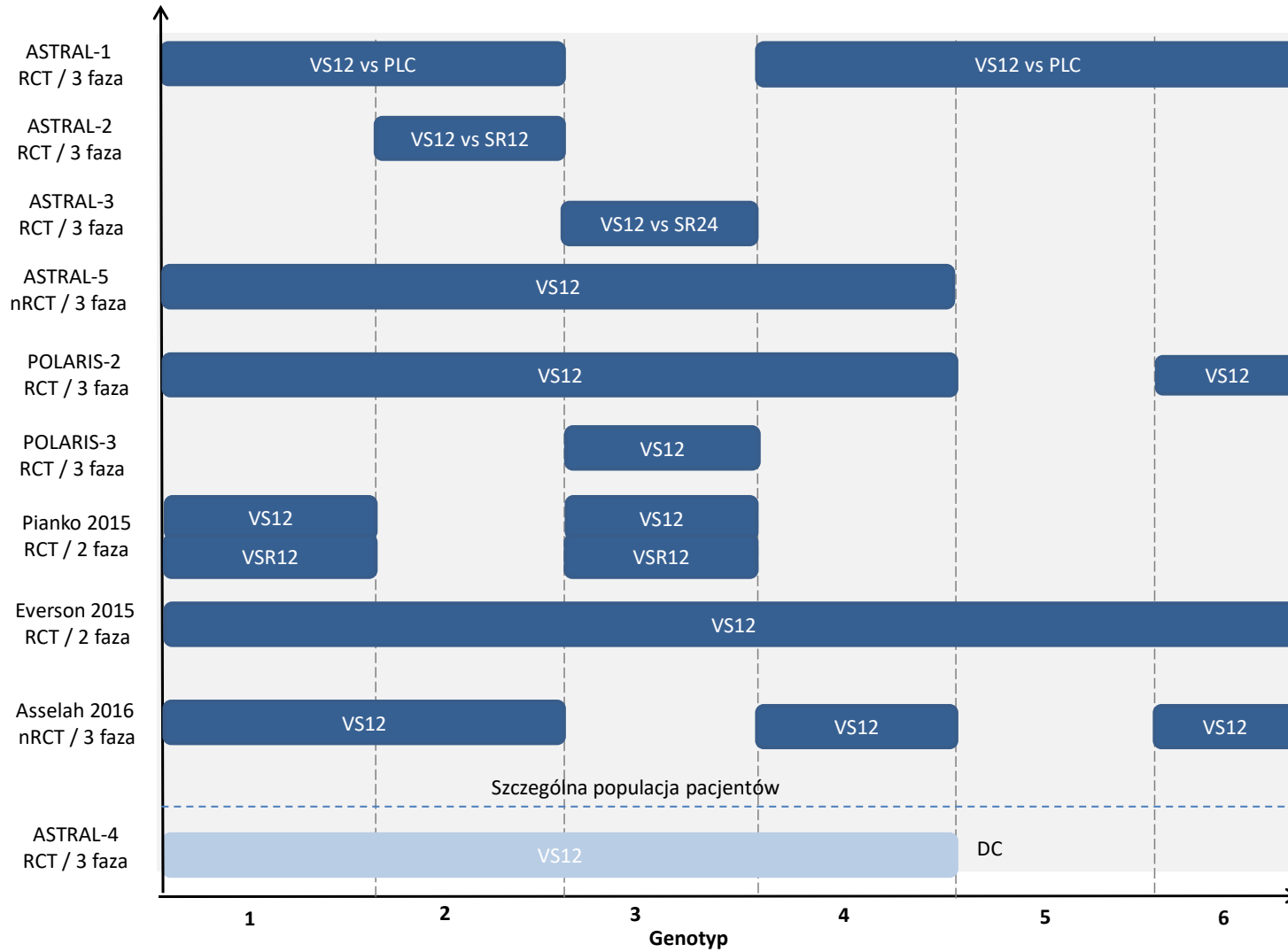
g) Wyniki dotyczące skuteczności dostępne były dla 32 pacjentów.

Tabela 5.
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla VEL/SOF uwzględnionych w analizie na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
			Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników			
ASTRAL-1	N	N	N	N	N	NJ	N	N	N
ASTRAL-2	N	N	N	N	W	W	N	N	N
ASTRAL-3	N	N	N	N	W	W	N	N	N
ASTRAL-4	N	N	N	N	W	W	N	N	N
POLARIS-2	N	N	N	N	W	W	N	N	N
POLARIS-3	N	N	N	N	W	W	N	N	N
Pianko 2015	N	N	N	N	W	W	N	N	NJ
Everson 2015	N	N	N	N	W	W	N	N	NJ

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

Rysunek 2.
Dostępność dowodów naukowych dla VEL/SOF z uwzględnieniem genotypu HCV oraz metodologii (badania eksperymentalne)



3.2.2. Badania dla komparatorów

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 21 badań klinicznych dla komparatorów spełniających kryteria włączenia do analizy, w tym 2 badania porównujące w sposób bezpośredni schematy SOF+RBV stosowany przez 12 tygodni (SR12) i przez 24 tygodnie (SR24) z ocenianą interwencją (ASTRAL-2 i ASTRAL-3). Dodatkowo, z uwagi na brak badań spełniających kryteria włączenia w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, do analizy włączono również 3 prace o niższej jakości (abstrakty konferencyjne, badania przedstawiające efekty leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej), stanowiące badania o najwyższej dostępnej wiarygodności dowodowej.

Z uwagi na fakt, iż wybór komparatorów oraz poszczególnych schematów ich stosowania uzależniony jest od genotypu chorego (Rozdz. 2.2), charakterystyki włączonych badań zostały przedstawione z wyszczególnieniem populacji w zależności od genotypu HCV. Wyszczególniono również badania odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianych technologii w populacji chorych z niewyrównaną funkcją wątroby.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach randomizowanych zostało oszacowane przy użyciu narzędzia opracowanego przez The Cochrane Collaboration, a w badaniach jednoramiennych za pomocą skali NICE. Szczegółowe wyniki oceny wraz z uzasadnieniem zaprezentowano w Aneksie A.3.

3.2.2.1. Badania w populacji pacjentów z GT2 HCV

Wyniki efektywności klinicznej dla schematu SR12 pochodzą z badania ASTRAL-2 bezpośrednio porównującego VEL/SOF z SR12. Charakterystykę badania przedstawiono w Rozdz. 3.2.1 oraz w Aneksie A.2.1.

3.2.2.2. Badania w populacji pacjentów z GT3 HCV

W populacji pacjentów z GT3 HCV zidentyfikowano 6 badań eksperymentalnych spełniających kryteria włączenia do analizy, dla schematów:

- SR24 – 1 badanie bezpośrednio porównujące VEL/SOF vs SR24 (ASTRAL-3) – charakterystykę przedstawiono w Rozdz. 3.2.1 oraz w Aneksie A.2.1;
- SPR12 – 5 badań (BOSON, ELECTRON, LONESTAR-2, PROTON, Rodriguez-Torres 2015).

Dodatkowo włączono do analizy 6 badań obserwacyjnych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo schematów SR24 i SPR12 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Abbas 2017, Goel 2017, HCV-TARGET, Nizamuddin 2017, Satsangi 2017 oraz Sidhu 2017).

Włączone prace obejmowały zarówno badania RCT fazy III i II, jak również próby jednoramienne. W pracy dla schematu SR24 uwzględniono 275 pacjentów z GT3 HCV. Natomiast we wszystkich

badaniach dla schematu SPR12 uczestniczyło 214 pacjentów z GT3 HCV, przy czym liczebność próby w poszczególnych pracach wahała się w zakresie od 2 do 181 pacjentów. Poniżej zaprezentowano opis każdego badania.

BOSON – wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwartej próby, fazy III, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii SOF i RBV w skojarzeniu lub bez PegIFN α u pacjentów z przewlekłym WZW C z zakażeniem GT2 i 3 HCV. Randomizacja została przeprowadzona przy użyciu metody blokowej, z zastosowaniem systemu interaktywnego. Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane. W badaniu oceniano 3 różne schematy terapeutyczne: SOF+RBV przez 16 tyg. (SR16), SOF+RBV przez 24 tyg. (SR24) oraz SOF+PegIFN α +RBV przez 12 tyg. (SPR12). W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie schemat zawierający PegIFN α . W analizie skuteczności uwzględniono wyłącznie wyniki dla pacjentów z GT3 HCV, natomiast w analizie bezpieczeństwa przedstawiono wynik łączny dla GT2 i 3 HCV. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania, że analizowane terapie są nie gorsze od siebie nawzajem (*non-inferiority*), a w dalszej kolejności, że któraś z nich jest lepsza (*superiority*) od pozostałych. Schemat SPR12 stosowało 197 pacjentów, w tym 181 z GT3 HCV, 52% chorych było wcześniej leczonych przeciw HCV, a 38% miało wyrównaną marskość wątroby. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

ELECTRON – złożone, wieloośrodkowe badanie fazy II, składające się z części randomizowanej oraz części nierandomizowanej, przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C. W ramach badania randomizowanego porównano 12-tygodniową terapię SOF + RBV z 3 schematami terapii SOF+PegIFN α +RBV różniącymi się długością podawania PegIFN α (4, 8 i 12 tyg.) w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych z GT2/3 HCV (n=40). Ponadto, w badaniu opisano 4 kohorty pacjentów, w których dokonano oceny skuteczności 12-tygodniowej terapii SOF + RBV odpowiednio u pacjentów wcześniej leczonych z GT2/3 (n=25), u pacjentów dotychczas nieleczonych z GT3 (n=10), u pacjentów dotychczas nieleczonych z GT1 (n=25) oraz wśród pacjentów z GT1 HCV i całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię (n=10). W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki jednego ramienia z części randomizowanej spełniającego kryteria włączenia, w którym stosowano schemat terapeutyczny SPR12, a które uwzględniało 11 pacjentów bez marskości wątroby z GT2 i 3, w tym 7 z GT3 HCV. W badaniu nie przedstawiono informacji na temat zastosowanej metody randomizacyjnej, jak również dotyczącej sposobu ukrycia kodu alokacji. Nie podano również informacji, który z analizowanych parametrów stanowił pierwszorzędowny punkt końcowy. W badaniu nie testowano żadnej hipotezy ani nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

LONESTAR2 – jednoośrodkowe, jednoramienne badanie, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii SOF w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV u pacjentów z GT2 i GT3 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. W badaniu udział wzięło 47 pacjentów, w tym 24 z GT3 HCV. Ponad połowa chorych miała wyrównaną marskość wątroby (55%). W analizie skuteczności uwzględniono wyłącznie wyniki dla pacjentów z GT3 HCV, natomiast w analizie

bezpieczeństwa przedstawiono wynik łączny dla GT2 i 3 HCV. Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 6 pkt w skali zaproponowanej przez NICE.

PROTON – złożone, wieloośrodkowe badanie fazy II składające się z części randomizowanej oraz badania jednoramiennego, przeprowadzone w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych z przewlekłym WZW C. Część randomizowaną zaprojektowano w celu oceny skuteczności terapii trójlekowej z wykorzystaniem SOF, PegIFN i RBV przez 12 tyg., po której pacjenci stosowali sam PegIFN+RBV przez kolejne 12/36 tyg. w porównaniu z terapią dwulekową z wykorzystaniem PegIFN α oraz RBV przez 48 tyg. w populacji pacjentów z GT1 HCV. W ramach kohorty nierandomizowanej włączono 25 pacjentów zakażonych GT2/3 HCV, u których stosowano schemat SOF+PegIFN+RBV przez 12 tygodni. Do analizy włączono wyłącznie ramię z kohorty nierandomizowanej, gdyż tylko ono spełniało kryteria włączenia. W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla GT2 i 3, z tego względu nie zostały one uwzględnione w analizie skuteczności, a jedynie w ramach analizy bezpieczeństwa. Spośród 25 pacjentów uwzględnionych w analizie, u 10 (40%) stwierdzono zakażenie GT3 HCV. Obecność marskości wątroby stanowiło kryterium wykluczenia z badania. Wiarygodność metodologiczną badania jednoramiennego oceniono na 6/8 pkt w skali zaproponowanej przez NICE.

Rodriguez-Torres 2015 – badanie składające się z dwóch części – część A stanowiła badanie I fazy oceniające interakcje pomiędzy SOF a lekami antyretrowirusowymi; część B stanowiła jednoramienne, jednoośrodkowe badanie fazy II, przeprowadzone metodą otwartej próby, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii z użyciem SOF+PegIFN α +RBV (SPR12) u pacjentów zakażonych HCV i HIV. Schemat SPR12 stosowało 23 pacjentów z GT1–4 HCV, w tym 2 pacjentów z GT3 oraz 1 chory z GT4 HCV. Obecność marskości wątroby stanowiła kryterium wykluczenia z badania, żaden z pacjentów nie był wcześniej leczony przeciw HCV. Wiarygodność badania oceniono na 5 punktów w skali NICE.

Abbas 2017 badanie retrospektywne przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji pakistańskiej. Do badania zakwalifikowano łącznie 241 pacjentów, z czego 175 otrzymywało terapię podwójną SOF + RBV 24 tyg. a 66 – potrójną SOF + RBV + PegINF przez 12 tyg. Do badania włączano zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i chorych z nawrotem choroby po terapii RBV + PegIFN, lub z opornością na taką terapię. Pacjentów z koinfekcją HIV oraz niewyrównaną marskością wątroby wykluczano. W grupie stosującej leczenie oparte na SOF + RBV 70% chorych miało udokumentowaną marskość wątroby, a 42% otrzymywało wcześniejsze leczenie oparte na PegIFN. Wśród chorych otrzymujących terapię potrójną SOF + RBV + PegIFN udokumentowaną marskość wątroby miało 42%, wcześniejszą terapię stosowało 36% chorych. W warunkach badania oceniano prawdopodobieństwo uzyskania SVR12, a także odsetek chorych z RVR, odpowiedź w EOT, brak odpowiedzi na leczenie, nawrót wirusologiczny, przerwanie leczenia i profil bezpieczeństwa. Wiarygodność badania została oceniona na 6 punktów w skali NICE.

Goel 2017 badanie prospektywne przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Indiach. Do badania zakwalifikowano łącznie 160 pacjentów, z czego kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniało 39 chorych otrzymujących terapię potrójną SOF + RBV + PegINF przez 12 tyg. oraz

21 pacjentów stosujących terapię podwójną SOF + RBV przez 24 tyg., przy czym nie podano osobnej charakterystyki dla poszczególnych grup. W populacji łącznej 10% chorych było uprzednio leczonych (z wykluczeniem terapii DAA). Niewyrównaną marskość wątroby stwierdzono u 19%, natomiast wyrównaną u 32%. W warunkach badania oceniano prawdopodobieństwo uzyskania SVR12, RVR oraz odpowiedź w EOT. Wiarygodność badania została oceniona na 7 punktów w skali NICE.

HCV-TARGET badanie prospektywne przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA, Kanadzie, Niemczech oraz Izraelu. Do badania zakwalifikowano 178 pacjentów leczonych wg schematu SOF + RBV przez 24 tyg. 47% badanych było uprzednio leczonych, udokumentowaną marskość wątroby miało 54% pacjentów. Oceniano prawdopodobieństwo uzyskania SVR12, a także nawrót, niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia, brak odpowiedzi wirusologicznej oraz bezpieczeństwo. Wiarygodność badania została oceniona na 7 punktów w skali NICE.

Nizamuddin 2017 badanie prospektywne przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji pakistańskiej. Do badania zakwalifikowano łącznie 75 pacjentów leczonych za pomocą terapii potrójnej SOF + RBV + PegINF. Wykluczano chorych z marskością wątroby oraz z koinfekcją HIV. 67% leczonych było uprzednio leczonych za pomocą RBV + INF lub RBV + PegINF. W warunkach badania oceniano prawdopodobieństwo uzyskania SVR12. Wiarygodność badania została oceniona na 6 punktów w skali NICE.

Satsangi 2017 to badanie prospektywne przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Indiach. Do badania zakwalifikowano łącznie 105 pacjentów z GT3, z czego 76 otrzymywało terapię podwójną SOF + RBV a 29– potrójną SOF + RBV + PegINF. Nie podano osobnej charakterystyki dla każdej z grup. W populacji łącznej badania 18% pacjentów było wcześniej leczonych schematem RBV + PegINF, a udokumentowaną marskość wątroby (wyrównaną) miało 33% chorych. W warunkach badania oceniano prawdopodobieństwo uzyskania SVR12, odpowiedź w EOT, brak odpowiedzi na leczenie, preferencje terapii oraz bezpieczeństwo. Wiarygodność badania została oceniona na 6 punktów w skali NICE.

Sidhu 2017 badanie retrospektywne przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Indiach. Do badania zakwalifikowano łącznie 931 pacjentów, z których 432 było leczonych za pomocą terapii potrójnej SOF + RBV + PegINF przez 12 tygodni, a 499 pacjentów otrzymywało terapię podwójną SOF + RBV przez 24 tygodnie. Wykluczano chorych z niewyrównaną marskością wątroby oraz z koinfekcją HIV. Wcześniejszą terapię przy użyciu RBV + PegINF stosowało 5% chorych z grupy SOF + RBV + PegINF oraz 9% z grupy SOF + RBV. W obydwu grupach 21% pacjentów miało wyrównaną marskość wątroby. W warunkach badania oceniano prawdopodobieństwo uzyskania SVR12, RVR, odpowiedź w EOT, nawrót wirusologiczny oraz bezpieczeństwo. Wiarygodność badania została oceniona na 7 punktów w skali NICE.

Skrócone charakterystyki poszczególnych badań przedstawiono poniżej (Tabela 6). Szczegółowe charakterystyki znajdują się w Aneksie 0 oraz A.3. Szczegółowa ocena wiarygodności badań nRCT w skali NICE znajduje się w Aneksie (A.2.2.3)

3.2.2.3. Badania w populacji pacjentów z GT4 HCV

W populacji pacjentów z GT4 HCV zidentyfikowano 10 badań spełniających kryteria włączenia do analizy, dla schematów:

- SR24 – 4 badania (Yakoot 2016, Ruane 2014, Doss 2015, PHOTON-2),
- SPR12 – 2 badania (NEUTRINO, C-EDGE),
- SPR24 – 1 badanie (ATOMIC),
- 2DR12 – 3 badania (PEARL-1, AGATE-I, AGATE-II).

Włączone prace obejmowały zarówno badania RCT fazy III i II, jak i próby jednoramienne. W pracach dla schematu SR24 uwzględniono 144 pacjentów zakażonych GT4 HCV, dla schematu SPR12 – 33 pacjentów, SPR24 – 11 pacjentów, a dla schematu 2DR12– 281 chorych. Poniżej zaprezentowano skrócony opis każdego z badań.

Yakoot 2016 – randomizowane, wieloośrodkowe, badanie otwartej próby zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa generycznych produktów leczniczych SOF (Gratisovir i Grateziano) stosowanych w schemacie z RBV u pacjentów zakażonych GT4 HCV. Randomizację przeprowadzono za pomocą permutowanych bloków do jednej z dwóch grup różniących się stosowanym produktem generycznym. Następnie chorzy, którzy uzyskali bardzo szybką odpowiedź wirusologiczną (vRVR), podlegali kolejnej randomizacji do grup, w których terapia SOF+RBV była stosowana przez 16 lub 24 tygodni, pozostali pacjenci (bez vRVR) kontynuowali terapię przez 24 tygodnie. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki wyłącznie dla schematu SR24. W pracy nie podano informacji, który z analizowanych parametrów stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. Nie podano również informacji na temat testowanej hipotezy badawczej. Łącznie w badaniu uczestniczyło 50 pacjentów, z których 24% było uprzednio leczonych przeciw HCV, a 22% miało wyrównaną marskość wątroby. Schemat SR24 stosowało ostatecznie 33 pacjentów. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Ruane 2014 – jednośrodkowe, randomizowane badanie fazy II, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów leczenia skojarzonego z wykorzystaniem SOF i RBV różniących się długością terapii (12 vs 24 tyg.), przeprowadzone metodą otwartej próby u pacjentów pochodzenia egipskiego (zamieszkujących USA) z przewlekłym WZW C zakażonych GT4 HCV. Kod randomizacyjny został wygenerowany metodą komputerową, nie podano informacji na temat sposobu ukrycia kodu alokacji. Do badania kwalifikowano zarówno pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, jak i chorych dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo. Do niniejszej analizy włączono wyłącznie ramię, w którym SOF i RBV stosowane były przez okres 24 tygodni (schemat

zarejestrowany w leczeniu zakażeń GT4 HCV). Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. W badaniu nie testowano żadnej hipotezy ani nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby. Schemat SR24 stosowało 29 pacjentów, z których 52% było wcześniej leczonych przeciwwirusowo, a 27% miało wyrównaną marskość wątroby. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Doss 2015 – wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów leczenia skojarzonego z wykorzystaniem SOF i RBV różniących się długością terapii (12 vs 24 tyg.), przeprowadzone metodą otwartej próby u pacjentów pochodzenia egipskiego (zamieszkujących Egipt) z przewlekłym WZW C zakażonych GT4 HCV. W pracy nie podano informacji na temat metody przeprowadzania randomizacji oraz sposobu ukrycia kodu alokacji. Do badania kwalifikowano zarówno pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, jak i chorych dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo. Do niniejszej analizy włączono wyłącznie ramię, w którym SOF i RBV stosowane były przez okres 24 tygodni (schemat zarejestrowany w GT4 HCV). Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. W badaniu nie testowano żadnej hipotezy badawczej. Schemat SR24 stosowało 51 pacjentów, z których 53% było wcześniej leczonych przeciwwirusowo, a 18% miało skompensowaną marskość wątroby. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

PHOTON-2 – wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie fazy III, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii z użyciem SOF i RBV u pacjentów z koinfekcją HCV (GT1–4) i HIV. Pacjenci wcześniej nieleczeni zakażeni GT2HCV otrzymywali terapię 12-tygodniową, pozostali stosowali schemat leczenia 24-tygodniowego. Terapię SR12 otrzymywało 19 pacjentów, z których 1 chory miał wyrównaną marskość wątroby. Schemat SR24 otrzymało łącznie 255 chorych, w tym: 112 z GT1 HCV (wszyscy wcześniej nieleczeni), 6 z GT2 HCV (wszyscy wcześniej nieleczeni), 106 z GT3 HCV (54% wcześniej nieleczonych), 31 z GT4 HCV (wszyscy wcześniej nieleczeni). Spośród pacjentów leczonych schematem 24-tygodniowych 21% miało wyrównaną marskość wątroby. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. Wiarygodność badania oceniono na 7 punktów w skali NICE.

NEUTRINO – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, w którym oceniano 12-tygodniową terapię złożoną z SOF w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV (SPR12) u osób uprzednio nieleczonych, zakażonych HCV o genotypie 1, 4, 5 lub 6. Łącznie w badaniu uczestniczyło 327 pacjentów, z których 17% miało wyrównaną marskość wątroby. W publikacji podano wyniki skuteczności z podziałem na poszczególne genotypy HCV, schemat SPR12 stosowało 28 pacjentów z GT4 HCV. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 7 pkt w skali zaproponowanej przez NICE.

C-EDGE – wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii EBR/GZR w porównaniu z 12-tygodniową trójlekową

terapią SOF+PegIFN+RBV (SPR12) u pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych GT1 i 4 HCV. W pracy nie podano informacji na temat zastosowanej metody randomizacji. Ukrycie kodu alokacji było zachowane z uwagi na zastosowanie metod interaktywnych. Kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej spełniało ramię oceniające schemat SPR12. Do ramienia SPR12 włączono 126 pacjentów, z których 28% było wcześniej leczonych przeciwwirusowo, a wyrównaną marskość wątroby miało 17% chorych. W publikacji podano wyniki skuteczności z podziałem na poszczególne genotypy HCV, schemat SPR12 stosowało 5 pacjentów z GT4 HCV. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie zostało ukierunkowane na wykazanie, że terapia z zastosowaniem EBR/GZR jest nie gorsza niż SPR12 (*non-inferiority*), a w przypadku spełnienia tej hipotezy oceniano przewagę EBR/GZR względem schematu SPR12 (*superiority*). Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

ATOMIC – wieloośrodkowe, częściowo randomizowane badanie fazy II, zaprojektowane do oceny 3 schematów terapii trójlekowej różniących się okresem podawania SOF, w którym populację docelową stanowili pacjenci zakażeni GT1 HCV, uprzednio nieleczeni z powodu WZW C. Dodatkowo, do jednego z ramion (SPR24) arbitralnie (poza randomizacją) włączano pacjentów z zakażeniem GT4–6, dla których przedstawiono odrębne wyniki skuteczności i tylko te zostały zaprezentowane w niniejszej analizie. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki całego ramienia SPR24, niezależnie od genotypu HCV. W pracy nie podano informacji na temat zastosowanej metody randomizacji. Ukrycie kodu alokacji było zachowane z uwagi na zastosowanie metod interaktywnych. Łącznie schemat SPR24 stosowało 125 pacjentów bez marskości wątroby, u 11 stwierdzono zakażenie GT4 HCV, a u 5 zakażenie GT6 HCV. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR24. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy analizowanymi schematami (*superiority*). Wiarygodność metodologiczną części randomizowanej badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7), natomiast wiarygodność metodologiczną części nierandomizowanej oceniono na 6 pkt w skali zaproponowanej przez NICE.

AGATE-I – wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, przeprowadzone metodą otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów z użyciem OBV/PTV/r+RBV różniących się okresem leczenia (12 vs 16 tyg.) u osób z wyrównaną marskością wątroby, chorych na przewlekłe WZW C z GT4 HCV. Kod randomizacyjny został wygenerowany z zastosowaniem programu komputerowego, ukrycie kodu alokacji zostało zachowane (system interaktywny). W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie zgodny z rejestracją produktu schemat 12-tygodniowy. Terapię 2DR12 stosowało 59 pacjentów, z których 49% było wcześniej leczonych przeciwwirusowo. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*) względem klinicznie istotnego progu dla SVR12, wynoszącego 67%, wyznaczonego w oparciu o wyniki wcześniejszych badań klinicznych. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

AGATE-II – wieloośrodkowe, częściowo randomizowane badanie fazy III, przeprowadzone metodą otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów z użyciem OBV/PTV/r+RBV różniących się czasem trwania terapii u osób bez marskości wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby z przewlekłym WZW C i GT4 HCV. Kod randomizacyjny został wygenerowany z zastosowaniem programu komputerowego, ukrycie kodu alokacji zostało zachowane (system interaktywny). Pacjenci bez marskości wątroby byli arbitralnie przydzieleni do grupy stosującej 12-tygodniową terapię OBV/PTV/r+RBV (2DR12), z kolei chorzy z wyrównaną marskością wątroby byli randomizowani do grupy 12-tygodniowej lub 24-tygodniowej. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie ramiona, w których stosowano zarejestrowany schemat 2DR12. Łącznie terapię 2DR12 przyjmowało 131 pacjentów, w tym 31 z wyrównaną marskością wątroby, a 51% chorych było uprzednio leczonych przeciwwirusowo. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. W pracy nie podano informacji na temat testowanej hipotezy badawczej. Wiarygodność metodologiczną części randomizowanej badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7), natomiast wiarygodność metodologiczną części nierandomizowanej oceniono na 6 pkt w skali zaproponowanej przez NICE.

PEARL-1 – wieloośrodkowe, częściowo randomizowane badanie kliniczne II fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii OBV/PTV/r z lub bez RBV u chorych z WZW C bez marskości wątroby, zakażonych GT4 HCV. Pacjenci uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo byli randomizowani do grupy 2D12 lub 2DR12, z kolei wszyscy chorzy wcześniej leczeni otrzymywali terapię schematem 2DR12. Kod randomizacyjny został wygenerowany z zastosowaniem programu komputerowego, ukrycie kodu alokacji zostało zachowane (system interaktywny). W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie schematy zgodne z rejestracją produktu – zawierające RBV. Łącznie schemat 2DR12 stosowało 91 pacjentów, z których 49 było wcześniej leczonych przeciw HCV. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnicy pomiędzy grupą pacjentów uprzednio nieleczonych a leczonych przeciwwirusowo. Wiarygodność metodologiczną części randomizowanej badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7), natomiast części nierandomizowanej oceniono na 7 pkt w skali zaproponowanej przez NICE.

Skrócone charakterystyki poszczególnych badań przedstawiono poniżej (Tabela 6). Szczegółowe charakterystyki znajdują się w Aneksie 0 oraz A.3.

3.2.2.4. Badania w populacji pacjentów z GT5 i 6 HCV

W populacji pacjentów z GT5 lub 6 HCV zidentyfikowano 3 badania spełniające kryteria włączenia do analizy, dla schematów:

- SPR12 – badanie NEUTRINO;
- SPR24 – badanie ATOMIC;
- SR24 – badanie Lai 2016.

Włączone prace obejmowały zarówno badania RCT fazy III i II, jak również badanie jednoramienne. Z uwagi na rzadki charakter zakażeń GT5 i 6 HCV dane dla tej populacji pacjentów są bardzo ograniczone. W badaniach schemat SPR12 stosowało 7 pacjentów z zakażeniem GT5 lub 6, schemat SPR24 – 5 pacjentów z GT6, natomiast schemat SR24 – 4 chorych z GT6 HCV. Poniżej zaprezentowano opis każdego badania.

NEUTRINO – charakterystykę badania przedstawiono w Rozdz. 3.2.2.3. W badaniu schemat leczenia SPR12 stosowano u 1 pacjenta z GT5 HCV oraz u 6 chorych z zakażeniem GT6 HCV.

ATOMIC – charakterystykę badania przedstawiono w Rozdz. 3.2.2.3. W badaniu schemat SPR24 stosowano u 5 pacjentów z zakażeniem GT6 HCV.

Lai 2016 – wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, przeprowadzone metodą otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów z użyciem SOF i RBV różniących się czasem trwania terapii (12 vs 16 vs 24 tyg.) u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C, z zakażeniem GT1 lub GT6 HCV. W pracy nie podano informacji na temat sposobu wygenerowania kodu randomizacyjnego, jak również na temat sposobu ukrycia kodu alokacji. Badanie przeprowadzono w populacji azjatyckiej. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla zarejestrowanego w tej populacji schematu SR24, który stosowano łącznie u 10 pacjentów, w tym u 4 osób zakażonych GT6 HCV, jeden pacjent miał wyrównaną marskość wątroby. Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek osób uzyskujących SVR12. W badaniu nie testowano żadnej hipotezy badawczej. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Skrócone charakterystyki poszczególnych badań przedstawiono poniżej (Tabela 6). Szczegółowe charakterystyki znajdują się w Aneksie 0 oraz A.3.

3.2.2.5. Badania w populacji z niewyrównaną marskością wątroby

W populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby zidentyfikowano 4 badania, w których przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności schematów zawierających SOF+RBV, które mogą być stosowane w warunkach polskich w przedmiotowej subpopulacji chorych:

- SR12 – 3 badania (Backus 2015, Rabatin 2015, Maan 2016),
- SR16/24 – 3 badania (Rabatin 2015, Maan 2016, Sood 2017).

Sood 2017 – jednoośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne, którego celem była ocena efektywności praktycznej i bezpieczeństwa schematów opartych na SOF, dostępnych w Indiach (SOF+RBV oraz SOF+PegIFN+RBV) u pacjentów z przewlekłym WZW C, nieleczonych uprzednio terapią przeciwwirusową. Łącznie w badaniu uwzględniono 736 pacjentów, z których 80 miało niewyrównaną funkcję wątroby. Spośród chorych z zaawansowaną chorobą wątroby 10 było zakażonych GT1 HCV i byli oni leczeni schematem SOF+RBV przez 36 tygodni, pozostali byli

zakażeni GT3 HCV (n=70) i otrzymywali terapię SOF+RBV przez 24 tygodnie. Wiarygodność badania oceniono na 5 punktów w skali NICE.

Maan 2016 – wieloośrodkowe, retrospektywne, badanie obserwacyjne, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów zawierających DAA u pacjentów z wyrównaną oraz niewyrównaną marskością wątroby. Łącznie w badaniu uwzględniono 433 pacjentów, z których, spośród chorych z niewyrównaną funkcją wątroby (CTP B/C), 4 stosowało terapię SR12 (GT2 HCV), a 23 SR16 lub SR24 (GT2–4 HCV). Wiarygodność badania oceniono na 7 punktów w skali NICE.

Backus 2015 – wieloośrodkowe, retrospektywne, obserwacyjne badanie, którego celem była ocena efektywności terapii opartej na SOF u kombatantów z zakażeniem GT1 i GT2 HCV, leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu analizowano 12-tygodniowe schematy terapeutyczne zawierające SOF, w tym u pacjentów z GT1 HCV – SOF+PegIFN+RBV, SOF+SIM, SOF+SIM+RBV, z kolei pacjentom z zakażeniem GT2 HCV podawano SOF+RBV. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla schematu SOF+RBV. Pacjentów z niewyrównaną funkcją wątroby identyfikowano na podstawie danych z rejestru. Kryteria kliniczne niewyrównanej marskości obejmowały takie zdarzenia jak: krwawienie z żyłaków przełyku, śpiączka hematologiczna, zespół wątrobowo-nerkowy lub spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej. Łącznie terapię SR12 stosowało 823 pacjentów, z czego 46 osób spełniało kryteria niewyrównanej choroby wątroby (wyniki przedstawiono osobno). Wiarygodność badania oceniono na 6 punktów w skali NICE.

Rabatin 2015 – wieloośrodkowe, retrospektywne, obserwacyjne badanie, zaprojektowane w celu oceny efektywności i bezpieczeństwa różnych schematów leczenia SOF pacjentów chorych na WZW C z niewyrównaną marskością wątroby. W badaniu wykorzystano dane z bazy danych z ośrodków dla kombatantów, a niewyrównana marskość wątroby była identyfikowana na podstawie historii leczenia (stosowanie laktulozy, rifaksyminy, sorafenibu) i potwierdzona występowaniem takich zdarzeń jak: krwawienie z żyłaków przełyku, encefalopatia wątrobowa, wodobrzusze, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej lub rak wątrobowokomórkowy (HCC). W badaniu analizowano różne schematy terapeutyczne zawierające SOF, w tym: SOF+SIM±RBV 12 tyg. (u chorych z GT1), SOF+SIM±RBV 24 tyg. (GT1), SOF+RBV 12 tyg. (GT2); SOF+RBV 24 tyg. (GT1 i GT3). W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie schematy SR12 i SR24 stosowane odpowiednio u pacjentów z zakażeniem GT2 oraz GT3 HCV. Schemat SR12 stosowało 7 pacjentów, z kolei SR24 – 9 pacjentów. Wiarygodność badania została oceniona na 6 punktów w skali NICE.

Skrócone charakterystyki poszczególnych badań przedstawiono poniżej (Tabela 6). Szczegółowe charakterystyki znajdują się w Aneksie 0.

Tabela 6.
Charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Ramiona	OI [tyg.]	N	Genotyp, (%pts)	Wcześniejsza terapia	Wyściowa wiremia, średnia (SD), [zakres]	Marskość	HIV	Metodyka	Hipoteza	Ocena
Populacja z wyrównaną funkcją wątroby											
ATOMIC / faza II	SPR24	24	125	GT1: 87 GT4: 9 GT5: 0 GT6: 4	NIE	6,3 (0,7)	0	NIE	RCT/nRCT; otwartej próby	Superiority ^a	(patrz Tabela 7) NICE: 6/8
ELECTRON / faza II	SPR12	12	11	GT2: 36 GT 3: 64	NIE	6,3 (0,76)	0	NIE	RCT, otwartej próby	Brak hipotezy	(patrz Tabela 7)
LONESTAR2 / faza II	SPR12	12	47	GT2: 49 GT3: 51	TAK (100%)	6,2 (0,7)	55	NIE	nRCT	n/d	NICE: 6/8
PROTON / faza II	SPR12	12	25	GT2: 60 GT3: 40	NIE	6,1 (0,8)	0	NIE	nRCT	n/d	NICE: 6/8
Yakoot 2016 /	SR24 (Grateziano)	24	25	GT4: 100	20	5,83 (0,54)	24	NIE	RCT, otwartej próby	bd	(patrz Tabela 7)
	SR24 (Gratisovir)	24	25		28	5,78 (0,48)	20	NIE			
Ruane 2014 / faza II	SR24	24	29	GT4: 100	TAK (52%)	6,0 [4,3–7,2]	24	NIE	RCT, otwartej próby	Brak hipotezy	(patrz Tabela 7)
Doss 2015 / faza III	SR24	24	51	GT4: 100	TAK (53%)	5,9 (0,74)	18	NIE	RCT, otwartej próby	Brak hipotezy	(patrz Tabela 7)
BOSON / faza III	SPR12	12	197	GT2: 8 GT3: 92	TAK (52%)	6,3 (0,69)	38	NIE	RCT, otwartej próby	Non-inferiority/ superiority	(patrz Tabela 7)
NEUTRINO / faza III	SPR12	12	327	GT1: 89 GT4: 9 GT5: <1	NIE	6,4 (0,7)	17	NIE	nRCT	Superiority ^a	NICE: 7/8
C-EDGE / faza III	SPR12	12	126	GT1: 96 GT4: 4	TAK (28%)	bd	17	NIE	RCT, otwartej próby	Non-inferiority/ superiority	(patrz Tabela 7)
AGATE-I / faza III	2DR12	12	59	GT4: 100	TAK (49%)	6,2 (0,5)	100	NIE	RCT, otwartej próby	Superiority ^b	(patrz Tabela 7)

Badanie	Ramiona	OI [tyg.]	N	Genotyp, (%pts)	Wcześniejsza terapia	Wyjściowa wiremia, średnia (SD), [zakres]	Marskość	HIV	Metodyka	Hipoteza	Ocena
AGATE-II / faza III	2DR12	12	100	GT4: 100	TAK (51%)	6,0 (0,6)	2	NIE	nRCT	bd	NICE: 6/8
			31		TAK (52%)	6,0 (0,6)	97		RCT		(patrz Tabela 7)
PEARL I / faza II	2DR12	12	42	GT4: 100	NIE	6,1 (0,6)	0	NIE	RCT, otwartej próby	Superiority	(patrz Tabela 7)
			49		TAK (100%)	6,3 (0,5)					
Lai 2016 / faza III	SR24	24	10	GT1: 60 GT6: 40	NIE	6,4 (0,8)	10	NIE	RCT, otwartej próby	Brak hipotezy	(patrz Tabela 7)
Rodriguez-Torres 2015 / faza II	SPR12	12	23	GT1: 82 GT2: 4 GT3: 9 GT4: 4	NIE	6,6 (0,9)	0	TAK	nRCT	Brak hipotezy	NICE: 5/8

Badanie	Ramiona	OI [tyg.]	N	Genotyp, (%pts)	Wcześniejsza terapia	Wyjściowa wiremia, średnia (SD), [zakres]	Marskość	HIV	Metodyka	Hipoteza	Ocena
PHOTON-2 / faza III	SR12	12	19	GT2: 100	NIE	6,7 (0,7)	5	TAK	nRCT	Brak hipotezy	NICE: 7/8
	SR24	24	6	GT2: 100	TAK	6,4 (0,6)	33				
	SR24	24	57	GT3: 100	NIE	6,3 (0,7)	5				
	SR24	24	49	GT3: 100	TAK	6,3 (0,8)	47				
	SR24	24	31	GT4: 100	NIE	5,9 (0,9)	26				
Abbas 2017	SR24	24	175	GT3: 100	TAK (42%)	5,6 (1,1)	70	NIE	nRCT	Nd	NICE: 6/8
	SPR12	12	66	GT3: 100	TAK (36%)	5,6 (0,8)	42				
Sidhu 2017	SR24	24	499	GT3: 100	9%	2,1	21	NIE	nRCT	Nd	NICE: 6/8
	SPR12	12	432		5%	1,8	21				
Satsangi 2017	SR24	24	105	GT3: 100	TAK (18%)	bd	33	NIE	nRCT	n/d	NICE: 6/8
	SPR12	12									
Nizamuddin 2017	SPR12	12	75	GT3: 100	TAK (67%)	bd	0	NIE	nRCT	n/d	NICE: 6/8
HCV-TARGET	SR24	24	178	GT3: 100	TAK (47%)	5,9	54	bd	nRCT	n/d	NICE: 7/8
Goel 2017	SR24	24	39	GT3: 100	TAK (10%)	bd	32 (CC) 19 (DC)	NIE	nRCT	Nd	NICE: 7/8
	SPR12	12	21								
Populacja z niewyrównaną funkcją wątroby											
Sood 2017	SR24 ^e	24	80	GT1: 13 GT3: 87	NIE	bd	100 (DC)	NIE	nRCT	n/d	NICE: 5/8
Maan 2016	SR12	12	4	GT2: 100	50%	bd	100 (DC)	bd	nRCT	n/d	NICE: 7/8
	SR16/24	16/24	23	GT2: 9 GT3: 87 GT4: 4	43%	bd	100 (DC)	bd			

Badanie	Ramiona	OI [tyg.]	N	Genotyp, (%pts)	Wcześniejsza terapia	Wyściowa wiremia, średnia (SD), [zakres]	Marskość	HIV	Metodyka	Hipoteza	Ocena
Backus 2015	SR12	12	823 ^c	GT2: 100	TAK (23%)	6,2 [3,0–7,7]	6 (DC)	NIE	nRCT	bd	NICE: 6/8
Rabatin 2015	SR ⁹	12 ————— 24	150 ^d	GT1: 84 GT2: bd GT3: bd	bd	bd	100 (DC)	bd	nRCT	bd	NICE: 6/8

a) Względem predefiniowanej SVR12, wyznaczonej w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej.

b) Względem wyznaczonego klinicznie istotnego proggu.

c) Wyniki SVR12 raportowano dla 619 pacjentów, z czego 40 miało niewyrównaną marskość wątroby.

d) w tym 7 pacjentów zakażonych GT2 HCV otrzymujących SR12 oraz 9 pacjentów zakażonych GT3 HCV otrzymujących SR24.

e) Dodatkowo 10 z 80 pacjentów stosowało schemat SOF+RBV przez 36 tyg.

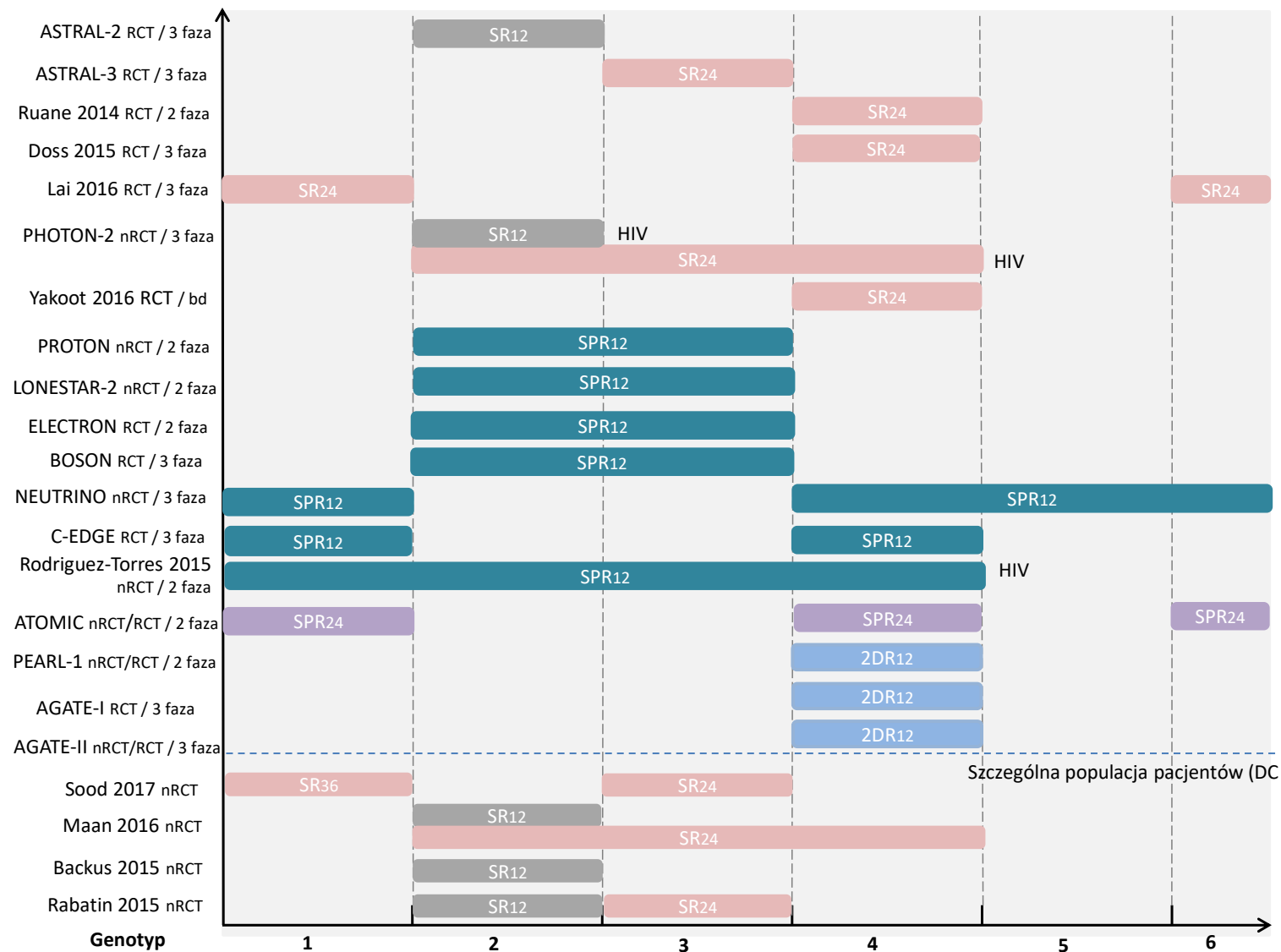
Tabela 7.

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT uwzględnionych w analizie na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
			Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników			
Ruane 2015	N	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ
PEARL-1	N	N	N	N	W	W	N	N	N
ATOMIC	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N
ELECTRON	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ
Lai 2016	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ
Doss 2015	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	N
Yakoot 2016	N	NJ	N	N	W	W	N	N	N
AGATE-I	N	N	N	N	W	W	N	N	N
AGATE-II	N	N	N	N	W	W	N	N	N
C-EDGE	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N
BOSON	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ

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

Rysunek 3.
Dostępność dowodów naukowych dla opcjonalnych technologii z uwzględnieniem genotypu HCV oraz metodologii



4. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI VEL/SOF

4.1. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby

4.1.1. Populacja pacjentów zakażonych GT2 HCV

Porównanie VEL/SOF względem PLC

W populacji pacjentów z GT2 HCV terapia z wykorzystaniem VS12 prowadziła do uzyskania SVR12 u wszystkich chorych, podczas gdy w ramieniu PLC nie stwierdzono odpowiedzi u żadnego z badanych (Tabela 8).

Tabela 8.
Wyniki odpowiedzi wirusologicznej dla porównania VS12 z PLC w populacji pacjentów zakażonych GT2 HCV

Badanie	Populacja	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]
		VS12	PLC		
ASTRAL-1	TN/TE; CC(+/-)	104/104 (100)	0/21 (0)	43,79 [2,83; 678,29]	1 [1; 2]

Skumulowany odsetek SVR

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wśród pacjentów zakażonych GT2 HCV, leczonych VS12, w poszczególnych badaniach wynosiło od 99% do 100%. Uśrednione prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w badanej populacji wynosiło blisko 100%.

W badaniu ASTRAL-2 jeden pacjent nie uzyskał SVR12, ponieważ zaprzestał przyjmowania terapii ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

W żadnej z prac nie odnotowano przypadku niepowodzenia w trakcie leczenia ani nawrotu choroby po zakończonej terapii (Tabela 9).

Tabela 9.
Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS12 u pacjentów z GT2 HCV

Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
SVR12				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	104/104 (100)	331/332 (99,7)
		CC(+)	10/10 (100)	
		CC(-)	93/93 (100)	

Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)		
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny	
		TN	79/79 (100)		
		TE	25/25 (100)		
ASTRAL-2	III	TN/TE; CC(+/-)	133/134 (99)		
		CC(+)	19/19 (100)		
		CC(-)	114/115 (99)		
		TN	114/115 (99)		
		TE	19/19 (100)		
		TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	11/11 (100)		
ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	11/11 (100)		
Everson 2015	II	TN; CC(-)	10/10 (100)		
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	53/53 (100)		
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	20/20 (100)		
Nawrót choroby					
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	0/104 (0)		
ASTRAL-2	III	TN/TE; CC(+/-)	0/134 (0)		
ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	0/11 (0)	0/332 (0)	
Everson 2015	II	TN; CC(-)	0/10 (0)		
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	0/53 (0)		
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	0/20 (0)		
Niepowodzenie w trakcie terapii					
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	0/104 (0)		
ASTRAL-2	III	TN/TE; CC(+/-)	0/134 (0)		
ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	0/11 (0)	0/322 (0)	
Everson 2015	II	TN; CC(-)	0/10 (0)		
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	0/53 (0)		
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	0/20 (0)		

4.1.2. Populacja pacjentów zakażonych GT3 HCV

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w poszczególnych badaniach wynosiło od 88% do 100%, w zależności od występowania marskości wątroby oraz wcześniejszego leczenia, a wartość uśredniona w populacji ogólnej wynosiła 95% dla schematu VS12 i 96% dla VSR12.

Uśrednione prawdopodobieństwo nawrotu choroby wynosiło 3% w populacji ogólnej pacjentów otrzymujących terapię VS12, które było największe u chorych uprzednio leczonych z marskością wątroby (12%). W przypadku schematu VSR12 nawrót raportowano u 4% pacjentów.

Uśrednione prawdopodobieństwo nawrotu w trakcie terapii VS12 wynosiło 0,2%. Z kolei u żadnego z pacjentów stosujących schemat VSR12 nie zaobserwowano przypadku niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia (Tabela 10).

Tabela 10.
Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS/VSR u pacjentów z GT3 HCV

Schemat	Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
				Wynik jednostkowy	Wynik łączny
SVR12					
VS12	ASTRAL-3	III	TN/TE; CC(+/-)	264/277 (95)	541/567 (95)
			CC(-)	191/197 (97)	
			CC(+)	73/80 (91)	
			TN	200/206 (97)	
			TE	64/71 (90)	
	ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	11/12 (92)	
	POLARIS-2	III	TN/TE; CC(-)	86/89 (97)	
	POLARIS-3	III	TN/TE; CC(+)	105/109 (96)	
			TN; CC(+)	76/77 (99)	
			TE; CC(+)	29/32 (91)	
	Everson 2015	II	TN; CC(-)	25/27 (93)	
	Pianko 2015	II	TE; CC(-)	27/27 (100)	
TE; CC(+)			23/26 (88)		
VSR12	Pianko 2015	II	TE; CC(+)	25/26 (96)	25/26 (96)
Nawrót choroby					
VS12	ASTRAL-3	III	TN/TE; CC(+/-)	11/276 (4)	17/566 (3)
	ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	0/12 (0)	
	POLARIS-2	III	TN/TE; CC(-)	0/89 (0)	
	POLARIS-3	III	TN/TE; CC(+)	1/109 (<1)	
	Everson 2015	II	TN; CC(-)	2/27 (7)	
			TE; CC(-)	0/27 (0)	
	Pianko 2015	II	TE; CC(+)	3/26 (12)	
VSR12	Pianko 2015	II	TE; CC(+)	1/26 (4)	1/26 (4)
Niepowodzenie w trakcie terapii					
VS12	ASTRAL-3	III	TN/TE; CC(+/-)	0/277 (0)	1/567 (<1)
	ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	0/12 (0)	
	POLARIS-2	III	TN/TE; CC(-)	0/89 (0)	
	POLARIS-3	III	TN/TE; CC(+)	1/109 (<1)	

Schemat	Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
				Wynik jednostkowy	Wynik łączny
	Everson 2015	II	TN; CC(-)	0/27 (0)	
	Pianko 2015	II	TE; CC(-)	0/27 (0)	
			TE; CC(+)	0/26 (0)	
VSR12	Pianko 2015	II	TE; CC(+)	0/26 (0)	0/26 (0)

4.1.3. Populacja pacjentów zakażonych GT4 HCV

Porównanie bezpośrednio VEL/SOF z PLC

Terapia z wykorzystaniem VS12 prowadziła do uzyskania SVR12 u wszystkich chorych zakażonych GT4 HCV, podczas gdy w ramieniu PLC nie stwierdzono odpowiedzi u żadnego z badanych (Tabela 11).

Tabela 11.
Wyniki odpowiedzi wirusologicznej dla porównania VS12 z PLC w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV

Badanie	Populacja	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]
		VS12	PLC		
ASTRAL-1	TN/TE; CC(+/-)	116/116 (100)	0/22 (0)	45,80 [2,95; 710,45]	1 [1; 2]

Skumulowany odsetek SVR

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wśród pacjentów zakażonych GT4 HCV, leczonych VS12 w populacji ogólnej wyniosło 99%.

Jedynie dwóch pacjentów nie uzyskało SVR12. W przypadku badania POLARIS-2 jeden pacjent doświadczył nawrotu choroby, z kolei w badaniu Everson 2015 jeden pacjent został utracony z okresu obserwacji. Uśredniony odsetek nawrotów ze wszystkich analizowanych badań wyniosło 0,5%.

W żadnej z prac nie raportowano niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii (Tabela 12).

Tabela 12.
Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS12 u pacjentów z GT4 HCV

Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
SVR12				
		TN/TE; CC(+/-)	116/116 (100)	
ASTRAL-1	III	CC(+)	27/27 (100)	202/204 (99)
		CC(-)	89/89 (100)	

Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
		TN	64/64 (100)	
		TE	52/52 (100)	
ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	5/5 (100)	
Everson 2015	II	TN; CC(-)	6/7 (86)	
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	56/57 (98)	
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	19/19 (100)	
Nawrót choroby				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	0/116 (0)	
ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	0/5 (0)	
Everson 2015	II	TN; CC(-)	0/7 (0)	1/204 (<1)
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	1/57 (2)	
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	0/19 (0)	
Niepowodzenie w trakcie terapii				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	0/116 (0)	
ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	0/5 (0)	
Everson 2015	II	TN; CC(-)	0/7 (0)	0/204 (0)
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	0/57 (0)	
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	0/19 (0)	

4.1.4. Populacja pacjentów zakażonych GT5 HCV

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wśród pacjentów zakażonych GT5 HCV, leczonych VS12, w populacji ogólnej wynosiło 97%. Jeden pacjent, który nie uzyskał SVR12, zmarł nagle w trakcie snu 8 dni po zakończeniu terapii, chory był leczony ezetymibem i symwastatyną z powodu dyslipidemii.

W pracy nie odnotowano niepowodzenia w trakcie leczenia ani nawrotu choroby po zakończonej terapii (Tabela 13).

Tabela 13.
Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS12 u pacjentów z GT5 HCV

Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
SVR12				
		TN/TE; CC(+/-)	34/35 (97)	
ASTRAL-1	III	CC(+)	5/5 (100)	34/35 (97)
		CC(-)	28/29 (97)	
		TN	23/24 (96)	

Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
		TE	11/11 (100)	
Nawrót choroby				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	0/35 (0)	0/35 (0)
Niepowodzenie w trakcie terapii				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	0/35 (0)	0/35 (0)

4.1.5. Populacja pacjentów zakażonych GT6 HCV

Porównanie VEL/SOF względem PLC

Terapia z wykorzystaniem VS12 prowadziła do uzyskania SVR12 u wszystkich chorych zakażonych GT6 HCV, podczas gdy w ramieniu PLC nie stwierdzono odpowiedzi u żadnego z badanych (Tabela 14).

Tabela 14.
Wyniki odpowiedzi wirusologicznej dla porównania VS12 z PLC w populacji pacjentów zakażonych GT6 HCV

Badanie	Populacja	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]
		VS	PLC		
ASTRAL-1	TN/TE; CC(+/-)	41/41 (100)	0/8 (0)	13,83 [0,96; 199,99]	1 [1; 2]

Skumulowany odsetek SVR

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wśród pacjentów zakażonych GT6 HCV, leczonych VS12, wynosiło 98% w populacji ogólnej. Tylko w jednym badaniu (Asselah 2016) odnotowano przypadek braku trwałej odpowiedzi wirusologicznej – powodem było wycofanie przez pacjenta zgody na udział w badaniu.

W żadnej z prac nie raportowano nawrotów choroby ani niepowodzenia w trakcie terapii (Tabela 15).

Tabela 15.
Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS u pacjentów z GT6 HCV

Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
SVR12				
		TN/TE; CC(+/-)	41/41 (100)	
ASTRAL-1	III	CC(+)	6/6 (100)	
		CC(-)	35/35 (100)	
		TN	38/38 (100)	
			63/64 (98)	

Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
		TE	3/3 (100)	
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	9/9 (100)	
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	8/9 (89)	
Everson 2015	II	TN; CC(-)	5/5 (100)	
Nawrót choroby				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	0/41 (0)	
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	0/9 (0)	0/64 (0)
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-);	0/9 (0)	
Everson 2015	II	TN; CC(-)	0/5 (0)	
Niepowodzenie w trakcie terapii				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	0/41 (0)	
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	0/9 (0)	0/64 (0)
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	0/9 (0)	
Everson 2015	II	TN; CC(-)	0/5 (0)	

4.2. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

Skuteczność terapii VSR12 u pacjentów z niewyrównaną funkcją wątroby oceniano w badaniu III fazy ASTRAL-4, w którym prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wynosiło 100% u pacjentów zakażonych GT2 oraz GT4 HCV, oraz 85% u chorych zakażonych GT3 HCV. Spośród chorych, którzy nie uzyskali SVR12, u jednego stwierdzono nawrót choroby, z kolei u drugiego wystąpił przełom wirusologiczny (Tabela 16).

Tabela 16.
Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VSR12 u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

Badanie	Faza badania	Genotyp	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
			VSR12	
SVR12				
		2	4/4 (100)	
ASTRAL-4	III	3	11/13 (85)	
		4	2/2 (100)	
Nawrót choroby				
		2	0/4 (0)	
ASTRAL-4	III	3	1/13 (8)	

Badanie	Faza badania	Genotyp	Odsetek zdarzeń n/N (%)
			VSR12
		4	0/2 (0)
Przełom wirusologiczny			
		2	0/4 (0)
ASTRAL-4	III	3	1/13 (8)
		4	0/2 (0)

4.3. Ocena jakości życia

Dane dotyczące jakości życia pacjentów biorących udział w badaniach ASTRAL-1, 2, 3 i 4 przedstawiono w 4 pracach opublikowanych w postaci pełnych tekstów [6–9], natomiast chorych uczestniczących w badaniu ASTRAL-5 – w 1 abstrakcie konferencyjnym. [73]

We wszystkich badaniach oceniano wpływ terapii VEL/SOF na jakość życia oraz istotne, raportowane przez pacjenta, efekty terapii (PRO – *ang. Patient Reported Outcomes*). W ramach PRO uwzględniono wyniki 4 kwestionariuszy: SF-36 (*Short-Form 36*), FACIT-F (*The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*), CLDQ-HCV (*Chronic Liver Disease Questionnaire- HCV Version*), WPAI:SHP (*Work Productivity Activity Index: Specific Health Problem*). Pacjenci wypełniali kwestionariusze na początku badania, w trakcie terapii (co 4 tygodnie), jak również po 4, 12 i 24 tygodniach od zakończenia terapii. Kwestionariusze pozwalały na ocenę ogólnego samopoczucia, aktywności fizycznej, zdrowia psychicznego, zmęczenia czy aktywności zawodowej. Wyniki wszystkich kwestionariuszy analizowane były osobno, jak również przedstawiono ogólną opinię pacjenta dotyczącą efektów leczenia. W celu ujednoczenia prezentowanych rezultatów, wyniki z poszczególnych kwestionariuszy zostały przetransformowane na skalę 0–100 pkt, w której wyższy wynik oznacza lepszy efekt terapeutyczny.

Skrótowy opis wykorzystanych w badaniach skal, sposób interpretacji wyniku oraz informacje na temat ich walidacji przedstawiono w Aneksie (A.8, str. 229).

4.3.1. Jakość życia dla porównania VEL/SOF vs PLC

Wyniki porównania jakości życia u pacjentów z WZW C (GT1–6) stosujących terapię VEL/SOF względem PLC przedstawiono w publikacji Younossi 2016a. [6] Łącznie w analizie uwzględniono 740 pacjentów, z których 624 otrzymywało VEL/SOF a 116 PLC. Wyniki w poszczególnych domenach PRO na początku badania nie różniły się pomiędzy analizowanymi grupami. Natomiast już w 4. tygodniu terapii VEL/SOF zanotowano istotne statystycznie różnice względem wartości na początku badania w domenach – ogólny stan zdrowia i samopoczucie emocjonalne, jak również dla ogólnego wyniku kwestionariusza FACIT-F i wszystkich domen kwestionariusza CLDQ-HCV (wszystkie wartości

$p < 0,005$ vs *baseline*; Tabela 17). Obserwowana poprawa utrzymywała się przez cały czas trwania leczenia. Dla porównania, jedyny wskaźnik, który uległ znaczącej poprawie w grupie PLC, dotyczył domeny odnoszącej się do zmartwień z kwestionariusza CLDQ-HCV (+4,6 pkt; $p = 0,0016$; Tabela 17).

W chwili zakończenia terapii (12. tydzień leczenia) w grupie otrzymującej VEL/SOF w 11 z 25 domen/składowych PRO obserwowano istotną statystycznie poprawę względem wartości z początku badania. Poprawę zanotowano w domenach:

- ogólny stan zdrowia, witalność, komponenta fizyczna (kwestionariusz SF-36),
- samopoczucie emocjonalne, zmęczenie, wynik ogólny (kwestionariusz FACIT-F),
- aktywność/energia, emocje, zmartwienia, objawy ogólnoustrojowe, wynik ogółem (kwestionariusz CLDQ-HCV).

Domeny, w których wynik w grupie stosującej terapię VEL/SOF był istotnie statystycznie lepszy od PLC (w 12. tygodniu leczenia) to:

- ogólny stan zdrowia i witalność z kwestionariusza SF-36,
- samopoczucie emocjonalne z kwestionariusza FACIT-F,
- aktywność/energia, emocje, zmartwienia, wynik ogólny z kwestionariusza CLDQ-HCV,
- aktywność z kwestionariusza WPAI:SHP.

W 12. tygodniu od zakończenia terapii, w grupie otrzymującej VEL/SOF obserwowano istotną poprawę względem wartości na początku badania w 20 z 25 analizowanych domen PRO, a średni wynik wszystkich składowych PRO wynosił +3,7 pkt (u pacjentów z SVR12). Natomiast w grupie PLC średni wynik PRO wynosił -2,6 pkt i tylko w 2 domenach obserwowano istotną poprawę względem wartości wyjściowych (Tabela 17).

Po 24 tygodniach od zakończenia terapii VEL/SOF, wśród pacjentów z SVR, średni wynik wszystkich domen/składowych PRO wynosił +5,4 pkt. Istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych obserwowano w 23 z 25 analizowanych domen PRO (z wyjątkiem produktywności i absenteizmu ocenianych kwestionariuszem WPAI; Tabela 17).

Tabela 17.
Jakości życia u chorych z wyrównaną funkcją wątroby dla porównania VEL/SOF vs PLC

Domena PRO	Okres leczenia				Okres obserwacji			
	4 tyg.		12 tyg.		12 tyg.		24 tyg.	
	VEL/SOF	PLC	VEL/SOF	PLC	VEL/SOF	PLC	VEL/SOF	
SF-36: funkcjonowanie fizyczne	NS	NS	NS	NS	NS	NS	IS↑	
SF-36: ograniczenie pełnienia ról z powodu zdrowia fizycznego	NS	NS	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
SF-36: dolegliwości bólowe	NS	NS	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
SF-36: ogólny stan zdrowia	IS↑	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
SF-36: witalność	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	

Domena PRO	Okres leczenia				Okres obserwacji			
	4 tyg.		12 tyg.		12 tyg.		24 tyg.	
	VEL/SOF	PLC	VEL/SOF	PLC	VEL/SOF	PLC	VEL/SOF	
SF-36: funkcjonowanie społeczne	NS	NS	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
SF-36: ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	NS	NS	NS	NS	NS	NS	IS↑	
SF-36: poczucie zdrowia psychicznego	NS	NS	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
SF-36: komponenta fizyczna	NS	NS	IS↑	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
SF-36: komponenta psychiczna	NS	NS	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
FACIT-F: samopoczucie fizyczne	NS	NS	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
FACIT-F: samopoczucie emocjonalne	IS↑	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
FACIT-F: samopoczucie w społeczeństwie	NS	NS	NS	NS	NS	NS	IS↑	
FACIT-F: samopoczucie dot. funkcjonowania	NS	NS	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
FACIT-F: zmęczenie	NS	NS	IS↑	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
FACIT-F: wynik ogólny	IS↑	NS	IS↑	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
CLDQ-HCV: aktywność/energia	IS↑*	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
CLDQ-HCV: emocje	IS↑	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
CLDQ-HCV: zmartwienia	IS↑	IS↑	IS↑ (*)	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
CLDQ-HCV: objawy ogólnoustrojowe	IS↑	NS	IS↑	NS	IS↑	IS↑	IS↑	
CLDQ-HCV: wynik ogólny	IS↑ (*)	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
WPAI:SHP: produktywność	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
WPAI:SHP: absenteizm	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
WPAI:SHP: prezenteizm	NS	NS	NS	NS	IS↑	IS↑	IS↑	
WPAI:SHP: aktywność	NS	NS	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	

NS – wynik nieistotny statystycznie; IS↑ – istotna statystycznie poprawa względem wartości wyjściowej ($p < 0,005$);
 (*) – istotna statystycznie poprawa względem PLC ($p < 0,005$).

4.3.2. Jakość życia dla porównania VEL/SOF vs SOF + RBV

Wyniki porównania jakości życia u pacjentów leczonych VEL/SOF lub SOF + RBV pochodzą z dwóch badań klinicznych ASTRAL-2 i ASTRAL-3, w których łącznie uczestniczyło 818 pacjentów. [7] Spośród nich 134 osoby zakażone GT2 HCV otrzymywały terapię VS12 a 132 schemat SR12, natomiast wśród pacjentów z GT3 HCV terapię VS12 stosowało 277 chorych, a schemat SR24 – 275. Wyniki dla schematów zawierających SR12/24 przedstawiono łącznie, niezależnie od czasu trwania terapii.

Wyniki w poszczególnych domenach PRO na początku badania nie różniły się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami. Natomiast już w 4. tygodniu leczenia w grupie VS12 obserwowano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych w 12 z 25 analizowanych domen (od +1,8 do +8,7 pkt; wszystkie wartości $p < 0,02$; Tabela 18). Poprawę zanotowano w domenach:

- dolegliwości bólowe, ogólny stan zdrowia, komponenta fizyczna (kwestionariusz SF-36),

- samopoczucie fizyczne i emocjonalne, zmęczenie, wynik ogólny (kwestionariusz FACIT-F),
- wszystkie domeny (kwestionariusz CLDQ-HCV).

Korzyść w postaci znamiennej statystycznie poprawy jakości życia względem wartości wyjściowych, w grupie osób otrzymujących VS12, utrzymywała się przez cały okres trwania terapii. Dla porównania, w grupie pacjentów otrzymujących SOF i RBV, w trakcie leczenia odnotowano istotną poprawę tylko w 5 domenach PRO (od +1,7 do +9,2 pkt), natomiast w 4 innych odnotowano istotne pogorszenie (od -1,4 do -3,7 pkt; $p < 0,05$; Tabela 18).

W chwili zakończenia terapii w grupie stosującej VS12 w 22 domenach PRO obserwowano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych (od +1,7 do +13 pkt; $p < 0,015$), a w pozostałych 3 domenach nie odnotowano znamiennej statystycznych zmian. Dla porównania w grupie pacjentów otrzymujących SR12 lub SR24 istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych zaobserwowano jedynie w 7 z 25 badanych domen (od +1,5 do +11,9 pkt), przy jednoczesnym istotnym pogorszeniu w 6 innych składowych PRO (od -3,0 do -6,4; $p < 0,05$; Tabela 18). Domeny, w których wynik w grupie stosującej terapię VS12 był znamiennej statystycznie lepszy względem SR12/SR24 to:

- funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie pełnienia ról z powodu zdrowia fizycznego, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego i komponenta psychiczna z kwestionariusza SF-36,
- samopoczucie fizyczne i dotyczące funkcjonowania, zmęczenie oraz wynik ogólny kwestionariusza FACIT-F,
- aktywność/energia, emocje, objawy ogólnoustrojowe oraz wynik ogólny kwestionariusza CLDQ-HCV,
- produktywność, prezenteizm, absenteizm i aktywność z kwestionariusza WPAI:SHP.

Po 12 tygodniach od zakończenia leczenia wyniki w poszczególnych domenach PRO były zbliżone w obu analizowanych grupach. Istotną statystycznie poprawę względem wartości na początku badania zaobserwowano w 22 z 25 analizowanych domen PRO, niezależnie od zastosowanego schematu terapeutycznego (z wyjątkiem ograniczenia pełnienia ról z powodu problemów emocjonalnych ocenianych kwestionariuszem SF-36 oraz absenteizmu i prezenteizmu analizowanych za pomocą kwestionariusza WPAI). Korzyść ta utrzymywała się również po 24 tygodniach od zakończenia terapii, przy czym średni wynik dla wszystkich domen PRO względem wartości wyjściowych wzrósł z +5,8 pkt obserwowanych 12 tygodni od zakończenia leczenia, do +6,9 pkt po 24 tygodniach.

Tabela 18.
Jakości życia u chorych z wyrównaną funkcją wątroby dla porównania VEL/SOF vs SOF+RBV

Domena PRO	Okres leczenia				Okres obserwacji		
	4 tyg.		12/24 tyg.		12 tyg.		24 tyg.
	VS12	SR12/24	VS12	SR12/24	VS12	SR12/24	VS12
SF-36: funkcjonowanie fizyczne	NS	IS↓	IS↑ (*)	NS	IS↑	IS↑	IS↑
SF-36: ograniczenie pełnienia ról z powodu zdrowia fizycznego	NS	IS↓	IS↑ (*)	IS↓	NS	NS	NS
SF-36: dolegliwości bólowe	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑
SF-36: ogólny stan zdrowia	IS↑	NS	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑
SF-36: witalność	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	IS↑	IS↑
SF-36: funkcjonowanie społeczne	NS	NS	NS (*)	IS↓	IS↑	IS↑	IS↑
SF-36: ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	NS	NS	NS (*)	IS↓	NS	NS	NS
SF-36: poczucie zdrowia psychicznego	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	IS↑	IS↑
SF-36: komponenta fizyczna	IS↑	NS	IS↑	NS	IS↑	IS↑	IS↑
SF-36: komponenta psychiczna	NS	NS	IS↑ (*)	IS↓	IS↑	IS↑	IS↑
FACIT-F: samopoczucie fizyczne				NS	IS↑	IS↑	IS↑
FACIT-F: samopoczucie emocjonalne	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑
FACIT-F: samopoczucie w społeczeństwie	NS	NS	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑
FACIT-F: samopoczucie dot. funkcjonowania	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	IS↑	IS↑
FACIT-F: zmęczenie	IS↑	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	IS↑	IS↑
FACIT-F: wynik ogólny	IS↑	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: aktywność/energia	IS↑	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: emocje	IS↑	IS↑	IS↑ (*)	NS	IS↑	NS	IS↑
CLDQ-HCV: zmartwienia	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: objawy ogólnoustrojowe	IS↑	NS	IS↑ (*)	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: wynik ogólny	IS↑	IS↑	IS↑ (*)	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑
WPAI:SHP: produktywność	NS	IS↓	IS↑ (*)	IS↓	NS	NS	NS
WPAI:SHP: absenteizm	NS	IS↓	NS (*)	IS↓	NS	NS	NS
WPAI:SHP: prezenteizm	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	IS↑	IS↑
WPAI:SHP: aktywność	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	IS↑	IS↑

NS – wynik nieistotny statystycznie; IS↑ – istotna statystycznie poprawa względem wartości wyjściowej (p<0,05); IS↓ – istotne statystycznie pogorszenie względem wartości wyjściowej (p<0,05)
(*) – istotna statystycznie poprawa względem SR (p<0,05).

4.3.3. Jakość życia pacjentów z/bez marskości wątroby otrzymujących VEL/SOF

Schematy VEL/SOF bez RBV (VS12)

Wpływ terapii VEL/SOF na jakości życia w zależności od obecności marskości wątroby oceniano na podstawie skumulowanych wyników uzyskanych z 4 badań klinicznych (ASTRAL-1, 2, 3, 4). [8] Łącznie w badaniach tych uczestniczyło 1213 pacjentów przyjmujących VS, z których 813 nie miało marskości wątroby, natomiast 230 i 170 miało odpowiednio wyrównaną i niewyrównaną marskość wątroby. Należy przy tym zaznaczyć, że schemat bez RBV nie jest zarejestrowany w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

Po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia we wszystkich 3 grupach pacjentów (tj. bez marskości, z wyrównaną oraz niewyrównaną marskością wątroby) obserwowano poprawę wyniku w wielu analizowanych domenach PRO względem wartości początkowych, przy czym najbardziej wyraźną, istotnie statystyczną, poprawę odnotowano u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. Poprawę zanotowano w domenach:

- ograniczenie pełnienia ról z powodu zdrowia fizycznego, witalność, komponenta fizyczna (kwestionariusz SF-36);
- samopoczucie fizyczne, zmęczenie i wynik ogólny (kwestionariusz FACIT-F);
- aktywność/energia i wynik ogólny (kwestionariusz CLDQ-HCV);
- aktywność (kwestionariusz WPAI:SHP).

Korzyść w postaci znamiennej statystycznie poprawy jakości życia względem wartości wyjściowych utrzymywała się przez cały okres trwania terapii, osiągając na koniec leczenia średnią poprawę wyniku we wszystkich analizowanych domenach PRO wynoszącą +2,3, +4,8 oraz +7,3 pkt odpowiednio u pacjentów bez marskości wątroby, z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby.

W 24. tygodniu od zakończenia leczenia w dalszym ciągu obserwowano poprawę wyników dla poszczególnych domen PRO. Średnia poprawa u pacjentów bez marskości wątroby wynosiła +5,5 pkt, z wyrównaną marskością +5,7 pkt, z kolei +8,6 pkt u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. Istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych zaobserwowano w 24–25 z 26 domen.

Schematy VEL/SOF z RBV (VSR12)

Wyniki dotyczące jakości życia wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, stosujących schemat zawierający RBV, pochodzą z 1 badania ASTRAL-4, w którym uczestniczyło łącznie 87 osób leczonych VEL/SOF z RBV przez 12 tygodni. [9]

W 4. tygodniu terapii VSR12 zaobserwowano przejściowe pogorszenie niektórych komponent jakości życia (od -3,6 do -6,9 pkt), przy jednoczesnej poprawie w odniesieniu do odczuwania emocji i nasilenia zmartwień (od +4,6 do +5,0 pkt; Tabela 19). W dalszych etapach leczenia obserwowano poprawę wyników PRO. W chwili zakończenia leczenia VSR12 w żadnej z domen nie odnotowano istotnego statystycznie pogorszenia wyniku względem wartości wyjściowych, natomiast stwierdzono

utrzymanie istotnej statystycznie poprawy w domenach dotyczących samopoczucia emocjonalnego z kwestionariusza FACI-F oraz zmartwienia z kwestionariusza CLDQ-HCV.

Po 12 tygodniach od zakończenia terapii pacjenci raportowali istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych w 9 domenach (od +4,1 do +14,0 pkt; Tabela 19). Z kolei po 24 tygodniach, wśród pacjentów, którzy uzyskali SVR12, znamienne statystycznie poprawa była widoczna już w 19 z 25 badanych domenach (od +7,8 do +19,7 pkt), obserwowana poprawa została uznana za istotną klinicznie (Tabela 19).

Tabela 19.
Jakości życia u chorych z niewyrównaną funkcją wątroby otrzymujących VEL/SOF w połączeniu z RBV

Domena PRO	Okres leczenia		Okres obserwacji	
	4 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	24 tyg. ^a
SF-36: funkcjonowanie fizyczne	IS↓	NS	NS	NS
SF-36: ograniczenie pełnienia ról z powodu zdrowia fizycznego	NS	NS	NS	IS↑
SF-36: dolegliwości bólowe	NS	NS	NS	IS↑
SF-36: ogólny stan zdrowia	NS	NS	NS	IS↑
SF-36: witalność	NS	NS	NS	IS↑
SF-36: funkcjonowanie społeczne	IS↓	NS	NS	IS↑
SF-36: ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	IS↓	NS	NS	NS
SF-36: poczucie zdrowia psychicznego	IS↓	NS	NS	NS
SF-36: komponenta fizyczna	NS	NS	NS	IS↑
SF-36: komponenta psychiczna	IS↓	NS	NS	NS
FACIT-F: samopoczucie fizyczne	IS↓	NS	IS↑	IS↑
FACIT-F: samopoczucie emocjonalne	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑
FACIT-F: samopoczucie w społeczeństwie	NS	NS	NS	NS
FACIT-F: samopoczucie dot. funkcjonowania	NS	NS	NS	IS↑
FACIT-F: zmęczenie	IS↓	NS	NS	IS↑
FACIT-F: wynik ogólny	NS	NS	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: aktywność/energia	NS	NS	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: emocje	NS	NS	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: zmartwienia	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: objawy ogólnoustrojowe	NS	NS	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: wynik ogólny	NS	NS	IS↑	IS↑

Domena PRO	Okres leczenia		Okres obserwacji	
	4 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	24 tyg. ^a
WPAI:SHP: produktywność	NS	NS	NS	NS
WPAI:SHP: absenteizm	NS	NS	NS	IS↑
WPAI:SHP: prezenteizm	NS	NS	NS	IS↑
WPAI:SHP: aktywność	NS	NS	IS↑	IS↑

NS – wynik nieistotny statystycznie; IS↑ – istotna statystycznie poprawa względem wartości wyjściowej ($p < 0,01$); ■ – istotne statystycznie pogorszenie względem wartości wyjściowej ($p < 0,01$).

a) Wyniki dla pacjentów, którzy uzyskali SVR12.

4.3.4. Jakość życia pacjentów z koinfekcją HIV otrzymujących VEL/SOF

Wyniki odnoszące się do PRO u pacjentów z WZW C z koinfekcją HIV, otrzymujących terapię VEL/SOF, pochodzą z badania ASTRAL-5. [10] Łącznie 106 pacjentów z koinfekcją HCV/HIV było leczonych schematem VS12. Już w 4. tygodniu od rozpoczęcia terapii obserwowano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych w 12 z 26 analizowanych domen (od +1,9% do +7,6%; $p < 0,05$, Tabela 20), wzrostowy trend był również obserwowany po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. W chwili zakończenia terapii znamiennej statystycznie poprawę względem wartości początkowych wykazano w 20 z 26 domen PRO (od +2,4% do +11,9%; $p < 0,05$, Tabela 20). Po 12 tygodniach od zakończenia leczenia, wśród pacjentów którzy uzyskali SVR12, obserwowano istotną statystycznie poprawę w 19 z 26 domen PRO (od +3,2% do +13,3%; $p < 0,05$, Tabela 20).

W pracy przeprowadzono ponadto porównanie uzyskanych rezultatów z wynikami obserwowanymi w dopasowanej grupie pacjentów z monoinfekcją HCV, które pochodziły z badania ASTRAL-1. Wyniki porównania wskazują na zbliżone rezultaty uzyskiwane w obu analizowanych grupach pacjentów, przy uwzględnieniu czynników zakłócających. W chwili zakończenia terapii VSR12 oraz po 12 tygodniach od zakończenia leczenia nie odnotowano różnic dla zmian wyników wszystkich domen PRO względem wartości wyjściowych pomiędzy grupą pacjentów z monoinfekcją HCV, a grupą pacjentów z koinfekcją HCV/HIV.

Tabela 20.
Jakość życia pacjentów z koinfekcją HIV otrzymujących VEL/SOF

Domena PRO	Okres leczenia		Okres obserwacji
	4 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
SF-36: funkcjonowanie fizyczne	IS↑	IS↑	IS↑
SF-36: ograniczenie pełnienia ról z powodu zdrowia fizycznego	NS	IS↑	IS↑
SF-36: dolegliwości bólowe	NS	IS↑	NS
SF-36: ogólny stan zdrowia	IS↑	IS↑	IS↑
SF-36: witalność	NS	IS↑	IS↑
SF-36: funkcjonowanie społeczne	NS	IS↑	NS

Domena PRO	Okres leczenia		Okres obserwacji
	4 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
SF-36: ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	IS↑	IS↑	IS↑
SF-36: poczucie zdrowia psychicznego	IS↑	IS↑	IS↑
SF-36: komponenta fizyczna	NS	IS↑	IS↑
SF-36: komponenta psychiczna	NS	NS	IS↑
SF-6D użyteczność stanu zdrowia	NS	IS↑	IS↑
FACIT-F: samopoczucie fizyczne	IS↑	IS↑	IS↑
FACIT-F: samopoczucie emocjonalne	IS↑	IS↑	IS↑
FACIT-F: samopoczucie w społeczeństwie	NS	NS	NS
FACIT-F: samopoczucie dot. funkcjonowania	NS	NS	NS
FACIT-F: zmęczenie	NS	IS↑	IS↑
FACIT-F: wynik ogólny	IS↑	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: aktywność/energia	IS↑	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: emocje	IS↑	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: zmartwienia	IS↑	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: objawy ogólnoustrojowe	IS↑	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: wynik ogólny	IS↑	IS↑	IS↑
WPAI:SHP: produktywność	NS	NS	NS
WPAI:SHP: absenteizm	NS	NS	NS
WPAI:SHP: prezenteizm	NS	NS	NS
WPAI:SHP: aktywność	NS	IS↑	IS↑

NS – wynik nieistotny statystycznie; IS↑ – istotna statystycznie poprawa względem wartości wyjściowej (p<0,05)

5. WYNIKI PORÓWNANIA VEL/SOF WZGLĘDEM AKTUALNIE DOSTĘPNYCH TERAPII

Bezpośrednie porównanie zarejestrowanych schematów opartych na VS12 względem aktywnego komparatora (SOF + RBV) możliwe było wyłącznie dla populacji pacjentów zakażonej GT2 HCV (badanie ASTRAL-2) i GT3 HCV (badanie ASTRAL-3), dla której dostępne były odpowiednie badania *head-to-head*. W odniesieniu do pozostałych subpopulacji przeprowadzono porównanie pośrednie metodą jakościową (bez dostosowania), w ramach którego wyznaczono odsetek osób uzyskujących SVR12 w zależności od rodzaju zastosowanej terapii oraz genotypu wirusa.

W analizie porównawczej uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące schematów zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi dla danej subpopulacji pacjentów.

5.1. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby

5.1.1. Populacja pacjentów zakażonych GT2 HCV

Porównanie bezpośrednie VS12 vs SR12

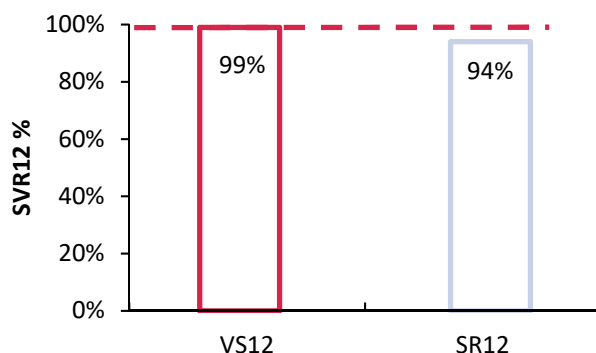
W populacji pacjentów zakażonych GT2 HCV terapia VS12 w znamiennej statystycznie sposób zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w porównaniu z leczeniem skojarzonym z wykorzystaniem SR12 (Tabela 21; Wykres 1).

Tabela 21.
Wyniki odpowiedzi wirusologicznej dla porównania VSR12 z SR12 u pacjentów zakażonych GT2 HCV

Badanie	Populacja	n/N (%)		RB [95% CI] ^a	NNT [95% CI]	p
		VS12	SR12			
ASTRAL-2	TN/TE; CC(+/-)	133/134 (99)	124/132 (94)	1,06 [1,01; 1,11]	19 [11; 101]	0,02^b

a) Obliczenia własne.

b) Bezwzględna różnica podana przez autorów badania: 5,2% CI_{95%} [0,2%; 10,3%].

Wykres 1.**Odpowiedź SVR12 u pacjentów zakażonych GT2 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii****5.1.2. Populacja pacjentów zakażonych GT3 HCV****Porównanie bezpośrednio VS12 vs SR24**

W populacji pacjentów z GT3 HCV terapia VS12 w znamiennej statystycznie sposób zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w porównaniu z leczeniem skojarzonym z wykorzystaniem SR24. Przewagę VS12 nad technologią opcjonalną wykazano również w analizie warstwowej niezależnie od wcześniejszego leczenia i występowania marskości wątroby (Tabela 22).

Tabela 22.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej dla porównania schematu VS12 z dwulekową terapią standardową (SR24), zakażonych GT3 HCV

Badanie	Populacja	n/N (%)		RB [95% CI] ^a	NNT [95% CI]
		VS12	SR24		
ASTRAL-3	TN/TE; CC(+/-);	264/277 (95)	221/275 (80)	1,19 [1,11; 1,26]^b	7 [5; 11]
	CC(-);	191/197 (97)	163/187 (87)	1,11 [1,05; 1,18]	11 [7; 23]
	CC(+);	73/80 (91)	55/83 (66)	1,38 [1,16; 1,63]	5 [3; 8]
	TN	200/206 (97)	176/204 (86)	1,13 [1,06; 1,19]	10 [7; 18]
	TE	64/71 (90)	45/71 (63)	1,42 [1,17; 1,72]	4 [3; 8]

a) Obliczenia własne.

b) Bezwzględna różnica podana przez autorów badania: 14,8% CI_{95%} [9,6%; 20,0%]; p<0,001.

Porównanie pośrednio VS12 i VSR12 względem SPR12

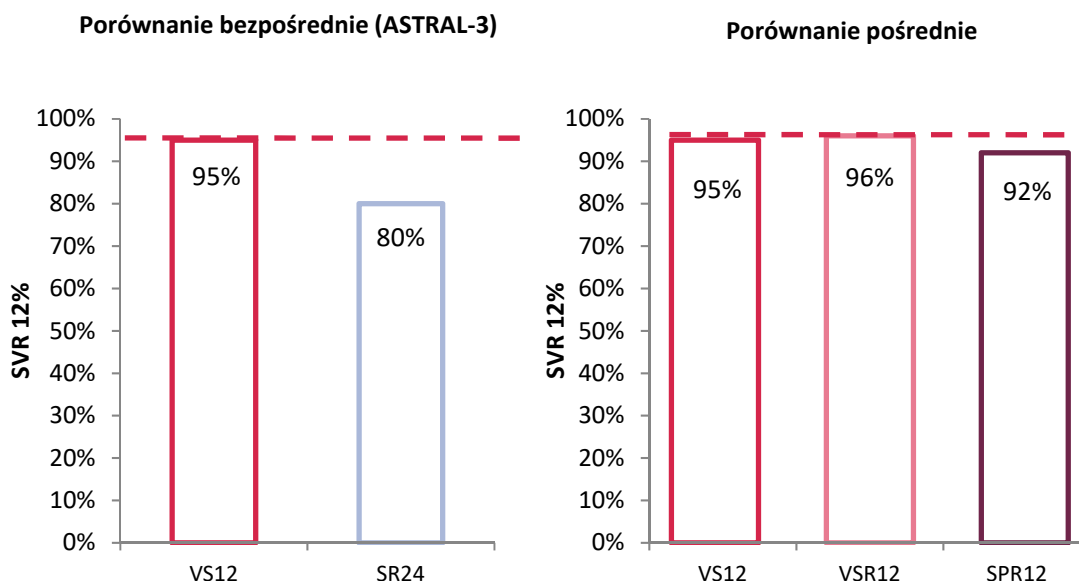
Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność VS12 względem SPR12 w populacji pacjentów zakażonych GT3 HCV. Zidentyfikowano natomiast 10 badań klinicznych umożliwiających bezwzględne oszacowanie efektywności obu technologii – 6 dla schematu VS12, 1 dla schematu VSR12 oraz 4 dla schematu SPR12.

W populacji pacjentów zakażonych GT3 HCV terapia VEL/SOF, stosowana zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z RBV, w porównaniu z leczeniem skojarzonym obejmującym SOF oraz PegIFN

(SPR12), prowadziła do uzyskania SVR12 co najmniej u porównywalnego odsetka chorych. W grupach stosujących VS12 odpowiedź SVR12 raportowano średnio u odpowiednio 95% chorych. Schemat VSR12 testowano u chorych z wyrównaną marskością wątroby oraz nieskutecznością wcześniejszej terapii przeciwwirusowej. W tej szczególnie obciążonej chorobą grupie osób terapia VSR12 umożliwiła uzyskanie SVR u 96% pacjentów. Z kolei uśredniony odsetek osób osiągających SVR12 w grupie pacjentów leczonych schematem SPR12 wynosił 92% (Tabela 23; Wykres 2).

Tabela 23.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonej GT3 HCV

Schemat	Badanie	Populacja	SVR12 [n/N (%)]	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
VS12	ASTRAL-3	TN/TE; CC(+/-)	264/277 (95)	541/567 (95)
	Everson 2015	TN; CC(-)	25/27 (93)	
	Pianko 2015	TE; CC(-)	27/27 (100)	
	Pianko 2015	TE; CC(+)	23/26 (88)	
	ASTRAL-5	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	11/12 (92)	
	POLARIS-2	TN/TE; CC(-)	86/89 (97)	
	POLARIS-3	TN/TE; CC(+)	105/109 (96)	
VSR12	Pianko 2015	TE; CC(+)	25/26 (96)	25/26 (96)
SPR12	LONESTAR-2	TE; CC(+/-)	20/24 (83)	197/214 (92)
	ELECTRON	TN; CC(-)	7/7 (100)	
	BOSON	TN/TE; CC(+/-)	168/181 (93)	
	Rodriguez-Torres 2015	TN; CC(-); HIV(+)	2/2 (100)	

Wykres 2.**Odpowiedź SVR12 u pacjentów zakażonych GT3 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii****5.1.3. Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV****Porównanie pośrednie VS12 względem SPR12, SPR24, SR24, 2DR12**

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących VS12 z aktywnymi komparatorami, z tego względu przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez zestawienie bezwzględnych oszacowań efektywności porównywanych technologii.

Zidentyfikowano 5 badań klinicznych oceniających VS12, 8 badań dotyczących zarejestrowanych schematów zawierających SOF, w tym 4 w skojarzeniu z RBV (SR24) oraz 4 z PegIFN i RBV (SPR12, SPR24) i 3 badania dotyczące schematu OBV/PTV/r + RBV (2DR12).

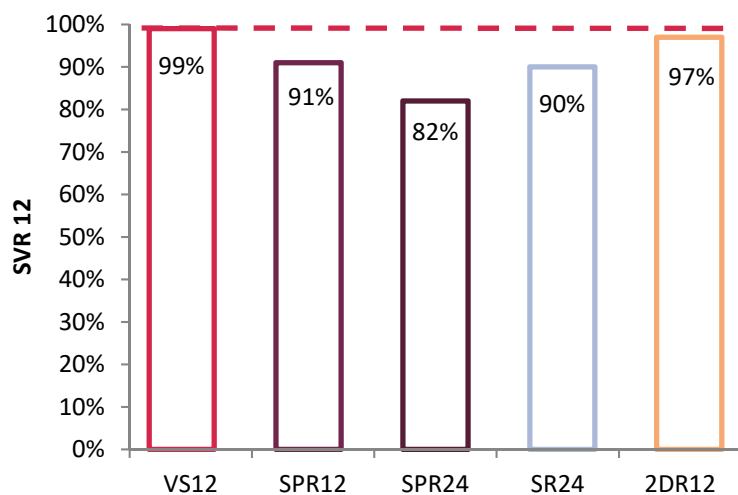
Zastosowanie schematu VS12 pozwalało na uzyskanie SVR12 u niemal wszystkich osób (99%) z zakażeniem GT4 HCV, podczas gdy skuteczność terapii opartej na SOF kształtowała się w zakresie od 82 do 91%, zaś schemat 2DR12 charakteryzował się 97-procentową skutecznością w tej populacji chorych (Tabela 24; Wykres 3).

Tabela 24.**Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonej GT4 HCV**

Schemat	Badanie	Populacja	SVR12 [n/N (%)]	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
VS12	ASTRAL-1	TN/TE; CC(+/-)	116/116 (100)	202/204 (99)
	Everson 2015	TN; CC(-)	6/7 (86)	
	POLARIS-2	TN/TE; CC(+/-)	56/57 (98)	

Schemat	Badanie	Populacja	SVR12 [n/N (%)]	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
SPR12	Asselah 2016	TN/TE; CC(+/-)	19/19 (100)	31/34 (91)
	ASTRAL-5	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	5/5 (100)	
	NEUTRINO	TN; CC(+/-)	27/28 (96)	
	C-EDGE	TN/TE; CC(+/-)	3/5 (60)	
	Rodriguez- Torres 2015	TN; CC(-); HIV(+)	1/1 (100)	
SPR24	ATOMIC	TN; CC(-)	9/11 (82)	9/11 (82)
SR24	Ruane 2014	TN/TE; CC(+/-)	27/29 (93)	130/144 (90)
	PHOTON-2	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	26/31 (84)	
	Doss 2015	TN/TE; CC(+/-)	46/51 (90)	
	Yakoot 2016	TN/TE; CC(+/-)	31/33 (94)	
2DR12	PEARL-1	TN/TE; CC(-)	91/91 (100)	272/281 (97)
	AGATE-I	TN/TE; CC(+)	57/59 (97)	
	AGATE-II	TN/TE; CC(-)	94/100 (94)	
	AGATE-II	TN/TE; CC(+)	30/31 (97)	

Wykres 3.
Odpowiedź SVR12 u pacjentów zakażonych GT4 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii



5.1.4. Populacja pacjentów zakażonych GT5 i 6 HCV

Porównanie pośrednie VS12 względem SPR12, SPR24, SR24

Zidentyfikowano jedno badanie oceniające skuteczność VS12 u pacjentów z GT5 oraz 4 badania, w których leczono pacjentów zakażonych GT6 HCV. Skuteczność technologii opcjonalnych opartych na SOF oceniana była w 3 badaniach, w tym 1 dla SPR12 w GT5 i 6, oraz po 1 badaniu dla schematów SPR24 i SR24 u chorych z zakażeniem GT6 HCV.

Wszystkie oceniane terapie charakteryzowały się wysoką skutecznością w leczeniu pacjentów zakażonych GT5 i/lub GT6 HCV, co pozwoliło na uzyskanie SVR niemal u wszystkich badanych. VS12 stanowi terapię o najlepiej udokumentowanej skuteczności w tej subpopulacji pacjentów, natomiast oszacowania dotyczące efektywności komparatorów zostały określone w oparciu o obserwacje pojedynczych pacjentów (Tabela 25). Ze względu na bardzo niską liczebność prób dla komparatorów w populacji zakażonych GT5/6 HCV, wiarygodne wnioskowanie na temat względnej efektywności ocenianych interwencji nie mogło zostać przeprowadzone.

Tabela 25.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonej GT5 i 6 HCV

Schemat	Badanie	Genotyp	Populacja	SVR12 [n/N (%)]	
				Wynik jednostkowy	Wynik łączny
VS12	ASTRAL-1	5	TN/TE; CC(+/-)	34/35 (97)	97/99 (98)
	ASTRAL-1	6	TN/TE; CC(+/-)	41/41 (100)	
	Everson 2015	6	TN; CC(-)	5/5 (100)	
	POLARIS-2	6	TN/TE; CC(+/-)	9/9 (100)	
	Asselah 2016	6	TN/TE; CC(+/-)	8/9 (89)	
SPR12	NEUTRINO	5	TN; CC(+/-)	1/1 (100)	7/7 (100)
	NEUTRINO	6	TN; CC(+/-)	6/6 (100)	
SPR24	ATOMIC	6	TN; CC(-)	5/5 (100)	5/5 (100)
SR24	Lai 2016	6	TN; CC(+/-)	4/4 (100)	4/4 (100)

5.2. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

Skuteczność analizowanych technologii w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby oceniano w 1 badaniu dla VSR12 u chorych z zakażeniem GT2–4 HCV oraz w trzech pracach dla terapii skojarzonej SOF + RBV (SR12, SR16, SR24).

Schemat VSR12 pozwalał na uzyskanie SVR12 u wszystkich chorych zakażonych GT2 i GT4 HCV oraz u 85% pacjentów z zakażeniem GT3 HCV. Łącznie SVR12 bez względu na genotyp HCV

osiągnęło 89% badanych otrzymujących VSR12. Z kolei wśród osób otrzymujących schemat SOF + RBV przez 12, 16 lub 24 tygodnie SVR12 odnotowano łącznie u 73% chorych (Tabela 26).

Tabela 26.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

Schemat	Genotyp	Badanie	CTP	SVR12 [n/N (%)]	
				Wynik jednostkowy	Wynik łączny
VSR12	2	ASTRAL-4		4/4 (100)	17/19 (89)
	3	ASTRAL-4	B – 89% C – 5%	11/13 (85)	
	4	ASTRAL-4		2/2 (100)	
SR12	2	Rabatin 2015	bd ^a	5/7 (71)	35/53 (66)
		Backus 2015	bd ^b	26/40 (65)	
		Maan 2016	B – 92% C – 8% ^c	3/4 (75)	
SR16	2	Maan 2016	B – 92% C – 8% ^c	1/2 (50)	
SR16/24	3	Maan 2016	B – 92% C – 8% ^c	12/20 (60)	
SR24	3 ^c	Sood 2017	B – 75% C – 25%	60/73 (82)	79/102 (77)
	3	Rabatin 2015	bd ^a	7/9 (78)	
	4	Maan 2016	B – 92% C – 8% ^d	0/1 (0)	
Łącznie SR12–24	2–4			-	114/156 (73)

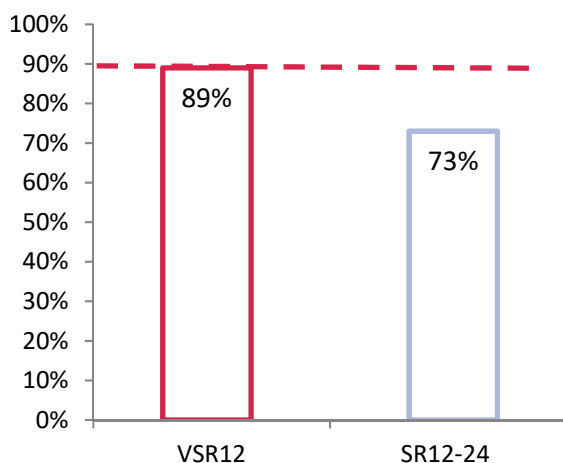
a) Niewyrównana marskość identyfikowana na podstawie historii leczenia – stosowanie laktulozy, sorafenibu lub rifaksyminy oraz obecność objawów takich jak: krwawienie z żyłaków przełyku, encefalopatia wątrobowa, wodobrzusze, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej lub rak wątrobowokomórkowy.

b) Niewyrównana choroba wątroby, zdefiniowana jako: krwawienie z żyłaków przełyku, śpiączka wątrobowa, zespół wątrobowo-nerkowy, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej.

c) Część osób było zakażonych GT1 HCV (13%), pacjenci ci otrzymywali schemat SOF+RBV przez 36 tyg.

d) Odsetki dotyczą wszystkich pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu. Obejmują również pozostałe GT i schematy terapeutyczne.

Wykres 4.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby w zależności od rodzaju zastosowanej terapii



5.3. Skuteczność terapii VEL/SOF stosowanej w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – porównanie z SR i SPR

Dane dotyczące efektywności VEL/SOF w rzeczywistej praktyce klinicznej pochodzą z badania Vermehren 2017, w ramach którego obserwowano chorych z zakażeniem GT3 HCV, leczonych różnymi schematami ocenianej interwencji lub terapii skojarzonej DCV/SOF, w zależności od obecności marskości wątroby oraz wyjściowej oporności na NS5A. W przypadku terapii VEL/SOF, u pacjentów zakażonych GT3 HCV bez marskości wątroby oraz bez wyjściowej oporności, stosowano schemat VS12, natomiast u pozostałych tj. z opornością NS5A i/lub marskością wątroby – schemat VSR12. Łącznie w analizie uwzględniono 72 pacjentów leczonych schematami zawierającymi VEL/SOF, przy czym wyniki efektywności spełniające kryteria włączenia dostępne były wyłącznie dla 29 chorych. [66]

W ramach porównania pośredniego zestawiono odsetki z badania Vermehren 2017 z odsetkami uzyskanymi przez pacjentów z GT3 leczonych alternatywnymi schematami (tj. SR24 i SPR12) w badaniach przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Wyniki skuteczności VEL/SOF pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wysoką skuteczność ocenianej terapii obserwowaną w badaniach eksperymentalnych. Wszyscy pacjenci, leczeni schematami zawierającymi VEL/SOF (zarówno chorzy bez marskości stosujący schemat VS12 jak i pacjenci z marskością stosujący terapię VSR12), uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną. Wśród leczonych SR24 skumulowany odsetek SVR12 wyniósł 69% w przypadku pacjentów z marskością oraz 93% u pacjentów bez marskości. Z kolei leczenie za pomocą SPR12 charakteryzowało się prawdopodobieństwem uzyskania SVR12 równym 79% w przypadku pacjentów z marskością i 95% u chorych bez marskości.. (Tabela 27)

Tabela 27.
Odpowiedź wirusologiczna w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z GT3 HCV

Schemat	Wcześniejsze leczenie	CC+		CC-	
		N badań	[n/N (%)]	N badań	[n/N (%)]
SVR12^a					
VS12	TN/TE	-	-	1	17/17 (100)
VSR12	TN/TE	1	12/12 (100) ^b	-	-
SR24	TN/TE	5	247/358 (69)	5	543/583 (93)
SPR12	TN/TE	4	111/140 (79)	5	478/501 (95)

a) w badaniu Vermehren 2017 dotyczącym VS12 i VSR12 dla 6 pacjentów w miejsce SVR12 raportowano SVR4

b) włączano także pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

Leczenie za pomocą VEL/SOF nie przyczyniło się do nawrotu choroby, ani do niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii u żadnego z pacjentów. Z kolei wśród pacjentów leczonych SR24

odsetek nawrotów wyniósł 10%, a w przypadku terapii SPR12 – 6%. Dodatkowo 2% leczonych schematem SR24 doznało niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii. (Tabela 28)

Tabela 28.
Niepowodzenie leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z GT3 HCV

Schemat	Populacja	SVR12	
		N badań	[n/N (%)]
Nawrót choroby			
VS12	TN/TE; CC(-), bez oporności na NS5A	1	0/17 (0)
VSR12	TN/TE; CC(+)	1	0/12 (0)
SR24	TN/TE; CC(+/-)	5	97/949 (10)
SPR12	TN/TE; CC(+/-)	4	35/566 (6)
Niepowodzenie w trakcie terapii			
VS12	TN/TE; CC(-), bez oporności na NS5A	1	0/17 (0)
VSR12	TN/TE; CC(+)	1	0/12 (0)
SR24	TN/TE; CC(+/-)	2	8/353 (2)
SPR12	TN/TE; CC(+/-)	1	0/66 (0)-

Dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanych terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej były ograniczone. W badaniu Vermehren 2017 nie raportowano informacji na temat zdarzeń niepożądanych w populacji stosującej VEL/SOF. W badaniach odnoszących się do terapii SR24 AE ogółem raportowano u 87% pacjentów, z kolei SAE wystąpiły u 7% badanych. AE przyczyniające się do utraty wystąpiły u 1% pacjentów leczonych SR24 i SPR12. (Tabela 29)

Tabela 29.
Profil bezpieczeństwa terapii ocenianych w populacji pacjentów z GT3 – dane z badań w rzeczywistej praktyce

Punkt końcowy	VS12	VSR12	SR24	SPR12
Populacja	TN/TE; CC(-);	TN/TE; CC(+)	TN/TE; CC(+/-)	TN/TE; CC(+/-)
AE ogółem	Bd	bd	154/178 (87)	bd
SAE	Bd	Bd	13/178 (7)	bd
AE prowadzące do utraty	bd	Bd	2/251 (1)	1/95 (1)

Szczegółowe wyniki dla pacjentów leczonych SR24 i SPR12 w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej przedstawiono w Aneksie (A.4.3)

6. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach badań H2H profil bezpieczeństwa VS12 porównano ze schematami zawierającymi SOF (SR12 w GT2 HCV – badanie ASTRAL-2 i SR24 w GT3 HCV – badanie ASTRAL-3) oraz PLC (badanie ASTRAL-1). W ramach niniejszej analizy wykonano również zestawienie uśrednionych surowych odsetków ryzyka raportowanych zdarzeń niepożądanych dla schematów VS12 oraz VSR12. W sposób odrębny zaprezentowano wyniki opisujące profil bezpieczeństwa terapii u pacjentów szczególnie obciążonych chorobą z niewyrównaną marskością wątroby.

W przypadku porównań, dla których nie były dostępne badania *head-to-head*, wykonano porównanie pośrednie bez dostosowania w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych zdefiniowanych w ramach założeń metodologicznych.

6.1. Analiza bezpieczeństwa dla porównania VEL/SOF vs PLC

Wyniki randomizowanego badania porównującego VEL/SOF względem PLC u pacjentów zakażonych HCV GT1–2 i GT4–6 (ASTRAL-1) wskazują, iż oceniana interwencja charakteryzuje się zbliżonym do PLC profilem bezpieczeństwa, nie powodując zwiększenia ryzyka występowania AE ogółem, w tym również zdarzeń o ciężkim nasileniu (SAE) oraz epizodów prowadzących do przedwczesnego przerwania terapii. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w tym: bólu głowy, zmęczenia, zapalenia nosogardzieli, wystąpienia nudności, redukcji stężenia hemoglobiny poniżej <10g/dl oraz zgonu (Tabela 30).

Tabela 30.
Profil bezpieczeństwa dla porównania VS12 z PLC – porównanie bezpośrednie

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]
	VS12	PLC		
AE ogółem	485/624 (78)	89/116 (77)	1,01 [0,91; 1,13]	0,01 [-0,07; 0,09]
AE prowadzące do przerwania terapii	1/624 (<1)	2/116 (2)	0,09 [0,01; 1,02]	0,02 [-0,04; 0,01]
SAE	15/624 (2)	0/116 (0)	5,80 [0,35; 96,32]	0,02 [0,01; 0,04]
Zgon	1/624 (<1)	0/116 (0)	0,56 [0,02; 13,70]	0,00 [-0,01; 0,01]
Ból głowy	182/624 (29)	33/116 (28)	1,03 [0,75; 1,40]	0,01 [-0,08; 0,10]
Zmęczenie	126/624 (20)	23/116 (20)	1,02 [0,68; 1,52]	0,00 [-0,08; 0,08]
Zapalenie nosogardzieli	79/624 (13)	12/116 (10)	1,22 [0,69; 2,17]	0,02 [-0,04; 0,08]
Nudności	75/624 (12)	13/116 (11)	1,07 [0,62; 1,87]	0,01 [-0,05; 0,07]
Stężenie hemoglobiny <10g/dl	2/624 (<1)	0/116 (0)	0,94 [0,05; 19,37]	0,00 [-0,01; 0,02]

6.2. Ocena ryzyka działań niepożądanych w terapii z wykorzystaniem VEL/SOF

Podstawowy, 12-tygodniowy schemat podawania VEL/SOF bez dodatku RBV, który stosuje się u pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby, cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. W analizie zbiorczej obejmującej 1958 chorych leczonych z wykorzystaniem schematu VS12 wystąpienie działań niepożądanych ogółem odnotowano u 76% pacjentów, przy czym zdarzenia określone jako ciężkie występowały rzadko, a ich ryzyko wynosiło około 2%. Przedwczesne przerwanie terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowano u 0,4% leczonych. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii z wykorzystaniem schematu VS12 należały: zmęczenie (21%), ból głowy (25%), nudności (11%) i zapalenie nosogardzieli (11%). Pozostałe zdarzenia raportowano u mniej niż 10% pacjentów. Ogółem, we wszystkich badaniach rekrutujących pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby, leczonych VS12 stwierdzono 3 zgony, co odpowiadało śmiertelności na poziomie 0,15%, przy czym w żadnym przypadku nie raportowano związku przyczynowo-skutkowego z przyjmowanym leczeniem. Nieprawidłowości laboratoryjne w stopniu 3. i 4. obserwowano u 6% pacjentów, przy czym znacznego stopnia odstępstwa od normy dla poszczególnych parametrów występowały bardzo rzadko, z częstością nieprzekraczającą 1% (Tabela 31).

Dodanie do schematu RBV przyczyniło się do zwiększenia ryzyka wystąpienia AE ogółem do 86%, w tym również AE o ciężkim nasileniu (SAE), które obserwowano u 4% chorych, zwiększeniu uległo również ryzyko poszczególnych zdarzeń niepożądanych, dla których dostępne były dane (Tabela 31). Należy jednak podkreślić, iż schemat ten w przypadku chorych z wyrównaną funkcją wątroby może być stosowany jedynie w wąskiej grupie pacjentów zakażonych GT3 HCV.

U pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby stosujących terapię VSR12 stwierdzono wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych niż w populacji ogólnej, co może być związane zarówno z ciężkim stanem klinicznym, wynikającym z zaawansowanej choroby wątroby, oraz ogólnie złym stanem zdrowia badanych, jak i z pogorszeniem profilu bezpieczeństwa terapii zawierającej RBV. Odsetek osób raportujących AE ogółem w tej grupie chorych wyniósł 91%, SAE raportowano u 16% pacjentów, a 5% chorych wymagało przedwczesnego przerwania leczenia z powodu AE. Do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: zmęczenie (39%), nudności (25%), ból głowy (21%), anemia (31%) oraz biegunka (21%). Również nieprawidłowości laboratoryjne obserwowano u znacznego odsetka pacjentów (Tabela 31).

Tabela 31.
Surowe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u chorych leczonych schematami VS12 oraz VSR12

Punkt końcowy	VS12 [n/N (%)]	VSR12 [n/N (%)]	VSR12 [n/N (%)]
Populacja	GT 1–6 TN/TE; CC(+/-); HIV(+/-)	GT 1/3; TN/TE; CC(+/-)	GT 1–4 TN/TE; DC(+)
AE ogółem	1479/1958 (76)	69/80 (86)	79/87 (91)
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	8/1958 (<1)	0/80 (0)	4/87 (5)
AE stopnia 3–4 ogółem	57/1958 (3)	4/80 (5)	11/87 (13)

Punkt końcowy	VS12 [n/N (%)]	VSR12 [n/N (%)]	VSR12 [n/N (%)]
SAE ogółem	45/1958 (2)	3/80 (4)	14/87 (16)
SAE związane z leczeniem	0/549 (0)	bd	1/87 (1)
Zgon	3/1958 (<1)	0/80 (0)	3/87 (3)
Zmęczenie	415/1958 (21)	27/80 (34)	34/87 (39)
Ból głowy	498/1958 (25)	24/80 (30)	18/87 (21)
Nudności	219/1958 (11)	18/80 (23)	22/87 (25)
Bezsenna	129/1847 (7)	16/80 (20)	12/87 (14)
Biegunka	116/1547 (7)	4/80 (5)	18/87 (21)
Astenia	73/1173 (6)	bd	bd
Ból mięśni	42/1173 (4)	bd	bd
Zapalenie nosogardzieli	126/1112 (11)	bd	bd
Ból pleców	50/1250 (4)	bd	bd
Ból stawów	77/1279 (6)	bd	bd
Kaszel	64/1146 (6)	bd	9/87 (10)
Ból w nadbrzuszu	20/626 (3)	bd	bd
Ból brzucha	12/549 (2)	bd	bd
Skurcze mięśni	14/549 (3)	bd	10/87 (11)
Wymioty	10/626 (2)	bd	bd
Drażliwość	31/568 (5)	12/80 (15)	bd
Świąd	16/491 (3)	12/80 (15)	4/87 (5)
Niestrawność	14/488 (3)	bd	bd
Wysypka	6/157 (4)	9/80 (11)	bd
Niepokój	1/77 (1)	bd	bd
Ból gardła	5/77 (6)	bd	bd
Bolesne miesiączkowanie	4/77 (5)	bd	bd
Duszność	bd	bd	9/87 (10)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	9/106 (8)	bd	bd
Anemia	bd	bd	27/87 (31)
Zaparcia	6/77 (8)	bd	bd
Zawroty głowy	bd	bd	3/87 (3)
Nieprawidłowości laboratoryjne			
Nieprawidłowości laboratoryjne stopnia 3–4.	127/1958 (6)	8/80 (10)	bd
Liczba limfocytów <500 / mm ³ ^a	10/1741 (1)	0/80 (0)	12/87 (14) ^b 12/87 (14) ^c
Stężenie hemoglobiny <10 g/dl	7/1741 (<1)	5/80 (6)	20/87 (23)
Stężenie hemoglobiny <8,5 g/dl	0/1192 (0)	1/80 (1)	6/87 (7)

Punkt końcowy	VS12 [n/N (%)]	VSR12 [n/N (%)]	VSR12 [n/N (%)]
Liczba płytek krwi <50 000 / mm ³	5/1741 (<1)	0/80 (0)	10/87 (11)
Liczba neutrofilii <750 / mm ³	10/1436 (1)	0/80 (0)	1/87 (1) ^d 1/87 (1) ^e
Liczba leukocytów <1500 / mm ³	1/706 (<1)	0/80 (0)	1/87 (1) ^f 1/87 (1) ^g
Bilirubina całkowita >3,0 mg/dl ^h	9/1847 (<1)	1/80 (1)	22/87 (27)

a) W badaniu ASTRAL-2, 3 podano, że u jednego pacjenta raportowano liczbę limfocytów <500 / mm³, z kolei u 2 pacjentów 350–500 /mm³; uznano, iż wynik ten prawdopodobnie jest błędny, oraz że najprawdopodobniej w pierwszym przypadku chodzi o liczbę limfocytów <350 /mm³ (podobnie jak to było raportowane w badaniu ASTRAL-4);

b) Liczba limfocytów 350–500 / mm³;

c) Liczba limfocytów <350 / mm³;

d) Liczba neutrofilii 500–750 / mm³;

e) Liczba neutrofilii <500 / mm³;

f) Liczba leukocytów 1000–1500 / mm³;

g) Liczba leukocytów <1000 / mm³.

h) W niektórych badaniach (Everson 2015, Pianko 2015, POLARIS-1, POLARIS-2, ASTRAL-4) wynik przedstawiono jako poziom bilirubiny >2,5xULN, co w przybliżeniu odpowiada wartości >3,0 mg/dl.

6.3. Analiza bezpieczeństwa dla porównania VEL/SOF z technologiami alternatywnymi w populacji pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby

6.3.1. Porównanie bezpośrednie VEL/SOF ze schematem SR12

Profil bezpieczeństwa terapii VS12 względem schematu SR12 oceniano w badaniu ASTRAL-2 rekrutującym pacjentów z zakażeniem GT2 HCV.

Schemat VS12 w porównaniu z SR12 charakteryzował się znamienne statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia bezsenności, zmęczenia oraz spadku stężenia hemoglobiny <10 g/dL. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy technologiami w odsetku osób raportujących AE ogółem, SAE, AE prowadzących do przerwania terapii, jak również pozostałych zdarzeń niepożądanych poddanych ocenie (Tabela 32).

Tabela 32.

Profil bezpieczeństwa dla porównania VS12 ze schematem SR12 – porównanie bezpośrednie

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI] ^a	RD [95% CI]
	VS12	SR12		
AE ogółem	92/134 (69)	101/132 (77)	0,90 [0,77; 1,04]	-0,08 [-0,19; 0,03]
AE prowadzące do przerwania terapii	1/134 (1)	0/132 (0)	2,96 [0,12; 71,90]	0,01 [-0,01; 0,03]
SAE	2/134 (1)	2/132 (2)	0,99 [0,14; 6,89]	-0,00 [-0,03; 0,03]
Zgon	2/134 (1)	0/132 (0)	4,93 [0,24; 101,64]	0,01 [-0,01; 0,04]
Bezsennaść	6/134 (4)	18/132 (14)	0,33 [0,13; 0,80]	NNT = 11 [7; 43]
Ból głowy	24/134 (18)	29/132 (22)	0,82 [0,50; 1,32]	-0,04 [-0,14; 0,06]
Nudności	14/134 (10)	19/132 (14)	0,73 [0,38; 1,39]	-0,04 [-0,12; 0,04]

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI] ^a	RD [95% CI]
	VS12	SR12		
Zmęczenie	20/134 (15)	47/132 (36)	0,42 [0,26; 0,67]	NNT = 5 [4; 10]
Stężenie hemoglobiny <10g/dl	0/134 (0)	6/132 (5)	0,08 [0,00; 1,33]	NNT = 22 [12; 135]

a) Obliczenia własne.

6.3.2. Porównanie bezpośrednie VEL/SOF ze schematem SR24

Wyniki porównania bezpośredniego VS12 ze schematem SR24 dostępne były w jednym badaniu (ASTRAL-3), w którym uwzględniono pacjentów z GT3 HCV.

Wyniki badania ASTRAL-3 wskazują, że schemat złożony z VS12 stanowi opcję o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa niż terapia SR24. Pacjenci otrzymujący VS12 w porównaniu z chorymi leczonymi SR24 rzadziej raportowali AE ogółem, w tym również AE prowadzące do przerywania terapii. Ponadto stosowanie schematu VS12 przyczyniło się do wystąpienia SAE u numerycznie niższego odsetka pacjentów niż podczas terapii SR24 (2% vs 5%), przy czym zaobserwowana różnica znajdowała się na granicy istotności statystycznej.

W grupie VS12 znamienne rzadziej niż w grupie SR24 raportowano niektóre z ocenianych zdarzeń niepożądanych, w tym: bezsenność, drażliwość, świąd, zmęczenie, kaszel oraz niestrawność. Dodatkowo badania laboratoryjne wykazały, że stosowanie schematu VS12 w porównaniu z SR24 wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia obniżonego stężenia hemoglobiny <10 g/dl (Tabela 33).

Tabela 33.
Profil bezpieczeństwa dla porównania VS12 ze schematem SR24 – porównanie bezpośrednie

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI] ^a	RD [95% CI]
	VS12	SR24		
AE ogółem	245/277 (88)	260/275 (95)	0,94 [0,89; 0,98]	NNT = 17 [10; 68]
AE prowadzące do przerywania terapii	0/277 (0)	9/275 (3)	0,05 [0,00; 0,89]	NNT = 31 [19; 94]
SAE	6/277 (2)	15/275 (5)	0,40 [0,16; 1,01]	-0,03 [-0,06; -0,001]
Zgon	0/277 (0)	3/275 (1)	0,14 [0,01; 2,73]	-0,01 [-0,03; 0,003]
Bezsennaść	31/277 (11)	74/275 (27)	0,42 [0,28; 0,61]	NNT = 7 [5; 11]
Ból głowy	90/277 (32)	89/275 (32)	1,00 [0,79; 1,28]	0,00 [-0,08; 0,08]
Drażliwość	23/277 (8)	40/275 (15)	0,57 [0,35; 0,93]	NNT = 17 [9; 105]
Nudności	46/277 (17)	58/275 (21)	0,79 [0,56; 1,12]	-0,04 [-0,11; 0,02]
Świąd	8/277 (3)	35/275 (13)	0,23 [0,11; 0,48]	NNT = 11 [8; 19]
Zmęczenie	71/277 (26)	105/275 (38)	0,67 [0,52; 0,86]	NNT = 8 [5; 21]
Kaszel	14/277 (5)	35/275 (13)	0,40 [0,22; 0,72]	NNT = 14 [9; 34]
Niestrawność	9/277 (3)	30/275 (11)	0,30 [0,14; 0,62]	NNT = 14 [9; 30]
Zapalenie nosogardzieli	34/277 (12)	33/275 (12)	1,02 [0,65; 1,60]	0,00 [-0,05; 0,06]

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI] ^a	RD [95% CI]
	VS12	SR24		
Stężenie hemoglobiny <10g/dl	0/277 (0)	10/275 (4)	0,05 [0,00; 0,80]	NNT = 28 [17; 76]

a) Obliczenia własne.

6.3.3. Porównanie pośrednie VEL/SOF z pozostałymi z technologiami alternatywnymi (SPR12, SPR24, 2DR12)

Z uwagi na brak możliwości bezpośredniego porównania profili bezpieczeństwa wszystkich ocenianych technologii, jak również brak badań pozwalających na przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego, w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono tabelaryczne zestawienie uśrednionych odsetków poszczególnych zdarzeń niepożądanych zarówno dla ocenianej interwencji, jak i dla schematów technologii opcjonalnej (porównanie pośrednie bez dostosowania). W tym celu korzystano z danych raportowanych w publikacjach spełniających kryteria włączenia do analizy uwzględniających ocenianą interwencję oraz technologie opcjonalne. Do analizy włączono:

- dla schematu VS12 – 9 badań obejmujących łącznie 1958 pacjentów z GT1–6 HCV;
- dla schematu VSR12 – 1 badanie obejmujące 80 pacjentów zakażonych GT3 HCV z wyrównaną marskością wątroby;
- dla schematu 2DR12 – 3 badania obejmujące 282 z GT4 HCV;
- dla schematu SPR12 – 7 badań obejmujących 756 pacjentów zakażonych GT 1, 3–6 HCV;
- dla schematu SPR24 – 1 badanie obejmujące 125 pacjentów zakażonych GT1, 4, 6 HCV.

Szczegółowe wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach przedstawiono w Aneksie (A.4 str. 197).

Ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem podczas terapii VS12 wynosiło 76% i było wartościowo najniższe spośród wszystkich dostępnych technologii alternatywnych, w tym względem schematu 2DR12 (83%), jak również w porównaniu z terapią interferonową (SPR12 i SPR24), która charakteryzowała się najwyższym ryzykiem działań niepożądanych ogółem (odpowiednio: 95% i 97%). Terapia trójskładnikowa z wykorzystaniem schematu VSR12, której wykorzystanie można rozważyć w subpopulacji chorych z zakażeniem GT3 HCV i obecnością wyrównanej marskości wątroby, charakteryzowała się ryzykiem działań niepożądanych ogółem na poziomie 86%.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały średnio u 2% pacjentów otrzymujących VS12. Odsetek ten był porównywalny z odsetkiem obserwowanym podczas terapii 2DR12, natomiast był niższy niż w trakcie terapii schematami SPR12 i SPR24 (odpowiednio 3% i 5%). W subpopulacji chorych zakażonych GT3 HCV z wyrównaną marskością, leczonych schematem obejmującym podawanie VSR12, ryzyko SAE wynosiło 4%.

Dla większości analizowanych schematów odsetek AE prowadzących do utraty z badania nie przekraczał 1%. Jedynie schemat SPR24 wiązał się z wysokim, 14-procentowym ryzykiem utraty z badania z powodu AE. W żadnym ze schematów odsetek zgonów nie przekroczył 1%.

Terapia z wykorzystaniem schematu VS12 w porównaniu z technologiami alternatywnymi charakteryzowała się numerycznie niższym ryzykiem analizowanych zdarzeń niepożądanych, tj.: bólu głowy, zmęczenia, nudności. Dodanie RBV do schematu VEL/SOF przyczyniało się do zwiększenia ryzyka poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stosunku do terapii niezawierającej RBV, aczkolwiek średni odsetek osób leczonych VSR12 z poszczególnymi zdarzeniami pozostawał na ogół numerycznie niższy w porównaniu z technologiami zawierającymi w swoim składzie PegIFN (Tabela 34).

Stosowanie schematów opcjonalnych wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia anemii. Zdarzenie to występowało z częstością 15%, 18% i 25% odpowiednio w grupie leczonej 2DR12, SPR12 oraz SPR24. Ryzyko wystąpienia anemii nie było raportowane w doniesieniach naukowych oceniających badaną interwencję. Natomiast niski odsetek chorych z potwierdzonym stężeniem hemoglobiny <10 g/dl (0,4%) w grupie VS12 wskazuje na niewielkie ryzyko anemii dla tej technologii (Tabela 34).

Tabela 34.
Profil bezpieczeństwa terapii VS12 i komparatorów – porównanie pośrednie

Punkt końcowy	VS12	VSR12	2DR12	SPR12	SPR24
Populacja	TN/TE; CC(+/-);	TE; CC(+/-)	TN/TE; CC(+/-)	TN/TE; CC(+/-)	TN; CC(-)
AE ogółem	1479/1958 (76)	69/80 (86)	234/282 (83)	694/731 (95)	121/125 (97) ^a
SAE	45/1958 (2)	3/80 (4)	6/282 (2)	25/731 (3)	6/125 (5)
AE prowadzące do utraty	8/1958 (<1)	0/80 (0)	0/282 (0)	10/756 (1)	18/125 (14)
Zgon	3/1958 (<1)	0/80 (0)	1/191 (1)	0/594 (0)	0/125 (0)
Ból głowy	498/1958 (25)	24/80 (30)	92/282 (33)	214/630 (34)	38/125 (30)
Zmęczenie	415/1958 (21)	27/80 (34)	68/282 (24)	321/630 (51)	63/125 (50)
Nudności	219/1958 (11)	18/80 (23)	19/151 (13)	184/630 (29)	43/125 (34)
Anemia	bd	bd	9/60 (15)	112/630 (18)	31/125 (25)
Stężenie hemoglobiny < 10g	7/1741 (<1)	5/80 (6)	17/282 (6)	138/708 (19)	bd

a) Dane pochodzą z clinicaltrials.gov; odnoszą się do AE ogółem bez uwzględnienia SAE. W publikacji głównej (ATOMIC) podano informację, że AE ogółem wystąpiło u 97%–99% pacjentów, jednakże nie podano wartości dla poszczególnych schematów.

6.3.4. Porównanie VEL/SOF z technologiami alternatywnymi w populacji pacjentów z niewyróbną marskością wątroby

Porównanie pośrednie terapii VSR12 względem technologii alternatywnych nie było możliwe do przeprowadzenia z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa dla komparatorów w tej populacji pacjentów.

7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania VEL/SOF, jak również SOF, który wchodzi w skład ocenianej interwencji. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

7.1. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa dla VEL/SOF

W wyniku przeszukiwania stron internetowych agencji i urzędów nie zidentyfikowano żadnych ostrzeżeń na temat bezpieczeństwa VEL/SOF. Jednak oceniana technologia została objęta standardową procedurą dodatkowego monitoringu, gdyż zawiera nową substancję czynną (VEL). Szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu pochodzą jedynie z charakterystyk produktu leczniczego (patrz dokument APD).

7.2. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa dla SOF

W toku przeszukania odnaleziono dziewięć ostrzeżeń dotyczących stosowania substancji leczniczej SOF, dokumenty zostały opublikowane na przestrzeni 4 lat (2014–2017).

W listopadzie 2014 roku agencja FDA (MedWatch) poinformowała o wprowadzeniu zmiany w ulotce dla pacjenta, w której dodano informację, że stosowanie preparatu w terapii skojarzonej z RBV lub PegIFN α i RBV u kobiet w wieku reprodukcyjnym i ich męskich partnerów wymaga użycia co najmniej dwóch skutecznych form antykoncepcji w trakcie oraz co najmniej 6 mies. po zakończeniu terapii. Zaleca się comiesięczne wykonywanie testów ciążowych. [74]

Zidentyfikowano 4 ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania SOF odnośnie do łącznego przyjmowania niektórych leków stosowanych w WZW C z lekiem przeciwaritmicznym – amiodaronem. Komunikaty EMA, MHRA i URPL informują o ryzyku wystąpienia ciężkiej bradykardii lub bloku serca, podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu z preparatem Harvoni (SOF/LDV) lub z kombinacją Sovaldi (SOF) i Daklinza (DCV). [75–77] FDA również ostrzega przed zwiększonym ryzykiem poważnego spowolnienia pracy serca, w przypadku równoczesnego stosowania amiodaronu z preparatem Harvoni lub Sovaldi w połączeniu z Daklinza lub Olysio (SIM). [78] W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia wymienionych zdarzeń, u pacjentów stosujących wskazane leki przeciwwirusowe, amiodaron powinien być stosowany wyłącznie w przypadku braku możliwości zastosowania innych

leków przeciwartmicycznych. Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania tych leków z amiodaronem, leczenie należy ściśle monitorować. Z powodu długiego utrzymywania się amiodaronu w organizmie, konieczne jest także monitorowanie pacjentów rozpoczynających leczenie WZW C jeszcze przez kilka miesięcy po zaprzestaniu stosowania amiodaronu. [75–78]

Pod koniec roku 2016 EMA wydała dokument potwierdzający wcześniejsze zalecenia przeprowadzania testów wykrywających HBV podczas stosowania DAA. [79] U pacjentów z koinfekcją HCV/HBV leczonych DAA przeciwko HCV może dojść do reaktywacji HBV. Pacjenci, u których zostanie wykryta infekcja HBV, powinni być monitorowani szczególnie dokładnie, a leczenie powinno się odbywać zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Podobny komunikat wydany został przez FDA, przy czym w dokumencie poza zaleceniami dotyczącymi wykonywania testów na HBV i monitorowania zakażonych pacjentów agencja sugeruje umieszczenie odpowiedniego ostrzeżenia na opakowaniach i ulotkach leków DAA. [80] URPL i MHRA wystosowały podobne komunikaty odsyłające do dokumentu EMA. [81, 82] MHRA ostrzega ponadto o możliwych interakcjach DAA z antagonistami witaminy K, co może się przyczynić do zmian aktywności wątroby i wskaźnika INR. [83] Analizę, na podstawie której wydano te dokumenty, przeprowadzono między innymi na produktach leczniczych Harvoni oraz Sovaldi.

Ponadto Sovaldi także znajduje się na liście preparatów objętych dodatkowym monitoringiem.

Szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatów pochodzące z charakterystyk produktu leczniczego przedstawiono w APD, stanowiącym osobny dokument.

Poniżej przedstawiono podsumowanie najważniejszych informacji zawartych w odnalezionych dokumentach (Tabela 35).

Tabela 35.
Alerty dotyczące bezpieczeństwa SOF

Agencja/ Urząd	Rok wydania	Informacja
FDA [74]	2014	Stosowanie preparatu w terapii skojarzonej z RBV lub PegIFN α i RBV u kobiet w wieku reprodukcyjnym i ich męskich partnerów wymaga użycia co najmniej dwóch skutecznych form antykoncepcji w trakcie oraz co najmniej 6 mies. po zakończeniu terapii.
EMA [75]	2015	
MHRA [77]	2015	Ryzyko wystąpienia ciężkiej bradykardii lub bloku serca podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu z preparatem Harvoni (SOF/LDV) lub z kombinacją Sovaldi (SOF) i Daklinza (DCV)
URPL [76]	2015	
FDA [78]	2015	Zwiększone ryzyko poważnego spowolnienia pracy serca, w przypadku równoczesnego stosowania amiodaronu z preparatem Harvoni lub Sovaldi w połączeniu z Daklinza lub Olysio (SIM)
EMA [79]	2016	Zalecenie dotyczące przeprowadzenia badań w celu wykrycia HBV przed zastosowaniem u chorego leczenia DAA, w tym Sovaldi (SOF) i Havoni (SOF/LDV), z uwagi na możliwość reaktywacji HBV podczas terapii przeciw HCV
FDA [80]	2016	Ryzyko reaktywacji HBV u pacjentów z obecną lub wcześniejszą infekcją HBV, leczonych przeciw HCV za pomocą DAA, w tym Sovaldi (SOF) i Havoni (SOF/LDV)
URPL [82]	2017	Informacja o zaleceniach EMA dotyczących skriningu w celu wykrycia HBV przed wprowadzeniem leczenia DAA

Agencja/ Urząd	Rok wydania	Informacja
MHRA [81]	2017	Informacja o zaleceniach EMA dotyczących skryningu w celu wykrycia HBV przed wprowadzeniem leczenia DAA
MHRA [83]	2017	Ryzyko interakcji DAA (w tym Sovaldi (SOF), Havoni (SOF/LDV)) z antagonistami witaminy K mogące przyczynić się do zmian aktywności wątroby i wskaźnika INR

8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz sieci Internet odnaleziono 9 przeglądów systematycznych oceniających terapię z wykorzystaniem VEL/SOF. W opracowaniu Yang 2017 podsumowano wyniki badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii DAA zawierających SOF, w tym schematu VEL/SOF, u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV. W pracy Ferreira 2017 oraz w pracy Falade-Nwulia 2017 analizowano pacjentów z przewlekłym WZW leczonych schematami DAA. W innej pracy (Majumdar 2016) również oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii DAA, w tym VEL/SOF, lecz ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z marskością wątroby zainfekowanych HCV. W publikacji Ferreira 2016 analizowano wyłącznie bezpieczeństwo terapii DAA w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C. Trzeci dokument (Selph 2016) porównywał korzyści oraz szkodliwość różnych schematów leczenia DAA, zarejestrowanych na terenie USA oraz będących w fazie rejestracji. W pracy Chahine 2016 przedstawiono przegląd badań dla VEL/SOF. W publikacjach Berden 2016 i Gimeno-Ballester 2016 dokonano przeglądu systematycznego w celu odnalezienia najlepszej terapii DAA dla pacjentów z WZW C zakażonych GT3 HCV.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych opracowań oraz najważniejsze wnioski autorów odnalezionych publikacji (Tabela 36).

Tabela 36.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	Liczba badań/ Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski	Ocena AMSTAR
Chahine 2016 [84]	<p>Populacja docelowa: Pacjenci przyjmujący VEL/SOF (\pmRBV) zakażeni GT1–6 HCV bez / z wyrównaną marskością wątroby oraz z niewyrównaną marskością wątroby</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed (czerwiec 2008 – czerwiec 2016), abstrakty konferencyjne i prezentacje plakatowe AASLD i EASL, ChPL</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: Badania I, II i III fazy, z udziałem ludzi, opublikowane w języku angielskim</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	VEL/SOF (\pm RBV)	6 RCT, 1 nRCT / 2629	Efektywność kliniczna (SVR); Bezpieczeństwo (AE)	<p>Połączenie VEL/SOF jest wysoce skuteczną terapią zarówno u pacjentów wcześniej leczonych i nieleczonych, jak i z koinfekcją HIV. Preparat ten jest także skuteczny w populacji chorych z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby. W badaniu ASTRAL-1 wykazano, że stosowanie VEL/SOF przez 12 tygodni u pacjentów z GT1, 2, 4–6 HCV prowadzi do uzyskania SVR u dużego odsetka chorych. Ten sam schemat leczenia VEL/SOF jest również skuteczny u chorych z GT2/3 HCV (ASTRAL-2, 3). Z kolei w populacji z niewyrównaną marskością wątroby wysoki odsetek pacjentów z SVR osiągnięto poprzez zastosowanie VEL/SOF w skojarzeniu z RBV (ASTRAL-4). Schemat leczenia oparty na VEL/SOF posiada dobry profil bezpieczeństwa. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były ból głowy i zmęczenie.</p>	2/11
Falade-Nwulia 2017 [85]	<p>Populacja docelowa: Przewlekłe WZW C</p> <p>Przeszukane bazy: Medline, Embase (do 1.11.2016)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	Schematy bez IFN, stanowiące połączenia DAA (GZR, PTV, SIM, DCV, EBR, LDV, OBV, VEL, SOF, DAS, RBV)	42 RCT w tym VEL/SOF (\pm RBV): 2 RCT / 600 (GT1) 3 RCT / 407 (GT2) 2 RCT / 591 (GT3) 2 RCT / 146 (GT4) 1 RCT / 35 (GT5) 2 RCT / 42 (GT6)	Efektywność kliniczna (SVR, nawrót choroby) Bezpieczeństwo, funkcje wątroby	<p>Schematy operujące się na co najmniej 2 lekach należących do grupy DAA wykazują wysoką skuteczność (SVR>92%) w terapii GT1 HCV. U pacjentów z GT3 bez marskości najskuteczniejszymi schematami są: VEL/SOF lub SOF+DCV, natomiast dla pacjentów z marskością VEL/SOF. VEL/SOF charakteryzuje się również wyjątkowo wysoką skutecznością (SVR=99%) u pacjentów z GT2, GT4, GT5, GT6 HCV. Dostne DAA wykazują wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa również u pacjentów, u których terapia IFN okazała się nieskuteczna lub nie mogła być włączona. U części pacjentów (zwłaszcza z GT1a lub GT3 oraz marskością wątroby) RBV poprawia skuteczność terapii. Mimo iż włączenie RBV zwiększa częstotliwość występowania AE, nie ma wpływu na prawdopodobieństwo przerwania terapii.</p>	6/10
Ferreira	<p>Populacja docelowa: Przewlekłe WZW C</p>	OBV/PTV/r, OBV/PTV/r+DCV,	51 RCT / 13 089 (analiza)	Bezpieczeństwo (AE,	Wyniki porównania pośredniego z zastosowaniem metaanalizy sieciowej nie wykazały istotnych różnic	7/11

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	Liczba badań/ Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski	Ocena AMSTAR
2016 [86]	<p>Przeszukane bazy: PubMed/Medline, Scopus, Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts, Web of Science (do stycznia 2016 r.), referencje odnalezionych publikacji</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: Jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa)</p>	VEL/SOF, SOF, SOF/LDV, ASV+DCV, GZR/EBR (±RBV)	jakościowa) 20 RCT / bd (analiza ilościowa)	SAE)	<p>poniędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do częstości występowania SAE. W odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE niezależnie od stopnia ciężkości wykazano, że terapia SOF+RBV zwiększa szansę wystąpienia tego punktu końcowego w porównaniu z terapią VEL/SOF (OR = 2,07 [1,13; 3,79]). Z kolei terapia EBR/GZR w porównaniu ze schematem VEL/SOF stosowanym w połączeniu z RBV przyczynia się do zmniejszenia szansy AE ogółem (OR = 0,19 [0,03; 0,98]). Terapie skojarzone z RBV charakteryzowały się gorszym profilem bezpieczeństwa niż terapie bez RBV, z kolei najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka AE ogółem posiadała terapia EBR/GZR.</p>	
Ferreira 2017 [87]	<p>Populacja docelowa: Przewlekłe WZW C</p> <p>Przeszukane bazy: Cochrane Library, PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, International Pharmaceutical Abstracts, Lilacs (do marca 2017)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: Jakościowa i ilościowa (metaanaliza)</p>	OBV/PTV/r+DAS, VEL/SOF, SOF+RBV, SOF, SOF/LDV, SOF+SIM, DCV+ASV (±BEC) SOF+DCV, DCV+SIM, DAN/r+MER+RBV, GZR/EBR, GZR+RBV, LDV+VED+TEG, FAL+DEL, SIM+TMC647055/r +JNJ-56914845 (±RBV)	64 RCT / 15 731	Efektywność kliniczna (SVR12, SVR4, RVR, przełom wirusologiczny, nawrót choroby)	<p>Schematy leczenia przewlekłego WZW C niezawierające IFN wykazują zadowalającą efektywność (SVR12 = 89,4%) w porównaniu z historycznymi wskaźnikami dot. schematów opartych na IFN przy niewielkim odsetku nawrotów (<5%)</p>	5/11

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	Liczba badań/ Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski	Ocena AMSTAR
Majumdar 2016 [88]	<p>Populacja docelowa: Pacjenci z marskością wątroby spowodowaną zakażeniem HCV</p> <p>Przeszukane bazy: Medline, referencje odnalezionych badań, abstrakty konferencyjne EASL i AASLD z ostatnich 3 lat</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: Badania II i III fazy</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<p>DAA + IFN; DAA^a: SOF/LDV (±RBV), VEL/SOF (±RBV), VEL/SOF+GS-9857, SIM+SOF (±RBV), OBV/PTV/r+DAS (±RBV), OBV/PTV/r, DCV+ASV, GZR/EBR (±RBV) GZR/EBR+SOF, SOF+RBV, SOF+DCV (±RBV).</p>	<p>VEL/SOF (±RBV): 5 RCT / 658^c pozostałe interwencje: 36 badań^d / bd</p>	<p>Efektywność kliniczna (SVR)</p>	<p>U pacjentów zakażonych HCV z marskością wątroby, w tym również u chorych z niewyrównaną chorobą skuteczną terapią przeciwwirusową z zastosowaniem DAA jest obecnie możliwa. Niektóre leki przyczyniają się do osiągnięcia SVR u 90–95% pacjentów. Efekty terapeutyczne uzyskiwane u chorych z marskością wątroby i GT1 HCV są bardzo zadowalające, z kolei chorzy z GT3 HCV pozostają grupą trudną do leczenia. Kombinacja leków VEL/SOF o pangenotypowym profilu jest obecnie jedyną obiecującą terapią w tej grupie chorych. Odsetek pacjentów z GT3 HCV stosujących VEL/SOF, u których uzyskano SVR12, wynosił około 90%.</p>	2/11
Selph 2016 [89]	<p>Populacja docelowa: Przewlekłe WZW C</p> <p>Przeszukane bazy: Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews (do 10 grudnia 2015), referencje odnalezionych badań, clinicaltrials.gov dla nieopublikowanych badań, kontakt z firmami farmaceutycznymi</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT/nRCT, przeglądy systematyczne, metaanalizy</p> <p>Analiza danych: Ilościowa i jakościowa</p>	<p>SOF/LDV, SIM+SOF, OBV/PTV/r+DAS (±RBV), OBV/PTV/r (+RBV), SOF+DCV, GZR/EBR, VEL/SOF</p>	<p>59 RCT, 27 nRCT, 3 przeglądy systematyczne, 1 metaanaliza / bd</p>	<p>efektywność kliniczna (istotne klinicznie efekty^b, SVR, nawrót choroby, reinfekcja HCV, ciężkie objawy pozawątrobowe); bezpieczeństwo (AE prowadzące do utraty, szczególne AE)</p>	<p>U pacjentów zakażonych GT1 HCV dodanie RBV do różnych schematów DAA (w tym również VEL/SOF) nie wpływało na poprawę wskaźnika SVR, z wyjątkiem terapii OBV/PTV/r. Jednakże dodanie RBV do DAA związane było z gorszym profilem bezpieczeństwa. W populacji z GT2/3 HCV i mieszanej pod względem historii poprzedniego leczenia, podczas terapii VEL/SOF odnotowano większy odsetek pacjentów uzyskujących SVR, niższy wskaźnik nawrotu choroby oraz lepszy profil bezpieczeństwa niż podczas terapii SOF+RBV. W populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby i GT1–6 HCV zaobserwowano, że dodanie RBV do schematu leczenia VEL/SOF prowadzi do uzyskania SVR u większego odsetka pacjentów w porównaniu do terapii niezawierającej RBV, co jednocześnie zwiększa ryzyko wystąpienia anemii.</p>	7/11
Yang 2017 [90]	<p>Populacja docelowa: Przewlekłe WZW C</p> <p>Przeszukane bazy: Pubmed (do listopada 2016), referencje odnalezionych publikacji, clinicaltrials.gov dla nieopublikowanych badań</p>	<p>DAA zawierające SOF: SOF+DCV (±RBV), SOF/LDV (±RBV), SIM+SOF (±RBV), VEL/SOF (±RBV), SOF/RBV (±PegINF)</p>	<p>23 badania / 8237; w tym VEL/SOF (±RBV): 3 badania / 1825</p>	<p>Efektywność kliniczna (SVR); Bezpieczeństwo (AE)</p>	<p>Wszystkie oceniane schematy zawierające SOF były skuteczne i bezpieczne w terapii WZW C, zarówno w populacji pacjentów z marskością, jak i bez marskości wątroby. Schemat VEL/SOF (±RBV) charakteryzował się pangenotypowym profilem efektywności. Wśród pacjentów stosujących VEL/SOF (±RBV), SVR12 uzyskało 99% pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby, niezależnie od historii poprzedniego leczenia.</p>	2/11

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	Liczba badań/ Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski	Ocena AMSTAR
	Metodyka badań włączonych do przeglądu: Badania prospektywne III fazy				U chorych z niewyrównaną marskością wątroby schemat VEL/SOF+RBV12 prowadzi do uzyskania SVR12 u 94% chorych.	
	Analiza danych: Jakościowa					

- a) W niniejszym dokumencie wymieniono oceniane interwencje wyłącznie dla schematu lekowego DAA.
 b) Śmiertelność, marskość wątroby, transplantacja wątroby, rak wątrobowokomórkowy.
 c) Dotyczy liczby pacjentów z marskością wątroby, w tym 267 pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.
 d) W tym 6 badań dla populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

9. WNIOSKI KOŃCOWE

Skuteczność kliniczna VEL/SOF

VEL/SOF jest terapią o wysokiej skuteczności w leczeniu przewlekłego WZW C i pangenotypowym profilu aktywności. W populacji zakażonych GT2, 4–6 HCV, obejmującej również pacjentów z marskością wątroby oraz osoby po niepowodzeniu wcześniejszej terapii czy jednoczesną infekcją HIV, odpowiedź SVR12 uzyskali niemal wszyscy chorzy (od 98% do >99%), którzy ukończyli 12-tygodniowy cykl terapii. Z kolei w subpopulacji zakażonych GT3 HCV, uznawanej za grupę trudną do leczenia, SVR12 uzyskało 95% pacjentów. Wstępne wyniki odnalezionego badania obserwacyjnego wydają się potwierdzać wysoką skuteczność schematów VS12 i VSR12 u pacjentów zakażonych GT3 HCV. Wszyscy pacjenci (zarówno z marskością i bez marskości), leczeni w rzeczywistej praktyce klinicznej schematami zawierającymi VEL/SOF, uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną. Dla porównania prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 u pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce za pomocą SR24 i SPR12 wynosiło od 69% do 95%, w zależności od obecności marskości wątroby i zastosowanego schematu.

Ponadto wysoka skuteczność 12-tygodniowej terapii VEL/SOF stosowanej w połączeniu z RBV obserwowana była również u pacjentów z WZW C z niewyrównaną marskością wątroby. Łącznie SVR12 uzyskało 89% chorych z GT2–4 HCV, w tym wszyscy chorzy z zakażeniem GT 2 i 4 HCV oraz 85% badanych zakażonych GT3 HCV. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności VEL/SOF u chorych zakażonych GT5 i 6 HCV z zaawansowaną marskością wątroby. Wydaje się jednak, że z uwagi na udowodnione pangenotypowe działanie ocenianej interwencji, również w tej podgrupie schemat VEL/SOF+RBV będzie się charakteryzował wysoką skutecznością.

Terapia z wykorzystaniem VEL/SOF już w trakcie trwania leczenia prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy wielu obszarów jakości życia chorych, zarówno względem pomiarów wyjściowych (w tym: ogólny stan zdrowia, witalność, komponenta fizyczna, samopoczucie emocjonalne, zmęczenie, aktywność/energia, emocje, zmartwienia, objawy ogólnoustrojowe), jak i w porównaniu z PLC (w tym: ogólny stan zdrowia, witalność, samopoczucie emocjonalne, aktywność/energia, emocje, zmartwienia) oraz względem terapii SOF+RBV u pacjentów zakażonych GT2 i 3 HCV (w tym: funkcjonowanie fizyczne i poczucie zdrowia psychicznego, komponenta psychiczna, samopoczucie, zmęczenie, aktywność/energia, emocje i in.). Szczególnie wysoką korzyść w odniesieniu do poprawy jakości życia raportowano po zakończeniu terapii, i dotyczyła ona również chorych z niewyrównaną funkcją wątroby.

Analiza porównawcza skuteczności klinicznej

W badaniach RCT wykazano przewagę VEL/SOF nad terapią dwulekową SOF+RBV. W subpopulacji zakażonej GT2 HCV terapia VS12 przyczyniła się do uzyskania SVR12 u istotnie większego odsetka

pacjentów niż SR12 (99% vs 94%), z kolei w grupie chorych z zakażeniem GT3 HCV schemat VS12 pozwalał na uzyskanie SVR12 u 95% badanych, podczas gdy odsetek odpowiedzi w wyniku terapii SR24 wynosił 80%.

Porównanie pośrednie bez dostosowania wskazuje, iż VEL/SOF, w porównaniu z innymi opcjami alternatywnymi, posiada numerycznie najwyższą skuteczność wyrażoną średnim bezwzględnym odsetkiem osób uzyskujących SVR12. W populacji zakażonych GT3 HCV odpowiedź SVR12 uzyskało średnio 95% chorych otrzymujących VEL/SOF oraz 92% pacjentów leczonych terapią skojarzoną, wymagającą podawania interferonów (SPR12). Z kolei w subpopulacji zakażonych GT4 HCV terapia VEL/SOF prowadziła do uzyskania SVR12 u niemal wszystkich leczonych pacjentów (99%), podczas gdy leczenie skojarzone, wymagające podawania interferonów w połączeniu z SOF i RBV przez 12 do 24 tygodni, pozwalało na uzyskanie odpowiedzi przeciętnie u 82–91% badanych, skuteczność 24-tygodniowej terapii SOF+RBV wynosiła 90%, natomiast schemat OBV/PTV/r+RBV pozwalał na uzyskanie odpowiedzi u 97% chorych.

Wysoka skuteczność VEL/SOF u chorych z zakażeniem GT5 i 6 HCV została potwierdzona na największych liczebnie próbach, SVR12 uzyskało łącznie 98% pacjentów. Wszystkie schematy terapii alternatywnych pozwalały na uzyskanie SVR12 u wszystkich chorych z zakażeniem GT6 HCV, z kolei w odnalezionych dowodach dla komparatorów opisano tylko jednego pacjenta z zakażeniem GT5 HCV, który uzyskał SVR12 w wyniku terapii według schematu SPR12.

Terapia VEL/SOF w połączeniu z RBV stanowi wysoce korzystną opcję terapeutyczną u chorych zakażonych HCV z niewyrównaną marskością wątroby, prowadząc do uzyskania SVR12 u 89% pacjentów, podczas gdy skuteczność terapii alternatywnej SOF i RBV wynosiła 73%.

Bezpieczeństwo

Wyniki badania H2H wskazują, że profil bezpieczeństwa VEL/SOF jest porównywalny do PLC i jest korzystniejszy względem 12-tygodniowej terapii SOF+RBV, gdyż wiąże się z niższym ryzykiem bezsenności, zmęczenia oraz spadku stężenia hemoglobiny. Z kolei, w porównaniu z dłuższym, 24-tygodniowym schematem podawania SOF+RBV, terapia VEL/SOF charakteryzowała się mniejszym ryzykiem wystąpienia AE ogółem, AE prowadzących do zaprzestania leczenia, a także niższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń jak: bezsenność, drażliwość, świąd, zmęczenie, kaszel, niestrawność czy spadek stężenia hemoglobiny <10 g/dl.

Wyniki porównania pośredniego również wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji, przy czym dodanie RBV do schematu VEL/SOF, który stosuje się w wąskich grupach pacjentów (u chorych z niewyrównaną funkcją wątroby oraz możliwe do rozważenia u chorych z zakażeniem GT3 HCV z wyrównaną marskością wątroby) przyczynia się do pogorszenia profilu bezpieczeństwa względem schematu niezawierającego RBV.

Podczas terapii VEL/SOF zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u niższego odsetka pacjentów (76%) w porównaniu ze schematami zawierającymi PegIFN α – SPR12 i SPR24 (95–97%) czy schematem 2DR12 (83%). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano rzadziej u chorych otrzymujących VS12 (2%) niż u pacjentów leczonych schematami SPR12 (3%) i SPR24 (5%), z kolei odsetek SAE był porównywalny z odsetkiem obserwowanym podczas terapii 2DR12. Stosowanie terapii opartych na PegIFN α wiązało się z wysokim ryzykiem wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych, w tym anemii. Pomimo iż anemia nie była raportowana u pacjentów stosujących VS12, spadek stężenia hemoglobiny <10 g/dL w tej grupie chorych wystąpił u <1% chorych, co wskazuje na niewielkie ryzyko anemii.

Porównanie pośrednie terapii VSR12 względem technologii alternatywnych w populacji chorych z niewyrównaną funkcją wątroby nie było możliwe do przeprowadzenia z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa dla komparatorów w tej grupie pacjentów.

10. OGRANICZENIA

Na etapie analizy klinicznej natrafiono na ograniczenia wynikające z obiektywnych przyczyn, które mogą wpływać na wyniki analizy:

1. Wnioskowanie o skuteczności ocenianych terapii zostało przeprowadzone w oparciu o odsetek osób uzyskujących SVR12, który ma charakter zastępczego punktu końcowego. Należy jednak podkreślić, iż uzyskanie SVR12 świadczy o eradykacji wirusa z organizmu osoby zakażonej, związane jest z poprawą jakości życia pacjentów, a w dłuższej perspektywie prowadzi do znamiennej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych powikłań wątrobowych, w tym niewyrównanej marskości, raka wątrobowokomórkowego i zgonu. [91–94]
2. Nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności VEL/SOF z wszystkimi technologiami opcjonalnymi u pacjentów zakażonych GT4–6 HCV, jak również nie odnaleziono badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Tym samym wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem niektórych opcji przeprowadzone zostało na podstawie porównania pośredniego bez dostosowania. Przeprowadzenie porównania pośredniego bez dostosowania w rozpatrywanym problemie zdrowotnym ma swoje uzasadnienie z uwagi na obiektywny charakter ocenianego efektu klinicznego (SVR12) oraz brak efektu placebo.
3. Część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych schematów terapeutycznych pochodziła z badań nierandomizowanych o ograniczonej wiarygodności.
4. W populacji pacjentów z rzadko występującymi genotypami wirusa (GT 5 i 6) dane dla komparatorów odnośnie do skuteczności były znacznie ograniczone, co niekiedy uniemożliwiało przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego w tej subpopulacji chorych.
5. Z uwagi na ograniczoność dowodów naukowych dla komparatorów w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania bezpieczeństwa analizowanych terapii w tej podgrupie chorych.

11. DYSKUSJA

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Epclusa, w którego skład wchodzi dwie substancje czynne: welpataswir i sofosbuwir (VEL/SOF) w terapii pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypie wirusa 2–6.

Preparat Epclusa jest nowym lekiem o wysokiej skuteczności przeciw WZW C, posiadającym pangenotypowy profil aktywności, który został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w lipcu 2016 r. w leczeniu chorych zakażonych GT1–6 HCV, w tym również pacjentów z niewyróbną marskością wątroby (w połączeniu z RBV). Aktualnie leczenie przewlekłego WZW C w Polsce finansowane jest poprzez programy lekowe, w ramach których dostępne są terapie o różnym mechanizmie działania. Pacjenci zakażeni GT1 HCV posiadają najszerzy dostęp do najnowszych terapii złożonych o udowodnionej skuteczności pozwalających na uzyskanie remisji wirusologicznej niemal u wszystkich leczonych. Z kolei dostępność terapii o wysokiej skuteczności u pacjentów zakażonych pozostałymi genotypami HCV jest ograniczona. Z tego powodu uznano, iż umożliwienie stosowania terapii złożonej VEL/SOF ± RBV u chorych z zakażeniem GT2–6 znacząco poprawi dostęp do efektywnych terapii w tej grupie pacjentów i poszerzy wachlarz dostępnych metod leczenia. Wyboru technologii alternatywnych dla VEL/SOF dokonano, biorąc pod uwagę dostępny materiał dowodowy, aktualną praktykę kliniczną oraz refundacyjną w Polsce, a także możliwość wiarygodnego porównania ocenianych opcji. Obecnie w ramach programów lekowych w terapii przewlekłego WZW C u chorych z GT2–6 najczęściej stosuje się schematy SOF+RBV, SOF+PegIFN+RBV, z kolei u chorych zakażonych GT4 HCV dodatkowo OBV/PTV/r+RBV, z tego względu terapie te zostały uznane jako komparatory dla ocenianej technologii. [95]

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] oraz z minimalnymi wymaganiami MZ. [1] Ocena efektywności klinicznej przeprowadzona została w oparciu o dostępne dowody naukowe najwyższej wiarygodności. W pierwszej kolejności poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych oraz wysokiej jakości badań pierwotnych, w szczególności randomizowanych badań klinicznych porównujących w sposób bezpośredni ocenianą interwencję względem schematów będących komparatorami. W przypadku ich braku włączano również dowody naukowe o niższej wiarygodności metodologicznej, mając na uwadze ograniczenia z tym związane.

Łącznie do analizy włączono 10 badań ukierunkowanych na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa VEL/SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C, z których 6 stanowiły badania RCT fazy III (ASTRAL-1, 2, 3 i 4 oraz POLARIS 2 i 3), 2 – badania RCT fazy II (Pianko 2015 i Everson 2015) oraz 2 – badania jednoramienne (ASTRAL-5 i Asselah 2016). Ponadto do analizy zakwalifikowano 1 badanie oceniające skuteczność VEL/SOF w rzeczywistej praktyce klinicznej. Terapia z zastosowaniem VEL/SOF została przebadana w szerokiej populacji pacjentów, uwzględniającej zarówno chorych wcześniej leczonych przeciwwirusowo, jak i uprzednio nieleczonych. Badania uwzględniały również pacjentów bez marskości, jak i z wyróbną oraz niewyróbną marskością wątroby. Ponadto

w ramach projektu badawczego przeprowadzono randomizowane próby kliniczne bezpośrednio porównujące VEL/SOF z terapią standardową (SOF+RBV) w populacji pacjentów z GT2 i 3 HCV. Wartościowe uzupełnienie stanowiło także badanie Gane 2016 analizowane poza główną analizą kliniczną (patrz: A.5), prowadzone w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na inhibitorach NS5A.

We wszystkich odnalezionych badaniach klinicznych skuteczność leczenia przeciwwirusowego oceniana była na podstawie zastępczego punktu końcowego, jakim była trwała odpowiedź wirusologiczna po 12 tygodniach od zakończenia terapii (SVR12). Uzyskanie SVR świadczy o trwałej eliminacji wirusa z organizmu, a nawroty choroby po jej uzyskaniu obserwuje się sporadycznie, i mogą one wynikać z reinfekcji HCV. Ponadto SVR jest rekomendowana przez EMA i FDA, jako pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności terapii w badaniach rejestracyjnych. [96, 97] Należy również podkreślić, że SVR stanowi surogat klinicznie istotnych punktów końcowych. Wykazano bowiem, że uzyskanie SVR związane jest z poprawą jakości życia pacjentów, a w dłuższej perspektywie prowadzi do znamiennej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych powikłań wątrobowych, w tym niewyrównanej marskości, raka wątrobowokomórkowego i zgonu. [91–94] Zatem wykorzystanie SVR jako główny punkt końcowy w analizie skuteczności wydaje się w pełni uzasadnione.

Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują na wysoką skuteczność VEL/SOF w terapii przewlekłego WZW C niezależnie od genotypu wirusa. W populacji pacjentów z GT2, 4–6 HCV stosowanie schematu VEL/SOF przez 12 tygodni przyczyniło się do uzyskania SVR12 u niemal wszystkich chorych, którzy ukończyli 12-tygodniowy cykl terapii, w tym również u pacjentów z marskością wątroby oraz niepowodzeniem wcześniejszego leczenia. Z kolei w subpopulacji zakażonej GT3 HCV, którą uznaje się za trudną do leczenia pomimo postępu w rozwoju leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, SVR12 uzyskało 95% pacjentów. Wysoka skuteczność schematu VS12 i VSR12 u pacjentów zakażonych GT3 HCV została również potwierdzona w niskiej jakości badaniu obserwacyjnym. Wszyscy pacjenci, leczeni w rzeczywistej praktyce klinicznej schematami zawierającymi VEL/SOF, uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną.

Ponadto wysoka skuteczność VEL/SOF stosowanego w połączeniu z RBV obserwowana była również u pacjentów z WZW C z niewyrównaną marskością wątroby. Łącznie SVR12 uzyskało 89% chorych z GT2–4 HCV, w tym wszyscy pacjenci z zakażeniem GT2 i GT4 HCV oraz 85% badanych zakażonych GT3 HCV. Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność VEL/SOF u chorych zakażonych GT5 lub GT6 HCV z zaawansowaną marskością wątroby. Wydaje się jednak, że z uwagi na udowodnione pangenotypowe działanie ocenianej interwencji, również w tej podgrupie schemat VEL/SOF+RBV będzie się charakteryzował wysoką skutecznością kliniczną. Zastosowanie schematu z RBV wydłużonego do 24 tyg. pozwoliło natomiast na uzyskanie SVR12 u 93% chorych z GT2, u których wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitorów NS5A nie powiodło się, co wskazuje na wysoki potencjał ocenianej technologii w reterapii WZW C w tej grupie pacjentów.

Stosowanie terapii VEL/SOF miało pozytywny wpływ na jakość życia oraz inne efekty raportowane przez pacjentów, oceniane za pomocą 4 kwestionariuszy: SF-36, FACIT-F, CLDQ-HCV oraz WPAI:SHP. W grupach, w których stosowano VEL/SOF, istotną poprawę względem wartości wyjściowych wykazano w większości analizowanych obszarów jakości życia, w tym odnośnie do: ogólnego stanu zdrowia, witalności, zdrowia fizycznego czy emocjonalnego. Poprawy nie obserwowano natomiast u pacjentów stosujących PLC, co wskazuje, iż raportowane przez pacjenta korzyści wynikają bezpośrednio z efektu terapii VEL/SOF a nie ze świadomości stosowania leczenia (efekt placebo). Korzystny wpływ na jakość życia ocenianej terapii uzupełnionej o RBV obserwowano również w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

W badaniach bezpośrednio porównujących VEL/SOF z dwulekową terapią standardową SOF i RBV (ASTRAL-2 i 3) wykazano przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem. W subpopulacji zakażonej GT2 HCV terapia VS12 przyczyniła się do uzyskania SVR12 u istotnie większego odsetka pacjentów niż 12-tygodniowa terapia SOF+RBV (99% vs 94%; RB = 1,06 [1,01; 1,11]). Schemat VS12 wykazał również przewagę nad alternatywnym, 24-tygodniowym schematem podawania SOF+RBV w subpopulacji z GT3 HCV (95% vs 80%; RB = 1,19 [1,11; 1,26]). Uzyskane efekty terapeutyczne schematu SOF i RBV były zbliżone do tych obserwowanych w innych badaniach eksperymentalnych. Odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 w grupie stosującej SOF i RBV z badania ASTRAL-2 wynosił 94% i był porównywalny z odsetkiem raportowanym w badaniu VALENCE, uwzględniającym populację zbliżoną do populacji z badania ASTRAL-2, w którym SVR12 uzyskało 93% chorych. Podobnie, 24-tygodniowa terapia SOF+RBV, przyczyniła się do uzyskania SVR12 u 80% pacjentów w pracy ASTRAL-3 oraz u 85% chorych z badania VALENCE. [98] Można zatem stwierdzić, iż wyniki uzyskane w grupach referencyjnych z badań ASTRAL-2 i ASTRAL-3 odpowiadają rezultatom uzyskiwanym w innych próbach klinicznych, a przedstawione w analizie bezpośrednie porównanie VEL/SOF względem SOF i RBV stanowi dowód naukowy o najwyższej wiarygodności.

Odnalezione badania nie pozwoliły na bezpośrednią ocenę efektywności klinicznej VEL/SOF względem komparatorów w populacji pacjentów zakażonych GT4–6 HCV, jak również względem schematu trójlekowego SOF+PegIFN α +RBV w populacji pacjentów z GT3 HCV. Niemniej odnalezione dowody naukowe wskazują, że średni odsetek osób uzyskujących SVR12 w wyniku stosowania schematu VEL/SOF jest na ogół najwyższy spośród ocenianych opcji alternatywnych. W populacji z GT3 HCV terapia VS12 przyczyniła się do uzyskania SVR12 u 95% chorych, podczas gdy odpowiedź tę uzyskano u 92% pacjentów leczonych z wykorzystaniem terapii SPR12. W subpopulacji chorych zakażonych GT4 HCV terapia VEL/SOF prowadziła do uzyskania SVR12 u wszystkich leczonych pacjentów i charakteryzowała się numerycznie wyższą skutecznością w porównaniu z ocenianymi opcjami alternatywnymi, w tym: schematem SPR12–24 (82–91%), SR24 (90%), a także 2DR12 (97%). W subpopulacji chorych zakażonych rzadkimi wariantami GT5 lub 6 HCV wysoka skuteczność VS12 została udowodniona w oparciu o największe liczebnie próby (n = 35 dla GT5 HCV oraz n = 64 dla GT6 HCV), podczas gdy efektywność schematów opcjonalnych oceniana była w badaniach rekrutujących od 1 do 6 pacjentów. Stosunkowo niskie wartości SVR dla schematów konkurencyjnych odnotowuje się także w rzeczywistej praktyce lekarskiej. Skumulowane

prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 u pacjentów z GT3 HCV leczonych w rzeczywistej praktyce z wykorzystaniem schematów SR24 i SPR12 wynosiło od 69% do 95%, w zależności od obecności marskości wątroby, podczas gdy skuteczność schematów VS12 i VSR12 wynosiła 100%, choć dane te cechują się niską jakością ze względu na niedojrzałość (u 6 pts SVR4 traktowano jako SVR12 gdyż obserwacja wciąż trwała).

Porównanie pośrednie wykazało, iż wdrożenie terapii VEL/SOF przyniesie szczególnie wysoką dodatkową korzyść kliniczną u chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Badania o stosunkowo niskiej jakości wskazują, iż efektywność dostępnej aktualnie w Polsce terapii skojarzonej SOF z RBV u chorych z niewyrównaną funkcją wątroby pozwala uzyskać SVR12 średnio u 73% leczonych, natomiast zastosowanie wnioskowanej technologii w schemacie VEL/SOF+RBV prowadziło do uzyskania remisji wirusologicznej średnio u 89% chorych.

Wyniki badań RCT wskazują, iż profil bezpieczeństwa VEL/SOF jest porównywalny z PLC oraz korzystniejszy w porównaniu z aktualnie dostępną u chorych z zakażeniem GT2 HCV 12-tygodniową terapią skojarzoną SOF i RBV pod względem ryzyka wystąpienia takich dolegliwości, jak bezsenność, zmęczenie oraz spadek stężenia hemoglobiny. Z kolei, w porównaniu z terapią 24-tygodniową, leczenie VEL/SOF charakteryzowało się niższym ryzykiem wystąpienia AE ogółem, w tym AE prowadzących do zaprzestania terapii, jak również zmniejszało ryzyko wystąpienia: bezsenności, drażliwości, świądu, zmęczenia, kaszlu, niestrawności czy pogorszenia parametrów laboratoryjnych w postaci spadku stężenia hemoglobiny. Wyniki te zostały potwierdzone wynikami metaanalizy przedstawionej w publikacji Ferreira 2016, w której wykazano, że terapia VEL/SOF jest opcją bezpieczniejszą niż SOF+RBV w odniesieniu do AE ogółem (OR = 0,48 [0,26; 0,88]). [86]

Wyniki porównania pośredniego również wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Podczas terapii VEL/SOF zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u mniejszego odsetka pacjentów w porównaniu ze schematami SPR12, SPR24 czy 2DR12. Stosowanie terapii opartych na PegIFN α wiązało się z wysokim ryzykiem wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych, w tym anemii. Pomimo iż anemii nie raportowano w badaniach oceniających schemat VS12, jednak ryzyko jej wystąpienia w przypadku tej terapii wydaje się niskie, biorąc pod uwagę, iż spadek stężenia hemoglobiny <10 g/dl stwierdzono jedynie u <1% chorych. Jednocześnie należy mieć na uwadze, iż dodanie RBV do schematu VEL/SOF przyczynia się do pogorszenia profilu bezpieczeństwa względem schematu niezawierającego RBV, przy czym schemat ten według wskazań rejestracyjnych stosuje się w wąskiej grupie pacjentów, obejmującej chorych z niewyrównaną funkcją wątroby (jego wykorzystanie można dodatkowo rozważyć u chorych z zakażeniem GT3 HCV z wyrównaną marskością wątroby). U chorych z niewyrównaną marskością wątroby obserwowany profil bezpieczeństwa VEL/SOF był zgodny z oczekiwanymi następstwami klinicznymi marskości wątroby lub znanym profilem toksyczności RBV.

Podsumowując, VEL/SOF jest pierwszym lekiem o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, którego wysoka skuteczność kliniczna została potwierdzona we wszystkich analizowanych genotypach HCV, niezależnie od historii wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego czy stopnia

zwłóknienia wątroby. Wysoka skuteczność schematu VEL/SOF i RBV została również udowodniona w terapii chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Ponadto schemat VEL/SOF w badaniach klinicznych charakteryzował się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Dlatego też objęcie finansowaniem VEL/SOF ze środków publicznych w Polsce znacząco poprawi skuteczność leczenia oraz rozszerzy dostępność terapii u chorych z zakażeniem GT2–6 HCV.

12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE

Tabela 37.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	2.3.2	23
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	Przedstawiony w ramach APD [3]	
2. opis technologii opcjonalnych	Przedstawiony w ramach APD [3]	
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2.4 A.1	23 117
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2	18
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	8	92
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	2.2 A.2	18 120
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	2.2 A.2	18 120
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	2.2.1	18
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1	27
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	A.1	117
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1	27
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2 A.2	31 120
6. 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	4, 5, 5.3, A.4, A.5	57, 73, 80, 197, 210
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	7	89
§ 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.	nd	nd

13. BIBLIOGRAFIA

1. Minister Zdrowia. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf.
2. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
3. Łukomska E, Barchańska M, Wyrzykowska A, Małowicka M, Kulik M, Wojciechowski P. (2016) Analiza Problemu Decyzyjnego. Epclusa w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6. *HTA Consulting*.
4. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration Dostęp: <http://handbook.cochrane.org/>.
5. Formularz do oceny badań jednoramiennych zaproponowanych przAppendix 4 Quality of case series form. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
6. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Jacobson I, Agarwal K, Hezode C, Nader F, Henry L, Hunt S. (2016) Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: Results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial. *J. Hepatol.* 65(1):33–39.
7. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Foster GR. (2016) Ribavirin-free regimen with velpatasvir and sofosbuvir is associated with high efficiency and improvement of patient-reported outcomes in patients with genotypes 2 and 3 chronic hepatitis C: Results from astral-2 and 3 clinical trials. *Gastroenterology* 150(4):S1035.
8. Younossi. (2017) Sofosbuvir and Velpatasvir Combination Improves Patient-reported Outcomes for Patients With HCV Infection, Without or With Compensated or Decompensated Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 15(3):421–430.
9. Younossi ZM, Stepanova M, Charlton M, Curry MP, O'Leary JG, Brown RS, Hunt S. (2016) Patient-reported outcomes with sofosbuvir and velpatasvir with or without ribavirin for hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis: an exploratory analysis from the randomised, open-label ASTRAL-4 phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 1(2):122–132.
10. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Wyles D, Kottlil S, Hunt S. (2017) Patient-Reported Outcomes in Patients Co-infected with HCV and HIV Treated with Sofosbuvir and Velpatasvir: The ASTRAL-5 Study. *Liver Int.*
11. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai C-L, Chan HLY, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafran SD, Towner WJ, i in. (2015) Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *New England Journal of Medicine* 373(27):2599–2607.
12. Feld J. A Phase 3 Double-Blind Placebo-Controlled Evaluation of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Genotype 1, 2, 4, 5, 6 HCV-Infected Patients: Results of the ASTRAL-1 Study. *AASLD*; 17 2015.
13. 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.
14. Sulkowski M. A Randomized Controlled Trial of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks Compared to Sofosbuvir with Ribavirin for 12 Weeks in Genotype 2 HCV-Infected Patients: The Phase 3 ASTRAL-2 Study. *AASLD*; 17.11 2015.
15. Mangia A. 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. *AASLD*; 17.11 2015.
16. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Coinfection (NCT02480712; ASTRAL-5). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02480712>.
17. Wyles D, Bräu N, Kottlil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, Luetkemeyer A, Adeyemi O, Kim AY, Doehle B, Huang KC, Mogalian E, Osinusi A, McNally J, Brainard DM, i in. (2017) Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of HCV in Patients Coinfected with HIV-1: an Open-Label, Phase 3 Study. *Clin. Infect. Dis.* DOI: 10.1093/cid/cix260:
18. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, Borgia SM, Shafran SD, Workowski KA, Pearlman B, Hyland RH, Stamm LM, Svarovskaia E, Dvory-Sobol H, Zhu Y, i in. (2017) Efficacy of 8

- Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir In Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology* DOI:10.1053/j.gastro.2017.03.047:
19. Jacobson I. POLARIS-2 study: SOF/VEL/VOX 8 weeks vs SOF/VEL 12 weeks in patients with genotype 1 to 6. *AASLD*; 2016.
 20. Jacobson IM, Asselah T, Nahass R, Bhandari BR, Tran A. A Randomized Phase 3 Trial of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 8 Weeks Compared to Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in DAA-Naïve Genotype 1-6 HCV Infected Patients: The POLARIS-2 Study. *AASLD*; 2016.
 21. Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir and Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic HCV Infection Who Have Not Previously Received Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy (POLARIS-2). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02607800>.
 22. Foster GR. POLARIS-3 study: SOF/VEL/VOX 8 weeks vs SOF/VEL 12 weeks in patients with genotype 3 and cirrhosis. *AASLD*; 2016.
 23. Foster GR, Thompson AJ, Ruane PJ, Borgia SM, Dore GJ. A Randomized, Phase 3 Trial of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks for Patients with Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis: The POLARIS-3 Study. *AASLD*; 2016.
 24. Safety and Efficacy of SOF/VEL/VOX FDC for 8 Weeks and SOF/VEL for 12 Weeks in Adults Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis (NCT02639338, POLARIS-3). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02639338>.
 25. Asselah T. Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in HCV-Infected Patients Previously Treated With Placebo: Results of the Deferred Treatment Study. *EASL*; 17.04 2016.
 26. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection (NCT02346721, Asselah 2016). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02346721>.
 27. Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, McNally J, Brainard DM, Han L, Doehle B, Mogalian E, McHutchison JG, Rabinovitz M, Towner WJ, Gane EJ, i in. (2015) Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 163(11):809–817.
 28. Pianko S. High Efficacy of Treatment With Sofosbuvir + GS-5816 ± Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 HCV Infection. *AASLD*; 11 2014.
 29. Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-experienced Subjects With Chronic HCV Infection (NCT01909804, Pianko 2015). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01909804>.
 30. Everson GT, Towner WJ, Davis MN, Wyles DL, Nahass RG, Thuluvath PJ, Etzkorn K, Hinestrosa F, Tong M, Rabinovitz M, McNally J, Brainard DM, Han L, Doehle B, McHutchison JG, i in. (2015) Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naïve Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 163(11):818–826.
 31. Everson G. Safety and Efficacy of Treatment With Interferon-Free, Ribavirin-Free Combination of Sofosbuvir + GS-5816 for 12 Weeks in Treatment-Naïve Patients With Genotypes 1-6 HCV Infection. *EASL*; 13.04 2014.
 32. Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naïve Adults With Chronic HCV Infection (NCT01858766; Everson 2015). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01858766>.
 33. 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.
 34. Sofosbuvir (GS-7977) in Combination With PEG and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Experienced Subjects With Chronic HCV Infection Genotype 2 or 3. (LONESTAR-2; NCT01808248). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01808248?term=nct01808248&rank=1>.
 35. 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.
 36. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, i in. (2013) Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.* 368(20):1878–1887.
 37. 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.
 38. A Phase 3B Randomized, Open-Label, Multi-Center Trial Assessing Sofosbuvir + Ribavirin for 16 or 24 Weeks and Sofosbuvir + Pegylated Interferon + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Genotype 2 or 3

- Chronic HCV Infection (BOSON; EudraCT 2013-002641-11). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002641-11/GB>.
39. Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, Werling K, Kileng H, Koklu S, Gerstoft J, Urbanek P, Flisiak R, Leiva R, Kazenaite E, Prinzing R, i in. (2016) Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: a phase III randomized controlled trial. *J. Hepatol.*
 40. Efficacy and Safety of Combination Grazoprevir (MK-5172)/Elbasvir (MK-8742) Versus Sofosbuvir + Pegylated Interferon + Ribavirin in Hepatitis C Virus Genotype 1, 4 or 6 Infection (C-EDGE; NCT02358044). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02358044>.
 41. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, Bernstein DE, Afdhal N, Vierling JM, Gordon SC, Anderson JK, Hyland RH, Dvory-Sobol H, An D, Hindes RG, i in. (2013) Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 381(9883):2100–2107.
 42. Sofosbuvir With Pegylated Interferon and Ribavirin Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1,4,5,6 (ATOMIC; NCT01329978). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01329978>.
 43. Rodriguez-Torres M, Gaggar A, Shen G, Kirby B, Svarovskaia E, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Gonzalez M, Rodriguez-Orengo J. (2015) Sofosbuvir for chronic hepatitis C virus infection genotype 1-4 in patients coinfecting with HIV. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 68(5):543–549.
 44. Part A: Drug Interaction Study of Sofosbuvir and Antiretroviral Therapy (ART) Combinations in HIV and Hepatitis C Virus (HCV) Co-infected Patients. Part B: Efficacy and Safety of Sofosbuvir for 12 Weeks in HIV/HCV Co-infected Patients. (Rodriguez-Torres 2015; NCT01565889). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01565889?sect=X301256#evnt>.
 45. 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, i in. (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. *Lancet Infect Dis* 13(5):401–408.
 46. Sofosbuvir in Combination With Pegylated Interferon and Ribavirin and in Treatment-Naive Hepatitis C-infected Patients (PROTON; NCT01188772). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01188772?sect=X30156#evnt>.
 47. Yakoot M, Abdo AM, Yousry A, Helmy S. (2016) Very rapid virologic response and early HCV response kinetics, as quick measures to compare efficacy and guide a personalized response-guided therapy. *Drug Des Devel Ther* 10:2659–2667.
 48. Ruane PJ, Ain D, Stryker R, Meshrekey R, Soliman M, Wolfe PR, Riad J, Mikhail S, Kersey K, Jiang D, Massetto B, Doehle B, Kirby BJ, Knox SJ, McHutchison JG, i in. (2015) Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic genotype 4 hepatitis C virus infection in patients of Egyptian ancestry. *J. Hepatol.* 62(5):1040–1046.
 49. Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus (HCV) Infection (Ruane 2015; NCT01713283). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01713283>.
 50. Doss W, Shiha G, Hassany M, Soliman R, Fouad R, Khairy M, Samir W, Hammad R, Kersey K, Jiang D, Doehle B, Knox SJ, Massetto B, McHutchison JG, Esmat G. (2015) Sofosbuvir plus ribavirin for treating Egyptian patients with hepatitis C genotype 4. *J. Hepatol.* 63(3):581–585.
 51. Lai CL, Yuen MF, Yang JC, Knox SJ, Mo HM, Han LL, Brainard DM, Mchutchison JG, Wong VWS, Chan HLY. (2015) Sofosbuvir plus ribavirin for 12 16 or 24 weeks results in sustained virologic response over 97% in genotype 1 and 6 HCV infection in Hong Kong.
 52. 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.
 53. 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 (PHOTON-2; NCT02021643). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02021643>.
 54. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, Marcellin P, Hall C, Schnell G, Pilot-Matias T, Mobashery N, Redman R, Vilchez RA, Pol S. (2015) Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *The Lancet* 385(9986):2502–2509.
 55. A Study to Evaluate the Safety and Effect of Co-administration of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I; NCT01685203). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01685203?sect=X30156#evnt>.

56. Asselah T, Hézode C, Qaqish RB, ElKhashab M, Hassanein T, Papatheodoridis G, Feld JJ, Moreno C, Zeuzem S, Ferenci P, Yu Y, Redman R, Pilot-Matias T, Mobashery N. (2016) Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 1(1):25–35.
57. A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Coadministered with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis (AGATE-II; EudraCT 2014-001496-31). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001496-31/DE>.
58. Waked I, Shiha G, Qaqish RB, Esmat G, Yosry A, Hassany M, Soliman R, Mohey MA, Allam N, Zayed N, Asselah T, Hall C, Redman R, Mobashery N, Doss W. (2016) Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. *ResearchGate*.
59. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, Reddy KR, Lawitz E, Flamm SL, Schiano T, Teperman L, Fontana R, Schiff E, Fried M, Doehle B, i in. (2015) Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 373(27):2618–2628.
60. Charlton MR. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination for the Treatment of HCV in Patients With Decompensated Liver Disease: the Phase 3 ASTRAL-4 Study. *AASLD*; 02 2016.
61. Charlton M. The Safety and Tolerability of Sofosbuvir/Velpatasvir With Weight-Based Ribavirin in Patients With Child-Pugh Turcotte Class B Cirrhosis in the ASTRAL-4 Stud. *AASLD*; 15.11 2015.
62. Rabatin A. (2015) Treatment Outcomes of Veterans with Decompensated Cirrhosis Receiving All Oral Direct Acting Antiviral Hepatitis C Therapy. [Abstrakt 1142]. Poster Session 2: Hepatitis C: Therapeutics (Approved Agents). *Hepatology* 62:714A–807A.
63. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. (2015) Effectiveness of sofosbuvir-based regimens in genotype 1 and 2 hepatitis C virus infection in 4026 U.S. Veterans. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 42(5):559–573.
64. 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 Knegt RJ, Feld JJ. (2016) Safety and Effectiveness of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment of Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 14(12):1821–1830.e6.
65. Sood A, Midha V, Mahajan R, Narang V, Mehta V, Wander P, Sharma S, Kaur K, Singh D. (2017) Results of sofosbuvir-based combination therapy for chronic hepatitis C cohort of Indian patients in real-life clinical practice. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 32(4):894–900.
66. Vermehren J. High SVR Rates in Real-World Patients With HCV Genotype 3 Infection When DAA Therapy Tailored by Baseline Resistance and Cirrhosis. *EASL*; 2017.
67. Abbas Z, Saad M, Nadeem R, Jawed F, Abbas M. (2017) Sofosbuvir and Ribavirin With or Without Pegylated Interferon for Hepatitis C Genotype 3: A Real World Experience. *Hepatitis Monthly* In press:
68. Sidhu SS, Malhi NS, Goyal O, Singh R, Dutta U, Grover R, Sidhu JS, Nanda V, Saluja H, Bansal A, Singh G, Sehgal A, Kishore H, Sidhu S. (2017) Treatment of chronic hepatitis C genotype 3 with Sofosbuvir-based therapy: a real-life study. *Hepatol Int* 11(3):277–285.
69. Satsangi S, Mehta M, Duseja A, Taneja S, Dhiman RK, Chawla Y. (2017) 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. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 32(4):859–863.
70. Nizamuddin, Jamil A, Riaz M, Iqbal W, Rahim F, Raza H. (2017) Outcome of 12-weeks Triple Therapy (TT), including Sofosbuvir (SOF), ribavirin and pegylated interferon-alfa in all non-cirrhotic patients with chronic Hepatitis-C Genotype-3 infection. *Medical Forum Monthly* 28:40–43.
71. 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.
72. Goel A, Bhargava R, Rai P, Aggarwal R. (2017) Treatment of chronic genotype-3 hepatitis C virus infection using direct-acting antiviral agents: An Indian experience. *Indian J Gastroenterol* 36(3):227–234.
73. Younossi. (2016) The Sofosbuvir (SOF) and Velpatasvir (VEL) Regimen is Associated with High Efficacy and Improvement of Patient-Reported Outcomes (PROs) in Patients Co-infected with Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV): The Data from ASTRAL-5 [1476]. *Hepatology* 738A.
74. Alert bezpieczeństwa wydany przez FDA. Safety Information - Sovaldi (sofosbuvir) Tablet. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm426234.htm> (25.8.2016).
75. Alert bezpieczeństwa wydany przez EMA. European Medicines Agency - News and Events - EMA recommends avoidance of certain hepatitis C medicines and amiodarone together. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002313.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (25.8.2016).

76. Alert bezpieczeństwa wydany przez URPL. Informacja z dnia 04.05.2015 r. w sprawie unikania przepisywania łącznie niektórych leków na zapalenie wątroby typu C i amiodaronu | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-04052015-r-w-sprawie-unikania-przepisywania-%C5%82%C4%85cznie-niekt%C3%B3rych-lek%C3%B3w-na-zapalenie> (25.8.2016).
77. Alert bezpieczeństwa wydany przez MHRA. Sofosbuvir with daclatasvir; sofosbuvir and ledipasvir: risks of severe bradycardia and heart block when taken with amiodarone Drug Safety Update - GOV.UK. 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> (25.8.2016).
78. Alert bezpieczeństwa wydany przez FDA. Safety Alerts for Human Medical Products - 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. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm439662.htm> (25.8.2016).
79. EMA. (2016) Direct-acting antivirals for hepatitis C: EMA confirms recommendation to screen for hepatitis B. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/12/WC500218204.pdf (5.4.2017).
80. (2016) FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C. Dostęp: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM523499.pdf>.
81. MHRA. (2017) Direct-acting antiviral interferon-free regimens to treat chronic hepatitis C: risk of hepatitis B reactivation Drug Safety Update. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-antiviral-interferon-free-regimens-to-treat-chronic-hepatitis-c-risk-of-hepatitis-b-reactivation> (5.4.2017).
82. URPL. (2017) Informacja z dnia 03.01.2017 r. w sprawie potwierdzenia przez EMA zalecenia przeprowadzania testów wykrywających wirusowe zapalenie wątroby typu B wśród pacjentów leczonych lekami przeciwwirusowymi działającymi bezpośrednio | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-03012017-r-w-sprawie-potwierdzenia-przez-ema-zalecenia-przeprowadzania-test%C3%B3w> (5.4.2017).
83. MHRA. (2017) Direct-acting antivirals to treat chronic hepatitis C: risk of interaction with vitamin K antagonists and changes in INR Drug Safety Update. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-antivirals-to-treat-chronic-hepatitis-c-risk-of-interaction-with-vitamin-k-antagonists-and-changes-in-inr> (5.4.2017).
84. Chahine EB, Sucher AJ, Hemstreet BA. (2016) Sofosbuvir/Velpatasvir: The First Pangenotypic Direct-Acting Antiviral Combination for Hepatitis C. *Ann Pharmacother* DOI: 0.1177/1060028016668897.
85. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. (2017) Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine* 166(9):637.
86. 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.
87. Ferreira VL, Tonin FS, Assis Jarek NA, Ramires Y, Pontarolo R. (2017) Efficacy of Interferon-Free Therapies for Chronic Hepatitis C: A Systematic Review of All Randomized Clinical Trials. *Clin Drug Investig* 37(7):635–646.
88. Majumdar A, Kitson MT, Roberts SK. (2016) Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 43(12):1276–1292.
89. Shelley Selph, Rebecca Holmes, Sujata Thakurta, Jessica Griffin. (2016) Drug Class Review. Direct-Acting Antiviral Agents for Chronic Hepatitis C Infection. Dostęp: <http://www.hca.wa.gov/assets/program/hep-c-update-report-2016.pdf>.
90. Yang Y-M, Choi EJ. (2017) Efficacy and safety outcomes of sofosbuvir-based treatment regimens for hepatitis C virus-infected patients with or without cirrhosis from phase III clinical trials. *Ther Clin Risk Manag* 13:477–497.
91. 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.
92. 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.
93. 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.

94. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J. (2002) Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 35(3):704–708.
95. Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z PROgnozowaniem. HTA Consulting Dostęp: <http://ikarpro.pl/>.
96. Clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. EMA. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf.
97. (2016) Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf>.
98. 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. *New England Journal of Medicine* 370(21):1993–2001.
99. Vermehren J, Dietz J, Peiffer KH. High SVR Rates in Real-World Patients With HCV Genotype 3 Infection When DAA Therapy Tailored by Baseline Resistance and Cirrhosis. (Abstract PS-155). *EASL*; 23 kwiecień 2017.
100. Gane E. Sofosbuvir/Velpatasvir in Combination With Ribavirin for 24 Weeks Is Effective Retreatment for Patients Who Failed Prior NS5A-Containing DAA Regimens: Results of the Retreatment Study. *EASL*; 17 kwietnia 2016.
101. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Sofosbuvir is Indicated for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (CHC) Infection in Adult Patients With Compensated Liver Disease, Including Cirrhosis. Common Drug Review. Załącznik 5*. 2014.
102. Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. (2005) Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 41(4):790–800.
103. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Gane E, Jacobson IM, Lawitz E, Nelson D, Gerber L, Nader F, Hunt S. (2014) Effects of sofosbuvir-based treatment, with and without interferon, on outcome and productivity of patients with chronic hepatitis C. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 12(8):1349–1359.e13.
104. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L. (2016) Performance and Validation of Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Version (CLDQ-HCV) in Clinical Trials of Patients with Chronic Hepatitis C. *Value Health* 19(5):544–551.
105. Prasad M, Wahlqvist P, Shikar R, Shih Y-CT. (2004) A review of self-report instruments measuring health-related work productivity: a patient-reported outcomes perspective. *Pharmacoeconomics* 22(4):225–244.
106. Blackburn S, McCool R, Panter C, Young V, Peterson S, Mitchell L, Machouf N, Scott J, Humphrey L. (2013) Interviews With Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Virus Infection Document Unmet Needs, Content Validity, And Comprehension Of Pros For Clinical Trials. *Value in Health* 16(3):A6.
107. Younossi Z. The Chronic Liver Disease Questionnaire- Hepatitis C (CLDQ-HCV): A Sensitive and Valid Health Related Quality of Life Instrument. *AASLD LiverLearning*; 11 listopad 2012; *AASLD LiverLearning*.

14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO	16
Tabela 2.	Komparatory dla VEL/SOF	19
Tabela 3.	Badania pierwotne włączone do analizy klinicznej	30
Tabela 4.	Charakterystyka pacjentów leczonych VEL/SOF w badaniach włączonych do analizy klinicznej	37
Tabela 5.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla VEL/SOF uwzględnionych w analizie na podstawie Cochrane Handbook	39
Tabela 6.	Charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do analizy klinicznej	51
Tabela 7.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT uwzględnionych w analizie na podstawie Cochrane Handbook	54
Tabela 8.	Wyniki odpowiedzi wirusologicznej dla porównania VS12 z PLC w populacji pacjentów zakażonych GT2 HCV	57
Tabela 9.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS12 u pacjentów z GT2 HCV	57
Tabela 10.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS/VSR u pacjentów z GT3 HCV	59
Tabela 11.	Wyniki odpowiedzi wirusologicznej dla porównania VS12 z PLC w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV	60
Tabela 12.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS12 u pacjentów z GT4 HCV	60
Tabela 13.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS12 u pacjentów z GT5 HCV	61
Tabela 14.	Wyniki odpowiedzi wirusologicznej dla porównania VS12 z PLC w populacji pacjentów zakażonych GT6 HCV	62
Tabela 15.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS u pacjentów z GT6 HCV	62
Tabela 16.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VSR12 u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby	63
Tabela 17.	Jakości życia u chorych z wyrównaną funkcją wątroby dla porównania VEL/SOF vs PLC	65
Tabela 18.	Jakości życia u chorych z wyrównaną funkcją wątroby dla porównania VEL/SOF vs SOF+RBV	68
Tabela 19.	Jakości życia u chorych z niewyrównaną funkcją wątroby otrzymujących VEL/SOF w połączeniu z RBV	70
Tabela 20.	Jakość życia pacjentów z koinfekcją HIV otrzymujących VEL/SOF	71
Tabela 21.	Wyniki odpowiedzi wirusologicznej dla porównania VSR12 z SR12 u pacjentów zakażonych GT2 HCV	73
Tabela 22.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej dla porównania schematu VS12 z dwulekową terapią standardową (SR24), zakażonych GT3 HCV	74
Tabela 23.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonej GT3 HCV	75
Tabela 24.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonej GT4 HCV	76
Tabela 25.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonej GT5 i 6 HCV	78
Tabela 26.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby	79
Tabela 27.	Odpowiedź wirusologiczna w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z GT3 HCV	80
Tabela 28.	Niepowodzenie leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z GT3 HCV	81
Tabela 29.	Profil bezpieczeństwa terapii ocenianych w populacji pacjentów z GT3 – dane z badań w rzeczywistej praktyce	81
Tabela 30.	Profil bezpieczeństwa dla porównania VS12 z PLC – porównanie bezpośrednie	82
Tabela 31.	Surowe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u chorych leczonych schematami VS12 oraz VSR12	83

Tabela 32.	Profil bezpieczeństwa dla porównania VS12 ze schematem SR12 – porównanie bezpośrednie.....	85
Tabela 33.	Profil bezpieczeństwa dla porównania VS12 ze schematem SR24 – porównanie bezpośrednie.....	86
Tabela 34.	Profil bezpieczeństwa terapii VS12 i komparatorów – porównanie pośrednie.....	88
Tabela 35.	Alerty dotyczące bezpieczeństwa SOF	90
Tabela 36.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych	93
Tabela 37.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	106
Tabela 38.	Wyniki przeszukania w bazie pubmed.....	117
Tabela 39.	Wyniki przeszukania w bazie Cochrane	117
Tabela 40.	Wyniki przeszukania w bazie Embase.....	118
Tabela 41.	Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej.....	118
Tabela 42.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla VEL/SOF na podstawie Cochrane Handbook.....	191
Tabela 43.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla komparatorów na podstawie Cochrane Handbook	194
Tabela 44.	Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa dla schematu terapeutycznego VEL/SOF	197
Tabela 45.	Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa dla schematu terapeutycznego VEL/SOF+RBV	203
Tabela 46.	Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa dla schematu terapeutycznego SPR12	203
Tabela 47.	Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa dla schematu terapeutycznego SPR24	205
Tabela 48.	Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa dla schematu terapeutycznego 2DR12	206
Tabela 49.	Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa dla schematu terapeutycznego VEL/SOF + RBV w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.....	207
Tabela 50.	Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej dla pacjentów o GT3.....	208
Tabela 51.	Skuteczność schematu VS12 w populacji po niepowodzeniu leczenia NS5A	210
Tabela 52.	Bezpieczeństwo terapii VS w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia NS5A	211
Tabela 53.	Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia	212
Tabela 54.	Wykluczone badania oceniające VEL/SOF w rzeczywistej praktyce klinicznej	224
Tabela 55.	Wykluczone badania oceniające schematy SR w populacji pacjentów z GT3 w rzeczywistej praktyce klinicznej.....	224
Tabela 56.	Badania kliniczne w toku	226
Tabela 57.	Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z WZW C	229
Tabela 58.	Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook.....	231
Tabela 59.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE.....	233
Tabela 60.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	234
Tabela 61.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	234

15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Odpowiedź SVR12 u pacjentów zakażonych GT2 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii.....	74
Wykres 2. Odpowiedź SVR12 u pacjentów zakażonych GT3 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii.....	76
Wykres 3. Odpowiedź SVR12 u pacjentów zakażonych GT4 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii.....	77
Wykres 4. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby w zależności od rodzaju zastosowanej terapii	79

16. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	29
Rysunek 2. Dostępność dowodów naukowych dla VEL/SOF z uwzględnieniem genotypu HCV oraz metodologii (badania eksperymentalne)	40
Rysunek 3. Dostępność dowodów naukowych dla opcjonalnych technologii z uwzględnieniem genotypu HCV oraz metodologii.....	56

ANEKS A

A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 38.
Wyniki przeszukania w bazie pubmed

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	"sofosbuvir/velpatasvir" OR gs 5816 OR GS5816 OR "velpatasvir/sofosbuvir" OR "sofosbuvir / velpatasvir" OR (sofosbuvir AND velpatasvir) OR Eplusa	63
#2	Ombitasvir OR ABT-267 [Supplementary Concept] OR ABT-267 OR viekirax OR ABT-450/r OR ABT-450 OR paritaprevir OR ABT-450 [Supplementary concept] OR (ABT-450 AND ritonavir) OR dasabuvir OR ABT-333 [Supplementary concept] OR ABT-333 OR Exviera	303
#3	"Ledipasvir/Sofosbuvir" OR GS-5885 OR "GS 5885" OR GS5885 OR "Sofosbuvir/Ledipasvir" OR "Sofosbuvir / Ledipasvir" OR (Sofosbuvir AND Ledipasvir) OR SOF/LDV OR LDV/SOF OR Harvoni	497
#4	Sofosbuvir OR Sovaldi OR Virunon OR GS-7977 OR "GS 7977" OR GS7977 OR "PSI 7977" OR PSI7977 OR PSI-7977 OR SOF OR SBV	2900
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3086
#6	"hepatitis C" or HCV OR "Hepatitis C"[MeSH] or "Hepatitis C, chronic"[MeSH] or "Hepacivirus"[MeSH]	83 006
#7	#5 AND #6	1471
Data ostatniego przeszukania: 24.03.2017		

Tabela 39.
Wyniki przeszukania w bazie Cochrane

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	"sofosbuvir/velpatasvir" or gs 5816 or GS5816 or "velpatasvir/sofosbuvir" or "sofosbuvir / velpatasvir" or (sofosbuvir and velpatasvir) or Eplusa	49
#2	Ombitasvir or ABT-267 or viekirax or ABT-450 or ABT-450 or paritaprevir or (ABT-450 and ritonavir) or dasabuvir or ABT-333 or Exviera	162
#3	"Ledipasvir/Sofosbuvir" or GS-5885 or "GS 5885" or GS5885 or "Sofosbuvir/Ledipasvir" or "Sofosbuvir / Ledipasvir" or (Sofosbuvir and Ledipasvir) or "SOF/LDV" or "LDV/SOF" or Harvoni	178
#4	Sofosbuvir or Sovaldi or Virunon or GS-7977 or "GS 7977" or GS7977 or "PSI 7977" or PSI7977 or PSI-7977 or SOF or SBV	822
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	968
#6	"hepatitis C" or HCV	7300
#7	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2637
#8	#6 OR #7	7300
#9	#5 AND #8	557
Data ostatniego przeszukania: 24.03.2017		

Tabela 40.
Wyniki przeszukania w bazie Embase

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	'sofosbuvir/velpatasvir' OR gs AND 5816 OR gs5816 OR 'velpatasvir/sofosbuvir' OR 'sofosbuvir / velpatasvir' OR (sofosbuvir AND velpatasvir) OR epclusa	270
#2	ombitasvir OR 'abt-267' OR viekirax OR 'abt-450' OR paritaprevir OR ('abt 450' AND ritonavir) OR dasabuvir OR 'abt-333' OR exviera	1453
#3	'ledipasvir/sofosbuvir' OR 'gs 5885' OR gs5885 OR 'sofosbuvir/ledipasvir' OR 'sofosbuvir / ledipasvir' OR (sofosbuvir AND ledipasvir) OR 'sof/ldv' OR 'ldv/sof' OR harvoni	2104
#4	sofosbuvir OR sovaldi OR virunon OR 'gs-7977' OR 'gs 7977' OR gs7977 OR psi7977 OR 'psi 7977' OR sof OR sbv	7368
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	7980
#6	'hepatitis'/exp OR hcv	287 347
#7	#5 AND #6 AND [embase]/lim	4858
Data ostatniego przeszukania: 24.03.2017		

Tabela 41.
Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej

Źródło informacji medycznej	Wyniki wyszukiwania
Strony raportujące wyniki badań klinicznych (w tym strony producentów)	
ClinicalTrials.gov	Sofosbuvir AND Velpatasvir / Studies With Results: 7 (6) Epclusa/ Studies With Results: 4
	Ombitasvir and Paritaprevir and Ritonavir / Studies With Results: 19 (1) Viekirax / Studies With Results: 3
	Sofosbuvir / Studies With Results: 72 (7) Sovaldi / Studies With Results: 72
clinicaltrialsregister.eu	Sofosbuvir AND Velpatasvir / Trials with results: 0 Epclusa / Trials with results: 0
	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir / Trials with results: 1 (1) Viekirax / Trials with results: 0
	Sofosbuvir / Trials with results: 20 (1) Sovaldi / Trials with results: 6
http://www.hcv-trials.com/	Odnaleziono następująca ilość badań dotyczących poniższych terapii: VEL/SOF: 6 (2) OBV/PTV/r: 12 SOF: 146
Gilead	Sofosbuvir AND Velpatasvir: 18 Epclusa: 8
	Sofosbuvir: 84 Sovaldi: 62
Abbvie	Ombitasvir and Paritaprevir and Ritonavir: 40 Viekirax: 37
FDA	Sofosbuvir AND Velpatasvir: 68 Epclusa: 72
	Ombitasvir and Paritaprevir and Ritonavir: 202 Viekirax: 0

Źródło informacji medycznej	Wyniki wyszukiwania
	Sofosbuvir: 410 Sovaldi: 175
EMA	Sofosbuvir AND velpatasvir (search by keyword in title): 1 Epclusa (search by keyword in title): 6
	Ombitasvir and Paritaprevir and Ritonavir (search by keyword in title): 2 Viekirax (search by keyword in title): 12
	Sofosbuvir (search by keyword in title): 15 Sovaldi (search by keyword in title): 11
Przeszukanie sieci Internet	4
Towarzystwa naukowe/Konferencje	
The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	Sofosbuvir AND Velpatasvir: 4 Epclusa: 1
	Ombitasvir and Paritaprevir and Ritonavir: 9 Viekirax: 3
	Sofosbuvir: 26 Sovaldi: 1
The National AIDS Treatment Advocacy Project (NATAP)	Sofosbuvir AND Velpatasvir: 206 (10) Epclusa: 36
	Ombitasvir and Paritaprevir and Ritonavir: 308 Viekirax: 38
	Sofosbuvir: 1660 Sovaldi: 372
Clinical Care Options (CCO)	Sofosbuvir AND Velpatasvir: 20 (1) Epclusa: 1
	Ombitasvir and Paritaprevir and Ritonavir: 64 Viekirax: 0
	Sofosbuvir: 215 Sovaldi: 212
Opracowania wtórne	
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	Sofosbuvir AND Velpatasvir: 0
	Ombitasvir and Paritaprevir and Ritonavir: 2
	Sofosbuvir: 3
Data przeszukania: 24.03.2017	

A.2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

A.2.1. Charakterystyki badań dla VEL/SOF

A.2.1.1 Badania eksperymentalne

ASTRAL-1 [11, 12]		
Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii VEL/SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem HCV 1, 2, 4, 5 lub 6		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe (≥ 6 miesięcy) WZW C; 3. Genotyp: 1, 2, 4, 5 lub 6; 4. HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL w chwili randomizacji; 5. Pacjenci wcześniej nieleczeni lub wcześniejsze niepowodzenie terapii schematem IFN z lub bez RBV (terapia została zakończona co najmniej 8 tyg. przed badaniem, a przyczyną niepowodzenia nie były AE). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Istotne kliniczne choroby (poza WZW C) i inne poważne medyczne schorzenia, mogące wpłynąć na przebieg badania (choroby płuc, serca, porfiria, choroby nowotworowe, hemoglobinopatie); 2. Hospitalizacje / niedyspozycja z powodu chorób psychiatrycznych lub próba samobójcza w ciągu ostatnich 5 lat; 3. Przewlekłe choroby wątroby o etiologii innej niż WZW C, kliniczna dekompensacja wątroby, HCC; 4. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub stan pooperacyjny, które mogłyby wpłynąć na absorpcję leku; 5. Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi; 6. Przeszczep narządu w wywiadzie; 7. Klinicznie istotna alergja na leki; 8. Koinfekcja HIV lub HBV; 9. Ciąża lub karmienie piersią a w przypadku mężczyzn karmiąca partnerka; 10. Klinicznie istotne nadużywanie alkoholu lub środków psychoaktywnych w ciągu 12 miesięcy przed skринingiem; 11. Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą stosowaną w badaniu; 12. Przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym; 13. Wcześniejsze stosowanie SOF lub innych analogów nukleotydu, inhibitorów HCV NS5B lub HCV NS5A; 14. Poziom ALT i AST $> 10 \times$ ULN, bilirubina bezpośrednia $> 1,5 \times$ ULN, płytki krwi $< 50 000/\mu\text{L}$, HbA1c $> 8,5\%$, CLcr < 60 mL/min, albumina < 3 g/dL, INR $> 1,5 \times$ ULN; 15. Hemoglobina < 11 g/dL u kobiet i < 12 g/dL u mężczyzn. 	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: SVR12		
Pozostałe PK: HCV RNA $< \text{LLOQ}$ w trakcie terapii, niepowodzenie w trakcie terapii, nawrót choroby, AE		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	VEL/SOF	PLC
Liczba pacjentów	624	116
Wcześniejsze leczenie [%]	32	28
Wiek w latach, średnia (zakres)	54 (18–82)	53 (25–74)
Odsetek mężczyzn [%]	60	59
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	79	78
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	40
	1b	16
	2	18
	4	19

ASTRAL-1 [11, 12]			
	5 ^a	6	0
	6	7	7
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	30	31
	CT	54	46
	TT	15	22
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)		6,3 (0,66)	6,3 (0,58)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	19	18
Interwencja i komparator			
Schemat badania	VEL/SOF lub PLC przez 12 tygodni, układ równoległy, schemat 5:1		
Interwencje	Tabletka złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. OI/ 12 tyg. FU		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA		
Randomizacja	TAK; metoda prawidłowa (komputerowa), ze stratyfikacją (genotyp i występowanie marskości wątroby)		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	Podwójne, prawidłowy opis metody zaślepienia		
Utrata z badania	7/741 (1%) opis prawidłowy (1 – utrata przed otrzymaniem terapii; 1 – utrata w trakcie terapii; 1 – utrata z okresu obserwacji, 1 – zaprzestanie terapii na wniosek badacza, 3 – AE)		
Metody implementacji danych utraconych	W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki w danym punkcie czasowym były uznawane za sukces terapeutyczny w sytuacji, gdy w pozostałych punktach czasowych wyniki wskazywały na sukces terapeutyczny, w pozostałych przypadkach brakujące dane uznawane były za niepowodzenie. W przypadku analizy SVR, brakujące wyniki u pacjentów, którzy przerwali przedwcześnie terapię były traktowane jako niepowodzenie, również brak oceny HCV RNA po zakończonej terapii było traktowane jako niepowodzenie leczenia. Jeśli było to możliwe dane na temat bezpieczeństwa u osób, które nie ukończyły badania, były uwzględnione w podsumowaniu statystycznym		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane zbierano od początku podawania interwencji do 30 dni po zakończeniu leczenia Korzystano z MedDRA 18.0.		
Testowana hipoteza wyjściowa	Przewagi (<i>superiority</i>) ^b		
Metoda analizy wyników	mITT (analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Europa, Hong Kong)		
Sponsor badania	Gilead Sciences		

e) Pacjenci z GT5 nie byli randomizowani, wszyscy otrzymali leczenie VEL/SOF

f) Badanie było ukierunkowane na wykazanie wyższości terapii VEL/SOF nad predefiniowaną SVR wynoszącą 85%.

ASTRAL-2 i ASTRAL-3 [13, 14]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwartej próby, fazy 3, zaprojektowane w celu porównania VEL/SOF z terapią standardową (SOF + RBV) u pacjentów zakażonych HCV z genotypem 2 lub 3

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe (≥ 6 miesięcy) zakażenie HCV; 3. HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL podczas skriningu; 4. Genotyp 2 (w badaniu ASTRAL-2) lub genotyp 3 (w badaniu ASTRAL-3); 5. TN lub wcześniejsze niepowodzenie IFN z lub bez RBV (terapia została zakończona co najmniej 8 tyg. przed badaniem, a przyczyną niepowodzenia nie były AE).	1. Istotne kliniczne choroby (poza WZW C) i inne poważne medyczne schorzenia, mogące wpłynąć na przebieg badania (choroby płuc, serca, porfiria, choroby nowotworowe, hemoglobinopatie); 2. Kliniczna dekompenacja wątroby, HCC; 3. Hospitalizacje / niedyspozycja z powodu chorób psychiatrycznych lub próba samobójcza w ciągu ostatnich 5 lat; 4. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub stan pooperacyjny, które mogłyby wpłynąć na absorpcję leku; 5. Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi ; 6. Przewlekłe choroby wątroby o etiologii innej niż WZW C; 7. Przeszczep narządu w wywiadzie; 8. Klinicznie istotna alergia na leki; 9. Koinfekcja HIV lub HBV; 10. Ciąża lub karmienie piersią, a w przypadku mężczyzn karmiąca partnerka; 11. Klinicznie istotne nadużywanie alkoholu lub środków psychoaktywnych w ciągu 12 miesięcy przed skriningiem; 12. Nadwrażliwość na którąkolwiek z używanych w badaniu substancji czynnych lub środków pomocniczych; 13. Przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym; 14. Wcześniejsze stosowanie SOF lub innych analogów nukleotydu, inhibitorów HCV NS5B i HCV NS5A; 15. Poziom ALT i AST $> 10 \times$ ULN, bilirubina bezpośrednia $> 1,5 \times$ ULN, płytki krwi $< 50\ 000/\mu\text{L}$, HbA1c $> 8,5\%$, CLcr < 60 mL/min, a białka < 3 g/dL, INR $> 1,5 \times$ ULN; 16. Hemoglobina < 11 g/dL u kobiet i < 12 g/dL u mężczyzn; 17. Klinicznie istotne nieprawidłowości w wyniku EKG.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

II-rzędowy PK: HCV RNA $< \text{LLOQ}$ w trakcie terapii, SVR4, niepowodzenie w trakcie terapii, nawrót choroby, AE

Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	ASTRAL-2 (GT2 HCV)		ASTRAL-3 (GT3 HCV)		
	VEL/SOF (12 tyg.)	VEL/SOF (12 tyg.)	VEL/SOF (12 tyg.)	VEL/SOF (24 tyg.)	
Liczba pacjentów	134	132	277	275	
Wcześniejsze leczenie [% pacjentów]	14	15	26	26	
Wiek w latach, średnia (zakres)	57 (26–81)	57 (23–76)	49 (21–76)	50 (19–74)	
Odsetek mężczyzn [%]	64	55	61	63	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	93	84	90	87	
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	35	38	40	
	CT	46	48	48	
	TT	13	17	9	11
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,5 (0,78)	6,4 (0,74)	6,2 (0,72)	6,3 (0,71)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	14	14	29	30

ASTRAL-2 i ASTRAL-3 [13, 14]	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	ASTRAL-1: VEL/SOF przez 12 tyg. lub SOF + RBV przez 12 tyg., układ równoległy, schemat 1:1 ASTRAL-2: VEL/SOF przez 12 tyg. lub SOF + RBV przez 24 tyg., układ równoległy, schemat 1:1
Interwencje	Tabletka złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD RBV w dwóch dawkach: u pacjentów <75kg – 1000 mg dziennie; u pacjentów ≥75 kg – 1200 mg dziennie
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	ASTRAL-1: 12 tyg. / 12 tyg. ASTRAL-2: 12 lub 24 tyg. / 12 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK; metoda prawidłowa (IWRS); stratyfikacja (występowanie marskości wątroby i wcześniejsze leczenie WZW C)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	brak
Utrata z badania	ASTRAL-2: 5/269 (2%) ^a opis prawidłowy (3 – utrata przed rozpoczęciem leczenia, 1 – utrata z okresu obserwacji, 1 – utrata z powodu AE) ASTRAL-3: 29/558 (5%) ^a opis prawidłowy (6 – utrata przed rozpoczęciem leczenia, 4 – utrata z okresu obserwacji, 9 – utrata z powodu AE, 3 – wycofanie się z badania, 2 – zgon, 2 – brak skuteczności; 3 – nieprzebranie zaleceń dot. leczenia)
Metodyka implementacji danych utraconych	W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki w danym punkcie czasowym były uznawane za sukces terapeutyczny w sytuacji, gdy w pozostałych punktach czasowych wyniki wskazywały na sukces terapeutyczny, w pozostałych przypadkach brakujące dane uznawane były za niepowodzenie. W przypadku analizy SVR brakujące wyniki u pacjentów, którzy przegrali przedwcześnie terapię, były traktowane jako niepowodzenie, również brak oceny HCV RNA po zakończonej terapii był traktowany jako niepowodzenie leczenia. Jeśli było to możliwe, dane na temat bezpieczeństwa u osób, które nie ukończyły badania, były uwzględnione w podsumowaniu statystycznym.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane zbierano od początku podawania interwencji do 30 dni po zakończeniu leczenia. Korzystano z MedDRA 18.0.
Testowana hipoteza wyjściowa	Analiza <i>non-inferiority</i> , a w przypadku jej wykazania analiza przewagi (<i>superiority</i>)
Metoda analizy wyników	mITT (analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Lokalizacja badania	ASTRAL-2: wielośrodkowe (USA,) ASTRAL-3: wielośrodkowe (USA, Kanada, Europa, Australia, Nowa Zelandia)
Sponsor badania	Gilead Sciences

g) Utrata z okresu leczenia.

ASTRAL-5 [15–17]

Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie otwartej próby fazy 3 zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem VEL/SOF u osób z przewlekłym WZW C i koinfekcją HIV-1

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Przewlekłe WZW C (≥ 6 mies.), genotyp 1–6 HCV oceniony podczas skriningu w centralnym laboratorium; Pacjenci ≥ 18 r.ż.; BMI ≥ 18 kg/m²; Pacjenci wcześniej leczeni (PegIFN\pmRBV) lub nieleczeni; Poziom HCV RNA $\geq 10^4$ IU/ml; Ocena stanu wątroby; Infekcja HIV-1; Przyjmowanie stabilnej, określonej w protokole terapii antyretrowirusowej przez ≥ 8 tyg.; Poziom HIV RNA < 50 kopii/ml u pacjentów, którzy ukończyli ≥ 3 mies. terapii antyretrowirusowej; Kobiety i mężczyźni w wieku reprodukcyjnym będący w związkach heteroseksualnych, mogli uczestniczyć w badaniu, jeśli wyrazili zgodę na stosowanie metod antykoncepcyjnych określonych w protokole badania. Dobry ogólny stan zdrowia. 	<ol style="list-style-type: none"> Ciąża i karmienie piersią lub w przypadku mężczyzn partnerka będąca w ciąży; Obecność podczas skriningu lub w wywiadzie: <ol style="list-style-type: none"> klinicznie istotnej choroby (inne niż WZW C lub infekcja HIV) lub poważnej choroby mogącej wpływać na przebieg leczenia, ocenę lub przestrzeganie zasad protokołu; choroby żołądkowo-jelitowej lub stan pooperacyjny mogące wpływać na wchłanianie leku; problemy z pobraniem krwi / utrudniony dostęp żylny; niewyrównana funkcja wątroby; przeszczep narządu; istotna choroba płuc, serca, porfiryja; hospitalizacja z powodu zaburzeń psychiatrycznych, próba samobójcza i/lub okres niedyspozycji z powodu choroby psychiatrycznej w ciągu ostatnich 5 lat; choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem niektórych chorób, które mogą być wyleczone chirurgicznie, lub podejrzenie choroby nowotworowej; istotna alergia na leki; infekcja oportunistyczna w ciągu ostatnich 6 mies.; aktywna, ciężka infekcja (inna niż HIV / HCV) wymagająca antybiotykoterapii pozajelitowej; klinicznie istotny nieprawidłowy wyn k EKG podczas skriningu; Nieprawidłowości laboratoryjne (HIV-1 RNA > 50 kopii, liczba limfocytów-T CD4 < 100 / mm³; ALT > 10 x ULN; AST > 10 x ULN; bilirubina bezpośrednia $> 1,5$ x ULN; płytki krwi $< 50 000$ / μl; HbA1c $> 8,5\%$; CLcr < 60 ml/min; stężenie hemoglobiny < 10 g/dl; albumina < 3 g/dl; INR $> 1,5$ x ULN, chyba że pacjent ma hemofilję lub jest na stabilnej terapii antykoagulacyjnej); Wcześniejsza ekspozycja na SOF lub inne inh bitory NS5B lub NS5A; Kobiety planujące ciążę lub pobranie komórek jajowych w trakcie trwania badania lub do 30 dni od zakończenia badania; Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż HCV; Infekcja HBV; Klinicznie istotne nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatnich 12 miesięcy; Stosowanie leków niedozwolonych, określonych w protokole; Przewlekłe, regularne stosowanie leków immunosupresyjnych; Nadwrażliwość na VEL, SOF lub substancje dodatkowe.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: SVR w trakcie leczenia, niepowodzenie leczenia, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	VEL/SOF	
Liczba pacjentów	106	
Wcześniejsze leczenie [%]	29	
Wiek w latach, średnia (zakres)	54 (25–72)	
Odsetek mężczyzn [%]	86	
Odsetek pacjentów rasy czarnej [%]	45	
BMI, średnia (zakres)	27 (19–43)	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	62
	1b	11
	2	10
	3	11

ASTRAL-5 [15–17]		
	4	5
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	23
HCV RNA [log₁₀ IU/ml], średnia (zakres)		6,3 (5,0–7,4)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	18
Interwencja i komparator		
Schemat badania	VEL/SOF, jednoramienne	
Interwencje	Tabletka złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD	
Kointerwencje	NNRTI, inh bitory integrazy lub schematy zawierające inhibitor proteazy w skojarzeniu z TDF/FTC lub ABC/3TC	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg.OI / do 24 tyg. FU	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA	
Randomizacja	NIE	
Kierunek badania	prospektywny	
Ukrycie kodu alokacji	n/d	
Zaślepienie	NIE	
Utrata z badania	3/106 (3%); opis prawidłowy: (2 utrata z okresu obserwacji, 1 wycofanie zgody)	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy, w badaniu nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby	
Metoda analizy wyników	mITT (analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	
Ocena wiarygodności badania	NICE: 7/8	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)	
Sponsor badania	Gilead Sciences	

NNRTI – nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, TDF – fumaran dizoproksylu tenofoviru, FTC – emtrycytabina, ABC – abakawir, 3TC – lamiwudyna.

ASTRAL-4 [59–61]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwartej próby, fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii VEL/SOF skojarzonej z rybawiryną lub bez, u pacjentów zakażonych HCV z genotypem 1–6 z niewyrównaną marskością wątroby.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekła infekcja (≥ 6 miesięcy) HCV; 3. HCV RNA ≥ 104 IU/mL podczas skriningu; 4. Udokumentowana marskość wątroby, w klasie B w skali CTP (7–9); 5. Pacjenci zakwalifikowani do przeszczepu wątroby mogą być włączeni, jeśli data przeszczepu jest planowana co najmniej 12 tygodni po pierwszym dniu badania 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Istotne kliniczne choroby (poza WZW C) i inne poważne medyczne schorzenia, mogące wpłynąć na przebieg badania (choroby płuc, serca, porfiria, choroby nowotworowe); 2. Hospitalizacje / niedyspozycja z powodu chorób psychiatrycznych lub próba samobójcza w ciągu ostatnich 5 lat; 3. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub stan pooperacyjny, które mogłyby wpłynąć na absorpcję leku; 4. Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi; 5. Przeszczep narządu w wywiadzie; 6. Infekcja wymagająca antybiotykoterapii ogólnoustrojowej podczas skriningu; 7. Klinicznie istotna alergia na leki; 8. Brak możliwości wykluczenia HCC za pomocą obrazowania w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia badania; 9. Koinfekcja HIV lub HBV; 10. Czynne krwawienie z żyłaków w ciągu 6 miesięcy; 11. Klinicznie istotne nieprawidłowości w wyniku EKG; 12. Medyczne uzasadnienie dla dodatkowych punktów MELD (exception MELD points); 13. Założona przetoka wrotno-systemowa; 14. Klinicznie istotne nadużywanie alkoholu lub środków psychoaktywnych w ciągu 12 miesięcy przed skriningiem; 15. Nadwrażliwość na którąkolwiek z używanych w badaniu substancji czynnych lub środków pomocniczych; 16. Przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym; 17. Stosowanie GM-CSF, epoetyny alfa lub innych czynników krwiotwórczych w ciągu 3 miesięcy przed skriningiem; 18. Wcześniejsze stosowanie SOF lub innych analogów nukleotydu, inh bitorów HCV NS5B lub HCV NS5A; 19. Poziom ALT i AST lub fosfatazy alkalicznej ≥ 10 ULN, bilirubina > 5 mg/dL, płytki krwi $\leq 30\ 000/\text{mm}^3$, sód < 125 mEq/L, CLcr < 50 mL/min, hemoglobina < 10 g/dL.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: niepowodzenie wirusologiczne, zmiana CTP i MELD w stosunku do wartości wyjściowej po 12 tygodniach od zakończenia leczenia, AE

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	VEL/SOF 12 tyg.	VEL/SOF + RBV 12 tyg.	VEL/SOF 24 tyg.	
Liczba pacjentów	90	87	90	
Wcześniejsze leczenie [% pacjentów]	64	54	47	
Wiek w latach, średnia (zakres)	58 (42–73)	58 (40–71)	58 (46–72)	
Odsetek mężczyzn [%]	63	76	70	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	88	91	90	
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	56	62	61
	1b	20	16	18
	2	4	5	4
	3	16	15	13
	4	4	2	2
	6	0	0	1

ASTRAL-4 [59–61]				
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	22	25	22
	CT	57	53	54
	TT	21	22	21
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)		6,0 (0,5)	5,8 (0,6)	5,9 (0,6)
Odsetek pacjentów z punktacją w skali CTP	≤6	3	7	8
	7	40	26	23
	8	34	47	38
	9	21	15	24
	10	1	5	7
	<10	40	33	29
Odsetek pacjentów z punktacją w skali MELD	10–15	56	62	66
	≥16	4	5	6
Stopień zwióknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość niewyrównana	100	100	100
Interwencja i komparator				
Schemat badania	VEL/SOF przez 12 tyg. lub VEL/SOF + RBV przez 12 tyg. lub VEL/SOF przez 24 tyg., układ równoległy, schemat 1:1:1			
Interwencje	Tabletka złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD RBV w dwóch dawkach: u pacjentów <75kg – 1000 mg dziennie; u pacjentów ≥75 kg – 1200 mg dziennie			
Kointerwencje	bd			
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	VEL/SOF 12 lub 24 tyg. OI. / 12 tyg. FU VEL/SOF + RBV 12 OI. / 12 tyg. FU			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	TAK; metoda prawidłowa (IWRS); stratyfikacja ze względu na genotyp HCV			
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe			
Zaślepienie	brak			
Utrata z badania	13/268 (4,85%) opis prawidłowy (1 – utrata przed rozpoczęciem leczenia z powodu AE, 9 – utrata w trakcie leczenia z powodu AE, 2 – brak skuteczności leczenia, 1 – nieprzestrzeganie protokołu)			
Metodyka implementacji danych utraconych	W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki w danym punkcie czasowym były uznawane za sukces terapeutyczny w sytuacji, gdy w pozostałych punktach czasowych wyniki wskazywały na sukces terapeutyczny, w pozostałych przypadkach brakujące dane uznawane były za niepowodzenie. W przypadku analizy SVR brakujące wyniki u pacjentów, którzy przerwali przedwcześnie terapię, były traktowane jako niepowodzenie, również brak oceny HCV RNA po zakończonej terapii był traktowany jako niepowodzenie leczenia. Jeśli było to możliwe, dane na temat bezpieczeństwa osób, które nie ukończyły badania, zostaną uwzględnione w podsumowaniu statystycznym.			
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Działania niepożądane były oceniane od 1 (łagodne) do 4 (ciężkie) według kryteriów toksyczności. Dane zbierano od początku podawania interwencji do 30 dni po zakończeniu leczenia. Korzystano z MedDRA 18.0.			

ASTRAL-4 [59–61]	
Testowana hipoteza wyjściowa	Badanie nie było ukierunkowane na wykazanie różnic pomiędzy poszczególnymi ramionami.
Metoda analizy wyników	mITT (analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Gilead Sciences

MELD- Model for End Stage Liver Disease

POLARIS-2 [18–21]

Randomizowane, wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa SOF/VEL/VOX w porównaniu z VEL/SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C, nieleczonych wcześniej DAA

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. HCV RNA ≥ 10000 IU/ml podczas skriningu; 3. Przewlekłe WZW C GT1–6 (≥ 6 miesięcy); 4. Pacjenci wcześniej nieleczeni bądź leżeni interferonami; 5. Dobry ogólny stan zdrowia; 6. BMI ≥ 18 kg/m². 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Niewyrównana marskość wątroby (pacjenci GT3 z wyrównaną marskością również wykluczeni z badania) – marskość wątroby definiowana jako: Metavir F4, Ishak 5-6, fibroscan $> 12,5$ kPa lub Fibrotest $> 0,75 + APRI > 2$; 2. Obecność klinicznie istotnej choroby (aktywnej lub w wywiadzie), która mogłaby jakkolwiek wpływać na uczestnictwo w badaniu; 3. Klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu EKG przy skriningu; 4. Wyniki badań laboratoryjnych podczas skriningu poza akceptowanymi normami; 5. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; 6. Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż WZW C; 7. Infekcja HBV lub HIV; 8. Klinicznie istotne nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed skriningiem; 9. Zażywanie produktów leczniczych zabronionych w protokole badania; 10. Nadwrażliwość na badany lek, jego metabolity lub substancje pomocnicze.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12, przerwanie leczenia ze względu na AEs

Pozostałe PK: SVR4, SVR24, HCV RNA $< \text{LLOQ}$ podczas leczenia, zmiana HCV RNA, niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia (*ang. rebound*), brak odpowiedzi oraz nawrót), profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	VEL/SOF	
Liczba pacjentów	440	
Wcześniejsze leczenie ^a [%]	23	
Wiek w latach, średnia (zakres)	55 (19–82)	
Odsetek mężczyzn [%]	54	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	83	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	39
	1b	13
	1 inny	< 1
	2	12
	3	20
	4	13
	6	2
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	31
	CT	56
	TT	13
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,2 (0,66)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	19

POLARIS-2 [18–21]	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	VEL/SOF przez 12 tygodni, SOF/VEL/VOX przez 8 tygodni
Interwencje	Terapia złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD Terapia złożona z SOF w dawce 400 mg, VEL w dawce 100 mg i VOX w dawce 100 mg QD
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	VEL/SOF 12 tygodni OI / 12 tygodni FU SOF/VEL/VOX 8 tygodni OI / 12 tygodni FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA/IIC ^b
Randomizacja	TAK dla GT1–4, kod generowany komputerowo, metoda permutowanych bloków wielkości 4; schemat 1:1 ze stratyfikacją względem genotypu, obecności marskości wątroby oraz wcześniejszego leczenia. Dla GT5–6 brak randomizacji, pacjenci przypisani do ramienia SOF/VEL/VOX ^c
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (IWRS)
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	VEL/SOF: 3/440 (1%) opis prawidłowy (2 – AE; 1 – utrata z okresu FU) SOV/VEL/VOX: 1/501 (<1%) opis prawidłowy (1 – ciąża)
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>noninferiority</i>
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Australia, Kanada, Francja, Niemcy, Nowa Zelandia, UK)
Sponsor badania	Gilead Sciences

h) Pacjenci wcześniej leczeni IFN

i) Typ badania IIA dla GT1–4, IIC dla GT5, 6.

j) 9 pts z GT6 zostało w rzeczywistości przypisanych do ramienia VEL/SOF.

POLARIS-3 [18, 22–24]

Randomizowane, wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8-tygodniowej terapii SOF/VEL/VOX oraz 12-tygodniowej terapii VEL/SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C GT3 z wyrównaną marskością wątroby, nieleczonych wcześniej DAA

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. HCV RNA ≥ 10000 IU/ml podczas skriningu; 3. Przewlekłe WZW C GT3 (≥ 6 miesięcy); 4. Pacjenci wcześniej nieleczeni bądź leczeni interferonami; 5. Stosowanie metod antykoncepcyjnych wyszczególnionych w protokole; 6. Wyrównana marskość wątroby – marskość definiowana jako: Metavir F4, Ishak 5–6, fibroscan $> 12,5$ kPa lub Fibrotest $> 0,75$ + APRI > 2; 7. Dobry ogólny stan zdrowia. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność klinicznie istotnej choroby (aktywnej lub w wywiadzie), która mogłaby jakkolwiek wpływać na uczestnictwo w badaniu; 2. Klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu EKG przy skriningu; 3. Wyniki badań laboratoryjnych podczas skriningu poza akceptowanymi normami; 4. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; 5. Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż WZW C; 6. Infekcja HBV lub HIV; 7. Klinicznie istotne nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed skriningiem; 8. Zażywanie produktów leczniczych zabronionych w protokole badania.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12, przerwanie leczenia ze względu na AEs

Pozostałe PK: SVR4, SVR24, HCV RNA $< \text{LLOQ}$ w trakcie leczenia, zmiana HCV RNA względem *baseline*, niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, niepełna odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia (*ang. rebound*), brak odpowiedzi oraz nawrót), profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	VEL/SOF
Liczba pacjentów	109
Wcześniejsze leczenie ^a [%]	29
Wiek w latach, średnia, (zakres)	55 (31–69)
Odsetek mężczyzn [%]	76
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	89
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	3
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC 48 CT 40 TT 12
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,3 (0,63)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość 100

Interwencja i komparator

Schemat badania	VEL/SOF przez 12 tygodni, SOF/VEL/VOX przez 8 tygodni
Interwencje	Terapia złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD Terapia złożona z SOF w dawce 400 mg, VEL w dawce 100 mg i VOX w dawce 100 mg QD
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	VEL/SOF 12 tygodni OI / 12 tygodni FU SOF/VEL/VOX 8 tygodni OI / 12 tygodni FU

POLARIS-3 [18, 22–24]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK, kod generowany komputerowo, metoda permutowanych bloków wielkości 4, 1:1 ze stratyfikacją względem wcześniejszego leczenia
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (IWRS)
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	VEL/SOF: 2/109 (2%) opis prawidłowy (AEs – 1; brak skuteczności – 1) SOV/VEL/VOX: 0/100 (0%)
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>superiority^b</i>
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Australia, Kanada, Francja, Niemcy, Nowa Zelandia, UK)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) Pacjenci wcześniej leczeni IFN.

b) Wykazanie przewagi względem predefiniowanej skuteczności (83%) przy poziomie istotności >0,05.

Asselah 2016 [25, 26]

Jednoramienne, wielośrodkowe, niezaślepienie badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa VEL/SOF u pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu ASTRAL-1, którzy byli w nim przydzieleni do grupy otrzymującej placebo

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Przewlekłe WZW C (≥ 6 miesięcy); 2. Przyjmowanie PLC w ramach badania ASTRAL-1; 3. HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml podczas skriningu; 4. Pacjenci wcześniej nieleczeni bądź leczenia przeciw HCV; 5. W przypadku par heteroseksualnych w wieku rozrodczym stosowanie metod antykoncepcyjnych wyszczególnionych w protokole. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Istotne kliniczne choroby (poza WZW C) i inne poważne medyczne schorzenia, mogące wpłynąć na przebieg badania; 2. Klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu EKG podczas skriningu; 3. Wyniki badań laboratoryjnych podczas skriningu poza akceptowanymi normami; 4. Wcześniejsze stosowanie SOF lub innych inhibitorów HCV NS5B lub HCV NS5A; 5. Koinfekcja HIV lub HBV; 6. Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż WZW C.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12, przerwanie leczenia ze względu na AEs

Pozostałe PK: SVR4, SVR24, HCV RNA $< \text{LLOQ}$ w trakcie leczenia, zmiana HCV RNA względem *baseline*, niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, niepełna odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia (*ang. rebound*), brak odpowiedzi oraz nawrót)

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	VEL/SOF	
Liczba pacjentów	111	
Wcześniejsze leczenie ^a [%]	28	
Wiek w latach, średnia (zakres)	54 (26–74)	
Odsetek mężczyzn [%]	59	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	77	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	39
	1b	17
	1 inny	< 1
	2	18
	4	17
	6	8
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	32
	CT	45
	TT	23
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,3 (0,55)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	17

Interwencja i komparator

Schemat badania	VEL/SOF przez 12 tygodni
Interwencje	Terapia złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	VEL/SOF 12 tygodni OI /24 tygodnie FU

Asselah 2016 [25, 26]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IID
Randomizacja	NIE
Ukrycie kodu alokacji	n/d
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	2/111 (2%) Opis prawidłowy (1 utrata z powodu AE (gruczolakorak pęcherzyka żółciowego); 1 – wycofanie zgody na udział w badaniu po uzyskaniu SVR4)
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano z MedDRA 19.0
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)
Ocena wiarygodności badania	NICE 7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Belgia, Hong Kong, UK, Włochy, Francja, Niemcy, Portoryko)
Sponsor badania	Gilead Sciences

c) Pacjenci wcześniej leczeni PegIFN.

Everson 2015 [30–32]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwartej próby, fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem VEL i SOF u osób wcześniej nieleczonych, z przewlekłym WZW C (HCV GT1–6)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C; 3. Pacjenci wcześniej nieleczeni; 4. Brak marskości wątroby; 5. Poziom HCV RNA $>10\,000$ IU/ml.	1. Pacjenci wcześniej leżeni; 2. Niewyrównana marskość wątroby; 3. Koinfekcja HBV lub HIV; 4. Poziom ALT lub AST $>10 \times \text{ULN}$; 5. Poziom bilirubiny bezpośredniej $>1,5 \times \text{ULN}$; 6. Poziom płytek krwi $<90 \times 10^9$ komórek/L; 7. Poziom hemoglobiny A1c $>8,5\%$; 8. CLcr <60 mL/min; 9. Poziom hemoglobiny <110 g/L (kobiety) lub <120 g/L (mężczyźni); 10. Poziom a bumin <30 g/L; 11. INR $>1,5 \times \text{ULN}$.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: SVR24, niepowodzenie leczenia, nawrót choroby, poziom HCV RNA <25 IU/l w trakcie leczenia (1., 2., 4. tydz.), SVR w zależności od występowania oporności przed leczeniem, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	SOF+VEL 100 mg; GT1	SOF+VEL 100mg, GT3	SOF+VEL 100mg; GT2, 4–6
Liczba pacjentów	28	27	22
Wcześniejsze leczenie [%]	0	0	0
Wiek w latach, średnia (zakres)	49 (20–68)	50 (20–70)	54 (23–70)
Odsetek mężczyzn [%]	61	63	68
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	89	96	73
BMI kg/m ² , średnia (zakres)	28 (19–42)	27 (20–48)	27 (20–38)
Odsetek pacjentów z GT [%]	1	100	0
	3	0	100
	2, 4–6	0	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	32	48
			41
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	6,4 (0,74)	6,2 (0,74)	6,4 (0,83)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	0	0
			0

Everson 2015 [30–32]	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	Kohorta A: GT1; 12 tyg. SOF+VEL 25 mg (n=27) vs SOF+VEL 100 mg (n=28) układ równoległy, schemat 1:1
	Kohorta B: GT3; 12 tyg. SOF+VEL 25 mg (n=27) vs SOF+VEL 100 mg (n=27) układ równoległy, schemat 1:1
	Kohorta C: GT2, 4, 5, 6; 12 tyg. SOF+VEL 25 mg (n=23) vs SOF+VEL 100 mg (n=22) układ równoległy, schemat 1:1
	Kohorta D: GT1; 8 tyg. SOF+VEL 25 mg (n=30) vs SOF+VEL 25 mg +RBV (n=30) vs SOF+VEL 100 mg (n=29) vs SOF+VEL 100 mg +RBV (n=31) schemat 1:1:1:1
	Kohorta E: GT2; 8 tyg. SOF+VEL 25 mg (n=26) vs SOF+VEL 25 mg +RBV (n=25) vs SOF+VEL 100 mg, (n=26) vs SOF+VEL 100 mg +RBV (n=26) schemat 1:1:1:1
Interwencje	VEL w dawce 25 lub 100 mg QD SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów ≥75 kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. (Kohorta A, B, C); 8 tyg. (Kohorta D, E) OI/ do 24 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK; metoda komputerowa z użyciem IWRS, ze stratyfikacją ze względu na genotyp
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	TAK
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	3/377 (<1%) opis prawidłowy (1 AE, 1 brak skuteczności, 1 nieprzestrzeganie protokołu)
Metodyka implementacji danych utraconych	W przypadku oceny SVR, brak wyn ku dotyczącego stężenia HCV RNA po zakończonej terapii, bez względu na przyczynę, był traktowany jako niepowodzenie leczenia.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 17.0
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy
Metoda analizy wyników	mITT (analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Gilead Sciences

d) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

Pianko 2015 [27–29]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwartej próby, fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF i VEL u osób wcześniej leczonych, z przewlekłym WZW C (HCV GT1 lub 3)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C; 3. Genotyp 1 lub 3 HCV; 4. Wcześniejsze niepowodzenie terapii schematem zawierającym IFN z lub bez RBV; 5. Poziom HCV RNA $>10\,000$ IU/ml	1. Niewyrównana marskość wątroby; 2. Koinfekcja HBV lub HIV; 3. Poziom ALT lub AST $>10 \times \text{ULN}$; 4. Poziom bilirubiny bezpośredniej $>1,5 \times \text{ULN}$; 5. Poziom płytek krwi $<90 \times 10^9$ komórek/L; 6. Poziom hemoglobiny $A_{1c} >8,5\%$; 7. CLcr <60 mL/min/1,73 m ² ; 8. Poziom hemoglobiny <11 g/dL (kobiety) lub <12 g/dL (mężczyźni); 9. Poziom albumin $<454,55$ $\mu\text{mol/L}$; 10. INR $>1,5 \times \text{ULN}$; 11. Osiągnięcie SVR w trakcie wcześniejszej terapii; 12. Przerwanie wcześniejszej terapii z powodu AE; 13. Stosowanie wcześniej leku z grupy DAA w terapii HCV.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: niepowodzenie leczenia, nawrót choroby, poziom HCV RNA <25 IU/l w trakcie leczenia (1., 2., 4. tydz.), SVR w zależności od występowania oporności przed leczeniem, bezpieczeństwo

Cecha populacji		Charakterystyka populacji ^a		
		Brak marskości	Marskość	
		SOF+VEL GT3	SOF+VEL GT3	SOF+VEL + RBV GT3
Liczba pacjentów		27	26	26
Wcześniejsze leczenie [%]		100	100	100
Wiek w latach, średnia (zakres)		55 (32–68)	56 (45–68)	54 (44–65)
Odsetek mężczyzn [%]		67	77	77
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		93	96	92
BMI, średnia (zakres)		27 (22–39)	29 (23–44)	28 (20–38)
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1	100	0	0
	3	100	100	100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	Non-CC	70	54	50
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)		6,6 (0,6)	6,4 (0,8)	6,7 (0,5)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	0	100	100

Pianko 2015 [27–29]	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	<p>Kohorta A: Brak marskości, GT3; 12 tyg. SOF+VEL 25 mg, (n=26) vs SOF+VEL 25 mg +RBV (n=28) vs SOF+VEL 100 mg, (n=27) vs SOF+VEL 100 mg +RBV (n=26); układ równoległy, schemat 1:1:1:1</p> <p>Kohorta B: Marskość, GT3; 12 tyg. SOF+VEL 25 mg, (n=26) vs SOF+VEL 25 mg +RBV (n=25) vs SOF+VEL 100 mg, (n=26) vs SOF+VEL 100 mg +RBV (n=26); układ równoległy, schemat 1:1:1:1</p> <p>Kohorta C: GT1; 12 tyg. SOF+VEL 25 mg, (n=27) vs SOF+VEL 25 mg +RBV (n=29) vs SOF+VEL 100 mg, (n=27) vs SOF+VEL 100 mg +RBV (n=28); układ równoległy, schemat 1:1:1:1</p>
Interwencje	<p>VEL w dawce 25 lub 100 mg QD SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów ≥75 kg)</p>
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. OI/ do 24 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK; metoda z użyciem IWRS, ze stratyfikacją ze względu na kohortę, dodatkowo w kohorcie C stratyfikacja ze względu na podtyp genotypu 1 HCV oraz obecność marskości wątroby
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	TAK
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	2/321 (<1%); opis prawidłowy: (1 AE, 1 decyzja badacza)
Metodyka implementacji danych utraconych	W przypadku oceny SVR brak wyn ku dotyczącego stężenia HCV RNA po zakończonej terapii, bez względu na przyczynę, był traktowany jako niepowodzenie leczenia.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane zbierano w czasie stosowania interwencji i do 30 dni po zakończeniu leczenia. Działania niepożądane były porządkowane przez badaczy wg ich ciężkości, zgodnie ze skalą Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities. Korzystano ze słownika MedDRA 17.0
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy
Metoda analizy wyników	mITT (analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Nowa Zelandia, USA)
Sponsor badania	Gilead Sciences

e) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

A.2.1.2 Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Vermehren 2017 [99]		
Badanie obserwacyjne przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, oceniające skuteczność terapii schematami zawierającymi VEL/SOF i DCV/SOF, indywidualnie dopasowanych w zależności od występowania oporności NS5A i obecności marskości u chorych zakażonych GT3 HCV		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
bd	bd	
Oceniane punkty końcowe		
SVR12, nawrót wirusologiczny		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	VEL/SOF ± RBV	
Liczba pacjentów	72	
Wcześniejsze leczenie ^a [%]	22	
Wiek w latach, średnia, (zakres)	48 (18–68)	
Odsetek mężczyzn [%]	73	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	bd	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	0
	1b	0
	2	0
	3	100
	4	0
	5	0
	6	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	bd
	CT	bd
	TT	bd
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	5,9 (0,9)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	27
Interwencja i komparator		
Schemat badania	<p>VEL/SOF ± RBV</p> <ul style="list-style-type: none"> • VEL/SOF przez 12 tygodni u pacjentów bez RAS swoistych dla NS5A i marskości wątroby, • VEL/SOF + RBV przez 12 tygodni u pacjentów z RAS swoistych dla NS5A i/lub marskością wątroby; <p>DCV/SOF ± RBV</p> <ul style="list-style-type: none"> • DCV/SOF przez 12 tygodni u pacjentów bez RAS swoistych dla NS5A i marskości wątroby • DCV/SOF + RBV przez 12 tygodni u pacjentów z RAS swoistych dla NS5A • DCV/SOF + RBV przez 24 tygodni u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> ○ z RAS swoistych dla NS5A i uprzednim niepowodzeniem leczenia przeciw HCV ○ z marskością wątroby z/bez RAS swoistych dla NS5A 	
Interwencje	schematy terapeutyczne stosowane w ramach rutynowej praktyki medycznej, brak danych na temat szczegółowego dawkowania	

Vermehren 2017 [99]	
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	VEL/SOF ± RBV 12 tygodni OI / 12 tygodni FU DCV/SOF ± RBV 12/24 tygodni OI / 12 tygodni FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A
Randomizacja	NIE
Ukrycie kodu alokacji	nd
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	bd
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	nd
Metoda analizy wyników	bd
Ocena wiarygodności	3/8
Lokalizacja badania	bd
Sponsor badania	bd

f) Pacjenci wcześniej leczeni PegIFN/RBV.

A.2.2. Charakterystyki badań dla komparatorów

A.2.2.1 Badania eksperymentalne

Badania w populacji pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby

BOSON [37, 38]		
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwartej próby, fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF z przewlekłym WZW C z genotypem 2 i 3 HCV		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C; 3. Poziom HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml; 4. Poziom płytek krwi $\geq 60\,000$ komórek/mm ³ ; 5. Poziom albumin $\geq 3,5$ g/dL; 6. Pacjenci z genotypem 2 HCV i skompensowaną marskością wątroby, którzy nie osiągnęli SVR po min. 12 tyg. stosowania terapii przeciw HCV w schemacie zawierającym IFN; 7. Pacjenci z genotypem 3 HCV, z lub bez skompensowanej marskości wątroby, którzy nie byli wcześniej leczeni terapią przeciw HCV lub którzy nie osiągnęli SVR po wcześniejszej terapii przeciw HCV); 8. Biopsja wątroby (z wyjątkiem pacjentów z przeciwwskazaniami); marskość wątroby potwierdzona biopsją wątroby lub badaniem Fibroscan ($>12,5$ kPa)	1. Pacjenci wcześniej leczeni, którzy przerwali terapię z powodu AE	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: SVR12		
Pozostałe PK: SVR4, poziom HCV RNA $<LLOQ$ w trakcie terapii, nawrót choroby, przełom wirusologiczny, bezpieczeństwo		
Charakterystyka populacji ^a		
Cecha populacji	SOF+ PegIFN +RBV 12 tyg.	
Liczba pacjentów	197	
Wcześniejsze leczenie [%]	52	
Wiek w latach, średnia (SD)	50 (10,2)	
Odsetek mężczyzn [%]	67	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	84	
BMI, średnia (zakres)	bd	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	2	8
	3	92
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	40
	CT	50
	TT	11
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,3 (0,69)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	38
Interwencja i komparator		
Schemat badania	SOF/RBV (16 tyg.) vs SOF/RBV (24 tyg.) vs SOF/RBV+PegIFN α (12 tyg.) układ równoległy, w schemacie 1:1:1	

BOSON [37, 38]	
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów ≥75 kg) PegIFNα 2a w dawce 180 µg s.c. raz w tygodniu
Kointerwencje	Zakazane stosowanie środków stymulujących erytropoezę, czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów, boosterów płytek krwi
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12, 16 lub 24 tyg. / do 24 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK, metoda blokowa z użyciem IVRS/IWRS ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV, a w przypadku GT3 HCV również obecność/brak marskości i historię wcześniejszego leczenia
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	TAK
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	16/592 (3%); opis prawidłowy: (6 AE, 5 – wycofanie zgody, 2 – utrata z okresu obserwacji, 2 - brak skuteczności, 1 – ciąża partnera)
Metodyka implementacji danych utraconych	W przypadku oceny SVR, brak wyniku dotyczącego stężenia HCV RNA w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia, bez względu na przyczynę, był traktowany jako niepowodzenie leczenia.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 14.1
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority/ superiority</i>
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (UK, Australia, USA, Kanada, Nowa Zelandia)
Sponsor badania	Gilead Sciences

g) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

ELECTRON [35]

Wieloramienne, wielośrodkowe badanie II fazy, porównujące 22 schematy terapeutyczne. Kryteria włączenia do analizy spełniła 1 grupa (kohorta A) wyodrębniona w sposób losowy w ramach randomizowanej części badania. Badanie zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób z przewlekłym WZW C oraz genotypem 1, 2, 3.

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
1. Wiek: ≥ 19 ; 2. Potwierdzone przewlekłe WZW C, genotyp: 1–3; 3. Poziom HCV RNA $\geq 50\,000$ IU/ml; 4. Biopsja wątroby w ciągu ostatnich 3 lat przed rozpoczęciem badania wykluczająca marskość wątroby.		1. Marskość wątroby; 2. Koinfekcja HBV, HIV.
Oceniane punkty końcowe		
eRVR, RVR, EOT, SVR4, SVR8, SVR12, SVR24, poziom HCV RNA, oporność, bezpieczeństwo		
Charakterystyka populacji ^a		
Kohorta A (G2/3)		
Cecha populacji	SOF+ PegIFN +RBV 12 tyg.	
Liczba pacjentów	11	
Wcześniejsze leczenie [%]	0	
Wiek w latach, średnia (SD)	46 (6,3)	
Odsetek mężczyzn [%]	82	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	82	
BMI, średnia (zakres)	24 (21–28)	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	2	36
	3	64
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	36
	CT	45
	TT	19
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,3 (0,76)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Brak lub minimalne	bd
	Włóknienie wrotne	bd
	Włóknienie przęsłowe	bd
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Kohorta A: SOF + RBV vs SOF + RBV + PegIFN α (4/8/12 tyg.), układ równoległy, schemat 1:1:1	
	Kohorta B/C/D/E: SOF + RBV jednoramienne	
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg) \pm PegIFN α 2a w dawce 180 μ g/tydz. Kohorta C: RBV w dawce podzielonej 800 mg	
Kointerwencje	Dozwolono stosowanie metadonu jako terapii podtrzymującej	

ELECTRON [35]

Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	Kohorta A:
	<ol style="list-style-type: none"> 1. SOF+ RBV: 12 tyg./do 24 tyg. 2. SOF + RBV: 12 tyg. (w tym 4 tyg PegIFN)/do24 tyg. 3. SOF + RBV: 12 tyg. (w tym 8 tyg. PegIFN)/do24 tyg. 4. SOF + RBV + PegIFN: 12 tyg./do 24 tyg.
	Kohorta B/C/D/E: 12 tyg./ do 24 tyg.
Metodyka	
Kohorta A (GT2/3)^b	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK (brak opisu metody); w schemacie 1:1:1:1; ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV i genotyp IL28b
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania (n)	0/40
Metodyka implementacji danych utraconych	W przypadku gdy w określonym punkcie czasowym brakuje danych dotyczących poziomu HCV RNA, a dane w sąsiadujących punktach czasowych były poniżej granicy wykrywalności, to brakujące dane uznawane są również jako poniżej granicy wykrywalności. W pozostałych przypadkach brakujące dane oznaczane są jako niepowodzenie leczenia.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 14.
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy, w badaniu nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Nowa Zelandia)
Sponsor badania	Gilead Sciences

h) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

i) Przedstawiono dane wyłącznie dla kohorty A, gdyż tylko z tej grupy pochodzą wyniki uwzględnione w niniejszej analizie.

LONESTAR2 [33, 34]

Jednoośrodkowe, jednoramienne badanie otwartej próby fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u wcześniej leczonych pacjentów z przewlekłym WZW C (genotyp 2/3)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C (genotyp 2/3); 3. Wcześniejsza terapia WZW C; 4. Znany stopień zwłóknienia wątroby; 5. Wyniki badań laboratoryjnych we wcześniej ustalonych przedziałach.	1. Koinfekcja HBV lub HIV; 2. Dekompensacja wątroby w wywiadzie; 3. Inne poważne choroby współtowarzyszące; 4. Nadmierne spożycie a alkoholu lub znaczący nałóg narkotykowy; 5. Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: SVR4, SVR24, niepowodzenie leczenia, nawrót choroby, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	GT2	GT3
	SOF+ PegIFN +RBV 12 tyg.	SOF+ PegIFN +RBV 12 tyg.
Liczba pacjentów	23	24
Wcześniejsze leczenie [% pacjentów]	100	100
Wiek w latach, średnia (zakres)	58 (46–72)	54 (39–64)
Odsetek mężczyzn [%]	61	75
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	96	96
BMI, średnia (zakres)	32 (21–45)	31 (21–53)
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	2	100
	3	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	43
	CT	44
	TT	13
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,4 (0,7)	6,0 (0,6)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	61
		50

Interwencja i komparator

Schemat badania	SOF + RBV + PegIFN; jednoramienne
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg) PegIFN α 2a w dawce 180 μ g/tydz.
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. / do 24 tyg.

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA
------------------------------	-----

LONESTAR2 [33, 34]	
Randomizacja	NIE
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	n/d
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	3/47 (6%); opisane prawidłowo (1 AE, 1 utrata z okresu obserwacji, 1 przerwanie leczenia)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 16.1
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy, w badaniu nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena wiarygodności badania	NICE: 6/8
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Gilead Sciences

j) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

PROTON [45, 46]

Wieloośrodkowe badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C, przeprowadzone w dwóch oddzielnych schematach:
Kohorta A: badanie randomizowane, podwójne zaślepienie wśród pacjentów z genotypem 1 HCV
Kohorta B: badanie jednoramienne otwartej próby wśród pacjentów z genotypem 2/3 HCV

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: 18–70 lat; 2. Potwierdzone przewlekłe WZW C, genotyp: 1–3 (obecność przeciwciał anti-HVC i HCV RNA); 3. Pacjenci wcześniej nieleczeni; 4. Poziom HCV RNA $\geq 50\,000$ IU/ml; 5. Biopsja wątroby w ciągu ostatnich 3 lat przed rozpoczęciem badania wykluczająca marskość wątroby; 6. Poziom neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (u pacjentów rasy czarnej $\geq 1,25 \times 10^9/l$), hemoglobiny: ≥ 11 g/dl u kobiet i ≥ 12 g/dl u mężczyzn, płytek krwi: $> 90 \times 10^9/l$, albuminy ≤ 30 g/l, lipazy w surowicy: $< 1,5 \times ULN$; 7. Poziom kreatyniny $< 1,5 \times ULN$, bilirubiny $< 2 \times ULN$, ALT, AST lub fosfatazy alkaicznej $< 5 \times ULN$.	1. Marskość wątroby; 2. Koinfekcja HBV, HIV; 3. Choroby psychiczne; 4. Choroby układu oddechowego lub serca; 5. Zaburzenia napadowe; 6. Inne poważne choroby współtowarzyszące.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: bezpieczeństwo

Pozostałe PK: eRVR, RVR, SVR12, SVR24, poziom HCV RNA, oporność

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	Kohorta B (GT2/3)	
	SOF+ PegIFN +RBV 12 tyg. (GT2/3 HCV)	
Wcześniejsze leczenie	NIE	
Liczba pacjentów	25	
Wiek w latach, średnia (SD)	47,2 (11,1)	
Odsetek mężczyzn [%]	64	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	80	
BMI, średnia (SD)	28,6 (4,8)	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	2	60
	3	40
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	28
	CT	68
	TT	4
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,1 (0,8)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Brak lub minimalne	28
	Włóknienie wrotne	72
	Włóknienie przesłowe	0

Interwencja i komparator

Schemat badania	Kohorta A: SOF + PegIFN α + RBV vs PLC+ PegIFN α + RBV; układ równoległy, schemat 2:1
	Kohorta B: SOF + PegIFN α + RBV jednoramienne

PROTON [45, 46]		
Interwencje	SOF w dawce 200 lub 400 mg QD lub odpowiadające PLC PegIFNα2a w dawce 180 µg/tydz. RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75 kg)	
Kointerwencje	Dozwolono stosowanie leków stymulujących proces hemopoetyczny po 12 tyg. trwania badania	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	<p>Kohorta A: Okres interwencji zależny od wyników leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. SOF + PegIFNα + RBV podawane 12 tyg. + 12 tyg. PegIFNα + RBV u pacjentów z eRVR / obserwacja do 24 tyg. 2. SOF + PegIFNα + RBV podawane 12 tyg. + 36 tyg. PegIFNα + RBV u pozostałych pacjentów / obserwacja do 24 tyg. 3. PLC + PegIFNα + RBV podawane przez 48 tyg. / obserwacja do 24 tyg. <p>Kohorta B: 12 tyg. / obserwacja do 24 tyg.</p>	
Metodyka		
	Kohorta A (GT1)	Kohorta B (GT2/3)
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA	IVA
Randomizacja	TAK; metoda prawidłowa (komputerowa, ze stratyfikacją ze względu na polimorfizm IL28b i wyjściowy poziom HCV RNA)	NIE
Kierunek badania	prospektywny	
Ukrycie kodu alokacji	TAK, prawidłowe	n/d
Zaślepienie	TAK, podwójne, prawidłowe	brak
Utrata z badania	16/76 (22%) opisane prawidłowo (6 AEs, 2 utrata z okresu obserwacji, 1 wycofanie z zgody na badanie, 7 inne)	1/25 (4%) opisane prawidłowo (utrata z okresu obserwacji)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 13.0.	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>superiority</i>	n/d
Metoda analizy wyników	mITT	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)	
Sponsor badania	Gilead Sciences	

k) W charakterystyce badania PROTON nie uwzględniono grupy pacjentów z genotypem GT1 (kohorta A).

Rodriguez-Torres 2015 [43, 44]

Nierandomizowane badanie otwartej próby, na którą składają się 2 oddzielne części:

Część A: badanie kohortowe otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny interakcji lekowych pomiędzy SOF, a lekami antyretrowirusowymi u pacjentów z przewlekłym HCV i koinfekcją HIV

Część B: jednoramienne badanie otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF, PegIFN α i RBV u pacjentów z przewlekłym WZW C i koinfekcją HIV

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 21 lat; 2. Przewlekłe WZW C; 3. Genotyp 1–6 HCV; 4. Poziom HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml; 5. Pacjenci wcześniej nieleczeni przeciw HCV; 6. Przewlekłe zakażenie HIV-1; 	<p>Część B:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Genotyp mieszany HCV; 2. Wcześniejsze stosowanie inhibitorów NS5B; 3. Marskość wątroby w trakcie 2 lat przed skринingiem; 4. Cięża lub karmienie piersią, mężczyźni, których partnerki są w ciąży; 5. Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż HCV; 6. Nowa choroba towarzysząca AIDS zdiagnozowana w trakcie 30 dni przed skринingiem; 7. Aktywna, poważna infekcja inna niż HIV lub HCV, wymagająca pozajelitowego podania antybiotyku, leku przeciwwirusowego lub przeciwgrzybicznego; 8. Koinfekcja HBV; 9. Przeciwwskazania do stosowania RBV lub IFN; 10. Istotna choroba psychiczna, autoimmunologiczna, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroba serca, choroba siatkówki lub hemoglobinopatia; 11. Nowotwór złośliwy zdiagnozowany lub leczony w trakcie 5 lat przed skринingiem (dopuszczalna niedawna, miejscowa terapia płaskonabłonkowego lub nieinwazyjnego podstawnokomórkowego raka skóry oraz rak szyjki macicy <i>In situ</i> odpowiednio leczony przed skринingiem); 12. Przewlekłe przyjmowanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych; 13. Przeszczep narządu w wywiadzie; 14. Niewyrównana marskość wątroby obecnie lub w wywiadzie; 15. Choroby przewodu pokarmowego w wywiadzie, mogące wpływać na wchłanianie leku; 16. Porfiria w wywiadzie; 17. Nadmierne spożywanie a alkoholu; 18. Stosowanie jakichkolwiek zakazanych leków w trakcie badania.
<p>Część B:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci nieleczeni wcześniej przeciw HCV (RBV lub IFN); 2. Przyjmowanie stabilnej terapii antyretrowirusowej przez >8 tyg. przed skринingiem (dozwolone leki: emtrycytabina, tenofowir, efawirenz, atazanawir, rytonawir, arunawir, raltegrawir, ryłpiwiryna); 3. Poziom limfocytów CD4 >200 komórek/ mm3; 4. Poziom HIV-1 RNA <50 kopii/ml; 5. Klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min; 6. Poziom ALT $\leq 10 \times$ULN; 7. Poziom hemoglobiny ≥ 11 g/ml (kobiety) lub ≥ 12 g/ml (mężczyźni). 	

Oceniane punkty końcowe

Część B:

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: SVR4, SVR24, przełom wirusologiczny, nawrót choroby, poziom HCV RNA $<LLOQ$ w trakcie terapii, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	SPR12	
Liczba pacjentów	23	
Wcześniejsze leczenie [%]	0	
Wiek w latach, średnia (zakres)	47 (29–59)	
Odsetek mężczyzn [%]	78	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	65	
BMI, średnia (zakres)	26,3 (18,0–46,4)	
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	65
	1b	17
	2b	4

Rodriguez-Torres 2015 [43, 44]	
3a	9
4	4
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	bd
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,6 (0,9)
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)	Marskość 0%
Interwencja i komparator	
Schemat badania	Część B (ocena skuteczności i bezpieczeństwa): SOF +PegIFN α +RBV (12 tyg.) badanie jednoramienne
Interwencje	Część B: SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000–1200 mg/d w dawce podzielonej) PegIFN α w dawce 180 μ g s.c. raz w tygodniu
Kointerwencje	Część B: Pacjenci mogli otrzymywać terapię antyretrowirusową (emtrycytabina, tenofowir, rytonawir, atazanawir, arunawir, darunawir, efawirenz, raltegrawir lub ryłpiwiryna).
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	Część B: 12 tyg. / do 24 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	Część B: IVA
Randomizacja	NIE
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	n/d
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania (%)	Część B: 4/23 (17%) opis prawidłowy: (1 utrata z okresu obserwacji, 2 AE, 1 utrata z okresu leczenia)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 16.0.
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena wiarygodności badania	Część B: NICE: 5/8
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Puerto Rico)
Sponsor badania	Gilead Sciences

Yakoot 2016 [47]

Randomizowane, wielośrodkowe, niezaślepienie badanie, zaprojektowane w celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa generycznych produktów leczniczych SOF w połączeniu z RBV u pacjentów z WZW C GT4

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Infekcja WZW C GT4 (z pozytywnym wynikiem badania PCR oraz HCV RNA >10000 IU/ml); 2. Osoby pomiędzy 18. a 70. rokiem życia; 3. Pacjenci nieleczeni wcześniej schematami opartymi na INF; 4. Pacjenci z nawrotem lub nieodpowiadający na poprzednie leczenie schematami opartymi na INF (o ile ukończyli leczenie na 3 miesiące przed włączeniem do badania). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kobiety w ciąży lub pary zamierzające zajść w ciążę do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia; 2. Zapalenie wątroby o etiologii innej niż HCV; 3. Obecność klinicznie istotnej schistosomatozy; 4. Koinfekcja HIV; 5. Pacjenci krytycznie chorzy z kompl kacjami ze strony wątroby, serca, lub dysfunkcją nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min), nowotwór złośliwy, anemia lub niewydolność wielonarządowa.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: bd

Pozostałe PK: średnia redukcja HCV RNA po 1 i 2 tyg. terapii; częstość występowania uRVR po 1. tyg.; częstość występowania vRVR po 2 tyg. terapii; EOT, SVR12, wartości predykcyjne dla vRVR jako szybkiego wskaźnika efektywności; nawrót; brak odpowiedzi; AE

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	SOF(Grateziano)+RBV	SOF(Gratisevir)+RBV
Liczba pacjentów	25	25
Wcześniejsze leczenie ^a [%]	20	28
Wiek w latach, średnia (SD)	47,6 (7,75)	46,4 (12,010)
Odsetek mężczyzn [%]	60	44
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	bd	bd
Genotyp [%]	4	100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	bd
	CT	bd
	TT	bd
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	5,83 (0,54)	5,78 (0,48)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość ^a	
	24	20

Interwencja i komparator

Schemat badania	<p>Wszyscy pacjenci otrzymywali SOF+RBV.</p> <p>Pacjenci na początku badania byli randomizowani do dwóch grup różniących się produktem leczniczym SOF (Grateziano i Gratisevir). Po 2 tygodniach pacjenci, którzy uzyskali vRVR, randomizowani do grupy 16-tygodniowej lub 24-tygodniowej. Pacjenci, którzy nie uzyskali vRVR kontynuowali leczenie 24-tygodniowe.</p>
Interwencje	<p>SOF – 400 mg p.o. QD</p> <p>RBV – dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)</p>
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	16/24 tyg OI / 12 tyg. FU

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
------------------------------	-----

Yakoot 2016 [47]	
Randomizacja	TAK 1. Pacjenci spełniający kryteria włączenia byli randomizowani w stosunku 1:1 do grup przyjmujących produkty lecznicze innych producentów, kod generowany komputerowo za pomocą bloków randomizacyjnych; 2. Pacjenci z vRVR po 2 tygodniach terapii randomizowani w stosunku 1:1,5 do grupy 16- lub 24-tygodniowej, sekwencja generowana za pomocą bloków randomizacyjnych.
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	2/50 (4%) w ramieniu Grateziano (utrata z okresu FU n=1; wypadek n=1)
Metodyka implementacji danych utraconych	Wyniki pacjentów, którzy nie ukończyli terapii w analizie ITT były uznawane za niepowodzenie terapii.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	ITT oraz PP
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Egipt)
Sponsor badania	Abbass Helmy Charity Establishment, Egyptian Cure Bank

l) Definiowana jako FIB-4 >3,25.

Ruane 2014 [48, 49]

Jednośrodkowe, randomizowane badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób egipskiego pochodzenia z przewlekłym WZW C (genotyp 4)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C (genotyp 4); 3. Egipska narodowość (tylko urodzeni w Egipcie, udokumentowane pochodzenie egipskie obojga rodziców); 4. BMI ≥ 18 kg/m ²	1. Koinfekcja HIV; 2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie; 3. Inne poważne choroby współtowarzyszące; 4. Nadmierne spożycie alkoholu lub znaczący nałóg narkotykowy.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: SVR4, SVR24, RVR, EOT, przełom wirusologiczny, nawrót choroby, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	SOF+RBV 24 tyg.	
Wcześniejsze leczenie, odsetek pacjentów (%)	NIE	TAK
Liczba pacjentów	14	15
Wiek w latach, średnia (zakres)	52 (27–75)	57 (38–68)
Odsetek mężczyzn [%]	36	93
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	bd	bd
BMI, średnia (zakres)	30,9 (19,9–42,3)	29,6 (20,9–39,5)
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	4	100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	43
	Non-CC	57
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (zakres)	5,9 (4,3–7,2)	6,1 (5,1–6,7)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	21
		27

Interwencja i komparator

Schemat badania	SOF + RBV (12 tyg.) vs SOF + RBV (24 tyg.), układ równoległy, schemat 1:1
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg./ do 24 tyg. 24 tyg./ do 24 tyg.

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK metoda prawidłowa (komputerowa); ze stratyfikacją (wcześniejsze leczenie, marskość wątroby)
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	2/60 (3%); opis prawidłowy (2 utrata z okresu obserwacji)

Ruane 2014 [48, 49]	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 16.1
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy, w badaniu nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Gilead Sciences

m)W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

Doss 2015 [50]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF w przewlekłym WZW C (genotyp 4) w populacji egipskiej

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C (GT4 HCV); 3. Pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii; 4. Poziom HCV RNA $\geq 10^4$ IU/ml; 5. W badaniu mogli uczestniczyć pacjenci ze skompensowaną marskością wątroby, potwierdzoną wynikiem biopsji wątroby (wynik Metavir 4 lub Ishak ≥ 5), lub wynik FibroTest $>0,75$ i APRI >2 , lub wynik FibroScan $\geq 12,5$ kPa.	1. BMI <18 kg/m ² ; 2. Niewyrównana marskość wątroby; 3. Systematyczne przyjmowanie immunosupresantów; 4. Koinfekcja HIV lub HBV; 5. CLcr <60 ml/min; 6. Poziom hemoglobiny u kobiet <11 g/dl i u mężczyzn <12 g/dl oraz HbA1C $>10\%$; 7. Płytki krwi $\leq 50\ 000$ /mm ³ ; 8. Bilirubina $\geq 1,5$ xULN; 9. ALT, AST, fosfataza alkaliczna >10 xULN; 10. Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż HCV; 11. Przeciwwskazania do stosowania RBV; 12. Nowotwór złośliwy zdiagnozowany lub leczony w ciągu 5 ostatnich lat; 13. Zwiększone spożycie alkoholu (>3 kieliszki/dzień).

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót choroby, oporność, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji		SOF+RBV 24 tyg.
Liczba pacjentów		51
Wcześniejsze leczenie		53
Wiek w latach, średnia (SD)		49 (11,7)
Odsetek mężczyzn [%]		63
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		100
BMI, średnia [zakres]		bd
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	4	100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	22
	CT	65
	TT	14
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)		5,9 (0,74)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	18

Interwencja i komparator

Schemat badania	SOF + RBV (12 tyg.) vs SOF + RBV (24 tyg.); układ równoległy 1:1
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacja po zakończonym leczeniu	12 lub 24 tyg. / 24 tyg.

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
------------------------------	-----

Doss 2015 [50]	
Randomizacja	TAK (brak opisu metody); ze stratyfikacją (wcześniejsze leczenie, martwica wątroby)
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	1/103 (1%); opis prawidłowy (utrata z okresu obserwacji)
Metodyka implementacji danych utraconych	W analizie skuteczności, brak danych SVR12 wynikający z utraty z okresu obserwacji traktowany był jako niepowodzenie leczenia
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 17.0.
Testowana hipoteza wyjściowa	Brak
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Egipt)
Sponsor badania	Gilead Sciences

n) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

PHOTON-2 [52, 53]

Wieloośrodkowe, badanie nierandomizowane otwartej próby fazy 3 zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób z przewlekłym WZW C i koinfekcją HIV

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek ≥ 18 lat; 2. BMI ≥ 18 kg/m ² ; 3. Przewlekłe WZW C; 4. Genotyp 1–4 HCV 5. Poziom HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml; 6. Koinfekcja HIV-1; 7. Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1–4; 8. Pacjenci wcześniej leczeni z genotypem 2 lub 3; 9. Pacjenci stosujący terapię antyretrowirusową: poziom limfocytów CD4 > 200 komórek/mm ³ ; poziom HIV-1 RNA < 50 kopii/ml; stosowanie stabilnej terapii antyretrowirusowej przez > 8 tyg. przed skринingiem; 10. Pacjenci niestosujący terapii antyretrowirusowej w ciągu min. 8 tyg. przed skринingiem: poziom limfocytów CD4 > 500 komórek/mm ³ .	1. Stosowanie leków stymulujących tworzenie kolonii komórkowych podczas skринingu; 2. Aktywne stosowanie nielegalnych narkotyków.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: SVR4, SVR24, poziom HCV RNA $< \text{LLOQ}$ w trakcie terapii, niepowodzenie leczenia, przełom wirusologiczny, nawrót choroby, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	SR12 GT2	SR24 GT2	SR24 GT3	SR24 GT3	SR24 GT4	
Liczba pacjentów	19	6	57	49	31	
Wcześniejsze leczenie [%]	0	100	0	100	0	
Wiek w latach, mediana (zakres)	55 (41–73)	55 (37–67)	47 (28–57)	49 (30–66)	47 (28–55)	
Odsetek mężczyzn [%]	79	100	67	78	77	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	95	83	95	100	97	
BMI, mediana (zakres)	22,6 (18,3–26,2)	25,4 (21,9–32,2)	24,3 (17,5–38,7)	25,0 (19,0–33,2)	23,5 (17,3–33,2)	
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	63	50	53	51	29
	CT	26	17	37	41	45
	TT	11	33	11	8	26
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,7 (0,7)	6,4 (0,6)	6,3 (0,7)	6,3 (0,8)	5,9 (0,9)	
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)	Marskość	5	33	5	47	26

Interwencja i komparator

Schemat badania	SOF/RBV 12 tyg. – pacjenci nieleczeni z GT2 HCV, pozostali: SOF/RBV przez 24 tyg.
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów < 75 kg; 1200 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg)
Kointerwencje	Pacjenci mogli otrzymywać terapię antyretrowirusową (emtrycytabina, tenofovir, rytonawir, atazanawir, darunawir, efawirenz, raltegrawir lub rylpiwiryina).
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 lub 24 tyg. / do 24 tyg.

PHOTON-2 [52, 53]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA
Randomizacja	NIE
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	n/d
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania (%)	12/275 (4%); opis prawidłowy: (7 AE, 2 utrata z okresu obserwacji, 2 wycofanie zgody, 2 decyzja badacza)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 17.0
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy
Metoda analizy wyników	mITT
Ocena wiarygodności badania	NICE: 7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Francja, Niemcy, Włochy, Portugalia, Hiszpania, UK)
Sponsor badania	Gilead Sciences

TN (*treatment naive*) – wcześniej nieleczeni, TE (*treatment experienced*) – wcześniej leczeni.

o) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

NEUTRINO [36]

Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie otwartej próby, fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C (genotyp 1, 4, 5 lub 6)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C (genotyp 1,4,5 lub 6) potwierdzone obecnością przeciwciał anti-HCV, HCV RNA lub badaniem genotypu wirusa ≥ 6 mies. przed rozpoczęciem badania, lub biopsją wątroby potwierdzającą chroniczną postać infekcji; 3. Poziom HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml; 4. Znany stopień zwłóknienia wątroby; 5. Wykluczony rozwój HCC; 6. Pacjenci wcześniej nieleczeni IFN lub RBV; 7. BMI ≥ 18 kg/m²; 8. Brak nieprawidłowości w obrazie EKG, 9. Poziom neutrofilii ≥ 1500 komórek/mm³ (u pacjentów rasy czarnej ≥ 1000 komórek/mm³), hemoglobiny: ≥ 11 g/dl u kobiet i ≥ 12 g/dl u mężczyzn, płytek krwi: $\geq 90\ 000$ komórek/mm³; WBC ≥ 2500 komórek/μl 10. INR $\leq 1,5$xULN; 11. Poziom ALT lub AST ≤ 10xULN, bilirubiny $\leq 1,5$xULN, a buminy ≥ 3g/dl; 12. Poziom TSH \leqULN; HbA1c $\leq 10\%$, CLcr ≥ 60 ml/min. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Koinfekcja HBV lub HIV; 2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie; 3. Dekompensacja wątroby w wywiadzie; 4. Inne poważne choroby współtowarzyszące (m.in. choroby psychiatryczne, immunologiczne, kardiologiczne, płucne, nowotworowe, hemoglobinopatia); 5. W wywiadzie klinicznie istotne choroby siatkówki lub porfiria; 6. W wywiadzie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogą wpłynąć na wchłanianie leków; 7. Nadmierne spożycie a alkoholu lub nałóg narkotykowy; 8. Przeszczep narządu w wywiadzie; 9. Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę; 10. Przeciwwskazania do stosowania PegIFNα lub RBV, w tym znana nadwrażliwość na ich metabolity lub substancje pomocnicze; 11. Utrata >400 ml krwi w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania; 12. Stałe przyjmowanie systemowych środków immunosupresyjnych; 13. Przyjęcie zabronionych leków w ciągu 28 dni przed badaniem; 20. Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: SVR4, niepowodzenie leczenia, nawrót choroby, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	SOE+ PegIFN +RBV 12 tyg
Wcześniejsze leczenie	NIE
Liczba pacjentów	327
Wiek w latach, średnia (zakres)	52 (19–70)
Odsetek mężczyzn [%]	64
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	79
BMI, średnia (zakres)	29 (18–56)
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	
1a	69
1b	20
4	9
5	<1
6	2
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	
CC	29
CT	55
TT	16
HCV RNA [log₁₀ IU/ml], średnia (SD)	6,4 (0,7)

NEUTRINO [36]	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość 17
Interwencja i komparator	
Schemat badania	SOF + RBV + PegIFN; jednoramienne
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg) lub RBV w dawce 800 mg (dotyczy grupy z PegIFN) PegIFNα2a w dawce 180µg/tydz.
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. / do 24 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA
Randomizacja	NIE
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	n/d
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	9/327 (3%); opisane prawidłowo (5 AEs, 1 wycofanie zgody, 3 inne)
Metodyka implementacji danych utraconych	Brak wyniku dla oceny SVR z powodu przerwania leczenia był traktowany jako niepowodzenie leczenia w punkcie czasowym, w którym nastąpiła dyskontynuacja, oraz w kolejnych punktach czasowych
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA.
Testowana hipoteza wyjściowa	>60% pacjentów leczonych SOF + RBV + PegIFNα przez 12 tyg. osiągnie SVR12
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena wiarygodności badania	NICE: 7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Gilead Sciences

C-EDGE [39, 40]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwartej próby, fazy 3 zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem EBR/GZR w porównaniu do SOF, PegIFN α i RBV u osób chorych na przewlekłe WZW C, zarażonych GT1, 4 i 6 HCV

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
1. Pacjenci zarażeni GT1, 4 i 6 HCV;		1. Pacjenci wymagający w opinii badacza terapii > 12 tygodni;
2. HCV RNA > 10 000 IU/ml;		2. Koinfekcja HIV/HBV;
3. Pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii PegIFN α i RBV;		3. Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub HCC.
4. Pacjenci bez lub z marskością wątroby.		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: SVR12		
Pozostałe PK: Bezpieczeństwo, oporność, niepowodzenie wirusologiczne		
Charakterystyka populacji ^a		
Cecha populacji	GT1 i 4 HCV	
	SOF+ PegIFN +RBV 12 tyg.	
Liczba pacjentów	126 ^b	
Wcześniejsze leczenie [%]	28	
Wiek w latach, średnia (zakres)	48,2 (22–76)	
Odsetek mężczyzn [%]	49	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	99	
BMI, średnia [zakres]	bd	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a/1b	14/83
	4	4
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	21
	nie CC	78
	nieznany	2
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (zakres)	bd	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	17
Interwencja i komparator		
Schemat badania	GT1 i 4 (12 tyg.) EBR/GZR (n=129) vs SOF+RBV+PegIFN (n=126); układ równoległy w schemacie 1:1	
Interwencje	EBR w dawce 50 mg, GZR w dawce 100 mg QD SOF w dawce 400 mg QD, PegIFN w dawce 1,5 μ g/kg, RBV w dawce zależnej od masy ciała (1000–1200 mg)	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. / do 24 tyg.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA	
Randomizacja	TAK, brak opisu metody wygenerowania kodu randomizacyjnego, stratyfikacja ze względu na genotyp (GT1a HCV vs brak GT1a HCV) oraz obecność/brak marskości wątroby	
Kierunek badania	prospektywny	

C-EDGE [39, 40]	
Ukrycie kodu alokacji	TAK (system interaktywny)
Metodyka implementacji danych utraconych	Brak danych SVR12, wynikający z utraty z okresu obserwacji traktowany, był jako niepowodzenie leczenia.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 18.1
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	<p>EBR/GZR 1/129 (0,8%) przerwanie terapii z powodu AE (pacjent pozostał w okresie obserwacji), 1/129 (0,8%) utrata z okresu obserwacji</p> <p>SOF/PR 2/126 (1,6%) przerwanie terapii – 1 AE, 1 zaprzestanie leczenia przez pacjenta (pozostał w okresie obserwacji) 1/126 (0,8%) utrata z okresu obserwacji z powodu AE</p>
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority/ superiority</i>
Metoda analizy wyników	mITT (w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku) / PP
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (UE, Turcja)
Sponsor badania	Merck

p) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

q) Wyniki w analizie klinicznej przedstawiono wyłączenie dla pacjentów z GT4 HCV (n = 5).

ATOMIC [41, 42]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C wśród pacjentów z genotypem HCV 1, 4, 5 lub 6

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C, genotyp: 1, 4, 5 lub 6; 3. Pacjenci wcześniej nieleczeni; 4. Poziom HCV RNA $\geq 50\,000$ IU/ml; 5. Biopsja wątroby w ciągu ostatnich 3 lat przed rozpoczęciem badania wykluczająca marskość wątroby.	1. Marskość wątroby; 2. Koinfekcja HBV, HIV; 3. BMI $\leq 18\text{kg/m}^2$; 4. Inne poważne choroby współtowarzyszące.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR24

Pozostałe PK: RVR, SVR12, niepowodzenie leczenia, oporność, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	SOF+ PegIFN +RBV 24 tyg.	
Wcześniejsze leczenie	NIE	
Liczba pacjentów	125	
Wiek w latach, średnia (SD)	50 (11)	
Odsetek mężczyzn [%]	58	
Odsetek pacjentów rasy innej niż czarna [%]	86	
BMI, średnia (SD)	27,6 (5,0)	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	68
	1b	19
	4	9
	5	0
	6	4
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	29
	CT	50
	TT	21
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,3 (0,7)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Brak lub minimalne	11
	Włóknienie wrotne	74
	Włóknienie przęsłowe	14

Interwencja i komparator

Schemat badania	SOF + PegIFN α + RBV (12/24 tyg.) vs SOF + RBV + PegIFN α (12 tyg.) + SOF \pm RBV (12 tyg.), układ równoległy, schemat 1:2:3 ^b . W charakterystyce populacji uwzględniono ty ko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD lub odpowiadające PLC RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów $\geq 75\text{kg}$) PegIFN α 2a w dawce 180 μg /tydz.

ATOMIC [41, 42]	
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 lub 24 tyg./do 24 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK; brak opisu metody, ze stratyfikacją : polimorfizm IL28b i wyjściowy poziom HCV RNA) ^c
Kierunek badania	kierunek prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	TAK (system interaktywny)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 15.0
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	47/332 (14%) opis prawidłowy (24 AEs, 7 – utrata z okresu obserwacji, 2 – decyzja sponsora, 2 – wycofanie zgody, 12 – inne)
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority^d</i>
Metoda analizy wyników	mITT/PP
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Portoryko)
Sponsor badania	Gilead Sciences

r) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

s) Pacjentów z grupy SOF + PegIFN α + RBV (12 tyg.) + SOF \pm RBV (12 tyg.) po 12 tyg. trwania badania zrandomizowano w schemacie 1:1 do ramion SOF w monoterapii oraz SOF + RBV.

t) Dotyczy wyłącznie pacjentów z genotypem 1; pacjentów z genotypem 4, 5 lub 6 automatycznie włączano do grupy SOF + PegIFN α + RBV (24 tyg.) – wyniki dotyczące skuteczności przedstawiano dla tej grupy osobno.

u) Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy interwencjami.

v) Część nierandomizowaną badania (kohorta z GT4 i 6 HCV) oceniono na 6/8 pkt. w skali NICE.

AGATE-I [56, 57]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwartej próby, fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów z użyciem OBV/PTV/r+RBV różniących się okresem leczenia (12 vs 16 tyg.) u osób z wyrównaną marskością wątroby, chorych na przewlekłe WZW C (GT4 HCV)

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C (obecność przeciwciał anti-HCV lub HCV RNA ≥ 6 miesięcy przed skringiem i obecność obu podczas skringingu lub obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA podczas skringingu i wyn k biopsji wątroby wskazujący na WZW C); 3. Skompensowana marskość wątroby potwierdzona wynikiem biopsji wątroby (punktacja Metavir >3 lub Ishak >4) lub wyn k FibroTest $>0,72$ i APRI >2 , lub wynik FibroScan $\geq 14,6$ kPa; 4. Genotyp 4 HCV; 5. Upřednio nieleczeni lub leczeni schematem zawierającym IFN, PegIFN i RBV.		1. Koinfekcja HBV/HIV; 2. Wynik w skali CTP – B/C (w chwili włączenia do badania lub w wywiadzie) lub dekompensacja wątroby w historii choroby; 3. Wcześniejsze leczenie przy użyciu DAA.
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: SVR12		
Pozostałe PK: niepowodzenie w trakcie terapii, nawrót choroby, AE		
Charakterystyka populacji ^a		
Cecha populacji		GT4
		OBV/PTV/r+RBV 12 tyg.
Liczba pacjentów		59
Wcześniejsze leczenie		49 ^b
Wiek w latach, mediana (zakres)		56 (43-81)
Odsetek mężczyzn [%]		76
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		78
BMI, średnia (SD)		28,2 (4,5)
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	4	100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	non-CC	86
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)		6,2 (0,5)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	100
Interwencja i komparator		
Schemat badania	OBV/PTV/r+RBV 12 tyg. vs OBV/PTV/r+RBV 16 tyg. układ równoległy, w schemacie 1:1	
Interwencje	OBV w dawce 25 mg, PTV w dawce 150 mg, rytonawir w dawce 100 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała (1000 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg)	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / okres obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. i 16 tyg./ minimum 12 tyg. (do 48 tyg.)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	II A	

AGATE-I [56, 57]	
Randomizacja	TAK, metoda prawidłowa komputerowa (interaktywny system); stratyfikacja ze względu na historię wcześniejszego leczenia, a w przypadku pacjentów uprzednio leczonych również ze względu na typ braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź lub nawrót)
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	TAK (system interaktywny)
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	3/120 (2,5%) Opis prawidłowy (2 w grupie OPrR12 – nieprzestrzeganie protokołu, przełom wirusologiczny, 1 w grupie OPrR16 – źle przydzielony czas leczenia)
Metodyka implementacji danych utraconych	W przypadku, gdy nie ma danych dotyczących SVR12 w danym punkcie czasowym, a podczas następnej wizyty poziom HCV RNA <LLOQ, to brakujące dane są również traktowane jako wartość HCV RNA <LLOQ. Pacjenci po tego typu wstecznej imputacji z późniejszymi brakami danych są oznaczani jako niepowodzenie leczenia.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słown ka MedDRA 19.0.
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i> względem wyznaczonego klinicznie istotnego progu
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Austria, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, USA)
Sponsor badania	AbbVie

w) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

x) Pacjenci uprzednio leczeni schematami zawierającymi IFN lub RBV.

AGATE-II [58]

Wieloośrodkowe, częściowo randomizowane badanie otwartej próby, fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów z użyciem OPr+R różniących się czasem trwania terapii u osób bez marskości wątroby oraz ze skompensowaną marskością wątroby, z przewlekłym WZW C (GT4 HCV)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C zdiagnozowane >6 miesięcy przed włączeniem do badania; 3. HCV RNA > 1000 IU/ml 4. Genotyp 4 HCV 5. Uprzednio nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii PegIFN+RBV	1. Koinfekcja HBV/HIV lub innym niż GT4 HCV; 2. Dla pacjentów bez marskości wątroby: a. ALT lub AST $5 \times$ ULN; b. GFR < 60 ml/min; c. INR $> 1,5$; d. Poziom hemoglobiny lub a buminy poniżej dolnego limitu normy; e. PLT $< 100 \times 10^9/L$; 3. Dla pacjentów z skompensowaną marskością wątroby: a. ALT lub AST $7 \times$ ULN; b. Poziom albuminy $< 2,8$ g/dl; c. INR $> 2,3$; d. PLT $< 50 \times 10^9/L$; 4. CTP > 6 .

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: niepowodzenie w trakcie terapii, nawrót choroby, AE

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	Bez marskości		Marskość skompensowana	
	OBV/PTV/r+RBV (12 tyg) GT4		OBV/PTV/r+RBV (12 tyg) GT4	
Liczba pacjentów	100		31	
Wcześniejsze leczenie	51 ^b		52 ^b	
Wiek w latach, średnia (SD)	48,6 (13,1)		57,3 (6,5)	
Odsetek mężczyzn [%]	70		94	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	98		94	
BMI, średnia (SD)	29,1 (4,5)		29,3 (4,4)	
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	bd	bd	bd
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,0 (0,6)		6,0 (0,6)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	2 ^c	97 ^c	

Interwencja i komparator

Schemat badania	Kohorta A: Bez marskości OPr+R 12 tyg. (n=100)	
	Kohorta B: Marskość skompensowana (randomizacja) OPr+R 12 tyg. (n=31) vs OPr+R 24 tyg. (n=29) układ równoległy, w schemacie 1:1	
Interwencje	OMV w dawce 25 mg, PRV w dawce 150 mg, RTV w dawce 100 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała (1000 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg). Możliwość redukcji dawki RBV o 200 mg przy obniżonym poziomie hemoglobiny <10 g/dl lub przzerwania podawania RBV przy poziomie hemoglobiny $< 8,5$ g/dl. ^d	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / okres obserwacji po zakończeniu leczenia	12 tyg. i 24 tyg./ do 48 tygodni	

AGATE-II [58]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA (kohorta A), IIA (kohorta B)
Randomizacja	Kohorta A: brak Kohorta B: metoda komputerowa z użyciem IWRS ze stratyfikacją ze względu na historię wcześniejszego leczenia, a w przypadku pacjentów uprzednio leczonych również ze względu na typ braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź lub nawrót)
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	Kohorta A: n/d Kohorta B: TAK (system interaktywny)
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	Kohorta A: Bez marskości 1/100 (1%) opis prawidłowy: wycofanie zgody Kohorta B: Z marskością 1/31 (3,2%) opis prawidłowy: wycofanie zgody po niepowodzeniu terapii 1/29 (3,4%) opis prawidłowy: przerwanie leczenia z powodu niepowodzenia terapii
Metodyka implementacji danych utraconych	W przypadku jeśli nie ma danych dotyczących SVR12 w danym punkcie czasowym, a podczas następnej wizyty poziom HCV RNA <LLOQ, to brakujące dane są również traktowane jako wartość HCV RNA <LLOQ. Pacjenci po tego typu wstecznej imputacji z późniejszymi brakami danych są oznaczani jako „brak odpowiedzi na leczenie”.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Egipt)
Sponsor badania	AbbVie

y) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

z) Pacjenci uprzednio leczeni schematami PegIFN+RBV.

aa) 2 pacjentów ze skompensowaną marskością wątroby było błędnie zakwalifikowani jako pacjenci bez marskości.

bb) Obniżenie dawki RBV o 200 mg również u pacjentów ze stabilną chorobą serca, u których wystąpiło zmniejszenie poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w którymkolwiek z 4-tygodniowych okresów leczenia.

PEARL I [54, 55]

Częściowo randomizowane, wielośrodkowe, badanie kliniczne II fazy (IIb), przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (OBV/PTV/r) z/bez RBV u pacjentów uprzednio leczonych lub nieleczonych terapią PegIFN + RBV z WZW C o genotypie 4 lub 1b

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–70 lat; 2. Przewlekłe WZW C uprzednio leczone lub nieleczone terapią antywirusową, o genotypie 4 (bez koinfekcji z innym genotypem); 3. Stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/ml; 4. Wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skринingiem lub w trakcie, wykazująca brak marskości wątroby (≤ 3 pkt w skali METAVIR lub ≤ 4 pkt w skali Ishak) lub wynik badania F brotestu $\leq 0,72$ i APRI ≤ 2 lub wynik badania F broscan $< 9,6$ kPa. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skriningu; 2. Współistniejące choroby wątroby, niezwiązane z WZW C; 3. Ciężka, zagrażająca życiu lub inna poważna nadwrażliwość na jakikolwiek lek w wywiadzie; 4. Stosowanie suplementów ziółowych na 2 tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki badanego produktu 5. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; 6. Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie, które uniemożliwiłoby zastosowanie się do protokołu badania; 7. Kliniczna manifestacja marskości wątroby obecnie lub w wywiadzie tj. – wodobrzusze, żylaki przełyku lub biopsja wskazująca na marskość; 8. Stosowanie któregokolwiek z leków przeciwwskazanych do stosowania w skojarzeniu z rytonawirem lub RBV oraz silnych inh bitorów lub induktorów cytochromu P450 3A na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu lub 10 czasów półtrwania leku (którekolwiek jest dłuższe); 9. Pozytywny wyn k testu na obecność narkotyków w moczu; 10. Niekontrolowane drgawki, niekontrolowana cukrzyca, aktywny, jego podejrzenie lub zaleczony nowotwór złośliwy, w ciągu ostatnich 5 lat; 11. Stosowanie CSF – tj. GCSF lub erytropoetyny na 2 miesiące przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; 12. Infekcja HCV o genotypie innym niż GT4; 13. Przeszczep organu w przeszłości; 14. Stosowanie jednego z ocenianych leków w okresie 10 czasów półtrwania produktu lub min. 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; 21. Klinicznie istotne schorzenia współistniejące, inne niż HCV, które uniemożliwiają udział pacjenta w badaniu; 22. Równoległy udział w innym badaniu klinicznym, wcześniejszy udział w tym samym badaniu lub stosowanie leków innych niż INF i RBV (dotyczy pacjentów wcześniej leczonych); 23. Nieprawidłowe wyniki oznaczeń biochemicznych <ol style="list-style-type: none"> a. ALT >5xULN, b. AST >5xULN, c. CLcr <60 ml/min, d. Albumina <LLN, e. Czas protrombinowy/INR >1,5 (z wyjątkiem pacjentów ze znaną chorobą dziedziczną układu krwionośnego), f. Hemoglobina <LLN, g. Płytki krwi <120 000 komórek/mm³ u pacjentów z METAVIR <3 lub Ishak <4 w biopsji z ostatnich 24 miesięcy, pacjenci z METAVIR 3 lub Ishak 4 płytki krwi <LLN, h. ANC <1500 komórek/μl, i. Bilirubina >1,5xULN.

Oceniane punkty końcowe

I rządowy PK: SVR 12

Pozostałe PK: przełom wirusologiczny, nawrót choroby, SVR4,RVR, profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	OBV/PTV/r+RBV 12 tyg	OBV/PTV/r+RBV 12 tyg
Wcześniejsze leczenie [% pacjentów]	0	100
Liczba pacjentów	42	49
Wiek w latach, średnia (SD)	44 (13)	51 (10)
Odsetek mężczyzn [%]	67	74
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	bd	bd

PEARL I [54, 55]		
Średni BMI [kg/m ²] (SD)	25 (4)	27 (4)
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	4	100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B [%]	CC	26
	CT	62
	TT	12
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	6,1 (0,6)	6,3 (0,5)
HCV RNA ≥ 800 000 IU/ml n(%)	30 (71)	37 (76)
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%]	0	0
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	F0-1	79
	F2	14
	≥F3	7
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Kohorta A: pacjenci wcześniej nieleczeni byli randomizowani do grup: OBV/PTV/r lub OBV/PTV/r+RBV w schemacie 1:1. Kohorta B: pacjenci wcześniej leżeni otrzymali OBV/PTV/r+R (kohorta nierandomizowana)	
Interwencje	OBV/PTV/r: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. / do 24 tyg.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Randomizacja	Kohorta A: TAK, metoda prawidłowa (komputerowa, system interaktywny) Kohorta B: NIE	
Kierunek badania	prospektywny	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (kohorta A)	
Zaślepienie	Brak zaślepienia	
Utrata z badania	2/135 (1%) Przyczyny opisane prawidłowo: 1 utrata z okresu obserwacji, 1 niepowodzenie wirusologiczne (zaprzestanie stosowania terapii)	
Metodyka implementacji danych utraconych	W przypadku braku danych dotyczących HCV RNA pacjenta w danym punkcie czasowym wynik implementowany jest metodą „imputacji flankującej” uwzględniającą najbliższe wartości przed i po danym punkcie czasowym.	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 16.0	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>superiority</i>	
Metoda analizy wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.	

PEARL I [54, 55]

Lokalizacja badania

Wieloośrodkowe

Sponsor badania

AbbVie

a) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

Lai 2016 [51]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwartej próby, fazy 3b, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF i RBV, różniących się czasem trwania terapii (12 vs 16 vs 24 tyg.) u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C z GT1 lub 6 HCV

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci wcześniej nieleczeni; Wiek ≥ 18 lat; Masa ciała ≥ 40 kg; Przewlekłe WZW C, genotyp 1 lub 6 HCV; Poziom HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml; Możliwa skompensowana marskość wątroby; Świadoma zgoda. 	<ol style="list-style-type: none"> Niewyrównana marskość wątroby; Klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG; Przewlekłe stosowanie ogólnoustrojowych środków immunosupresyjnych; Koinfekcja HIV lub HBV; CLcr < 50 ml/min; Poziom albumin < 3 g/dl; INR $> 1,5$ ULN (za wyjątkiem pacjentów z hemofilią lub leczonych terapią antykoagulacyjną); Poziom hemoglobiny < 11 g/dl (kobiety) lub < 12 g/dl (mężczyźni); Płytki krwi $< 50\,000/\text{mm}^3$; Poziom bilirubiny bezpośredniej $> 1,5 \times \text{ULN}$; Poziom ALT, AST lub fosfatazy alkalicznej $> 10 \times \text{ULN}$; Poziom hemoglobiny A1c $> 8,5\%$; Choroba żołądkowo-jelitowa; Stan pooperacyjny, mogący zakłócać absorpcję leku; Przeszczep narządu; Istotna choroba płuc, choroba serca lub porfiria; Hospitalizacja psychiatryczna lub próba samobójcza w ciągu ostatnich 5 lat; Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż HCV; Przeciwwskazanie do stosowania RBV; Nowotwór złośliwy zdiagnozowany lub leczony w ciągu ostatnich 5 lat; Istotna alergia na lek; Nadwrażliwość na RBV, SOF ich metabolity lub substancje pomocnicze.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: przełom wirusologiczny, nawrót choroby, poziom HCV RNA $< \text{LLOQ}$ w trakcie terapii, bezpieczeństwoCharakterystyka populacji^a

Cecha populacji	SOF + RBV 24 tyg.
Liczba pacjentów	10
Wcześniejsze leczenie [%]	0
Wiek w latach, średnia (SD)	45 (17)
Odsetek mężczyzn [%]	40
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	0 ^b
BMI, średnia [zakres]	bd
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1b
	6a
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC
	CT
	TT
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,4 (0,8)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość
	10

Lai 2016 [51]	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	SOF/RBV (12 tyg.) vs SOF/RBV (16 tyg.) vs SOF/RBV (24 tyg.) układ równoległy, w schemacie 1:1:1
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów ≥75 kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12, 16 lub 24 tyg. / do 24 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK (brak opisu metody), ze stratyfikacją ze względu na obecność marskości i genotyp HCV
Kierunek badania	prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	1/31 (3%); opis prawidłowy: (1 AE)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano z MedDRA
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Hong Kong)
Sponsor badania	Gilead Sciences

b) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

c) Badanie w populacji azjatyckiej.

Badania w populacji pacjentów z niewyróbną marskością wątroby

Sood 2017 [65]		
Prospektywne, jednoosódkowe badanie obserwacyjne, przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii opartej na SOF w populacji hinduskiej		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Przewlekłe WZW C; 2. Pacjenci nieleczeni uprzednio przeciw HCV.	1. Koinfekcja HBV, HIV; 2. Zaawansowana choroba wątroby CTP >11.	
Oceniane punkty końcowe		
SVR12, RVR, EOT, przełom wirusologiczny, profil bezpieczeństwa		
Charakterystyka populacji ^a		
Cecha populacji	SOF+RBV / SOF+PegIFN+RBV	
Liczba pacjentów	736	
Wcześniejsze leczenie [%]	0	
Wiek w latach, średnia (SD)	45,1 (10,1)	
Odsetek mężczyzn [%]	64	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	bd ^b	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1	15
	2	<1
	3	80
	4	5
	5	<1
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	bd	
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	bd	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość niewyróbną 11	
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Pacjenci byli leczeni zgodnie z wytycznymi AASLD: • GT1 i 4 HCV terapia SOF+PegIFN+RBV przez 12 tyg., a w przypadku chorych z DC – SOF+RBV przez 36 tyg. • GT3 HCV terapia SOF+PegIFN+RBV przez 12 tyg. lub SOF+RBV przez 24 tyg.	
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg/d u pacjentów <75 kg; 1200 mg/d u pacjentów ≥75 kg) PegIFNα2b w dawce 1,5 µg/kg/tydz.; PegIFNα2a w dawce 180 µg/kg/tydz.	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI dla terapii SOF+RBV: pacjenci z DC z GT3 HCV 24 tyg.; z GT1 HCV 36 tyg. / 12 tyg. FU	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA	
Randomizacja	NIE	
Ukrycie kodu alokacji	n/d	
Zaślepienie	NIE	

Sood 2017 [65]	
Utrata z badania	10/736 (1%) – utrata z okresu obserwacji, podany wyn k prawdopodobnie nie odzwierciedla pełnej utarty z badania, gdyż wyniki dla SVR12 podano w odniesieniu do 473 z 736 pacjentów
Metody implementacji danych utraconych	Przy ocenie SVR12 wyniki pacjentów, którzy zostali utraceni z okresu obserwacji, były traktowane jako niepowodzenie wirusologiczne.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	bd
Ocena wiarygodności badania	NICE: 5/8
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Indie)
Sponsor badania	Badanie niefinansowane ze źródeł komercyjnych

- d) Charakterystyka odnosi się do wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie 80 pacjentów z niewyrównaną funkcją wątroby (10 z GT1 HCV, 70 z GT3 HCV), jednakże brak szczegółowej charakterystyki dla tych pacjentów.
- e) Badanie przeprowadzone w populacji hinduskiej.

Maan 2016 [64]

Wieloośrodkowe, retrospektywne, badanie obserwacyjne, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów zawierających DAA u pacjentów z wyrównaną oraz niewyrównaną marskością wątroby, leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
1. Przewlekłe WZW C; 2. Marskość wątroby; 3. Terapia schematami zawierającymi DAA.		1. Pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych fazy 2/3; 2. Pacjenci po przeszczepie wątroby wykonanym przed rozpoczęciem terapii DAA.
Oceniane punkty końcowe		
SVR12, bezpieczeństwo		
Charakterystyka populacji ^a		
Cecha populacji	DAA	
Liczba pacjentów	114	
Wcześniejsze leczenie [%]	59	
Wiek w latach, średnia (SD)	57,1 (9,3)	
Odsetek mężczyzn [%]	62	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	82	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	29
	1b	33
	1 inny	3
	2	5
	3	20
	4	5
	5	1
	Inne	3
	Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	bd
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	bd	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość niewyrównana	100
Interwencja i komparator		
Schemat badania	SOF+RBV (n=99); DAA/PegIFNRBV (n=32); SIM/SOF±RBV (n=106); LDV/SOF±RBV (n=115); OBV/PTV/r+DAS±RBV (n=24); DCV/SOF±RBV (n=57) podawane przez 12, 16 lub 24 tygodnie	
Interwencje	Schematy terapeutyczne stosowane w ramach rutynowej praktyki medycznej, brak danych na temat szczegółowego dawkowania	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	SOF+RBV 12, 16 lub 24 tygodnie OI / 12 tygodni FU	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA	
Randomizacja	NIE	
Ukrycie kodu alokacji	n/d	

Maan 2016 [64]	
Zaslepienie	NIE
Utrata z badania	34/433 (8%) Opis prawidłowy (17 przedwczesne przerwanie terapii, w tym 3 z powodu AE, 6 z powodu wystąpienia dekompensacji wątroby; 6 zgon; 11 utrata z okresu obserwacji)
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierane były do momentu uzyskania SVR12 lub zgonu/przeszczepu wątroby.
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	<u>Analiza bezpieczeństwa</u> – w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli terapię <u>Analiza skuteczności:</u> <ul style="list-style-type: none"> • analiza podstawowa zgodnie z protokołem (PP) – z uwzględnieniem pacjentów, którzy ukończyli terapię oraz były dla nich dostępne dane z okresu obserwacji; • analiza dodatkowa z uwzględnieniem wszystkich pacjentów (ITT)
Ocena wiarygodności badania	NICE 7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Kanada, Niemcy, Holandia)
Sponsor badania	Badanie niefinansowane ze źródeł komercyjnych

f) Opisano populację pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (CTP B/C) przyjmujących różne schematy DAA, przy czym 4 chorych stosowało terapię SR12 (GT2 HCV), a 23 SR16 lub SR24 (GT2-4 HCV), brak szczegółowej charakterystyki pacjentów dla schematów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Backus 2015 [63]	
Obserwacyjne, kohortowe badanie, zaprojektowane w celu oceny efektywności różnych schematów leczenia SOF u kombatantów zarażonych GT1 i 2 HCV, leczonych w ramach rutynowej praktyki medycznej	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Pacjenci zarażeni GT1 i 2 HCV; 2. Pacjenci przyjmujący przez okres 12 tygodni różne schematy leczenia zawierające SOF: a. SOF+PegIFN+RBV – GT1 i 2 HCV, b. SOF+SIM±RBV – GT1 HCV, c. SOF+RBV – GT2 HCV.	1. Zmiana schematu leczenia; 2. Stosowanie SOF jako terapia dodana do istniejących schematów leczenia; 3. HCV RNA \leq 1000 IU/ml 4. Koinfekcja HIV; 5. Pacjenci po przeszczepie wątroby.
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK: SVR12	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	GT2 SR12
Liczba pacjentów	823 ^a
Wcześniejsze leczenie	23
Wiek w latach, średnia (zakres)	60,9 (27,1-82,9)
Odsetek mężczyzn [%]	97
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	83 ^b
BMI, średnia (zakres)	29,3 (17,4–56,0)
Odsetek pacjentów z genotypem	2 100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC 38
	CT 49
	TT 13
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (zakres)	6,2 (3,0–7,7)
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)	Marskość niewyrównana 6
Interwencja i komparator	
Schemat badania	GT1 (12 tyg.) SOF+RBV+PEG (n=1302); SOF+SIM (n=1559); SOF+RBV+SIM (n=342) GT2 (12 tyg.) SOF+RBV (n=823)
Interwencje	schematy terapeutyczne stosowane w ramach rutynowej praktyki medycznej, brak danych na temat szczegółowego dawkowania
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. / > 14 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA
Randomizacja	NIE
Kierunek badania	retrospektywny

Backus 2015 [63]	
Ukrycie kodu alokacji	NIE
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania (%)	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	Brak implementacji danych utraconych
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane dotyczące bezpieczeństwa nie były raportowane
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	bd
Ocena wiarygodności badania	NICE: 6/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	brak

- g) Wyniki SVR12 podane dla 619 pacjentów, z czego 40 miało niewyrównaną marskość wątroby.
h) Odsetek dotyczy pacjentów rasy kaukaskiej i hiszpańskiej.

Rabatin 2015 [abstrakt konferencyjny] [62]					
Kohortowe, wieloośrodkowe badanie, zaprojektowane w celu oceny efektywności różnych schematów leczenia SOF u kombatantów z niewyrównaną marskością wątroby, leczonych DAA z powodu WZW C.					
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
1. Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby; 2. Pacjenci przyjmujący schematy leczenia zawierające SOF.		1. Pacjenci przyjmujący schematy leczenia zawierające IFN.			
Oceniane punkty końcowe					
I-rzędowy PK: SVR12 Pozostałe PK: nawrót choroby, AE					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	GT1		GT2	GT3	inne
	SOF+SIM±R 12 SOF+SIM±R 24 SR24		SR12	SR24	bd
Liczba pacjentów			150 ^a		
Wcześniejsze leczenie			bd		
Wiek w latach, średnia			61		
Odsetek mężczyzn [%]			97		
Odsetek pacjentów rasy białej [%]			70 ^p		
BMI, średnia [zakres]			bd		
Odsetek pacjentów z genotypem	1		84		
	2		bd		
	3		bd		
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC		bd		
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (zakres)			bd		
Stopień zwłóknienia wątroby (% pacjentów)	Marskość niewyrównana				100
Interwencja i komparator					
Schemat badania	Różne schematy terapeutyczne zawierające SOF: SOF+SIM±RBV 12 tygodni (GT1; n = 87) SOF+SIM±RBV 24 tygodnie (GT1; n = 6); SOF+RBV 12 tygodni (GT2; n = 7) SOF+RBV 24 tygodnie (GT1; n = 13) SOF+RBV 24 tygodnie (GT3; n = 9) inne (n = 4)				
Interwencje	bd				
Kointerwencje	bd				
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. i 24 tyg. /obserwacja po zakończonym leczeniu minimum 12 tyg.				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA				
Randomizacja	NIE				
Kierunek badania	retrospektywny				

Rabatin 2015 [abstrakt konferencyjny] [62]	
Ukrycie kodu alokacji	NIE
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania (%)	24/150 (16%) przedwczesne przerwanie terapii (pacjenci nieuwzględnieni w analizie skuteczności) 7/126 (6%) utrata z okresu obserwacji
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	bd
Ocena wiarygodności badania	NICE: 6/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	brak

i) W tym 7 pacjentów zarażonych GT2 HCV otrzymujących SR12 oraz 9 pacjentów zarażonych GT3 HCV otrzymujących SR24.

j) Odsetek pacjentów dotyczy rasy kaukaskiej.

A.2.2.2 Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Abbas 2017		
Retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniające skuteczność terapii schematami zawierającymi SOF+RBV i SOF+PegIFN α +RBV, indywidualnie dopasowanych u chorych zakażonych GT3 HCV		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
2. Pacjenci w wieku ≥ 18 lat; 3. Obecność przeciwciał anty-HCV; 4. Mierzalne RNA HCV w surowicy podczas rekrutacji PCR; w czasie rzeczywistym 5. Pacjenci bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby; 6. Wyniki badań laboratoryjnych: a. Hemoglobina $>11,0$ g/dl dla mężczyzn oraz $>10,0$ g/dl dla kobiet, b. Leukocyty $>3,0 \times 10^9/l$, c. Neutrofile $>1,5 \times 10^9/l$, d. Płytki krwi $>50 \times 10^9/l$ (dla terapii dwulekowej) oraz $>80 \times 10^9/l$ (dla terapii trójlekowej); e. Poziom kreatyniny w surowicy $<1,5$ mg/dl. f. Wcześniej leczeni lub nieleczeni ^a	7. Koinfekcja HIV i/lub HBV; 8. Niewyrównana marskość wątroby; 9. Objawy związane z przewlekłą chorobą wątroby (np. ekspozycja na toksyny, talasemia, hemochromatoza, choroba Wilsona, niedobór alfa1 antyrypsyny) w wywiadzie; 10. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby; 11. A kocholowa choroba wątroby; 12. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; 13. Uzależnienie od alkoholu i/lub narkotyków; 14. Ciężka choroba sercowo-płucna.	
Oceniane punkty końcowe		
Pierwszorzędowe PK: SVR12 Pozostałe PK: RVR, EOT, brak odpowiedzi na leczenie, nawrót wirusologiczny, przerwanie leczenia, profil bezpieczeństwa.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	SOF+RBV 24 tyg.	SOF+ PegIFN +RBV 12 tyg.
Liczba pacjentów	175	66
Wcześniejsze leczenie [%]	42	36
Wiek w latach, średnia (SD)	48 (11)	43 (10)
Odsetek mężczyzn [%]	57	56
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	bd	bd

Abbas 2017			
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	0	0
	1b	0	0
	2	0	0
	3	100	100
	4	0	0
	5	0	0
	6	0	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	bd	bd
	CT	bd	bd
	TT	bd	bd
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)		5,6 (1,1)	5,6 (0,8)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	70	42
Interwencja i komparator			
Schemat badania	SOF+RBV (24 tyg.) vs SOF/RBV+PegIFN α (12 tyg.)		
Interwencje	SOF stosowany w dawce 400 mg/dzień, RBV w dawce uzależnionej od wagi (<75 kg 500 mg dwa razy dziennie, \geq 75 kg – 600 mg dwa razy dziennie), PegIFN α -2a w dawce 180 μ g raz w tygodniu, PegIFN α -2b w dawce 1,5 μ g/kg masy ciała.		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	SOF+RBV 24 tygodnie OI + 12 tygodni FU SOF/RBV+PegIFN α 12 tygodni OI + 12 tygodni FU		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIID		
Randomizacja	NIE		
Ukrycie kodu alokacji	nd		
Zaślepienie	NIE		
Utrata z badania	SOF+RBV: 17/175 (10%), opis prawidłowy (2 – przerwanie leczenia, 4 – brak odpowiedzi na leczenie, 2 – przełom wirusologiczny, 9 – utrata z follow-up) SOF/RBV+PegIFN α : 5/66 (8%), opis prawidłowy (1 – przerwanie leczenia, 1 – brak odpowiedzi, 3 – utrata z follow-up)		
Metody implementacji danych utraconych	bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd		
Testowana hipoteza wyjściowa	nd		
Metoda analizy wyników	bd		
Ocena wiarygodności	6/8		
Lokalizacja badania	Pakistan		
Sponsor badania	bd		

k) uprzednia terapia schematem pegINF + RBV

Goel 2017	
Prospektywne badanie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii doustnych DAA(SOF, DCV, LDV) u pacjentów z HCV GT3.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z HCV GT3; 2. Terapia DAA, która trwała minimum tydzień czasu w okresie 05.2015-12.2016; 3. Mierzalne RNA HCV w surowicy podczas rekrutacji.	1. Wcześniejsze leczenie DAA; 2. Zakrzepica żyły wrotnej, HCC, przewlekła choroba nerek, obniżony stan odporności (w tym HIV, przeszczepy narządów stałych oraz szpiku kostnego), koinfekcja HBV.
Oceniane punkty końcowe	
SVR12, ETR, RVR	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	Populacja badana
Liczba pacjentów	160
Wcześniejsze leczenie [%]	10
Wiek w latach, mediana (zakres)	45 (18-75)
Odsetek mężczyzn [%]	39
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	Bd
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	3
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC
	CT
	TT
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia	bd
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość wyrównana
	Marskość Niewyrównana
Interwencja i komparator	
Schemat badania	Badanie obserwacyjne, zastosowany schemat leczenia zależał od decyzji lekarza i pacjenta
Interwencje	SOF 400 mg doustnie raz dziennie, RBV w zależności od wagi (1000 mg/dzień dla pacjentów < 75 kg, 1200 mg/dzień dla pacjentów ≥ 75 kg) doustnie, PegIFN α -2a 180 μ g lub PegIFN α -2b 1,5 μ g/kg, dożylnie, raz w tygodniu.
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	SOF+RBV: 24 tyg. OI / 12 tygodni FU SOF+PegIFN α +RBV: 12 tyg. OI / 12 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIIB
Randomizacja	NIE
Ukrycie kodu alokacji	nd
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	11/160 (7%) w tym: 4 – przerwało leczenie, 7 – zmarło

Goel 2017	
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	nd
Metoda analizy wyników	bd
Ocena wiarygodności	8/8
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Indie)
Sponsor badania	bd

I) Charakterystyka przedstawiona dla całej populacji badanej. Do analizy włączono dwie grupy pacjentów leczonych SOF+RBV przez 24 tygodnie (N = 21) oraz SOF+PegIFN+RBV przez 12 tygodni (N = 39)

HCV-TARGET		
Prospektywne badanie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii w schematach zawierających SOF ^a		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
3. Pacjenci w wieku ≥ 18 lat leczeni doustnymi SOF+RBV+/- PegIFN; 4. HCV GT3; 5. Pacjenci dla których dostępne są punkty końcowe związane z leczeniem	6. Przeszczep wątroby w wywiadzie; Wcześniejsze leczenie DAA	
Oceniane punkty końcowe		
Pierwszorzędowy PK: SVR12 Pozostałe PK: nawrót, niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia, brak odpowiedzi wirusologicznej, bezpieczeństwo		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	SOF+RBV przez 24 \pm 2tyg.	
Liczba pacjentów	178	
Wcześniejsze leczenie [%]	47	
Wiek w latach, mediana (zakres)	56 (27-77)	
Odsetek mężczyzn [%]	56	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	82	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	100	
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	bd
	CT	bd
	TT	bd
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (zakres)	5,9 (0-8)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	54
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Badanie obserwacyjne, zastosowany schemat leczenia zależał od decyzji lekarza ^a	
Interwencje	SOF+RBV przez 24 tygodnie.	

HCV-TARGET	
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	24 tyg. OI / 12 tygodni FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIIB ^a
Randomizacja	NIE
Ukrycie kodu alokacji	nd
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	23 (12%), w tym: 5 - utrata z powodu AE; 5 – utrata z powodu braku skuteczności, 1 – wycofanie zgody, 5- utraconych z follow-up, 3 – non compliance, 4 i –inne przyczyny
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	nd
Metoda analizy wyników	mITT: wszyscy pacjenci, dla których dostępne były wyn ki badania miana wirusa po zakończeniu leczenia albo zostali utraceni z okresu obserwacji; PP – wszyscy pacjenci, którzy ukończyli leczenie albo przedwcześnie je zakończyli z powodu niepowodzenie wirusologicznego i były dla nich dostępne dane nt. miana wirusa
Ocena wiarygodności	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Kanada, Niemcy, Izrael)
Sponsor badania	University of Florida, University of North Carolina oraz AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead, Vertex, Janssen, Kadmon i Merck

m) kryteria włączenia do analizy spełniała tylko 1 grupa

Nizamuddin 2017	
Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, oceniające skuteczność terapii schematem SOF+pegIFN+RBV u pacjentów bez marskości wątroby zakażonych GT3 HCV	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
14. Pacjenci z przewlekłym HCV nieleczeni lub nieskutecznie leczeni RBV+IFN lub RBV+pegIFN;	15. Marskość wątroby; 15. Inna przewlekła choroba wątroby 16. Koinfekcja HBV lub HIV; 17. Zaawansowane choroby nerek, serca; 18. Zaawansowane dysfunkcje kognitywne;
Oceniane punkty końcowe	
SVR12	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	SOF+RBV+pegIFN α2a 12 tyg
Liczba pacjentów	75
Wcześniejsze leczenie ^a [%]	67
Wiek w latach, średnia, (SD)	38 (1,3)
Odsetek mężczyzn [%]	68
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	bd

Nizamuddin 2017		
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	0
	1b	0
	2	0
	3	100
	4	0
	5	0
	6	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	bd
	CT	bd
	TT	bd
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)		bd
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	0
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Pacjenci otrzymywali SOF+RBV+pegIFN- α przez 12 tygodni. Pacjenci podzieleni na trzy grupy: <ul style="list-style-type: none"> • wcześniej nieleczeni; • pacjenci bez odpowiedzi na leczenie IFN+RBV; • pacjenci bez odpowiedzi na leczenie pegIFN+RBV; 	
Interwencje	SOF+RBV+pegIFN- α 12 tyg.	
Kointerwencje	-	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 12 tygodni FU: 12 tygodni	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IVA	
Randomizacja	brak	
Ukrycie kodu alokacji	nd	
Zaślepienie	brak	
Utrata z badania	bd	
Metody implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	-	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	bd	
Ocena wiarygodności	NICE: 6/8	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Pakistan)	
Sponsor badania	bd	

n) 25 pacjentów leczonych RBV+IFN i 25 pacjentów leczonych RBV+pegIFN

Satsangi 2017

Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniające skuteczność terapii schematami zawierającymi SOF+RBV i SOF+pegIFN+RBV u wcześniej leczonych lub nieleczonych pacjentów zakażonych GT3 HCV

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
19. Pacjenci wcześniej leczeni ^a lub nieleczeni przeciwko HCV;		23. Koinfekcja HBV lub HIV;
20. Wiek 18-65;		24. Niewyrównana choroba wątroby;
21. Obecność przeciwciał anti-HCV i RNA HCV w okresie dłuższym niż 6 miesięcy;		25. Znaczące choroby neuro-psychiatryczne;
22. Pacjenci z wyrównaną (skala CTP \leq 5) lub bez marskości wątroby;		26. Niekontrolowane choroby autoimmunologiczne;
		27. Niewydolność nerek;
		28. Zaawansowane choroby sercowo-oddechowe;
		29. Transplantacje;
Oceniane punkty końcowe		
SVR12, odpowiedź w EOT brak odpowiedzi na leczenie, preferencje terapii, bezpieczeństwo		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	GT3	
Liczba pacjentów	105	
Wcześniejsze leczenie [%]	18	
Wiek w latach, średnia, (SD)	40 (12,8)	
Odsetek mężczyzn [%]	61	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	bd	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	0
	1b	0
	2	0
	3	100
	4	0
	5	0
	6	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	bd
	CT	bd
	TT	bd
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	bd	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	33
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Wszystkim pacjentom proponowano terapię wg schematu SOF (400mg QD) + RBV (<75kg 1000mg/dobę; >75kg 1200mg/dobę) + pegIFN α 2a (180 μ g sc QW) lub pegIFN α 2b (1,5 μ g/kg sc QW) przez 12 tygodni. W przypadku odmowy leczenia schematem zawierającym pegIFN, zapisywano jej przyczynę i proponowano leczenie schematem SOF (400mg QD) + RBV (<75kg 1000mg/dobę; >75kg 1200mg/dobę) przez 24 tygodni	
Interwencje	SOF+RBV 24 tyg vs SOF+RBV+pegIFN α 2a/ α 2b 12 tyg	
Kointerwencje	-	

Satsangi 2017	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 12/24 tygodnie FU: 12 tygodnie
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIIB
Randomizacja	brak
Ukrycie kodu alokacji	nd
Zaślepienie	brak
Utrata z badania	bd
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dostosowanie dawkowania i bezpieczeństwo oceniane było wg ustandaryzowanego protokołu. Bezpieczeństwo i tolerowanie leczenia było oceniane za pomocą raportowanych przez pacjentów AEs, badania fizykalnego, i badań laboratoryjnych w tygodniach 1, 4 i co 4 kolejne tygodnie, a badanie funkcji wątroby i nerek co 4 tygodnie.
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	bd
Ocena wiarygodności	NICE:6/8
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Indie)
Sponsor badania	bd

o) schemat pegINF + RBV

Sidhu 2017		
Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, oceniające skuteczność terapii schematami SOF+pegIFN+RBV i SOF+RBV u pacjentów bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby, wcześniej leczonych lub nieleczonych zakażonych GT3 HCV		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
30. Pacjenci z przewlekłym HCV GT3 wcześniej leczeni (RBV+pegIFN α 2b/ α 2a przez 24 tyg.) lub nieleczeni; 31. Pacjenci ze skompensowaną marskością wątroby lub bez marskości wątroby; 32. Wiek 18-70; 33. HCV RNA >10 000 IU/ml;	34. Przeciwwskazania do leczenia pegIFN lub RBV 35. Koinfekcja HBV lub HIV; 36. Poważne choroby współistniejące; 37. Autoimmunologiczne choroby tarczycy; 38. Niewyrównana choroba wątroby; 39. Absolutna liczba neutrofilii <1500mm ³ , i/lub liczba płytek <60 000/mm ³ ;	
Oceniane punkty końcowe		
Pierwszorządowe PK: SVR12 Pozostałe PK: RVR, EOT, nawrót, przerwanie leczenia, profil bezpieczeństwa.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	SOF+RBV+pegIFN α 2a 12 tyg	SOF+RBV 24 tyg
Liczba pacjentów	432	499
Wcześniejsze leczenie ^a [%]	5	9
Wiek w latach, średnia (SD)	38 (11,7)	44 (13,1)
Odsetek mężczyzn [%]	47	53
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	bd	bd

Sidhu 2017			
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	0	0
	1b	0	0
	2	0	0
	3	100	100
	4	0	0
	5	0	0
	6	0	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	bd	bd
	CT	bd	bd
	TT	bd	bd
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)		1,8*10 ⁷ (3,3*10 ⁶)	2,1*10 ⁷ (6,0*10 ⁶)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	21	21
Interwencja i komparator			
Schemat badania	Pacjentom proponowano dwie opcje leczenia SOF (400mg QD) + RBV (dawkowanie oparte na masie ciała) + pegIFN α 2a (180 μ g QW) przez 12 tygodni lub SOF (400mg QD) + RBV (dawkowanie oparte na masie ciała) przez 24 tygodnie		
Interwencje	SOF+RBV 24 tyg vs SOF+RBV+pegIFN α 2a 12 tyg		
Kointerwencje	-		
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 12/24 tygodni FU: 12 tygodni		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIID		
Randomizacja	brak		
Ukrycie kodu alokacji	nd		
Zaślepienie	brak		
Utrata z badania	bd		
Metody implementacji danych utraconych	bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dostosowanie dawkowania i bezpieczeństwo oceniane było wg ustandaryzowanego protokołu. Pacjenci byli oceniani w trybie ambulatoryjnym w 2, 4, 12 i 24 tygodniu leczenia oraz 12 tygodni po zakończeniu terapii, klasyfikacja zdarzeń zgodnie z MedRA ver 17.1		
Testowana hipoteza wyjściowa	bd		
Metoda analizy wyników	bd		
Ocena wiarygodności	NICE: 7/8		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Indie)		
Sponsor badania	bd		

p) RBV+pegIFN α 2b/ α 2a przez 24 tyg.

A.2.2.3 Ocena wiarygodności badań nRCT w skali NICE

Pytanie	Abbas 2017	Goel 2017	HCV TARGET	Nizamuddin 2017	Satsangi 2017	Sindhu 2017
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0	1	1	1	0	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	0	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0	1	1	1	1	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	1	0	0	0	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	1	1	1
SUMA	6/8	8/8	7/8	6/8	6/8	7/8

A.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT na podstawie Cochrane Handbook

Tabela 42.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla VEL/SOF na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Ryzyko	N	N	N	N	NJ	N	N	N	
ASTRAL-1	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem IWRS, stratyfikacja ze względu na genotyp HCV oraz obecność/brak marskości wątroby ^a	Centralny system (IWRS)	Badanie podwójnie zaślepienie, PLC identyczne z ocenianą interwencją	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie podwójnie zaślepienie, PLC identyczne z ocenianą interwencją	Nie podano informacji	Analiza mITT, utrata z badania 7/741 (1%); opis prawidłowy	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	W	W	N	N	
ASTRAL-2	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem IWRS, stratyfikacja ze względu na obecność/brak marskości wątroby oraz wcześniejsze leczeni HCV (tak vs nie)	Centralny system (IWRS)	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza mITT; utrata z badania 5/269 (2%); opis prawidłowy	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Ryzyko	N	N	N	W	W	N	N	N	
ASTRAL-3	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa z IWRS, stratyfikacja ze względu na obecność/brak marskości wątroby oraz wcześniejsze leczenie HCV	Centralny system (IWRS)	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza mITT; utrata z badania 29/558 (5%); opis prawidłowy	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	W	W	N	N	N	
ASTRAL-4	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem IWRS, stratyfikacja ze względu na genotyp HCV	Centralny system (IWRS)	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza mITT; utrata z badania 13/268 (5%); opis prawidłowy	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	W	W	N	N	N	
POLARIS-2^b	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem IWRS, stratyfikacja ze względu na genotyp HCV, obecność marskości oraz wcześniejsze leczenie HCV	Centralny system (IWRS)	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza ITT, utrata z badania 4/941 (<1%), opis prawidłowy	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	W	W	N	N	N	
POLARIS-3	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem IWRS, stratyfikacja ze względu na wcześniejsze leczenie	Centralny system (IWRS)	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza ITT, utrata z badania 2/219 (<1%)	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Ryzyko	N	N	N	W	W	N	N	NJ	
Pianko 2015	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem IWRS, stratyfikacja ze względu na kohortę	Centralny system (IWRS)	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza mITT; utrata z badania 2/321 (<1%); opis prawidłowy	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	W badaniu nie przeprowadzono formalnej kumulacji wielkości próby
	Ryzyko	N	N	N	W	W	N	N	NJ	
Everson 2015	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem IWRS, stratyfikacja ze względu na genotyp HCV	Centralny system (IWRS)	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza mITT; utrata z badania 3/377 (<1%); opis prawidłowy	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	W badaniu nie przeprowadzono formalnej kumulacji wielkości próby

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

- a) Wszyscy pacjenci z GT5 HCV zostali, zgodnie z protokołem, przypisani do grupy VEL/SOF (poza randomizacją). W badaniu grupa PLC została wprowadzona w celu przedstawienia relatywnego bezpieczeństwa VEL/SOF, zatem zaburzenie randomizacji nie ma wpływu na ocenę skuteczności interwencji oraz ma niewielkie znaczenie w ocenie bezpieczeństwa, gdyż nie udowodniono wpływu genotypu HCV na profil bezpieczeństwa terapii.
- b) Oceniano część badania z randomizacją.

Tabela 43.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla komparatorów na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Ryzyko	N	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ
Ruane 2015	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją	Brak informacji	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT; utrata z badania 2/60 (3%); opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie przeprowadzono formalnej kalkulacji wiekości próby
	Ryzyko	N	N	N	N	W	W	N	N	N
PEARL-1	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją	System interaktywny	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza mITT – oceniano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; utrata z badania 2/135 (1%), opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N
ATOMIC	Uzasadnienie	Randomizacja ze stratyfikacją, brak opisu metody	System interaktywny	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza mITT – oceniano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; utrata z badania 47/332 (14%), opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Ryzyko	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ
ELECTRON	Uzasadnienie	Randomizacja ze stratyfikacją, brak opisu metody	Brak informacji	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT; utrata z badania 0/40	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie przeprowadzono formalnej kalkulacji wiekości próby
	Ryzyko	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ
Lai 2016	Uzasadnienie	Randomizacja ze stratyfikacją, brak opisu metody	Brak informacji	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT; utrata z badania 1/31 (3%), opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie podano informacji na temat kalkulacji wiekości próby
	Ryzyko	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	N
Doss 2015	Uzasadnienie	Randomizacja ze stratyfikacją, brak opisu metody	Brak informacji	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT; utrata z badania 1/103 (1%); opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	NJ	N	N	W	W	N	N	N
Yakoot 2016	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa za pomocą bloków randomizacyjnych	Brak informacji	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT; utrata z badania 2/50 (4%); opis prawidłowy	Najważniejsze punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	W	W	N	N	N
AGATE-I	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją,	System interaktywny	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT; utrata z badania 3/120 (3%), opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Ryzyko	N	N	N	W	W	N	N	N	
AGATE-II	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją,	System interaktywny	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza ITT; utrata z badania 2/60 (3%), opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	N	N	W	W	N	N	N	
C-EDGE	Uzasadnienie	Randomizacja ze stratyfikacją, brak opisu metody	System interaktywny	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza mITT – oceniano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; utrata z badania 3/252 (1%), opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	W	W	N	N	N	
BOSON	Uzasadnienie	Randomizacja blokowa ze stratyfikacją	System interaktywny	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Brak zaślepienia, możliwy wpływ na wyniki bezp.	Analiza mITT – oceniano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; utrata z badania 16/592 (3%), opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono

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

A.4. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

A.4.1. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby

A.4.1.1 Schemat VEL/SOF

Tabela 44.
Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa dla schematu terapeutycznego VEL/SOF

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łącznie
AE ogółem	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	485/624 (78)	1479/1958 (76)
	ASTRAL-2	RCT / III	2	92/134 (69)	
	ASTRAL-3	RCT / III	3	245/277 (88)	
	Everson 2015	RCT / II	1,2,3,4,6	54/77 (70)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	63/80 (79)	
	ASTRAL-5	nRCT / III	1-4	76/106 (71)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	303/440 (69)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	81/109 (74)	
	Asselah 2016	nRCT / III	1, 2, 4, 6	80/111 (72)	
AE prowadzące do przerwania terapii	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	1/624 (<1)	8/1958 (<1)
	ASTRAL-2	RCT / III	2	1/134 (1)	
	ASTRAL-3	RCT / III	3	0/277 (0)	
	Everson 2015	RCT / II	1,2,3,4,6	0/77 (0)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	0/80 (0)	
	ASTRAL-5	nRCT / III	1-4	2/106 (2)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	2/440 (<1)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	1/109 (1)	
	Asselah 2016	nRCT / III	1, 2, 4, 6	1/111 (<1)	
AE stopnia 3-4. ogółem	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	18/624 (3)	57/1958 (3)
	ASTRAL-2	RCT / III	2	3/134 (2)	
	ASTRAL-3	RCT / III	3	12/277 (4)	
	Everson 2015	RCT / II	1, 2, 3, 4, 6	0/77 (0)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	2/80 (3)	
	ASTRAL-5	nRCT / III	1-4	9/106 (8)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	6/440 (1)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	4/109 (4)	
	Asselah 2016	nRCT / III	1, 2, 4, 6	3/111 (3)	

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łącznie
SAE ogółem	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	15/624 (2)	45/1958 (2)
	ASTRAL-2	RCT / III	2	2/134 (1)	
	ASTRAL-3	RCT / III	3	6/277 (2)	
	Everson 2015	RCT / II	1,2,3,4,6	1/77 (1)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	4/80 (5)	
	ASTRAL-5	nRCT / III	1-4	2/106 (2)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	7/440 (2)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	3/109 (3)	
	Asselah 2016	nRCT / III	1, 2, 4, 6	5/111 (5)	
SAE związane z leczeniem	POLARIS-2	RCT / III	1-6	0/109 (0)	0/549 (0)
	POLARIS-3	RCT / III	3	0/440 (0)	
Zgon	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	1/624 (<1)	3/1958 (<1)
	ASTRAL-2	RCT / III	2	2/134 (1)	
	ASTRAL-3	RCT / III	3	0/277 (0)	
	Everson 2015	RCT / II	1, 2, 3, 4, 6	0/77 (0)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	0/80 (0)	
	ASTRAL-5	nRCT / III	1-4	0/106 (0)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	0/440 (0)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	0/109 (0)	
	Asselah 2016	nRCT / III	1, 2, 4, 6	0/111 (0)	
Zmęczenie	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	126/624 (20)	415/1958 (21)
	ASTRAL-2	RCT / III	2	20/134 (15)	
	ASTRAL-3	RCT / III	3	71/277 (26)	
	Everson 2015	RCT / II	1,2,3,4,6	14/77 (18)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	19/80 (24)	
	ASTRAL-5	nRCT / III	1-4	26/106 (25)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	90/440 (20)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	31/109 (28)	
	Asselah 2016	nRCT / III	1, 2, 4, 6	18/111 (16)	
Ból głowy	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	182/624 (29)	498/1958 (25)
	ASTRAL-2	RCT / III	2	24/134 (18)	
	ASTRAL-3	RCT / III	3	90/277 (32)	
	Everson 2015	RCT / II	1,2,3,4,6	14/77 (18)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	18/80 (23)	
	ASTRAL-5	nRCT / III	1-4	14/106 (13)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	99/440 (23)	

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łączy
Nudności	POLARIS-3	RCT / III	3	32/109 (29)	219/1958 (11)
	Asselah 2016	nRCT / III	1, 2, 4, 6	25/111 (23)	
	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	75/624 (12)	
	ASTRAL-2	RCT / III	2	14/134 (10)	
	ASTRAL-3	RCT / III	3	46/277 (17)	
	Everson 2015	RCT / II	1,2,3,4,6	8/77 (10)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	7/80 (9)	
	ASTRAL-5	nRCT / III	1-4	7/106 (7)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	40/440 (9)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	10/109 (9)	
Bezsenność	Asselah 2016	nRCT / III	1, 2, 4, 6	12/111 (11)	129/1847 (7)
	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	50/624 (8)	
	ASTRAL-2	RCT / III	2	6/134 (4)	
	ASTRAL-3	RCT / III	3	31/277 (11)	
	Everson 2015	RCT / II	1,2,3,4,6	3/77 (4)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	6/80 (8)	
	ASTRAL-5	nRCT / III	1-4	7/106 (7)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	21/440 (5)	
Biegunka	POLARIS-3	RCT / III	3	5/109 (5)	116/1547 (7)
	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	48/624 (8)	
	Everson 2015	RCT / II	1,2,3,4,6	7/77 (9)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	9/80 (11)	
	ASTRAL-5	nRCT / III	1-4	8/106 (8)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	32/440 (7)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	5/109 (5)	
Astenia	Asselah 2016	nRCT / III	1, 2, 4, 6	7/111 (6)	73/1173 (6)
	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	41/624 (7)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	27/440 (6)	
Ból mięśni	POLARIS-3	RCT / III	3	5/109 (5)	42/1173 (4)
	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	25/624 (4)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	11/440 (3)	
Zapalenie nosogardzieli	POLARIS-3	RCT / III	3	6/109 (6)	126/1112 (11)
	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	79/624 (13)	
	ASTRAL-3	RCT / III	3	34/277 (12)	
	ASTRAL-2	RCT / III	2	8/134 (6)	
	Everson 2015	RCT / II	1,2,3,4,6	5/77 (6)	

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łącznie
Ból pleców	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	29/624 (5)	50/1250 (4)
	Everson 2015	RCT / II	1,2,3,4,6	4/77 (5)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	11/440 (3)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	6/109 (6)	
Ból stawów	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	40/624 (6)	77/1279 (6)
	ASTRAL-5	nRCT / III	1-4	9/106 (8)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	24/440 (5)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	4/109 (4)	
Kaszel	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	39/624 (6)	64/1146 (6)
	ASTRAL-2	RCT / III	2	4/134 (3)	
	ASTRAL-3	RCT / III	3	14/277 (5)	
	Asselah 2016	nRCT / III	1, 2, 4, 6	7/111 (6)	
Ból w nadbrzuszu	Everson 2015	RCT / II	1,2,3,4,6	4/77 (5)	20/626 (3)
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	9/440 (2)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	7/109 (6)	
Ból brzucha	POLARIS-2	RCT / III	1-6	7/440 (2)	12/549 (2)
	POLARIS-3	RCT / III	3	5/109 (5)	
Skurcze mięśni	POLARIS-2	RCT / III	1-6	12/440 (3)	14/549 (3)
	POLARIS-3	RCT / III	3	2/109 (2)	
Wymioty	Everson 2015	RCT / II	1, 2, 3, 4, 6	1/77 (1)	10/626 (2)
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	8/440 (2)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	1/109 (1)	
Drażliwość	ASTRAL-2	RCT / III	2	4/134 (3)	31/568 (5)
	ASTRAL-3	RCT / III	3	23/277 (8)	
	Everson 2015	RCT / II	1, 2, 3, 4, 6	1/77 (1)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	3/80 (4)	
Świąd	ASTRAL-2	RCT / III	2	6/134 (4)	16/491 (3)
	ASTRAL-3	RCT / III	3	8/277 (3)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	2/80 (3)	
Niestrawność	ASTRAL-2	RCT / III	2	1/134 (1)	14/488 (3)
	ASTRAL-3	RCT / III	3	9/277 (3)	
	Everson 2015	RCT / II	1,2,3,4,6	4/77 (5)	
Wysypka	Everson 2015	RCT / II	1,2,3,4,6	4/77 (5)	6/157 (4)
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	2/80 (3)	

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łączy
Niepokój	Everson 2015	RCT / II	1, 2, 3, 4, 6	1/77 (1)	1/77 (1)
Ból gardła	Everson 2015	RCT / II	1, 2, 3, 4, 6	5/77 (6)	5/77 (6)
Bolesne miesiączkowanie	Everson 2015	RCT / II	1, 2, 3, 4, 6	4/77 (5)	4/77 (5)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	ASTRAL-5	nRCT / III	1-4	9/106 (8)	9/106 (8)
Zaparcia	Everson 2015	RCT / II	1, 2, 3, 4, 6	6/77 (8)	6/77 (8)
Nieprawidłowości laboratoryjne					
Nieprawidłowości laboratoryjne stopnia 3-4.	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	45/624 (7)	127/1958 (6)
	ASTRAL-2	RCT / III	2	12/134 (9)	
	ASTRAL-3	RCT / III	3	20/277 (7)	
	Everson 2015	RCT / II	1,2,3,4,6	2/77 (3)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	8/80 (10)	
	ASTRAL-5	nRCT / III	1-4	19/106 (18)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	4/440 (1)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	9/109 (8)	
	Asselah 2016	nRCT / III	1, 2, 4, 6	8/111 (7)	
Liczba limfocytów <500 / mm ³	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	3/624 (<1) ^a	10/1741 (1)
	ASTRAL-2	RCT / III	2	0/134 (0)	
	ASTRAL-3	RCT / III	3	2/277 (1) ^a	
	Everson 2015	RCT / II	1,2,3,4,6	0/77 (0)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	1/80 (1)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	3/440 (1)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	1/109 (1)	
Stężenie hemoglobiny <10 g/dl	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	2/624 (<1)	7/1741 (<1)
	ASTRAL-2	RCT / III	2	0/134 (0)	
	ASTRAL-3	RCT / III	3	0/277 (0)	
	Everson 2015	RCT / II	1, 2, 3, 4, 6	0/77 (0)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	2/80 (3)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	3/440 (1)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	0/109 (0)	
Stężenie hemoglobiny <8,5 g/dl	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	0/624 (0)	0/1192 (0)
	ASTRAL-2	RCT / III	2	0/134 (0)	
	ASTRAL-3	RCT / III	3	0/277 (0)	
	Everson 2015	RCT / II	1,2,3,4,6	0/77 (0)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	0/80 (0)	
Liczba płytek krwi	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	1/624 (<1) ^b	5/1741 (<1)

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łącznie
<50 000 / mm³	ASTRAL-2	RCT / III	2	0/134 (0) ^b	
	ASTRAL-3	RCT / III	3	1/277 (<1) ^b	
	Everson 2015	RCT / II	1, 2, 3, 4, 6	0/77 (0)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	0/80 (0)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	2/440 (<1)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	1/109 (1)	
Liczba neutrofilii <750 / mm³	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	4/624 (1) ^c	10/1436 (1)
	ASTRAL-5	nRCT	1-4	2/106 (2)	
	Everson 2015	RCT / II	1, 2, 3, 4, 6	0/77 (0)	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	1/80 (1)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	2/440 (<1)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	1/109 (1)	
Liczba leukocytów <1500 / mm³	Everson 2015	RCT / II	1, 2, 3, 4, 6	0/77 (0)	1/706 (<1)
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	0/80 (0)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	0/440 (0)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	1/109 (1)	
Bilirubina całkowita >3,0 mg/dl	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	0/624 (0) ^d	9/1847 (<1)
	ASTRAL-2	RCT / III	2	0/134 (0)	
	ASTRAL-3	RCT / III	3	0/277 (0)	
	ASTRAL-5	nRCT	1-4	8/106 (8)	
	Everson 2015	RCT / II	1, 2, 3, 4, 6	0/77 (0) ^d	
	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	0/80 (0)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	1/440 (<1)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	0/109 (0)	

a) W badaniu raportowano odsetek pacjentów z liczbą limfocytów 350–500 mm³.

b) W badaniu raportowano odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi 25 000–50 000 mm³.

c) W badaniu raportowano odsetek pacjentów z liczbą neutrofilii 500–750/ mm³.

d) W badaniu raportowano odsetek pacjentów ze stężeniem bilirubiny ca kowitej >2,5 górnej granicy normy.

A.4.1.2 Schemat VEL/SOF+RBV

Tabela 45.
Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa dla schematu terapeutycznego VEL/SOF+RBV

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]
	Akronim	Metodyka / faza		
AE ogółem	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	69/80 (86)
AE prowadzące do przerwania terapii	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	0/80 (0)
AE stopnia 3-4	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	4/80 (5)
SAE	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	3/80 (4)
Zgon	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	0/80 (0)
Bezsennaść	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	16/80 (20)
Biegunka	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	4/80 (5)
Ból głowy	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	24/80 (30)
Drażliwość	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	12/80 (15)
Nudności	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	18/80 (23)
Świąd	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	12/80 (15)
Zmęczenie	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	27/80 (34)
Wysypka	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	9/80 (11)
Nieprawidłowości laboratoryjne				
Nieprawidłowości laboratoryjne stopnia 3-4	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	8/80 (10)
Liczba limfocytów <500 / mm ³	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	0/80 (0)
Stężenie hemoglobiny <10g/dl	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	5/80 (6)
Stężenie hemoglobiny <8,5g/dl	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	1/80 (1)
Liczba płytek krwi <50000 / mm ³	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	0/80 (0)
Liczba neutrofilii <750 / mm ³	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	0/80 (0)
Liczba leukocytów <1500 / mm ³	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	0/80 (0)
Bilirubina całkowita* > 3,0 mg/dl ^a	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	1/80 (1)

a) W badaniu wynik przedstawiono jako poziom bilirubiny >2,5xULN co w przybliżeniu odpowiada wartości >3,0 mg/dl.

A.4.1.3 Schemat SPR12

Tabela 46.
Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa dla schematu terapeutycznego SPR12

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łącznie
AE ogółem	NEUTRINO	nRCT / III	1a, 1b, 4, 5, 6	310/327 (95)	694/731 (95)
	LONESTAR-2	nRCT / II	2, 3	45/47 (96)	
	ELECTRON	RCT / II	2, 3	11/11 (100)	

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łącznie
	BOSON	RCT / III	2,3	195/197 (99)	
	C-EDGE	RCT / III	1a, 1b, 4	117/126 (93)	
	Rodriguez-Torres 2015	nRCT / II	1a, 1b, 2b, 3a ,4	16/23 (70)	
AE prowadzące do przerwania leczenia	NEUTRINO	nRCT / III	1a, 1b, 4, 5, 6	5/327 (2)	10/756 (1)
	LONESTAR-2	nRCT / II	2, 3	1/47 (2)	
	ELECTRON	RCT / II	2, 3	0/11 (0)	
	BOSON	RCT / III	2,3	1/197 (1)	
	C-EDGE	RCT / III	1a, 1b, 4	1/126 (1)	
	Rodriguez-Torres 2015	nRCT / II	1a, 1b, 2b, 3a ,4	2/23 (9)	
	PROTON	nRCT ^a / II	2, 3	0/25 (0)	
SAE	NEUTRINO	nRCT / III	1a, 1b, 4, 5, 6	4/327 (1)	25/731 (3)
	LONESTAR-2	nRCT / II	2, 3	4/47 (9)	
	ELECTRON	RCT / II	2, 3	0/11 (0)	
	BOSON	RCT / III	2,3	12/197 (6)	
	Rodriguez-Torres 2015	nRCT / II	1a, 1b, 2b, 3a ,4	0/23 (0)	
	C-EDGE	RCT / III	1a, 1b, 4	5/126 (4)	
Zgon	LONESTAR-2	nRCT / II	2, 3	0/47 (0)	0/594 (0)
	BOSON	RCT / III	2,3	0/197 (0)	
	Rodriguez-Torres 2015	nRCT / II	1a, 1b, 2b, 3a ,4	0/23 (0)	
Anemia	NEUTRINO	nRCT / III	1a, 1b, 4, 5, 6	68/327 (21)	112/630 (18)
	LONESTAR-2	nRCT / II	2, 3	14/47 (30)	
	ELECTRON	RCT / II	2, 3	3/11 (27)	
	Rodriguez-Torres 2015	nRCT / II	1a, 1b, 2b, 3a ,4	12/23 (52)	
	PROTON	nRCT ^a / II	2, 3	3/25 (12)	
Stężenie hemoglobiny <10 g/dL	NEUTRINO	nRCT / III	1a, 1b, 4, 5, 6	74/327 (23)	138/708 (19)
	LONESTAR-2	nRCT / II	2, 3	13/47 (28)	
	ELECTRON	RCT / II	2, 3	9/11 (82)	
	BOSON	RCT / III	2,3	24/197 (12)	
	C-EDGE	RCT / III	1a, 1b, 4	18/126 (14)	

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łącznie
Ból głowy	NEUTRINO	nRCT / III	1a, 1b, 4, 5, 6	118/327 (36)	214/630 (34)
	LONESTAR-2	nRCT / II	2, 3	7/47 (15)	
	ELECTRON	RCT / II	2, 3	8/11 (73)	
	BOSON	RCT / III	2,3	70/197 (36)	
	Rodriguez-Torres 2015	nRCT / II	1a, 1b, 2b, 3a ,4	0/23 (0)	
	PROTON	nRCT ^a / II	2, 3	11/25 (44)	
Nudności	NEUTRINO	nRCT / III	1a, 1b, 4, 5, 6	112/327 (34)	184/630 (29)
	LONESTAR-2	nRCT / II	2, 3	8/47 (17)	
	ELECTRON	RCT / II	2, 3	2/11 (18)	
	BOSON	RCT / III	2,3	50/197 (25)	
	Rodriguez-Torres 2015	nRCT / II	1a, 1b, 2b, 3a ,4	0/23 (0)	
	PROTON	nRCT ^a / II	2, 3	12/25 (48)	
Zmęczenie	NEUTRINO	nRCT/ III	1a, 1b, 4, 5, 6	192/327 (59)	321/630 (51)
	LONESTAR-2	nRCT / II	2, 3	15/47 (32)	
	ELECTRON	RCT/ II	2, 3	5/11 (45)	
	BOSON	RCT/ III	2,3	92/197 (47)	
	Rodriguez-Torres 2015	nRCT / II	1a, 1b, 2b, 3a ,4	8/23 (35)	
	PROTON	nRCT ^a / II	2, 3	9/25 (36)	

a) Ramię włączone do analizy było nierandomizowane.

A.4.1.4 Schemat SPR24

Tabela 47.
Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa dla schematu terapeutycznego SPR24

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wyniki [n/N (%)]
	Akronim	Metodyka / faza		
AE ogółem	ATOMIC	RCT/nRCT / II	1a, 1b, 4, 6	121/125 (97) ^a
AE prowadzące do przerwania terapii	ATOMIC	RCT/nRCT / II	1a, 1b, 4, 6	18/125 (14)
SAE	ATOMIC	RCT/nRCT / II	1a, 1b, 4, 6	6/125 (5)
Zgon	ATOMIC	RCT/nRCT / II	1a, 1b, 4, 6	0/125 (0)
Anemia	ATOMIC	RCT/nRCT / II	1a, 1b, 4, 6	31/125 (25)
Ból głowy	ATOMIC	RCT/nRCT / II	1a, 1b, 4, 6	38/125 (30)
Nudności	ATOMIC	RCT/nRCT / II	1a, 1b, 4, 6	43/125 (34)
Zmęczenie	ATOMIC	RCT/nRCT / II	1a, 1b, 4, 6	63/125 (50)

a) Dane pochodzą z clinicaltrials.gov; odnoszą się do AE ogółem bez uwzględnienia SAE. W publikacji głównej (ATOMIC) podano informację, że AE ogółem wystąpiło u 97%–99% pacjentów, jednakże nie podano wartości dla poszczególnych schematów.

A.4.1.5 Schemat 2DR12

Tabela 48.
Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa dla schematu terapeutycznego 2DR12

Punkt końcowy	Badanie		Populacja	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		Jednostkowy	Łączny
AE ogółem	PEARL-1	RCT, faza II	TN	37/42 (88)	234/282 (83)
		RCT, faza II	TE	43/49 (88)	
	AGATE-I	RCT, faza III	Marskość	48/60 (80)	
	AGATE-II	RCT, faza III	Bez marskości	80/100 (80)	
		RCT, faza III	Marskość	26/31 (84)	
	AE prowadzące do przerwania terapii	PEARL-1	RCT, faza II	TN	
RCT, faza II			TE	0/49 (0)	
AGATE-I		RCT, faza III	Marskość	0/60 (0)	
AGATE-II		RCT, faza III	Bez marskości	0/100 (0)	
		RCT, faza III	Marskość	0/31 (0)	
SAE		PEARL-1	RCT, faza II	TN	0/42 (0)
	RCT, faza II		TE	0/49 (0)	
	AGATE-I	RCT, faza III	Marskość	4/60 (7)	
	AGATE-II	RCT, faza III	Bez marskości	2/100 (2)	
		RCT, faza III	Marskość	0/31 (0)	
	Zgon	AGATE-I	RCT, faza III	Marskość	0/60 (0)
AGATE-II		RCT, faza III	Bez marskości	1/100 (1)	
		RCT, faza III	Marskość	0/31 (0)	
Anemia	AGATE-I	RCT, faza III	Marskość	9/60 (15)	9/60 (15)
Stężenie hemoglobiny <10 g/dl	PEARL-1	RCT, faza II	TN	1/42 (2)	17/282 (6)
		RCT, faza II	TE	1/49 (2)	
	AGATE-I	RCT, faza III	Marskość	6/60 (10)	
	AGATE-II	RCT, faza III	Bez marskości	7/100 (7)	
		RCT, faza III	Marskość	2/31 (6)	
	Ból głowy	PEARL-1	RCT, faza II	TN	
RCT, faza II			TE	14/49 (29)	
AGATE-I		RCT, faza III	Marskość	14/60 (23)	
AGATE-II		RCT, faza III	Bez marskości	41/100 (41)	
		RCT, faza III	Marskość	9/31 (29)	
Nudności		PEARL-1	RCT, faza II	TN	7/42 (17)
	RCT, faza II		TE	6/49 (12)	
	AGATE-I	RCT, faza III	Marskość	6/60 (10)	

Punkt końcowy	Badanie		Populacja	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		Jednostkowy	Łączny
Zmęczenie	PEARL-1	RCT, faza II	TN	5/42 (12)	68/282 (24)
		RCT, faza II	TE	9/49 (18)	
	AGATE-I	RCT, faza III	Marskość	10/60 (17)	
	AGATE-II	RCT, faza III	Bez marskości	35/100 (35)	
		RCT, faza III	Marskość	9/31 (29)	

A.4.2. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji z niewyrównaną marskością wątroby

Tabela 49. Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa dla schematu terapeutycznego VEL/SOF + RBV w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]
	Akronim	Metodyka / faza		
AE ogółem	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	79/87 (91)
AE prowadzące do przerwania terapii	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	4/87 (5)
SAE	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	14/87 (16)
SAE związane z leczeniem	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	1/87 (1)
AE stopnia 3–4 ogółem	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	11/87 (13)
Zgon	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	3/87 (3)
Zmęczenie	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	34/87 (39)
Nudności	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	22/87 (25)
Ból głowy	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	18/87 (21)
Anemia	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	27/87 (31)
Biegunka	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	18/87 (21)
Bezsennać	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	12/87 (14)
Skurcz mięśni	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	10/87 (11)
Duszność	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	9/87 (10)
Kaszel	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	9/87 (10)
Świąd	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	4/87 (5)
Hemoglobina <10 g/dl	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	20/87 (23)
Zawroty głowy	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	3/87 (3)
Nieprawidłowości laboratoryjne				
Liczba limfocytów 350–500 / mm ³	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	12/87 (14)
Liczba limfocytów <350 / mm ³	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	12/87 (14)

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]
	Akronim	Metodyka / faza		
Stężenie hemoglobiny <10 g/dl	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	20/87 (23)
Stężenie hemoglobiny <8,5 g/dl	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	6/87 (7)
Liczba płytek krwi <50 000 / mm ³	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	10/87 (11)
Liczba neutrofilii 500–750 / mm ³	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	1/87 (1)
Liczba neutrofilii <500 / mm ³	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	1/87 (1)
Liczba leukocytów 1000–1500 / mm ³	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	1/87 (1)
Liczba leukocytów <1000 / mm ³	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	1/87 (1)
Bilirubina całkowita >3,0 mg/dl ^a	ASTRAL-4	RCT / III	1a, 1b, 2, 3, 4	22/87 (27)

a) Wynik przedstawiono jako poziom bilirubiny >2,5xULN co w przybliżeniu odpowiada wartości >3,0 mg/dl.

A.4.3. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej

Tabela 50.

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej dla pacjentów o GT3

Publikacja	Interwencja	Punkt końcowy	Marskość	Wcześniejsze leczenie	nb	NB	%
Abbas 2017	SR24	SVR12	ogółem	ogółem	143	175	81,7
			tak	ogółem	95	123	77,2
			nie	ogółem	48	52	92,3
		Przełom wirusologiczny	ogółem	ogółem	2	175	1,1
		Nawrót choroby	ogółem	ogółem	15	175	8,6
		Utrata z powodu AE	ogółem	ogółem	2	175	1,1
	SPR12	SVR12	ogółem	ogółem	56	66	84,8
			tak	ogółem	23	28	82,1
			nie	ogółem	33	38	86,8
		Przełom wirusologiczny	ogółem	ogółem	0	66	0,0
		Nawrót choroby	ogółem	ogółem	5	66	7,6
		Utrata z powodu AE	ogółem	ogółem	1	66	1,5
Sidhu 2017	SR24	SVR12	ogółem	ogółem	435	499	90,8
			tak	ogółem	76	104	73,1
			nie	ogółem	377	395	95,4
	Nawrót choroby	ogółem	ogółem	31	499	6,2	
	SPR12	SVR12	ogółem	ogółem	396	432	91,7
			tak	ogółem	68	91	74,7
			nie	ogółem	328	341	96,2
		Nawrót choroby	ogółem	ogółem	29	432	6,7

Publikacja	Interwencja	Punkt końcowy	Marskość	Wcześniejsze leczenie	nb	NB	%	
Satsangi 2017	SR24	SVR12	ogółem	Ogółem	75	76	98,6	
			tak	Ogółem	25	26	96,2	
			nie	Ogółem	50	50	100,0	
		Nawrót choroby	ogółem	Ogółem	0	76	0,0	
			tak	Ogółem	0	26	0,0	
			nie	Ogółem	0	50	0,0	
		Utrata z powodu AE	ogółem	Ogółem	0	76	0	
			ogółem	Ogółem	29	29	100,0	
			SVR12	tak	Ogółem	9	9	100,0
	SPR12	Nawrót choroby	ogółem	Ogółem	20	20	100,0	
			tak	Ogółem	0	29	0,0	
			nie	Ogółem	0	29	0	
		Utrata z powodu AE	ogółem	Ogółem	0	29	0	
	Nizamuddin 2017	SPR12	SVR12	nie	Ogółem	70	75	93,3
	HCV TARGET	SR24	SVR12	ogółem	Ogółem	107	178	60,1
tak				Ogółem	43	96	44,8	
nie				Ogółem	64	82	78,1	
Nawrót choroby			ogółem	Ogółem	50	178	28,1	
Przełom wirusologiczny			ogółem	Ogółem	6	178	3,4	
AE			ogółem	Ogółem	154	178	86,5	
SAE			ogółem	Ogółem	13	178	7,3	
Goel 2017			SR24	SVR12	ogółem	Ogółem	17	21
	nie	Ogółem			4	4	100,0	
	tak	Ogółem			8	9	89,0	
	Nawrót choroby	tak		Ogółem	1	21	4,8	
	SPR12	SVR12	ogółem	Ogółem	38	39	97,0	
			nie	Ogółem	27	27	100,0	
			tak	Ogółem	11	12	92,0	
		Nawrót choroby	tak	Ogółem	1	39	2,6	

A.5. VEL/SOF w populacji po niepowodzeniu leczenia NS5A – analiza uzupełniająca

W ramach analizy uzupełniającej w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badania Gane 2016 [100], dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii VSR24 w populacji pacjentów z GT2 i GT3 wcześniej bezskutecznie leczonych schematami opartymi na VEL/SOF, czyli schematami zawierającymi inhibitory NS5A niedostępnymi aktualnie w polskich warunkach praktyki klinicznej, co jednocześnie stanowiło kryterium wykluczenia w analizie głównej. W toku prac zdecydowano jednak opisać wyniki w/w badania ze względu na brak innych danych dotyczących schematu VSR24 oraz kierując się myślą, iż po ewentualnym zakwalifikowaniu produktu leczniczego VEL/SOF do finansowania w ramach programu lekowego możliwe jest, iż taka populacja wykształci się.

Badanie Gane 2016 to trwające wieloośrodkowe jednoramienne badanie eksperymentalne otwartej próby (typ badania wg klasyfikacji AOTMiT: IID), w którym populację stanowili pacjenci leczeni nieskutecznie schematami VEL/SOF±woksilaprewir w ramach badań klinicznych II fazy. W badaniu uczestniczyło łącznie 69 pacjentów, z których 26% miało wyrównaną marskość wątroby. Spośród pacjentów uczestniczących w badaniu u 37 stwierdzono zakażenie GT1 HCV, u 14 – GT2 HCV, u 18 GT3 HCV. W momencie publikacji danych dane dla 4 pacjentów były niedostępne ze względu na trwające leczenie lub obserwację po zakończonej terapii. Jakość metodologiczną badania oceniono na 7/8 punktów w skali NICE.

Analiza wykazała, iż wśród 14 leczonych pacjentów z GT2, dla których dostępne były dane w 12 tyg. po zakończeniu leczenia, SVR12 uzyskało 13 chorych (93%). U pacjenta, który nie uzyskał SVR odnotowano nawrót choroby po przerwaniu terapii w 8 tygodniu leczenia (Tabela 51). U pacjentów z GT3, dla których dostępne były dane w 12 tyg. po zakończeniu leczenia, SVR12 uzyskało natomiast 13 chorych (76%). W tej grupie chorych odnotowano 2 nawroty, dodatkowo u jednego pacjenta nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie (Tabela 51).

Tabela 51.
Skuteczność schematu VS12 w populacji po niepowodzeniu leczenia NS5A

Oceniany parametr	GT	Populacja	VS12 n/N (%)
Gane 2016			
SVR12	2	TE; CC(+/-)	13/14 (93)
	3		13/17 (76)
Niepowodzenie w trakcie terapii	2	TE; CC(+/-)	0/14 (0)
	3		1/17 (6) ^a
Nawrót choroby	2	TE; CC(+/-)	1/14 (7)
	3		2/17 (12)

a) Brak odpowiedzi na leczenie

W badaniu Gane 2016 AE ogółem wystąpiły u 88% pacjentów, przy czym tylko u 1% prowadziły do przerwania terapii (drażliwość). SAE odnotowano u 1% leczonych, a AE stopnia 3 u 3% pacjentów. W badanej populacji nie odnotowano przypadków zgonu. Najczęściej występujące AE stanowiły: zmęczenie (32%), nudności (22%), bezsenność (16%), wysypka (16%) oraz ból głowy (17%) (Tabela 52).

Tabela 52.
Bezpieczeństwo terapii VS w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia NS5A

Oceniany parametr	GT	Populacja	VS12 n/N (%)
Gane 2016			
AE ogółem	1,2,3	TE; CC(+/-);	61/69 (88)
AE stopnia 3	1,2,3	TE; CC(+/-);	3/69 (4)
SAE	1,2,3	TE; CC(+/-);	1/69 (1)
Przerwanie leczenia z powodu AE	1,2,3	TE; CC(+/-);	1/69 (1)
Zgon	1,2,3	TE; CC(+/-);	0/69 (0)
Drażliwość	1,2,3	TE; CC(+/-);	9/69 (13)
Zmęczenie	1,2,3	TE; CC(+/-);	22/69 (32)
Nudności	1,2,3	TE; CC(+/-);	15/69 (22)
Ból głowy	1,2,3	TE; CC(+/-);	12/69 (17)
Bezsennność	1,2,3	TE; CC(+/-);	11/69 (16)
Wysypka	1,2,3	TE; CC(+/-);	11/69 (16)
Świąd	1,2,3	TE; CC(+/-);	10/69 (14)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1,2,3	TE; CC(+/-);	9/69 (13)
Spadek hemoglobiny <10g/dL	1,2,3	TE; CC(+/-);	4/69 (6)

A.6. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 53.
Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1	Abei 2016	Inne	Publikacja w języku chińskim	<i>Acta Hepatologica Japonica.</i> 2016;57:565-567
2	Abramowicz 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>JAMA.</i> 2017 Feb 14;317(6):639-640.
3	Ackens 2016	Metodyka	Opis przypadków	<i>Haemophilia.</i> 2016;22:e223-e225
4	Afdhal 2017	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>Journal of hepatology. Conference: 51st annual meeting of the european association for the study of the liver, international liver congress 2016. Barcelona spain.</i> 2017;64:S221-S222
5	Aghemo 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2016 Sep;14(9):1331-6.
6	Aghemo 2016	Populacja	Publikacja rozpatrywana w subpopulacji z niewyrównaną marskością wątroby: wyn ki podano łącznie dla populacji mieszanej (pacjenci z wyrównaną/niewyrównaną marskością wątroby)	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S213
7	Agarwal 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania ASTRAL-3 (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S787-S788
8	Ahn 2016	Metodyka	Badanie nRCT dla schematu leczenia SOF + RBV w GT2 HCV; (w analizie uwzględniono badania o wyższej wiarygodności metodologicznej)	<i>J Viral Hepat.</i> 2016 May;23(5):358-65
9	Akhter 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Gastroenterology.</i> 2016;150:S1106
10	Aljudaibi 2017	Interwencja	Brak danych na temat ocenianych schematów DAA	<i>Hepatology. Conference: 67th annual meeting of the american association for the study of liver diseases: the liver meeting 2016. United states.</i> 2017;63:985A-986A
11	Ampuero 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>World J Gastroenterol.</i> 2016 Jun 14;22(22):5285-92.
12	Anonymous 2017	Typ publikacji	Korekta do badania AGATE II	<i>The lancet gastroenterology and hepatology.</i> 2017;1:e1
13	Arcaini 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Blood.</i> 2016 Nov 24;128(21):2527-2532.
14	Arias 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Antivir Ther.</i> 2016 Jun 24
15	Asselah 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne	<i>J Hepatol.</i> 2013 Dec;59(6):1342-5.
16	Asselah 2016	Populacja	Analiza różnych GT HCV; wyn ki podano łącznie	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S827-S828
17	Asselah 2017	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny dla opracowania wtórnego (włączone badanie ASTRAL-1 – brak dodatkowych wyników)	<i>Hepatology. Conference: 67th annual meeting of the american association for the study of liver diseases: the liver meeting 2016. United states.</i> 2017;63:40A-41A

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
18	Assy 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>N Engl J Med.</i> 2016 Apr 28;374(17):1687.
19	Beinhardt 2016	Populacja	Pacjenci po przeszczepie nerki	<i>Transpl Int.</i> 2016 Sep;29(9):999-1007.
20	Bernstein 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>American Journal of Gastroenterology.</i> 2016;111:S388
21	Bernuth 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Dig Liver Dis.</i> 2016 Mar;48(3):291-7
22	Bonacci 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology.</i> 2016;63:424A-425A
23	Brailion 2015	Typ publikacji	List do edytora	<i>The Lancet.</i> 2015;386:856
24	Brown 2016	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji do badania ASTRAL-4; brak dodatkowych wyników	<i>Gastroenterology.</i> 2016;150:S1047
25	Burgess 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Ann Hepatol.</i> 2016 Mar-Apr;15(2):154-9.
26	Burman 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Hepatology International.</i> 2014;8:352-364
27	Buti 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>The Lancet Gastroenterology and Hepatology.</i> 2016;1:90-92
28	Campos 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>International Journal of Clinical Pharmacy.</i> 2016;38:574
29	Carrai 2016	Populacja	Populacja po transplantacji wątroby	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S549
30	Carrat 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S215
31	Carrillo 2016	Interwencja	Badanie dotyczące DCV/SOF	<i>Transplantation.</i> 2016 Dec 1.
32	Chan 2014	Interwencja	Analiza różnych schematów zawierających SOF (brak danych na temat użytych DAA)	<i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).</i> 2014;29:194-195
33	Chan 2017	Typ publikacji	Opracowanie wtórne (analiza w podgrupach pacjentów azjatyckich i nieazjatyckich z badań ASTRAL-1-3; brak dodatkowych wyników)	<i>Hepatology International.</i> 2017;11:S1-S2
34	Chang 2017	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Medicine (Baltimore).</i> 2017 Feb;96(6):e6128.
35	Charlton 2016	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania ASTRAL-4; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology International.</i> 2016;10:S2
36	Charlton 2016	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania ASTRAL-4; brak dodatkowych wyników	<i>Transplantation.</i> 2016;100:S102-S103
37	Carmona 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology.</i> 2016;63:991A
38	Chaudhry 2016	Populacja	Publikacja rozpatrywana w subpopulacji z niewyrównaną marskością wątroby; wyniki podano łącznie dla populacji mieszanej (pacjenci z wyrównaną/niewyrównaną marskością wątroby)	<i>American Journal of Gastroenterology.</i> 2016;111:S346
39	Chayama 2015	Interwencja	Ocena schematu OBV/PTV/r	<i>Hepatology.</i> 2015 May;61(5):1523-32.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
40	Cheung 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>J Hepatol.</i> 2016 Oct;65(4):741-7.
41	Chhatwal 2016	Metodyka	Badanie, którego celem było oszacowanie liczby pacjentów z niepowodzeniem DAA	<i>Hepatology.</i> 2016;63:412A
42	Childs-Kean Lindsey 2015	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Clin Ther.</i> 2015 Feb 1;37(2):243-67
43	Conti 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Digestive and Liver Disease.</i> 2016;48:e4
44	Conti 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Digestive and Liver Disease.</i> 2016;48:e51-e52
45	Cooper 2016	Typ publikacji	Opracowanie wtórne (analiza w podgrupach pacjentów nieprzyjmujących β -blokerów)	<i>Hepatology.</i> 2016;63:1008A-1009A
46	Curry 2016	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania ASTRAL-4; brak dodatkowych wyników	<i>Transplantation.</i> 2016;100:S136
47	Curry 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>N Engl J Med.</i> 2016 Apr 28;374(17):1688.
48	Deterding 2015	Populacja	Publikacja rozpatrywana w subpopulacji ze niewyrównaną marskością wątroby: wyniki podano łącznie dla populacji mieszanej (pacjenci z wyrównaną/niewyrównaną marskością wątroby)	<i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2015 Oct;42(7):889-901.
49	Deuffic-Burban 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Gut.</i> 2015;64:1190-1191
50	Di Maio 2017	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Liver Int.</i> 2017 Jan 20
51	Di Paolo 2016	Interwencja	Brak danych na temat DAA analizowanych w badaniu	<i>Digestive and Liver Disease.</i> 2016;48:e2-e3
52	Ding 2017	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Hepatology International.</i> 2017;11:S1047
53	Do 2015	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Hepatology.</i> 2015;62:S651
54	Doehle 2014	Metodyka	Brak analizowanych punktów końcowych (ocena oporności)	<i>Hepatology.</i> 2014;60:1138A-1139A
55	Doehle 2015	Metodyka	Brak analizowanych punktów końcowych (ocena oporności)	<i>Journal of Hepatology.</i> 2015;62:S678
56	Donato 2015	Populacja	Wyniki podane łącznie dla różnych GT HCV	<i>Hepatology.</i> 2015;62:1062A-1063A
57	Donato 2016	Populacja	Wyniki podane łącznie dla różnych GT HCV	<i>Liver Int.</i> 2016 Nov 19
58	Dumortier 2016	Populacja	Populacja z niewydolnością nerek	<i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2016 Oct 19. pii: gfw348.
59	Dusheiko 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>The Lancet Infectious Diseases.</i> 2015;15:363-365
60	Elsharkawy 2017	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>J Gastroenterol Hepatol.</i> 2017 Feb 8
61	Everson 2014	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej Everson 2015; brak dodatkowych wyników	<i>Journal of hepatology.</i> 2014;60:S46

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
62	Everson 2015	Typ publikacji	Praca pogładowa	<i>Liver International</i> . 2015;35:5-6
63	Farooqi 2016	Populacja	Brak danych na temat GT HCV	<i>Hepatology International</i> . 2016;10:S450
64	Feld 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>N Engl J Med</i> . 2016 Apr 28;374(17):1688-9.
65	Fernández-Carrillo 2016a	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Hepatology</i> . 2016;64:S751
66	Fernández-Carrillo 2016b	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Hepatology</i> . 2016;64:S133
67	Fernandez Ruiz 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>American Journal of Transplantation</i> . 2016;16:231
68	Foster 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania BOSON (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of hepatology</i> . 2015;62:S259-S260
69	Foster 2016a	Interwencja	Schemat leczenia SOF/LDV i SOF/DCV ± RBV	<i>J Hepatol</i> . 2016 Jun;64(6):1224-31
70	Foster 2016b	Typ publikacji	List do edytora	<i>N Engl J Med</i> . 2016 Apr 28;374(17):1687-8
71	Foster 2017a	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania POLARIS 3 (brak dodatkowych wyników)	<i>Hepatology. Conference: 67th annual meeting of the american association for the study of liver diseases: the liver meeting 2016. United states 2017</i> ;63:135A-136A
72	Foster 2017b	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny dla opracowania wtórnego (włączone badanie ASTRAL-3 – brak dodatkowych wyników)	<i>Hepatology. Conference: 67th annual meeting of the american association for the study of liver diseases: the liver meeting 2016. United states. 2017</i> ;63:955A-956A
73	Fried 2017	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology. Conference: 67th annual meeting of the american association for the study of liver diseases: the liver meeting 2016. United states. 2017</i> ;63:429A
74	Gambato 2015	Populacja	Populacja pacjentów po transplantacji wątroby	<i>Journal of Hepatology</i> . 2015;62:S247
75	Gane 2013	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of gastroenterology and hepatology</i> . 2013;28:165-6
76	Gane 2016	Interwencja	Badanie nieuwzględniające ocenianych interwencji	<i>Gastroenterology</i> . 2016;151:651-659.e1
77	Gordon 2017	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny dotyczący analizy ekonomicznej	<i>Hepatology. Conference: 67th annual meeting of the american association for the study of liver diseases: the liver meeting 2016. United states. 2017</i> ;63:422A-423A
78	Gray 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>Journal of Hepatology</i> . 2016;65:446-448
79	Gray 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Journal of comparative effectiveness research</i> . 2017;6:65-82
80	Gurusamy 2015	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2015;
81	Halim 2016	Interwencja	Brak danych na temat ocenianych DAA	<i>American Journal of Gastroenterology</i> . 2016;111:S415

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
82	Hametner 2015	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Hepatology.</i> 2015;62:S651
83	Hatashita 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology.</i> 2016;63:466A
84	Ho 2017	Metodyka	Schemat leczenia oparty na SOF + RBV w GT2 HCV; (w analizie uwzględniono badania o wyższej wiarygodności metodologicznej)	<i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2017 Feb;15(2):282-288.
85	Höner 2014	Typ publikacji	Opracowanie wtórne	<i>Clinical Investigation.</i> 2014;4:361-371
86	Hoofnagle 2016	Typ publikacji	Artykuł redakcyjny	<i>J Hepatol.</i> 2016 Apr;64(4):763-5.
87	Hsu 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Expert Rev Gastroenterol Hepatol.</i> 2016 Jun;10(6):679-88
88	Ioannou 2016	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej dla różnych schematów DAA (brak VEL/SOF)	<i>Gastroenterology.</i> 2016 Sep;151(3):457-471.e5.
89	Isakov 2016	Populacja/ Metodyka	Pacjenci z GT1 HCV leczeni SOF + RBV oraz z GT2 HCV leczeni SOF + RBV (w analizie uwzględniono badania o wyższej wiarygodności metodologicznej)	<i>Antivir Ther.</i> 2016;21(8):671-678.
90	Jacobson 2013	Metodyka	Schemat leczenia oparty na SOF + RBV w GT2 i 3 HCV (w analizie uwzględniono badania o wyższej wiarygodności metodologicznej)	<i>N Engl J Med.</i> 2013 May 16;368(20):1867-77.
91	Jacobson 2017	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny. Populacja z badań ASTRAL-1-3; brak dodatkowych wyników	<i>Journal of hepatology. Conference: 51st annual meeting of the european association for the study of the liver, international liver congress 2016. Barcelona spain.</i> 2017;64:S773-S774
92	Jansen 2017	Populacja	Brak danych na temat GT HCV	<i>Ann Pharmacother.</i> 2017 Feb 1;1060028017693348.
93	Jayasekera 2015	Metodyka	Schemat leczenia oparty na SOF + RBV w GT2 i 3 HCV (w analizie uwzględniono badania o wyższej wiarygodności metodologicznej)	<i>Dig Dis Sci.</i> 2015 Dec;60(12):3552-7.
94	Jimenez Galan 2014	Inne	Publikacja w języku hiszpańskim	<i>Farm Hosp.</i> 2014 May 1;38(3):231-47.
95	Jung 2013	Inne	Publikacja w języku chińskim	<i>Korean J Gastroenterol.</i> 2013 Sep;62(3):185-7.
96	Kahveci 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>Turk J Gastroenterol.</i> 2016 Mar;27(2):205-6.
97	Kao 2016	Metodyka	Schemat leczenia oparty na SOF + RBV w GT2 HCV (w analizie uwzględniono badania o wyższej wiarygodności metodologicznej)	<i>Liver Int.</i> 2016 Aug;36(8):1101-7.
98	Karchava 2017	Interwencja/ Metodyka	Schemat leczenia oparty na LDV/SOF oraz SOF + RBV w GT2 HCV (w analizie uwzględniono badania o wyższej wiarygodności metodologicznej)	<i>Hepatol Res.</i> 2017 Mar 4.
99	Kleefeld 2017	Populacja	Brak danych na temat GT HCV	<i>Neurology.</i> 2017;88:713-715
100	Knop 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Viral Hepatitis.</i> 2016;23:994-1002

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
101	Koff 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne	<i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2014 Mar;39(5):478-87
102	Kohler 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Infect Drug Resist.</i> 2014 Mar 5;7:41-56.
103	Kohli 2014	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>JAMA.</i> 2014 Aug 13;312(6):631-40.
104	Kohli 2016	Populacja	Populacja z niewydolnością nerek	<i>Therap Adv Gastroenterol.</i> 2016 Nov;9(6):887-897
105	Kornilova 2016	Populacja	Pacjenci po przeszczepie wątroby	<i>Transplantation.</i> 2016;100:S181
106	Kozuka 2017	Metodyka	Schemat leczenia oparty na SOF + RBV w GT2 HCV (w analizie uwzględniono badania o wyższej wiarygodności metodologicznej)	<i>J Gastroenterol Hepatol.</i> 2017 Jan 20.
107	Kramer 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych; badanie dotyczące zdrowia psychicznego pacjentów stosujących DAA	<i>Hepatology.</i> 2016;63:865A
108	Kutmah 2016	Populacja / Metodyka	Wyniki dla 1 pacjenta leczonego SOF/RBV w populacji z GT2 HCV (w analizie uwzględniono badania o wyższej wiarygodności metodologicznej)	<i>American Journal of Gastroenterology.</i> 2016;111:S1266
109	Kwo 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne	<i>Gastroenterology.</i> 2015;148:1470-1471
110	Lagasca 2015	Typ publikacji	List do edytora	<i>Clinical Infectious Diseases.</i> 2015;61:1347-1349
111	Lakshmi 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Am J Manag Care.</i> 2016 May;22(6 Spec No.):SP198-204.
112	Lam 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2014 Sep;7(5):555-66.
113	Lam 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Therap Adv Gastroenterol.</i> 2015 Sep;8(5):298-312.
114	Lam 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Am J Health Syst Pharm.</i> 2016 Jul 15;73(14):1042-50.
115	Lawitz 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Ann N Y Acad Sci.</i> 2015 Nov;1358:56-67.
116	Leise 2015	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Journal of Hepatology.</i> 2015;62:S659
117	Levin 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>World J Gastroenterol.</i> 2016 Oct 14;22(38):8558-8567.
118	Li 2017	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology International.</i> 2017;11:S1006
119	Liang 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>N Engl J Med.</i> 2014 May 22;370(21):2043-7.
120	Lim 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2014 Nov;40(9):1115.
121	Lin 2015	Populacja	Wyniki łącznie dla pacjentów przed i po transplantacji wątroby	<i>Gastroenterology.</i> 2015;148:S1092
122	Liu 2014	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2014 Aug;44(2):145-51.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
123	Llaneras 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>J Viral Hepat.</i> 2017 Jan;24(1):4-12.
124	Lomberk 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Nurse Pract.</i> 2015 Sep 13;40(9):16-9.
125	Londono 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Current Hepatitis Reports.</i> 2015;14:32-39
126	Londono 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S793-S794
127	Maan 2016	Metodyka	Brak wyników dla ocenianych punktów końcowych	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S812-S813
128	Macias 2016	Typ publikacji	Brak ocenianych punktów końcowych (badanie dotyczące interakcji pomiędzy DAA a terapią HIV)	<i>HIV Med.</i> 2016 Nov 24.
129	Mahtab 2016	Interwencja	Ocena leczenia po 4 tygodniach terapii	<i>Hepatology International.</i> 2016;10:S152-S153
130	Mangia 2014	Interwencja	Przegląd niesystematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Dig Liver Dis.</i> 2014 Dec 15;46 Suppl 5:S179-85.
131	Mangia 2015	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania ASTRAL-3; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology.</i> 2015;62:338A-339A
132	Mangia 2017a	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology. Conference: 67th annual meeting of the american association for the study of liver diseases: the liver meeting 2016. United states..</i> 2017;63:959A
133	Mangia 2017b	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>J Hepatol.</i> 2017 Apr;66(4):711-717.
134	Marcellin 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Expert Review of Gastroenterology and Hepatology.</i> 2014;8:351-358
135	Martinello 2016a	Interwencja	Ocena SOF + RBV dla pacjentów z GT1 HCV oraz dla pozostałych genotypów, dla których wyniki podano łącznie	<i>Antiviral therapy.</i> 2016;21:127-32
136	Martinello 2016b	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Open Forum Infect Dis.</i> 2016 May 18;3(2):ofw105.
137	Martini 2015	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>Transplant International.</i> 2015;28:21
138	Mccaughan 2014	Populacja	Wyniki podane łącznie dla różnych GT HCV	<i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).</i> 2014;29:79
139	McConachie 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2016;9(2):287-302.
140	McQuaid 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>J Clin Transl Hepatol.</i> 2015 Mar;3(1):27-35.
141	Mehta 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>J Hepatol.</i> 2015 Aug;63(2):300-2.
142	Membreño 2011	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Clin Liver Dis.</i> 2011 Aug;15(3):611-26.
143	Menard 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>Clinical Infectious Diseases.</i> 2016;62:947-949
144	Milazzo 2017	Populacja	Brak informacji na temat GT HCV dla	<i>HIV Med.</i> 2017 Apr;18(4):284-291.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
			poszczególnych DAA	
145	Minguez 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology</i> . 2016;63:974A
146	Mittal 2015	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology</i> . 2015;62:788A-789A
147	Moon 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology</i> . 2016;63:120A
148	Moreno 2016	Populacja	Populacja z niewydolnością nerek	<i>Journal of Hepatology</i> . 2016;64:S746
149	Morio 2016	Metodyka	Schemat leczenia oparty na SOF + RBV dla populacji z GT2 HCV (w analizie uwzględniono badania o wyższej wiarygodności metodologicznej)	<i>J Gastroenterol</i> . 2016 Nov 7.
150	Muir 2016	Interwencja	Brak informacji o badanych DAA	<i>Hepatology</i> . 2016;63:437A-438A
151	Mukherjee 2016	Interwencja	Brak informacji o badanych DAA	<i>American Journal of Gastroenterology</i> . 2016;111:S346
152	NA 2013	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Gastroenterol Hepatol (N Y)</i> . 2013 Oct;9(10):679-81.
153	NA 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Med Lett Drugs Ther</i> . 2016 Aug 15;58(1501):107-8.
154	Naggie 2017	Interwencja	Ocena SOF + RBV u pacjentów z GT1 HCV	<i>Clin Infect Dis</i> . 2017 Feb 27.
155	Nakamura 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>World J Hepatol</i> . 2016 Jan 28;8(3):183-90.
156	Naveen 2017	Populacja	Wyniki podane łącznie dla różnych GT HCV	<i>Hepatology International</i> . 2017;11:S998
157	Nawaz 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Journal of Taibah University Medical Sciences</i> . 2015;10:132-139
158	Nguyen 2013	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> . 2013;37:921-936
159	O'Leary 2017	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania ASTRAL-4; brak dodatkowych wyników	<i>Journal of hepatology. Conference: 51st annual meeting of the european association for the study of the liver, international liver congress 2016. Barcelona spain</i> . 2017;64:S774
160	Omata 2014	Metodyka	Schemat leczenia oparty na SOF + RBV w GT2 HCV (w analizie uwzględniono badania o wyższej wiarygodności metodologicznej)	<i>J Viral Hepat</i> . 2014 Nov;21(11):762-8.
161	Osinusi 2013	Interwencja	Ocena SOF + RBV w GT1 HCV	<i>JAMA</i> . 2013 Aug 28;310(8):804-11
162	Papatheodoridis 2017	Interwencja	Brak danych na temat badanych DAA	<i>Hepatology. Conference: 67th annual meeting of the american association for the study of liver diseases: the liver meeting 2016. United states</i> . 2017;63:977A
163	Pascasio 2016	Populacja	Populacja mieszana (pacjenci bez i z wyrównaną marskością wątroby); wyniki podane łącznie dla różnych GT HCV	<i>Journal of Hepatology</i> . 2016;64:S543

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
164	Patel 2015	Populacja	Pacjenci po transplantacji wątroby	<i>Hepatology</i> . 2015;62:795A-796A
165	Patel 2016a	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>J Cutan Med Surg</i> . 2016 Jan;20(1):58-66.
166	Patel 2016b	Typ publikacji	Abstrakt do publ kacji głównej dla badania ASTRAL-2; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology International</i> . 2016;10:S12
167	Patel 2016c	Populacja	Populacja po transplantacji wątroby	<i>World J Gastroenterol</i> . 2016 Mar 7;22(9):2844-54
168	Pedersen 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>World Journal of Gastroenterology</i> . 2016;22:10226-10231
169	Pellicelli 2016	Interwencja	Brak danych na temat badanych DAA	<i>Digestive and Liver Disease</i> . 2016;48:e42
170	Peng 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)</i> . 2015;30:20-21
171	Perumalswami 2014	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Hepatology</i> . 2014;60:694A-695S
172	Perumalswami 2015	Populacja	Populacja mieszana (pacjenci przed/po transplantacji wątroby)	<i>Topics in Antiviral Medicine</i> . 2015;23:282
173	Petersen 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych (ocena adherencji)	<i>Hepatol Int</i> . 2016 Mar;10(2):310-9.
174	Peyton 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Clinical Liver Disease</i> . 2015;5:145-149
175	Pianko 2013	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of gastroenterology and hepatology</i> . 2013;28:164-5
176	Pianko 2014	Typ publikacji	Abstrakt do publ kacji głównej dla badania Pianko 2015; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> . 2014;60:297A-298A
177	Plisko 2017	Typ publikacji	Opis badania (protokół)	<i>Value in health. Conference: ISPOR 19th annual european congress. Austria</i> . 2017;19:A408
178	Poizot-Martin 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Topics in Antiviral Medicine</i> . 2016;24:234
179	Poordad 2016	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>Liver Int</i> . 2016 Aug;36(8):1125-32.
180	Puoti 2016	Populacja	Populacja mieszana (pacjenci przed/po transplantacji wątroby)	<i>Hepatology</i> . 2016;63:112A-113A
181	Ray 2015	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology</i> . 2015;12:252
182	Reig 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Hepatology</i> . 2016;65:719-726
183	Reau 2016	Typ publikacji	Analiza <i>post-hoc</i> z badań ASTRAL1-3 (brak dodatkowych wyników)	<i>Gastroenterology</i> . 2016;150:S1092
184	Roberts 2016	Typ publikacji	Abstrakt do publ kacji głównej dla badania ASTRAL-3; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology International</i> . 2016;10:S11-S12
185	Rodriguez-Osorio 2017	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>J Clin Virol</i> . 2017 Mar;88:58-61.
186	Rose 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Ann Pharmacother</i> . 2014 Aug;48(8):1019-1029

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
187	Roudot 2015	Typ publikacji	Praca pogładowa	<i>Acta Medica Portuguesa.</i> 2015;28:10-11
188	Rowan 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>Clinical Infectious Diseases.</i> 2016;63:994-995
189	Santos 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology.</i> 2016;63:993A
190	Scheiner 2016	Interwencja	Publ kacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Medicine (United States).</i> 2016;95
191	Schiff 2015	Typ publikacji	Wywiad z badaczem	<i>Gastroenterology and Hepatology.</i> 2015;11:715-717
192	Shiffman 2016	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badań ASTRAL1-3; brak dodatkowych wyników	<i>Gastroenterology.</i> 2016;150:S1093
193	Schinazi 2014	Typ publikacji	Praca pogładowa	<i>Liver Int.</i> 2014 Feb;34 Suppl 1:69-78
194	Selim 2016a	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S788
195	Selim 2016b	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Transplantation.</i> 2016;100:S254-S255
196	Selvapatt 2015	Typ publikacji	Praca pogładowa	<i>Frontline Gastroenterology.</i> 2015;6:2-3
197	Sforza 2015	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Transplant International.</i> 2015;28:22-23
198	Shah 2015	Interwencja	Brak danych na temat badanych DAA	<i>American Journal of Gastroenterology.</i> 2015;110:S898
199	Shah 2016	Interwencja/Metodyka	Pacjenci z GT1 HCV leczeni SOF + RBV oraz z GT2 HCV leczeni SOF + RBV (w analizie uwzględniono badania o wyższej wiarygodności metodologicznej)	<i>J Viral Hepat.</i> 2016 Dec 9.
200	Shalimar 2014	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of Clinical and Experimental Hepatology.</i> 2014;4:179-81
201	Sharma 2013	Typ publikacji	Komentarz do publikacji	<i>Gastroenterology.</i> 2013 Jul;145(1):245-7.
202	Sidharthan 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne	<i>Clin Infect Dis.</i> 2015 Jun 15;60(12):1743-51.
203	Söllner 2015	Inne	Publikacja w języku niemieckim	<i>Journal fur Pharmakologie und Therapie.</i> 2015;24:24-26
204	Sterling 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Evidence-Based Medicine.</i> 2015;20:23
205	Stern 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>American Journal of Gastroenterology.</i> 2016;111:744-745
206	Strona 2015	Populacja	Wyniki podane łącznie dla różnych GT HCV	<i>Journal of Hepatology.</i> 2015;62:S314-S315
207	Strona 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Digestive and Liver Disease.</i> 2016;48:e29
208	Sugimoto 2016	Metodyka	Schemat leczenia oparty na SOF + RBV w GT2 HCV (w analizie uwzględniono badania o wyższej	<i>Dig Dis.</i> 2016;34(6):627-631.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
			wiarygodności metodologicznej)	
209	Sulkowski 2014	Metodyka	Schemat leczenia oparty na SOF + RBV w GT2 i 3 HCV (w analizie uwzględniono badania o wyższej wiarygodności metodologicznej)	<i>JAMA</i> . 2014 Jul 23-30;312(4):353-61.
210	Sulkowski 2015	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania ASTRAL-2; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> . 2015;62:313A
211	Tang 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>The Lancet HIV</i> . 2015;2:e308-e309
212	Tayyab 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Gastroenterology</i> . 2016;150:S1103-S1104
213	Thompson 2017	Interwencja	Brak danych na temat badanych DAA	<i>Hepatology International</i> . 2017;11:S34
214	Tran 2014	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania Everson 2015; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> . 2014;60:237A
215	Tran 2016	Metody	Opracowanie wtórne (populacja z badań ASTRAL1-5; brak dodatkowych wyników)	<i>Hepatology</i> . 2016;63:422A
216	Vinaixa 2017	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Hepatology. Conference: 67th annual meeting of the american association for the study of liver diseases: the liver meeting 2016. United states</i> . 2017;63:986A
217	Wang 2017	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> . 2017;15:132-136
218	Watanabe 2017	Metodyka	Schemat leczenia oparty na SOF + RBV w GT2 HCV (w analizie uwzględniono badania o wyższej wiarygodności metodologicznej)	<i>J Med Virol</i> . 2017 Feb 6.
219	Wedemeyer 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>The Lancet</i> . 2015;385:2443-2445
220	Weisberg 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2017 Jan 16.
221	Welker 2016	Populacja	Publikacja rozpatrywana w subpopulacji z niewyrównaną marskością wątroby. Część pacjentów po wcześniejszej transplantacji wątroby	<i>J Hepatol</i> . 2016 Apr;64(4):790-9
222	Werner 2016	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej dla DAA (brak VEL/SOF)	<i>World J Gastroenterol</i> . 2016 Sep 21;22(35):8050-9.
223	Wyles 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do publikacji głównej ASTRAL-5; brak dodatkowych wyników	<i>Journal of Hepatology</i> . 2016;64:S188-S189
224	Yancey 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Journal of Pharmacy Technology</i> . 2015;31:29-37
225	Yang 2015a	Interwencja	Metaanaliza nie uwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Int J Clin Pharm</i> . 2015 Oct;37(5):698-708.
226	Yang 2015b	Interwencja	Brak danych na temat badanych DAA	<i>Hepatology</i> . 2015;62:763A-764A
227	Yoshida 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne	<i>Hepatology</i> . 2015 Jan;61(1):41-5
228	Younossi 2014a	Interwencja	Publikacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>J Hepatol</i> . 2014 Apr;60(4):741-7.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
229	Younossi 2014b	Interwencja	Publ kacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2014 Aug;12(8):1349-59.e13
230	Younossi 2014c	Interwencja	Publ kacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>J Hepatol.</i> 2014 Aug;61(2):228-34.
231	Younossi 2014d	Interwencja	Publ kacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Hepatology.</i> 2014 Jun;59(6):2161-9.
232	Younossi 2015a	Interwencja	Publ kacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2015 Aug;42(3):286-95.
233	Younossi 2015b	Interwencja	Publ kacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>J Infect Dis.</i> 2015 Aug 1;212(3):367-77.
234	Younossi 2015c	Interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący jakości życia, nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics.</i> 2015;41:497-520
235	Younossi 2016a	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do publ kacji głównej dotyczącej jakości życia dla porównania efektów leczenia schematów z/bez RBV u pacjentów bez marskości wątroby oraz wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby (brak dodatkowych wyników)	<i>Gastroenterology.</i> 2016;150:S1046
236	Younossi 2016b	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do publ kacji głównej dotyczącej jakości życia dla porównania efektów leczenia schematów z/bez RBV u pacjentów bez marskości wątroby oraz z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby (brak dodatkowych wyników)	<i>Hepatology.</i> 2016;63:12A
237	Younossi 2016c	Interwencja	Publikacja dotycząca jakości życia nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Liver Int.</i> 2016 Jan;36(1):42-8
238	Younossi 2016d	Interwencja	Publikacja dotycząca jakości życia nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Am J Gastroenterol.</i> 2016 Jun;111(6):808-16.
239	Younossi 2016e	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do publ kacji głównej dotyczącej jakości życia dla porównania efektów leczenia SV z/bez RBV u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S830
240	Younossi 2016f	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do publ kacji głównej dotyczącej jakości życia dla porównania SV vs SR (brak dodatkowych wyników)	<i>Gastroenterology.</i> 2016;150:S1035
241	Younossi 2016g	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do publ kacji głównej dotyczącej jakości życia dla porównania efektów leczenia schematów z/bez RBV u pacjentów bez marskości wątroby oraz z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S628
242	Younossi 2017	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do analizy ekonomicznej	<i>Hepatology. Conference: 67th annual meeting of the american association for the study of liver diseases: the liver meeting 2016. United states.</i> 2017;63:421A-422A
243	Yuen Chan 2016	Typ publikacji	Abstrakt do publ kacji głównej dla badania ASTRAL-1; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology International.</i> 2016;10:S12-S13
244	Zeuzem 2014	Metodyka	Schemat leczenia oparty na SOF +	<i>N Engl J Med.</i> 2014 May

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
			RBV w GT2 i 3 HCV (w analizie uwzględniono badania o wyższej wiarygodności metodologicznej)	22;370(21):1993-2001.
245	Zhou 2016a	Inne	Publikacja w języku chińskim	<i>Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.</i> 2016 May 20;24(5):392-4.
246	Zhou 2016b	Interwencja	Brak informacji o czasie trwania terapii	<i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).</i> 2016;31:377
247	Zucman 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	AIDS. 2015 Sep 10;29(14):1903-4.

NA – brak informacji na temat autorów publikacji.

Tabela 54.
Wykluczone badania oceniające VEL/SOF w rzeczywistej praktyce klinicznej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1	Buggish 2017	Metodyka	Wyn ki podano łącznie dla schematów z RBV i bez	http://www.natap.org/2017/EASL/EA_SL_86.htm
2	Christiensen 2017	Populacja	Część pacjentów stosowała opioidową terapię zastępczą	http://www.natap.org/2017/EASL/EA_SL_78.htm
3	Curry 2017	Metodyka	Wyn ki podano łącznie dla schematów z RBV i bez	http://natap.org/2017/EASL/EASL_24.htm
4	Khalili 2017	Metodyka	Wyniki podano łącznie dla pacjentów bez i z marskością (w tym niewyrównaną)	http://www.natap.org/2017/EASL/EA_SL_87.htm
5	Tsai 2017	Inne	Brak informacji nt. wcześniejszego leczenia	http://www.natap.org/2017/EASL/EA_SL_62.htm

Tabela 55.
Wykluczone badania oceniające schematy SR w populacji pacjentów z GT3 w rzeczywistej praktyce klinicznej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1	Chang 2017	Populacja	Część pacjentów po transplantacji wątroby lub z nowotworem wątroby	<i>Medicine (Baltimore).</i> 2017 Feb;96(6):e6128.
2	Reddy 2016	Inne	Subpopulacja włączonego badania HCV target	<i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2017 Jan;45(1):115-126.
3	Wu 2015	Inne	Brak informacji o poprzedniej terapii	<i>Hawaii J Med Public Health.</i> 2015 Sep; 74(9 Suppl 2): 3–7.
4	Cenderello 2017	Populacja	Część pacjentów uzależniona od narkotyków	<i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2017; 9: 281–293.
5	Cornberg 2017	Populacja	Część pacjentów na terapii opioidowej	<i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 45: 688–700.
6	Barron 2016	Metodyka	Nie raportowano SVR12	<i>Am Health Drug Benefits.</i> 2016 Sep; 9(6): 327–335.
7	Sood 2017	Populacja	Część pacjentów uzależniona od narkotyków	<i>J Gastroenterol Hepatol.</i> 2017 Apr;32(4):894-900
8	Tong 2016	Populacja	Niezgodny genotyp	<i>J Dig Dis.</i> 2016 Feb;17(2):113-21.
9	Thornton 2016	Populacja	Włączano pacjentów oczekujących na przeszczep	<i>Hepatol Int.</i> 2016 Jul;10(4):624-31.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
10	Wehmeyer 2017	Populacja	Część pacjentów uzależniona od narkotyków	<i>J Med Virol.</i> 2017 Jul 15. doi: 10.1002/jmv.24903. [
11	Jayasekera 2015	Populacja	Część pacjentów po transplantacji wątroby	<i>Dig Dis Sci.</i> 2015 Dec;60(12):3552-7.
12	Steinebrunner 2015	Metodyka	Wyniki podano łącznie dla schematu z RBV i bez	<i>BMC Gastroenterol.</i> 2015 Aug 4;15:97.
13	Seifert 2015	Populacja	Badanie przeprowadzone wśród pacjentów po przeszczepie wątroby	<i>Ann Transplant.</i> 2015 Sep 22;20:561-8.
14	Andre-Garnier 2016	Metodyka	Wyniki podano łącznie dla schematów opartych na SOF	<i>Antivir Ther.</i> 2016;21(7):611-619
15	Mehta 2017	Metodyka	Nie raportowano SVR12	<i>J Clin Diagn Res.</i> 2017 Mar;11(3):OC05-OC08.
16	Louie 2017	Populacja	Część pacjentów po przeszczepie wątroby	<i>Perm J.</i> 2017;21. doi: 10.7812/TPP/16-096.
17	Mehta 2016	Metodyka	Wyniki podano łącznie dla schematów SR i SPR	<i>Indian J Gastroenterol.</i> 2016 Nov;35(6):459-464
18	Ioannou 2016	Populacja	Część pacjentów uzależniona od narkotyków	<i>Gastroenterology.</i> 2016 Sep;151(3):457-471.e5
19	Dalgard 2017	Inne	Brak informacji o uprzedniej terapii	<i>PLoS One.</i> 2017 Jul 13;12(7):e0179764.
20	Trombatt 2017	Metodyka	Wyniki podano łącznie dla pacjentów z CC i bez	<i>J Pharm Pract.</i> 2017 Apr;30(2):154-161
21	Hlaing 2017	Metodyka	Wyniki podano łącznie dla pacjentów z CC i bez	<i>J Viral Hepat.</i> 2017 Nov;24(11):927-935

A.7. Badania kliniczne w toku

Tabela 56.
Badania kliniczne w toku

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
<p>NCT02781571 <i>A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Subjects With Chronic HCV Infection Who Have Received a Liver Transplant</i></p>	<p>Typ: nRCT Etap: W toku</p>	<p>Dorośli (≥18 r.ż.) po przeszczepie wątroby ≥3 mies. z nawrotem przewlekłego WZW C, zakażeniem GT1–6 HCV lub z nieokreślonym GT, bez marskości / z niewyrównaną marskością wątroby</p>	79	VEL/SOF (12 tyg.)	VII 2016 / IX 2017 / Gilead Sciences
<p>NCT02822794 <i>A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 or 24 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 or 2 HCV Infection Who Have Previously Failed a Direct-Acting Antiviral-Containing Regimen</i></p>	<p>Typ: RCT Etap: W toku</p>	<p>Dorośli (≥20 r.ż.) z przewlekłym WZW C, zakażeni GT1/2 HCV, uprzednio leczeni schematami DAA przez min. 4 tyg.</p>	117	VEL/SOF + RBV (12 tyg.) vs VEL/SOF + RBV (24 tyg.)	VII 2016 / XI 2017 / Gilead Sciences
<p>NCT02781558 <i>A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in Subjects With Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis</i></p>	<p>Typ: RCT Etap: W fazie rekrutacji</p>	<p>Dorośli (≥18 r.ż.) z przewlekłym WZW C, zakażeni GT3 HCV, z wyrównaną marskością wątroby, z/bez koinfekcji HIV</p>	200	VEL/SOF (12 tyg.) vs VEL/SOF + RBV (12 tyg.)	VII 2016 / XI 2017 / Gilead Sciences
<p>NCT02722837 <i>A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection</i></p>	<p>Typ: nRCT Etap: W toku</p>	<p>Dorośli (≥18 r.ż.) z przewlekłym WZW C (≥6 mc-y), HCV RNA: 10⁴ IU/ml</p>	119	VEL/SOF (12 tyg.)	IV 2016 / XI 2017 / Gilead Sciences
<p>NCT02671500 <i>Phase 3, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic HCV</i></p>	<p>Typ: nRCT Etap: W fazie rekrutacji</p>	<p>Dorośli (>18 r.ż.) z przewlekłym WZW C (≥6 mc-y), uprzednio nieleczeni/leczeni, zakażeni GT1–6 HCV lub z nieokreślonym GT, HCV RNA ≥10⁴ IU/ml, obrazowanie wątroby u pacjentów z marskością w celu wykluczenia HCC</p>	360	VEL/SOF (12 tyg.)	IV 2016 / IV 2018 / Gilead Sciences

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
NCT02625909 <i>A Randomised Study of Interferon-free Treatment for Recently Acquired Hepatitis C in People Who Inject Drugs and People With HIV Coinfection.</i>	Typ: RCT Etap: Przed fazą rekrutacji	Dorośli (>18 r.ż.) zakażeni GT1-6 HCV (≤12 mc-y), HCV RNA:>10,000 IU/ml, z negatywnym wynikiem HBsAg, z wyrównaną marskością wątroby (Child-Pugh A), dopuszczalna koinfekcja HIV (pod pewnymi warunkami)	250	VEL/SOF (6 tyg.) vs VEL/SOF (12 tyg.)	I 2017 / IX 2019 / Kirby Institute
NCT02994056 <i>A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic HCV Infection and Child-Pugh-Turcotte Class C Cirrhosis</i>	Typ: nRCT Etap: W fazie rekrutacji	Dorośli (>18 r.ż.) z przewlekłym WZW C (≥6 mc-y), wcześniej (min 8 tygodni) nieleczeni, bez przeszczepu narządów innych niż wątroba	50	VEL/SOF + RBV (12 tyg.)	I 2017 / III 2018 / Gilead Sciences
NCT03032666 <i>Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C Genotype 1-6 in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia: An Open Label Trial</i>	Typ: nRCT Etap: Badanie przed fazą rekrutacji	Dorośli (>18 r.ż.) zakażeni HCV GT1-6 oraz z talasemią nabytą podczas transfuzji, bez HCC i z wyrównaną funkcją wątroby. Wyklucza się pacjentów z przewlekłym WZW C GT2 i 3	10	VEL/SOF	III 2017 / IX 2017 / Ala'a Sharara
NCT03057847 <i>Management of Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Pregnant Women With Opioid Use Disorder (OUD): the Potential of an Integrated Medical Home Model: Phase IV Trial of Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) in Postpartum Women With Chronic HCV</i>	Typ: nRCT Etap: Badanie przed fazą rekrutacji	Dorośle (>18 r.ż.) kobiety w ciąży zażywające opioidy z przewlekłym WZW C	75	VEL/SOF + RBV (12 tyg.)	VII 2017 / XII 2019 / University of Pittsburgh
NCT03022981 <i>A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children With Chronic HCV Infection</i>	Typ: nRCT Etap: W trakcie rekrutacji	Dzieci i młodzież (3-18 lat) z przewlekłym WZW C	200	VEL/SOF (1 x 400/100 mg lub 2 x 200/50 mg) w pierwszej fazie badania (przez 7 dni), później w zależności od farmakokinetyki odpowiednia dawka przez 12 tyg.	I 2017 / VI 2019 / Gilead Sciences
NCT03074331 <i>A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection</i>	Typ: nRCT Etap: W trakcie rekrutacji	Dorośli (>18 r.ż.) z przewlekłym WZW C (≥6 mc), bez niewyrównanej choroby wątroby, transplantacji wątroby lub HCC	125	VEL/SOF (12 tyg.)	III 2017 / XI 2017 / Gilead Sciences

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
NCT03036852 <i>A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Subjects With Chronic HCV Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease</i>	Typ: nRCT Etap: Badanie przed fazą rekrutacji	Dorośli (>18 r.ż.) z przewlekłym WZW C dializowani z powodu końcowego stadium choroby nerek	100	VEL/SOF (12 tyg.)	III 2017 / VI 2018 / Gilead Sciences
NCT03086044 <i>Transplanting Thoracic Organs From Hepatitis C Positive Donors to Hepatitis C Uninfected Recipients</i>	Typ: nRCT Etap: Badanie przed fazą rekrutacji	Dorośli (>18 r.ż.) czekający na przeszczep płuc lub serca gotowi otrzymać przeszczep od osób z podwyższonym ryzykiem zakażenia HCV	32	VEL/SOF (4/6 tyg.)	III 2017 / XII 2018 / Brigham and Women's Hospital
NCT02996682 <i>A Multicenter, Randomized, Phase 3, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic HCV Infection and Decompensated Cirrhosis</i>	Typ: RCT Etap: W trakcie rekrutacji	Dorośli (>20 r.ż.) z przewlekłym WZW C z wynikiem 7-12 w skali Child-Pugh-Turcotte.	100	VEL/SOF (12 tyg.) VEL/SOF +RBV (12 tyg.)	XII 2016 / IV 2018 / Gilead Sciences
NCT02300103 <i>An Open Label Study to Evaluate The Efficacy And Safety Of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination With Ribavirin For 24 Weeks In Chronic HCV Infected Subjects Who Participated In A Prior Gilead Sponsored HCV Treatment Study</i>	Typ: nRCT Etap: Badanie zakończone, brak wyników	Dorośli (>18 r.ż.) z przewlekłym WZW C, którzy uczestniczyli we wcześniejszych badaniach sponsorowanych przez Gilead Sciences i nie osiągnęli SVR	69	VEL/SOF +RBV (24 tyg.)	XII 2014 / VIII 2016 / Gilead Sciences
NCT03018353 <i>Curing HCV in Incarcerated Patients</i>	Typ: nRCT Etap: Badanie przed fazą rekrutacji	Dorośli (>18 r.ż.) zakażeni HCV rozpoczynający leczenie podczas pobytu w zakładzie penitencjarnym	100	VEL/SOF	II 2017 / V 2018 / San Francisco Department of Public Health
NCT02657694 <i>Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods</i>	Typ: Obserwacyjne Etap: Rekrutacja tylko na zaproszenie	Dorośli między 18. a 82. rokiem życia, zakażenia HCV GT1-6	10 000	VEL/SOF SOF/LDV SOF+DCV	VII 2015 / VI 2018 / FixHepC

A.8. Skale wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy

Tabela 57.
Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z WZW C

Skala	Opis skali	MICD	Poprawę oznacza wynik	Informacje o walidacji w populacji pacjentów z WZW C
SF-36 (36-Item Short-Form Health Survey) [101]	<p>Skala oceny ogólnej jakości życia.</p> <p>Kategorie zgrupowane w dwie domeny: sprawność fizyczna i sprawność emocjonalna. Oceniane kategorie: sprawność fizyczna, sprawność socjalna, zdrowie emocjonalne, zdrowie fizyczne, ogólna percepcja zdrowia, odczuwanie bólu, witalność. W sumie 36 pytań, średnia udzielonych odpowiedzi stanowi wyn k końcowy.</p> <p>Skala 0–100 (100 – najwyższy możliwy wyn k)</p>	4,2 ^a	rosnący	<p>Populacja: Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby zakażeni HCV vs osoby zdrowe (15 badań)</p> <p>Wyniki: Pacjenci zakażeni HCV wykazali klinicznie istotny spadek jakości życia względem osób zdrowych. Miara efektu (wg Cohena) była największa w odniesieniu do funkcjonowania w społeczeństwie i ogólnego stanu zdrowia (wartość miary efektu = -0,7), jak również odnośnie do witalności i zdrowia fizycznego (-0,6). Ogólnie wykazano umiarkowany lub duży wpływ choroby na jakość życia w różnych domenach / kategoriach mierzonych przy pomocy skali SF-36. [102]</p>
FACIT-F (Functional Assesment of Chronic Illness Therapy Fatigue) [103]	<p>Skala oceny jakości życia związanej ze zmęczeniem u osób przewlekle chorych</p> <p>Oceniane kategorie: stan fizyczny, życie towarzyskie/rodzinne, stan emocjonalny, funkcjonowanie w życiu codziennym oraz skala oceniająca zmęczenie. W sumie 40 pytań ocenianych w skali 0–4.</p> <p>Całkowity wynik skali 0–160 (0 – najgorsze samopoczucie; 160 – najlepsze samopoczucie).</p>	BD	rosnący	BD

Skala	Opis skali	MICD	Poprawę oznacza wynik	Informacje o walidacji w populacji pacjentów z WZW C
CLDQ-HCV (Chronic Liver Disease Questionnaire - HCV Version) [101]	Skala oceny jakości życia pacjentów chorych na przewlekłe WZW C Oceniane kategorie: aktywność/siła, stan emocjonalny, niepokój, objawy ogólnoustrojowe. W sumie 29 pytań ocenianych w skali 1–7 (1 – najgorszy stan zdrowia; 7 – najlepszy stan zdrowia)	0,5 ^b	rosnący	Populacja: Pacjenci zakażeni HCV biorący udział w badaniach klinicznych 3 fazy oceniających nowe schematy leczenia DAA (N=4142) – proces walidacji; Pacjenci nieleczeni zakażeni HCV (N=36) – ocena wiarygodności testu (test-retest). Wyniki: Kwestionariusz referencyjny: SF-36 Skala CLDQ-HCV jest w pełni zwalidowana w populacji z WZW C i może być stosowana w badaniach klinicznych. Zakres współczynnika korelacji alfa-Cronbacha dla wszystkich 4 domen wyniósł 0,84–0,94. Uzyskano korelację na poziomie 0,8 pomiędzy kategoriami CLDQ-HCV i podobnymi do nich kategoriami zawartymi w SF-36. Wykazano znaczną wrażliwość testu dla klinicznie istotnych punktów końcowych (wystąpienie anemii wywołanej leczeniem do -0,70, uzyskanie SVR do +0,85; p<0,0001). Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej mieścił się w zakresie 0,84–0,93. [104]
WPAI:SHP (the Work Productivity Activity Index: Specific Health Problem) [105]	Skala oceny ograniczenia produktywności i aktywności z powodu konkretnej jednostki chorobowej Pozwalana na obliczenie wskaźn ków: absencji, prezenteizmu, utraty produktywności w pracy oraz ograniczeń w wykonywaniu codziennych czynności Składa się z 6 pytań: pytania 2–4 podanie konkretnej liczby godzin, 5 i 6 ocena w skali 0–10 (0 – brak wpływu problemów zdrowotnych na pracę lub codzienne czynności; 10 – całkowita niezdolność do wykonywania pracy lub codziennych czynności z powodu stanu zdrowia)	0,07 ^c	malejący	Ewaluacja ważności i powtarzalność wyników dla kwestionariusza WPAI została przeprowadzona dla niektórych chorób, m.in. alergii, choroba Crohna, zapalenie skóry. Dla pozostałych schorzeń dowody są ograniczone. Zidentyfikowano jedno badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego, uwzględniające 7 pacjentów z przewlekłym WZW C, w którym oceniano ważność zawartości kwestionariusza. W ocenie pacjentów pytania zawarte w kwestionariuszu miały istotne znaczenie dla choroby jaką jest WZW C, były zrozumiałe, a kwestionariusz był łatwy do wypełnienia. [106]

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

a) Wartość MICD dla WZW C oszacowana pośrednio na podstawie dostępnych danych zebranych w przeglądzie systematycznym [102]

b) Na podstawie abstraktu konferencyjnego, w którym zdefiniowano MICD jako zmianę w punktacji o 0,5 dla wyników uzyskanych za pomocą CLDQ-HCV [107]; brak dowodów naukowych dotyczących walidacji klinicznej istotności wyników dla CLDQ-HCV.

c) Na podstawie badania Younossi 2014 [103]; określony w badaniu MICD odnosi się do kwestionariusza WPAI dla choroby Crohna.

A.9. Formularze do oceny wiarygodności badań

Tabela 58.
Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
PROCES RANDOMIZACJI Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Niskie	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>); • System komputerowy (<i>computer random number generator</i>); • Rzut monetą (<i>coin tossing</i>); • Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>); • Rzut kośćmi (throwing dice); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>); • Minimalizacja (przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup).
Wysokie	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia; • Selekcji na podstawie daty rejestracji; • Selekcji na podstawie numeru kartoteki. <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja na podstawie oceny lekarza; • Selekcja na podstawie preferencji uczestnika; • Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych; • Selekcja na podstawie dostępności interwencji.
Niejasne / nieznane	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
UKRYCIE KODU ALOKACJI Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
Niskie	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę); • Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem; • Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert.
Wysokie	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otwarty system alokacji (np. listy kodów); • Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przeźroczyste); • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; • Jakikolwiek inny proces niegwarantujący poufności procesu alokacji.
Niejasne / nieznane	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zabezpieczenia).
ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	
Niskie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania; • Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
Wysokie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania; • Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.
Niejasne / nieznane	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania; • W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyn ki.
ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.	
Niskie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyn ki w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wyn k badania; • Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.
Wysokie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak zaślepienia osób oceniających wyn ki w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania; • Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.
Niejasne / nieznane	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji; • W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyn ki.
NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy	
Niskie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak utraty z badania; • Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem; • Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne; • W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji; • W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji; • Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.
Wysokie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych); • W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji; • W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji; • W analizie <i>as treated</i> zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji; • Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.
Niejasne / nieznane	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania); • W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.
RAPORTOWANIE WYNIKÓW Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.	
Niskie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole; • Pomimo iż protokół badania jest niedostępny, wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
Wysokie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych; • Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole; • Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych; • Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w metaanalizie; • Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.
Niejasne / nieznane	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.
INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ Błędy nieuwzględnione powyżej	
Niskie	Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.
Wysokie	<p>Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań; • Potencjalne ryzyko sfalszowania badań; • Inne.
Niejasne / nieznane	<p>Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów; • Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.

Tabela 59.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

A.10. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 60.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		Wartość p
		X	Y	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 61.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Ob [tyg.]	X		Y		Wartość p
		N	Średnia (\pm SD)	N	Średnia (\pm SD)	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.