

ANALIZA KLINICZNA

EPCLUSA W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM WZW C, ZAKAŻONYCH HCV O GENOTYPIE 1

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: 26.05.2017 r.

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.4331.3.2017.TT.2. 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, charakterystyka badań pierwotnych

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

[REDACTED] włączanie i wykluczanie badań, charakterystyka badań pierwotnych

[REDACTED] włączanie i wykluczanie badań, charakterystyka badań pierwotnych

[REDACTED] charakterystyka badań pierwotnych

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. 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	22
2.4. Selekcja badań klinicznych	23
2.5. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych	23
2.6. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	24
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. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych	31
3.1.1. Badania dla VEL/SOF	31
3.1.2. Badania dla komparatorów	41
4. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI VEL/SOF U CHORYCH ZAKAŻONYCH GT1 HCV.....	56
4.1. Odpowiedź wirusologiczna	56
4.1.1. Skuteczność VEL/SOF względem PLC.....	56
4.1.2. Skuteczność VEL/SOF w populacji ogólnej	56
4.1.3. Skuteczność VEL/SOF u pacjentów z niewyróbną marskością wątroby	57
4.2. Ocena jakości życia	58
4.2.1. Jakość życia dla porównania VEL/SOF vs PLC.....	58
4.2.2. Jakość życia pacjentów z/bez marskości wątroby otrzymujących VEL/SOF.....	60
4.2.3. Jakość życia pacjentów z koinfekcją HIV otrzymujących VEL/SOF	62

5. WYNIKI PORÓWNIANIA VEL/SOF WZGLĘDEM AKTUALNIE DOSTĘPNYCH TERAPII U CHORYCH ZAKAŻONYCH GT1 HCV	64
5.1. Porównanie pośrednie z komparatorami w populacji pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby.....	64
5.2. Porównanie pośrednie z komparatorami w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby	66
6. WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA VEL/SOF	68
6.1. Analiza bezpieczeństwa dla porównania VEL/SOF vs PLC	68
6.2. Ocena ryzyka działań niepożądanych w terapii z wykorzystaniem VEL/SOF	69
6.3. Analiza bezpieczeństwa dla porównania VEL/SOF z technologiami alternatywnymi w populacji pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby	71
6.4. Analiza bezpieczeństwa dla porównania VEL/SOF z technologiami alternatywnymi w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.....	74
7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	75
7.1. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa dla VEL/SOF	75
7.2. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa dla SOF.....	75
8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	78
9. WNIOSKI KOŃCOWE	83
10. OGRANICZENIA.....	85
11. Dyskusja	86
12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....	90
13. Bibliografia	91
14. SPIS TABEL	98
15. SPIS WYKRESÓW	100
16. SPIS RYSUNKÓW	101
ANEKS A	102
A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	102
A.2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	105
A.2.1. Charakterystyki badań dla VEL/SOF.....	105
A.2.2. Charakterystyki badań dla komparatorów	124
A.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT na podstawie Cochrane Handbook.....	174
A.4. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej	183

A.4.1. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby	183
A.4.2. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji z niewyrównaną marskością wątroby	192
A.5. VEL/SOF w populacji po niepowodzeniu leczenia NS5A – analiza uzupełniająca.....	193
A.6. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	195
A.7. Badania kliniczne w toku.....	208
A.8. Skale wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy.....	210
A.9. Formularze do oceny wiarygodności badań	212
A.10. Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	215

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>)
BOC	Boceprewir
CC	Marskość wyrównana (<i>Compensated Cirrhosis</i>)
CCO	Platforma edukacyjna o tematyce medycznej (<i>Clinical Care Options</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CLcr	Klirens kreatyniny (<i>Creatinine Clearance</i>)
CLDQ-HCV	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>)
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (<i>International Unit</i>)
IVRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowych (<i>Interactive Voice Response 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 komparatora, 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
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
VEL/SOF	Welpataswir / Sofosbuwir
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.
3D8	Terapia złożona z OBV/PTV/r + DAS przez 8 tyg.
3D12	Terapia złożona z OBV/PTV/r + DAS przez 12 tyg.
3DR12	Terapia złożona z OBV/PTV/r + DAS + RBV przez 12 tyg.
3DR24	Terapia złożona z OBV/PTV/r + DAS + RBV przez 24 tyg.
LS8	Terapia złożona z SOF/LDV przez 8 tyg.
LS12	Terapia złożona z SOF/LDV przez 12 tyg.
LS24	Terapia złożona z SOF/LDV przez 24 tyg.
LSR12	Terapia złożona z SOF/LDV + RBV przez 12 tyg.

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa preparatu Epclusa zawierającego w jednej tabletkie 400 mg sofosbuwiru (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 1 (GT1 HCV).

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

Schemat leczenia	Czas trwania leczenia	Stosowane skróty
LDV/SOF	8 / 12 / 24 tyg.	LS8 / LS12 / LS24
LDV/SOF + RBV	12 tyg.	LSR12
OBV/PTV/r + DAS (GT1b)	8 / 12 tyg.	3D8 / 3D12
OBV/PTV/r + DAS + RBV (GT1a)	12 / 24 tyg.	3DR12 / 3DR24

■ Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej dokonano w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących analiz oceny technologii medycznych. 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), prospektywnych, eksperymentalnych badań nierandomizowanych (nRCT), a także badań oceniających analizowaną terapię stosowaną w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. W pierwszej kolejności poszukiwano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie preparatu Epclusa ze schematami będącymi komparatorami. W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 8333 niepowtarzające się pozycje, spośród których do analizy klinicznej włączono 5 opracowań wtórnych oraz 34 badania pierwotne (98 pozycji bibliograficznych). W ramach doszukania aktualizacyjnego do analizy włączono dodatkowo 2 przeglądy systematyczne. Z uwagi na ograniczenia włączonych opracowań wtórnych analizę oparto na wynikach badań pierwotnych.

Odnaleziono 10 badań eksperymentalnych oceniających schemat terapeutyczny zawierający VEL/SOF, z których 8 stanowiło randomizowane próby kliniczne, a 2 prace stanowiły jednoramienne badania eksperymentalne. Jedno badanie RCT porównywało VEL/SOF vs PLC, natomiast pozostałe oceniały badaną interwencję względem

schematów i terapii niebędących przedmiotem oceny niniejszej analizy. Jedno z badań ukierunkowane było na ocenę terapii VEL/SOF w szczególnej populacji chorych, do której należeli pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby. W pozostałych uczestniczyli pacjenci zarówno uprzednio nieleczeni, jak i leczeni schematami zawierającymi PegIFN, z wyrównaną funkcją wątroby. Do analizy skuteczności włączono 7 badań, w których dostępne były wyniki skuteczności klinicznej ocenianej terapii w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV. Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji scharakteryzowano w oparciu o wszystkie odnalezione dowody naukowe.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z technologiami opcjonalnymi, ani prac pozwalających na wykonanie ilościowego porównania pośredniego. Z tego względu do analizy włączono również badania dotyczące technologii alternatywnych, w których poszczególne schematy, zgodne z charakterystyką danego produktu leczniczego, były stosowane przynajmniej w jednym ramieniu badania, co umożliwiło oszacowanie efektywności bezwzględnej poszczególnych terapii na potrzeby porównania pośredniego bez dostosowania. Łącznie na potrzeby porównania pośredniego do analizy włączono 24 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo technologii opcjonalnych stanowiących komparatory dla VEL/SOF w niniejszej analizie. Wśród nich, 18 badań stanowiło randomizowane lub częściowo randomizowane próby kliniczne, 6 stanowiło nierandomizowane badania eksperymentalne.

Spośród badań RCT dla VEL/SOF jedno (ASTRAL-1) było podwójnie zaślepienie, pozostałe stanowiły badania otwartej próby. W badaniach RCT oceniających skuteczność technologii opcjonalnych, w 5 zastosowano podwójne zaślepienie, pozostałe stanowiły badania otwartej próby. Większość badań RCT charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu selekcji, ocenionym zgodnie z narzędziem zaproponowanym przez The Cochrane Collaboration. 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 5 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 pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych wirusem o GT1. Terapia VEL/SOF prowadziła do uzyskania SVR12 u 98% pacjentów, niezależnie od obecności marskości wątroby, historii wcześniejszego leczenia, jak również obecności wirusa HIV. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby oszacowane na podstawie wszystkich badań było niskie i nie przekraczało 1%. Nie obserwowano przypadków niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia.

Wysoka skuteczność VEL/SOF stosowanego w połączeniu z RBV obserwowana była również u pacjentów z WZW C z niewyrównaną marskością wątroby. Łącznie SVR12 uzyskało 96% chorych zakażonych GT1 HCV. Spośród 3 pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 u jednego stwierdzono nawrót choroby, a 2 kolejnych pacjentów zmarło z przyczyn niezwiązanych z przyjmowanym leczeniem.

Terapia z wykorzystaniem VEL/SOF już w trakcie trwania leczenia prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy szeregu domen jakości życia chorych, zarówno względem pomiarów wyjściowych (w tym: ogólny stan zdrowia, vitalność, komponenta fizyczna, samopoczucie emocjonalne, zmęczenie, aktywność/energia, emocje, zmartwienia, objawy ogólnoustrojowe), jak i w porównaniu z PLC (w tym: ogólny stan zdrowia, vitalność, samopoczucie emocjonalne, aktywność/energia, emocje, zmartwienia). 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 ramach porównania pośredniego stwierdzono, że schemat VEL/SOF prowadzi do uzyskania remisji wirusologicznej u zbliżonego odsetka pacjentów w porównaniu z ocenianymi technologiami alternatywnymi, SVR12 uzyskało średnio:

- 98% chorych leczonych VS12,
- 98% chorych leczonych 3D8,
- 99% chorych leczonych 3D12,
- 96% chorych leczonych 3DR12,
- 94% chorych leczonych 3DR24,
- 94% chorych leczonych LS8,
- 97% chorych leczonych LS12,
- 98% chorych leczonych LS24,
- 98% chorych leczonych LSR12.

W grupie chorych z niewyrównaną funkcją wątroby SVR12 uzyskało 96% pacjentów leczonych schematem VSR12, podczas gdy skuteczność dostępnego w tym wskazaniu schematu LSR12 wynosiła 87%.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki badania H2H wskazują, że profil bezpieczeństwa VEL/SOF jest porównywalny z PLC. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy VS12 a PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- AE ogółem (78% vs 77%; RR = 1,01 [0,91; 1,13]),
- SAE ogółem (2% vs 0%; RR = 5,80 [0,35; 96,32]),
- AE prowadzących do przerwania terapii (0,2% vs 2%; RR = 0,09 [0,01; 1,02]),
- zgonu (0,2% vs 0%; RR = 0,56 [0,02; 13,70]),
- poszczególnych AE, w tym: bólu głowy (29% vs 28%; RR = 1,03 [0,75; 1,40]), zmęczenia (20% vs 20%; RR = 1,02 [0,68; 1,52]), zapalenia nosogardzieli (13% vs 10%; RR = 1,22 [0,69; 2,17]), nudności (12% vs 11%; RR = 1,07 [0,62; 1,87]),
- nieprawidłowości laboratoryjnych – stężenia hemoglobiny <10 g/dl (0,3% vs 0%; RR = 0,94 [0,05; 19,37]).

W analizie zbiorczej obejmującej 1958 chorych otrzymujących podstawowy, 12-tygodniowy schemat podawania VEL/SOF bez dodatku RBV, który stosuje się u pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby, zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano u 76% pacjentów. Działania niepożądane, prowadzące do przedwczesnego przerwania terapii, oraz zdarzenia o ciężkim nasileniu występowały rzadko, a ich ryzyko wynosiło odpowiednio 0,4% oraz 2%. Dla żadnego z ciężkich działań niepożądanych nie raportowano związku z przyjmowaną terapią. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie (21%), ból głowy (25%), nudności (11%) czy zapalenie nosogardzieli (11%).

Wyniki porównania pośredniego bez dostosowania nie wykazują istotnych różnic profilu bezpieczeństwa najpowszechniej stosowanych schematów ocenianych interwencji. Skumulowane ryzyko AE dla poszczególnych schematów interwencji opcjonalnych wynosiło 67–91%, w przypadku schematów opartych na OBV/PTV/r+DAS±RBV, oraz 66–83% w przypadku schematów zawierających LDV/SOF±RBV. Numerycznie

najniższy odsetek zdarzeń zaobserwowano w grupach skróconego, 8-tygodniowego leczenia bez RBV, który wynosił 66% i 67%, odpowiednio podczas terapii LS8 i 3D8. Należy jednak podkreślić, iż schematy te zarezerwowane są wyłącznie do stosowania w podgrupie pacjentów uprzednio nieleczonych, bez marskości wątroby. Wydłużenie czasu trwania terapii alternatywnych do 24 tygodni, jak i dodanie RBV przyczyniają się do zwiększenia ryzyka AE ogółem, które obserwowano u 82%, 83%, 85% i 91% odpowiednio podczas terapii schematami LSR12, LS24, 3DR12 i 3DR24. Zdarzenia o ciężkim nasileniu raportowano u 1–2% chorych otrzymujących terapie trwające 8–12 tygodni, podczas gdy w przypadku schematów 3DR24 oraz LS24 odsetek SAE wynosił odpowiednio 5% oraz 8%. Podobnie ryzyko poszczególnych zdarzeń niepożądanych było niższe u chorych przyjmujących VS12 w porównaniu z dłuższymi schematami zawierającymi RBV. Ponadto terapie, w których skład wchodzi RBV, cechują się stosunkowo dużym ryzykiem wystąpienia anemii wynoszącym 5% dla schematu 3DR12, 11% dla 3DR24 oraz 12% dla LSR12, podczas gdy ryzyko tego zdarzenia w przypadku terapii VS12 jest niewielkie (u 0,4% pacjentów ze stężeniem hemoglobiny <10 g/dl).

U szczególnie obciążonej populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, leczonych według schematu VSR12, 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%). Wyniki porównania pośredniego wskazują na wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych raportowanych w grupie przyjmującej LSR12 wynoszący 97%, jak również wyższy odsetek zdarzeń o ciężkim nasileniu (24%), aczkolwiek terapia LSR12 rzadziej prowadziła do wystąpienia anemii, którą raportowano u 19% pacjentów.

■ Wnioski końcowe

VEL/SOF jest lekiem o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, o udowodnionej wysokiej skuteczności klinicznej u pacjentów zakażonych GT1 HCV, w tym także w podgrupach pacjentów z marskością wątroby, niepowodzeniem wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego czy koinfekcją HIV. 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 welpataswirem i sofosbuwirem (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 o genotypie 1. (GT1 HCV).

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. [1]

Tabela 1.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C z zakażeniem GT1 HCV
Oceniana interwencja	VEL/SOF w dawce odpowiednio 100 mg i 400 mg doustnie, raz na dobę w schemacie zgodnym z ChPL
Komparatory	Komparatorami dla VEL/SOF są: <ul style="list-style-type: none"> • SOF/LDV (GT1) w dawce 400 / 90 mg doustnie raz na dobę bez/z RBV • OBV/PTV/r w dawce 12,5 mg/75 mg/50 mg dwie tabletki raz na dobę w połączeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ○ DAS (GT1b) ○ DAS+RBV (GT1a);
Punkty końcowe	Analiza skuteczności <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 – poziom 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 brak dostępności badań RCT pozwalających na bezpośrednie porównanie VEL/SOF z terapiami opcjonalnymi, tj.: sofosbuwirem/ledipaswirem (SOF/LDV) oraz leczeniem opartym na obmitaswirze/parytaprewirze/rytonawirze (OBV/PTV/r). Tym samym, porównanie względem wymienionych opcji najpewniej możliwe będzie jedynie przy zastosowaniu 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 GT1 HCV.

Ze względu na łączne raportowanie działań niepożądanych w badaniach rekrutujących populacje 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, inhibitorach proteazy NS3/4A lub NS5A. (dotyczy tylko schematów dostępnych 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),
- 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:

- **LDV/SOF** w dawce 90 / 400 mg raz na dobę w przypadku pacjentów z zakażeniem GT1 HCV przyjmowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego przez okres:
 - 8 tygodni (schemat LS8) lub 12 tygodni (LS12) – u pacjentów uprzednio nieleczonych bez marskości wątroby (lub w przypadku terapii 12-tygodniowej również z wyrównaną marskością),
 - 24 tygodni (schemat LS24) – u chorych uprzednio leczonych lub z marskością wątroby (w tym również niewyrównaną),
 - 12 tygodni w skojarzeniu z RBV (schemat LSR12) – u pacjentów uprzednio leczonych lub z marskością wątroby (w tym również niewyrównaną),
- **OBV/PTV/r** w dobowej dawce 25 mg/150 mg/100 mg (dwie tabletki raz na dobę) przyjmowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego przez okres:
 - 8 tygodni lub 12 tygodni w połączeniu z DAS (schematy 3D8 oraz 3D12) – u pacjentów z GT1b HVC z wyrównaną funkcją wątroby,
 - 12 tygodni w połączeniu z DAS i RBV (schemat 3DR12), u pacjentów z GT1a HCV bez marskości, bądź przez okres 24 tygodni (3DR24) u chorych z wyrównaną marskością wątroby.

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

Tabela 2.
Komparatory dla VEL/SOF stosowanego w terapii zakażonych GT1 HCV

Schemat leczenia	Czas trwania leczenia	Stosowane skróty
LDV/SOF	8 / 12 / 24 tyg.	LS8 / LS12 / LS24
LDV/SOF + RBV	12 tyg.	LSR 12
OBV/PTV/r + DAS (GT1b)	8 / 12 tyg.	3D8 / 3D12
OBV/PTV/r + DAS + RBV (GT1a)	12 / 24 tyg.	3DR12 / 3DR24

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,
- o zgon,
- o ocena parametrów laboratoryjnych:
 - stężenie hemoglobiny <10 g/dL.

Metodyka badań klinicznych

- przeglądy systematyczne,
- randomizowane badania kliniczne (RCT) 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 terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej (w pierwszej kolejności poszukiwano badań dotyczących VEL/SOF, a w przypadku ich zakwalifikowania do analizy w dalszej kolejności poszukiwano badań dotyczących stosowania komparatorów w odpowiadającej populacji)

W pierwszej kolejności poszukiwano badań RCT 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 wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

W przypadku badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej do analizy włączano tylko badania raportujące SVR12.

2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano:

- badania, w których analizowano wyniki dla mniej niż 10 osób,
- badania, w których populację stanowili:
 - o pacjenci po przeszczepie wątroby lub oczekujący na przeszczep
 - o pacjenci z niewydolnością nerek, w tym osoby poddawane dializom,
 - o pacjenci z ostrym lub nawracającym HCV,
 - o pacjenci chorujący na nowotory lub dziedziczne choroby krwii,
 - o 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 do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, 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 przeszukanie 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 przeszukanie 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 przeprowadzone 28 lipca 2017 roku wskazało na brak nowych badań pierwotnych spełniających 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 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.9).

Narzędzie zaproponowane przez The Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędów 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 błędów systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook przedstawiono w Aneksie A.9 (Tabela 39). [3]

Wiarygodność nierandomizowanych badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). [4] Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktacją w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wieloośrodkowym 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.9 (

Tabela 40).

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 dokonywał jeden analityk (MB) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie A.10. Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innych analityków (PNS, EŁ, 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, umożliwiającymi 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 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 fakt, że w większości badań wyniki analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione bez podziału na poszczególne genotypy, należy podkreślić, iż 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 pod względem profilu bezpieczeństwa przedstawiono w sposób odrębny. Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010 i 2013.

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł odnaleziono łącznie 10 067 rekordów (w tym powtarzające się tytuły), z czego po eliminacji powtórzeń pozostały 8333 pozycje, 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 376 publikacji, z których kryteria włączenia do analizy spełniły 34 badania pierwotne opisane w 98 publikacjach. Dodatkowo zidentyfikowano 5 przeglądów systematycznych oraz 4 publikacje dotyczące oceny jakości życia pacjentów leczonych VEL/SOF. Odnaleziono także publikację dotyczącą zastosowania VSR24 w populacji pacjentów wcześniej leczonych niedostępnymi w polskiej praktyce klinicznej schematami opartymi na NS5A. W obliczu 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 roku, w wyniku którego wstępnie zakwalifikowano 5 publikacji. Żadne z badań pierwotnych nie spełniło kryteriów włączenia do analizy w oparciu o analizę pełnych tekstów. Przyczyny wykluczeń dla przeszukania pierwotnego i aktualizacyjnego znajdują się w Aneksie (A.6). Dodatkowo w ramach przeszukiwania aktualizacyjnego odnaleziono i włączono do analizy 2 przeglądy sytematyczne.

Do analizy skuteczności włączono 7 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii VEL/SOF u pacjentów zakażonych GT1 HCV, z których 3 stanowiły badania RCT fazy III (ASTRAL-1, ASTRAL-4 oraz POLARIS 2), 2 badania RCT fazy II (Pianko 2015 i Everson 2015) oraz 2 badania jednoramienne (ASTRAL-5 i Asselah 2016). Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono również 3 badania RCT, uwzględniające pacjentów zakażonych GT2 lub 3 HCV (ASTRAL-2, ASTRAL-3, POLARIS-3). Ponadto do analizy włączono publikacje dodatkowe, w których przedstawiono wyniki z badań ASTRAL dotyczące jakości życia pacjentów stosujących terapię VEL/SOF. [5–8]

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących terapię VEL/SOF z aktywnymi komparatorami (LDV/SOF ± RBV oraz OBV/PTV/r + DAS ± RBV). Z tego względu na potrzeby porównania pośredniego do niniejszej analizy włączono badania o charakterze eksperymentalnym, oceniające:

- LDV/SOF ± RBV – 13 badań, w tym 9 badań RCT i 4 jednoramienne,
- OBV/PTV/r + DAS ± RBV – 11 badań, w tym 9 badań RCT i 2 jednoramienne.

W populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby do analizy włączono 1 badanie oceniające schemat VEL/SOF+RBV (ASTRAL-4) oraz 2 prace dotyczące terapii LDV/SOF+RBV (SOLAR-1 i 2).

Żadna z prac dla VEL/SOF nie odnosiła się do populacji pacjentów po transplantacji wątroby lub oczekujących na transplantację, jak również do populacji z zaawansowaną chorobą nerek (w tym

dializowanych) czy po niepowodzeniu uprzedniej terapii z zastosowaniem DCV/ASV. 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, z zaawansowaną chorobą nerek czy po niepowodzeniu uprzedniej terapii z zastosowaniem schematu DCV/ASV.

Nie odnaleziono prac oceniających terapię VEL/SOF w populacji z GT1 HCV przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej. Z tego względu nie uwzględniono także takich badań dla innych schematów technologii opcjonalnych.

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

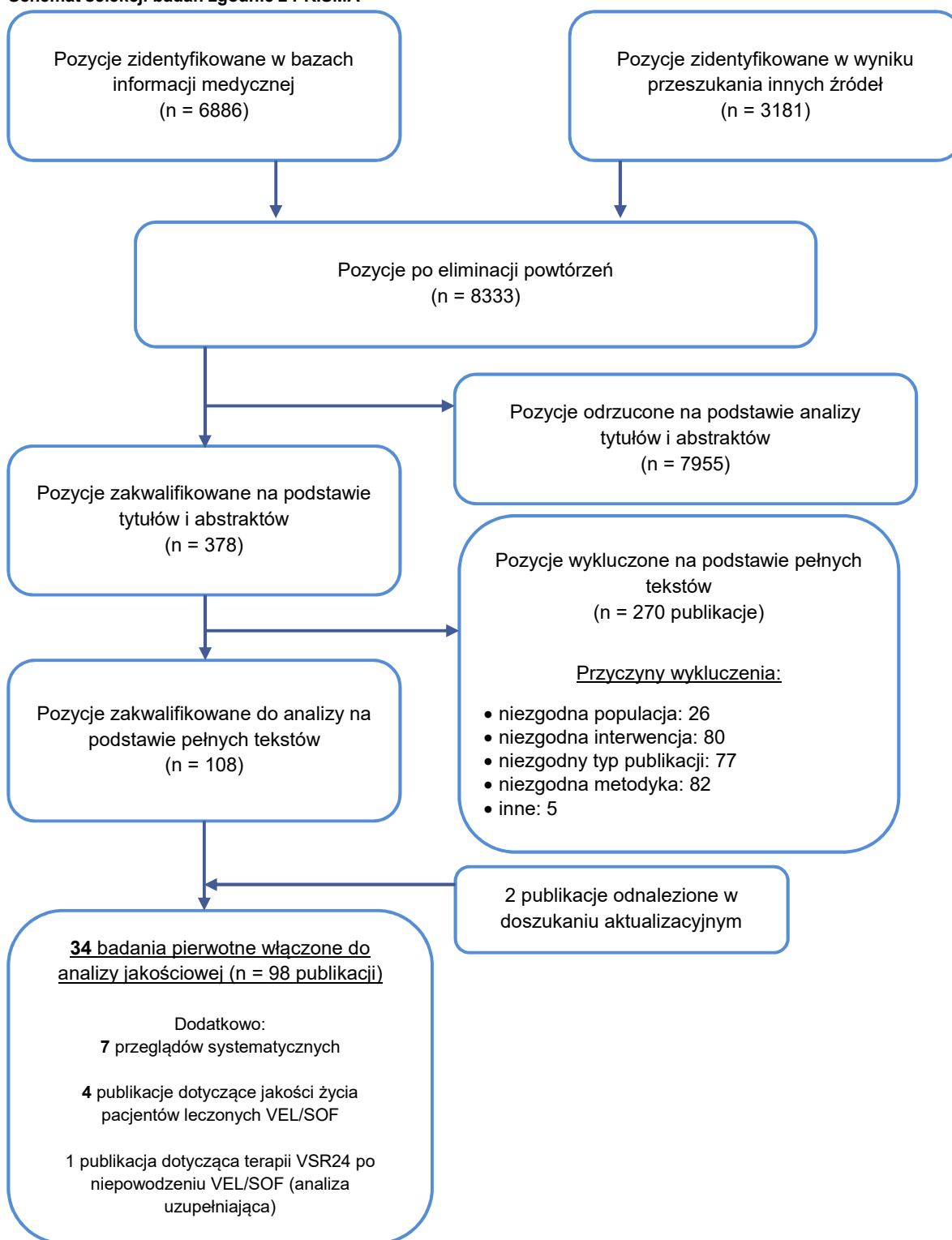


Tabela 3.
Badania pierwotne włączone do analizy klinicznej

Badanie	Schematy uwzględnione w analizie	Genotyp HCV	Populacja	Ref.
Populacja chorych z wyrównaną funkcją wątroby – TN/TE; CC(+/-); HIV(+/-)				
ASTRAL-1	VEL/SOF(12) vs PLC	1–6	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[9, 10]
ASTRAL-2^a	VEL/SOF(12) vs SOF+RBV(12)	2	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[11, 12]
ASTRAL-3^a	VEL/SOF(12) vs SOF+RBV(24)	3	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[11, 13]
ASTRAL-5	VEL/SOF(12)	1–4	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	[13–15]
POLARIS-2	VEL/SOF(12)	1–6	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[16–19]
POLARIS-3^a	VEL/SOF(12)	3	TN/TE; CC(+); HIV(-)	[16, 20–22]
Asselah 2016	VEL/SOF(12)	1, 2, 4, 6	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[23, 24]
Pianko 2015	VEL/SOF(12)	1	TE; CC(+/-); HIV(-)	[25–27]
	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(-)	[28–30]
SAPPHIRE I	OBV/PTV/r+DAS+RBV(12)	1a	TN; CC(-); HIV(-)	[31–34]
SAPPHIRE II	OBV/PTV/r+DAS+RBV(12)	1a	TE; CC(-); HIV(-)	[35–38]
PEARL II	OBV/PTV/r+DAS(12)	1b	TE; CC(-); HIV(-)	[39–42]
PEARL III	OBV/PTV/r+DAS(12)	1b	TN; CC(-); HIV(-)	[43–45]
PEARL IV	OBV/PTV/r+DAS+RBV(12)	1a	TN; CC(-); HIV(-)	[44–46]
TURQUOISE I	OBV/PTV/r+DAS+RBV(12)	1a	TN/TE; CC(-); HIV(+)	[47, 48]
TURQUOISE II	OBV/PTV/r+DAS+RBV(24)	1a	TN/TE; CC(+); HIV(-)	[49–52]
TURQUOISE III	OBV/PTV/r+DAS(12)	1b	TN/TE; CC(+); HIV(-)	[53–55]
MALACHITE I	OBV/PTV/r+DAS+RBV(12)	1a	TN; CC(-); HIV(-)	[56, 57]
	OBV/PTV/r+DAS(12)	1b	TN; CC(-); HIV(-)	
MALACHITE II	OBV/PTV/r+DAS+RBV(12)	1a	TE; CC(-); HIV(-)	[56, 58]
GARNET	OBV/PTV/r+DAS(8)	1b	TN; CC(-); HIV(-)	[59, 60]
ION-1	SOF/LDV(12)	1	TN; CC(+/-); HIV(-)	[61–64]
	SOF/LDV+RBV(12)	1	TN; CC(+); HIV(-)	
	SOF/LDV(24)	1	TN; CC(+); HIV(-)	
ION-2	SOF/LDV(12)	1	TE; CC(+/-); HIV (-)	[65–68]
	SOF/LDV+RBV(12)	1	TE; CC(+/-); HIV (-)	
	SOF/LDV(24)	1	TE; CC(+/-); HIV (-)	
ION-3	SOF/LDV(8)	1	TN; CC(-); HIV (-)	[68–71]
	SOF/LDV(12)	1	TN; CC(-); HIV (-)	
ION-4	SOF/LDV(12)	1	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	[72–74]
LONESTAR	SOF/LDV(8)	1	TN; CC(-); HIV(-)	[75–78]
	SOF/LDV(12)	1	TN; CC(-); HIV(-)	

Badanie	Schematy uwzględnione w analizie	Genotyp HCV	Populacja	Ref.
ELECTRON	SOF/LDV(12)	1	TE; CC(+/-); HIV(-)	[79–83]
	SOF/LDV+RBV(12)	1	TE; CC(+/-); HIV(-)	
	SOF+LDV+RBV(12)	1	TE; CC(-); HIV(-)	
	SOF/LDV(12)	1	TE; CC(+); HIV(-)	
	SOF/LDV+RBV(12)	1	TE; CC(+); HIV(-)	
SIRIUS	SOF/LDV+RBV(12)	1	TE; CC(+); HIV(-)	[84–86]
	SOF/LDV(24)	1	TE; CC(+); HIV(-)	
Mizokami 2015	SOF/LDV(12)	1	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[87–89]
	SOF/LDV+RBV(12)	1	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	
NIAID ERADICATE	SOF/LDV(12)	1	TN; CC(-); HIV(+)	[90–92]
SYNERGY GT1	SOF/LDV(12)	1	TN; CC(+/-); HIV(-)	[93, 94]
Lim 2016/ Chuang 2016	SOF/LDV(12)	1	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	[95–97]
Szczególna populacja pacjentów (DC)				
ASTRAL-4	VEL/SOF +RBV(12)	1–4	TN/TE; DC(+); HIV(-)	[98–100]
SOLAR-1	SOF/LDV+RBV(12)	1	TN/TE; DC(+); HIV(-)	[100–103]
SOLAR-2	SOF/LDV+RBV(12)	1	TN/TE; DC(+); HIV(-)	[100, 104–106]

a) Badania uwzględnione wyłącznie w analizie bezpieczeństwa.

3.1. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych

3.1.1. Badania dla VEL/SOF

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 7 badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną VEL/SOF u chorych z zakażeniem GT1 HCV (ASTRAL-1, ASTRAL-4, ASTRAL-5, POLARIS-2, Asselah 2016, Pianko 2015, Everson 2015). Ponadto w analizie bezpieczeństwa uwzględniono również 3 dodatkowe badania, przeprowadzone u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie innym niż GT1 HCV (ASTRAL-2: GT2 HCV, ASTRAL-3: GT3 HCV oraz POLARIS-3: GT3 HCV).

Wszystkie odnalezione prace to wielośrodkowe 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 narządów 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 pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek osób uzyskujących SVR12, zdefiniowaną 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.

Badania włączone do analizy efektywności klinicznej u pacjentów zakażonych GT1 HCV

ASTRAL-1 – randomizowane badanie z podwójnie ślełą 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). [23, 24] 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, u 116 – GT4 HCV, u 35 – GT5, a u 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-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, u 13 – GT3 HCV, a u 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 4 – 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).

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 przy ocenie skuteczności uwzględniono tylko 1 ramię spełniające kryteria włączenia, w którym stosowano terapię zarejestrowanym schematem: SOF+VEL(100 mg) przez 12 tygodni analizowanym w populacji z GT1 HCV oraz 2 dodatkowe ramiona przy ocenie bezpieczeństwa w populacji z GT2–6 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 28 w grupie SOF+VEL (GT1 HCV), 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 w ocenie skuteczności uwzględniono 1 ramię, w którym stosowano 12-tygodniową terapię zarejestrowanym schematem (VEL 100 mg) w populacji z GT1 HCV – VS12 oraz dodatkowo 2 ramiona włączone do oceny bezpieczeństwa – VS12 u pacjentów zakażonych GT3 HCV z lub bez marskości wątroby. W badaniu kod randomizacji został wygenerowany komputerowo z wykorzystaniem metod interaktywnych i uwzględniał 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 VS12 (GT1 HCV), 27 w grupie VS12 zakażonej GT3 HCV bez marskości, 26 w grupie VS12 zakażonej GT3 HCV z wyrównaną marskością. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni 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).

Badania włączone wyłącznie do analizy bezpieczeństwa

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 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).

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).

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
Badania włączone do analizy efektywności klinicznej u pacjentów zakażonych GT1 HCV													
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	<i>(patrz: Tabela 5)</i>
	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-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	<i>(patrz: Tabela 5)</i>
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
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>	<i>(patrz: Tabela 5)</i>

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
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			
Badania włączone wyłącznie do analizy bezpieczeństwa													
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)
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^f</i>	(patrz: Tabela 5)

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.

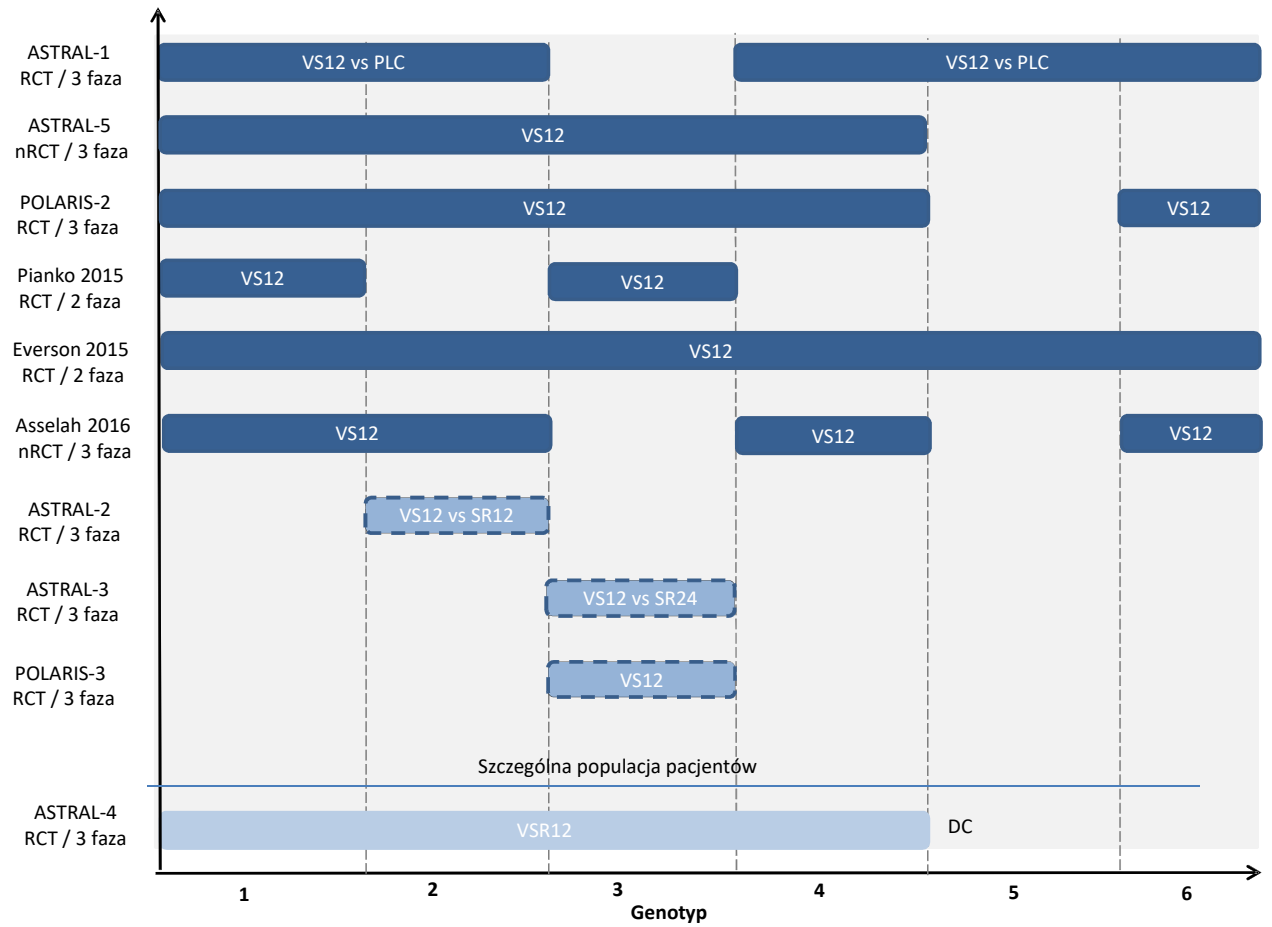
f) Względem predefiniowanej SVR12 wynoszącej 83%.

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



3.1.2. Badania dla komparatorów

Zidentyfikowano 24 badania spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej, oceniające efektywność kliniczną następujących schematów stosowanych u pacjentów z zakażeniem GT1 HCV:

- w populacji ogólnej:
 - 3D8 – 1 badanie (GARNET);
 - 3D12 – 4 badania (PEARL-II, PEARL-III, TURQUOISE III, MALACHITE I);
 - 3DR12 – 6 badań (SAPPHIRE I, SAPPHIRE II, PEARL IV, MALACHITE I, MALACHITE II, TURQUOISE I);
 - 3DR24 – 1 badanie (TURQUOISE II);
 - LS8 – 2 badania (LONESTAR, ION-3);
 - LS12 – 10 badań (ELECTRON, LONESTAR, ERADICATE, ION-1, ION-2, ION-3, ION-4, SYNERGY-GT1, Mizokami 2015, Lim 2016/Chuang 2016);
 - LSR12 – 6 badań (ELECTRON, LONESTAR, SIRIUS, ION-1, ION-2, Mizokami 2015);
 - LS24 – 2 badania (SIRIUS, ION-1),
- w populacji z niewyrównaną marskością wątroby:
 - LSR12 – 2 badania (SOLAR-1, SOLAR-2).

Włączone prace obejmowały zarówno badania RCT fazy III i II, jak i próby jednoramienne. Poniżej zaprezentowano skróconą charakterystyką każdego z badań. 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.

Badania oceniające efektywność kliniczną schematów opartych na OBV/PTV/r

GARNET – wieloośrodkowe badanie jednoramienne otwartej próby, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa 8-tygodniowej terapii 3D, u pacjentów zakażonych GT1b HCV, uprzednio nieleczonych przeciw HCV, bez marskości wątroby. W badaniu uczestniczyło 166 pacjentów, większość z zakażeniem GT1b HCV (u 3 pacjentów zidentyfikowano inny genotyp HCV już po okresie skriningu). Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12, w badaniu nie podano informacji na temat testowanej hipotezy wyjściowej. OBV/PTV/r podawano doustnie w dawce 25/150/100 mg, DAS w dawce 250 mg b.i.d. Jakość metodologiczną badania oceniono na 7/8 punktów w skali NICE (Tabela 6).

MALACHITE I – randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii bezinterferonowej 3DR i 3D w porównaniu z terapią skojarzoną z telaprewiru (TVR), PegINF i RBV u pacjentów uprzednio nieleczonych, zakażonych GT1a lub GT1b HCV, bez marskości wątroby. Randomizacja została przeprowadzona komputerowo ze stratyfikacją ze względu na genotyp IL28B (CC vs nie CC).

Pacjenci zostali przydzieleni do jednej z 5 grup: – chorzy zakażeni GT1a HCV do grupy 3DR12 lub TVR+PegIFN+RBV, natomiast pacjenci z GT1b HCV – do grupy 3DR12, 3D12 lub TVR+PegIFN+RBV. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie grupy, w których chorzy zakażeni GT1a HCV stosowali terapię w schemacie 3DR12, a chorzy z GT1b HCV – 3D12. OBV/PTV/r podawano doustnie w dawce 25/150/100 mg, DAS w dawce 250 mg b.i.d. natomiast dawka RBV wyliczana była na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg). Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania, że oceniane terapie oparte na schemacie 3D są nie gorsze od terapii TVR+PegIFN+RBV (*non-inferiority*). W badaniu uczestniczyło łącznie 311 pacjentów, w tym 69 w grupie 3DR12 (GT1a) oraz 83 w grupie 3D12 (GT1b) (Tabela 6).

W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

MALACHITE II – randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej 3DR12 w porównaniu z TVR+PegIFN+RBV u pacjentów bez marskości wątroby, uprzednio leczonych, zakażonych GT1 HCV. Randomizację przeprowadzono komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego, ze stratyfikacją ze względu na subgenotyp HCV (1a vs 1b) oraz odpowiedź na uprzednie leczenie PegIFN + RBV. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania przewagi terapii 3DR12 nad TVR+PegIFN+RBV (*superiority*). W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie ramię leczonych 3DR12. Łącznie w badaniu uczestniczyło 148 pacjentów, w tym 101 w grupie 3DR12 (Tabela 6).

W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

PEARL II – randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii 3D12 i 3DR12 u pacjentów bez marskości wątroby, uprzednio leczonych terapią PegIFN/RBV, zakażonych GT1b HCV. Randomizacja została przeprowadzona komputerowo za pomocą systemu interaktywnego, w schemacie 1:1, ze stratyfikacją ze względu na odpowiedź na leczenie PegIFN + RBV (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź, nawrót). Ukrycie kodu alokacji było zachowane. OBV/PTV/r podawano doustnie w dawce 25/150/100 mg, DAS w dawce 250 mg b.i.d., natomiast dawka RBV wyliczana była na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg). Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania, że oceniane schematy są nie gorsze względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 64%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej. W badaniu uczestniczyło łącznie 186 pacjentów, w tym 91 w grupie 3DR12 i 95 w grupie 3D12 – w analizie uwzględniono tylko ramię 3D12 (Tabela 6).

W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocena wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

PEARL III – randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii 3DR12 oraz 3D12 u pacjentów bez marskości wątroby, uprzednio nieleczonych, zakażonych GT1b HCV. Randomizacja została przeprowadzona komputerowo za pomocą systemu interaktywnego w schemacie 1:1, ze stratyfikacją ze względu na genotyp IL28B (CC vs nie CC). Ukrycie kodu alokacji było zachowane. OBV/PTV/r podawano doustnie w dawce 25/150/100 mg, DAS w dawce 250 mg b.i.d., natomiast dawka RBV wyliczana była na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg). Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania, że oceniane schematy są nie gorsze względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 80%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej. W badaniu uczestniczyło łącznie 419 pacjentów, w tym 210 w grupie 3DR12 i 209 w grupie 3D12 – w analizie uwzględniono tylko ramię 3D12 (Tabela 6).

W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocena wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

PEARL IV – randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii 3DR12 oraz 3D12 u pacjentów bez marskości wątroby, uprzednio nieleczonych, zakażonych GT1a HCV. Randomizacja została przeprowadzona komputerowo za pomocą systemu interaktywnego w schemacie 1:2, ze stratyfikacją ze względu na genotyp IL28B (CC vs nie CC). Ukrycie kodu alokacji było zachowane. OBV/PTV/r podawano doustnie w dawce 25/150/100 mg, DAS w dawce 250 mg b.i.d., natomiast dawka RBV wyliczana była na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg). W badaniu uczestniczyło łącznie 305 pacjentów, w tym 100 w grupie 3DR12 i 205 w grupie 3D12 – w analizie uwzględniono tylko ramię 3DR12. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania, że oceniane schematy są nie gorsze względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 72%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocena wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

SAPPHIRE I – randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii OBV/PTV/r w połączeniu z RBV (schemat 3DR12) u pacjentów uprzednio nieleczonych z zakażeniem GT1 HCV, bez marskości wątroby. Randomizację przeprowadzono komputerowo w schemacie 3:1 ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV i genotyp IL28B. Ukrycie kodu alokacji było zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego (IRT). Badanie składało się z 2 faz: 1) *podwójnie zaślepieniej próby*, w ramach której pacjenci po randomizacji

otrzymywali 3DR12 lub PLC przez 12 tygodni; 2) *otwartej próby*, w trakcie której pacjenci z grupy PLC otrzymywali 3DR przez kolejne 12 tygodni. OBV/PTV/r podawano doustnie w dawce 25/150/100 mg, DAS w dawce 250 mg b.i.d., natomiast dawka RBV wyliczana była na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg). Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania, że oceniane schematy są nie gorsze (*non-inferiority*) a następnie, że są lepsze (*superiority*) względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 78%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej. W badaniu uczestniczyło łącznie 631 pacjentów, w tym 473 w grupie 3DR12 i 158 w grupie PLC – w analizie uwzględniono tylko ramię 3DR12. Spośród pacjentów z grupy 3DR12, 68% stanowili chorzy zakażeni GT1a HCV, pozostali – GT1b HCV (Tabela 6).

W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

TURQUOISE I – wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne II/III fazy, oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę terapii 3DR12 w populacji pacjentów z przewlekłym zakażeniem GT1 HCV i koinfekcją HIV, leczonych stabilną dawką darunawiru (DRV). Pacjenci zostali w sposób losowy przydzieleni do dwóch grup różniących się dawkowaniem DRV (QD vs BID). W pracy nie podano informacji na temat sposobu wygenerowania kodu randomizacji ani ukrycia kodu alokacji, przeprowadzono natomiast stratyfikację ze względu na status wcześniejszego leczenia HIV i wcześniejsze leczenie inhibitorem proteazy HIV-1. W niniejszej analizie uwzględniono 10 pacjentów bez marskości wątroby przyjmujących schemat 3DR12 + DRV QD, z których 30% stosowało uprzednio terapię opartą na IFN. Nie podano informacji na temat testowanej hipotezy wyjściowej. Wyniki badania analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Ocenę wiarygodności badania podano w tabeli poniżej (Tabela 7)

SAPPHIRE II – randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii 3DR12 w porównaniu z PLC u pacjentów uprzednio leczonych zakażonych GT1 HCV, bez marskości wątroby. Randomizacja została przeprowadzona komputerowo w schemacie 3:1 ze stratyfikacją ze względu na typ odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź, nawrót) oraz genotyp HCV (1a vs nie 1a). Ukrycie kodu alokacji było zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. Badanie składało się z 2 faz: 1) *podwójnie zaślepionej próby*, w ramach której pacjenci po randomizacji otrzymywali 3DR12 lub PLC przez 12 tygodni; 2) *otwartej próby*, w trakcie której pacjenci z grupy PLC otrzymywali 3DR przez kolejne 12 tygodni. OBV/PTV/r podawano doustnie w dawce 25/150/100 mg, DAS w dawce 250 mg b.i.d., natomiast dawka RBV wyliczana była na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg). Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania, że oceniane schematy są nie gorsze (*non-*

inferiority) a następnie, że są lepsze (*superiority*) względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 65%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej. W badaniu uczestniczyło łącznie 394 pacjentów, w tym 297 w grupie 3DR12 i 97 w grupie PLC – w analizie uwzględniono tylko ramię 3DR12. Spośród pacjentów z grupy 3DR12, 58% stanowili pacjenci zakażeni GT1a HCV, pozostali – GT1b HCV (Tabela 6).

W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocena wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

TURQUOISE II – randomizowane, wielośrodkowe, badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii 3DR12 i 3DR24 u pacjentów uprzednio leczonych lub nieleczonych, zakażonych GT1 HCV, z wyrównaną marskością wątroby. Randomizacja została przeprowadzona komputerowo za pomocą systemu interaktywnego w schemacie 1:1, ze stratyfikacją ze względu na wcześniejsze leczenie przeciw HCV. Dodatkowo u pacjentów wcześniej nieleczonych przeprowadzono stratyfikację ze względu na subgenotyp (1a vs 1b) oraz genotyp IL28B, natomiast u pacjentów uprzednio leczonych – ze względu na subgenotyp (1a i 1b) oraz odpowiedź na uprzednie leczenie. OBV/PTV/r podawano doustnie w dawce 25/150/100 mg, DAS w dawce 250 mg b.i.d., natomiast dawka RBV wyliczana była na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg). Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania, że oceniane schematy są nie gorsze (*non-inferiority*) a następnie, że są lepsze (*superiority*) względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 47%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej. W badaniu uczestniczyło łącznie 380 pacjentów, w tym 208 w grupie 3DR12 i 172 w grupie 3DR24 – w analizie uwzględniono tylko ramię 3DR24. Odsetek pacjentów uprzednio leczonych przeciw HCV w grupie 3DR24 wynosił 57% (Tabela 6).

W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocena wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

TURQUOISE III – niezaślepienie, jednoramienne badanie III fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii 3D u dorosłych pacjentów zakażonych GT1b HCV i z wyrównaną marskością wątroby. W badaniu wzięło udział 60 pacjentów, z których 55% było wcześniej leczonych przeciw HCV. OBV/PTV/r podawano doustnie w dawce 25/150/100 mg, DAS w dawce 250 mg b.i.d. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12, nie podano informacji na temat testowanej hipotezy badawczej. Żaden z pacjentów nie został utracony w trakcie trwania badania. Jakość metodologiczną oceniono na 7/8 punktów w skali NICE (Tabela 6).

Badania oceniające efektywność kliniczną schematów opartych na LDV/SOF

ELECTRON – złożone, wieloramienne, wielośrodkowe badanie II fazy porównujące 22 schematy terapeutyczne. Kryteria włączenia do analizy spełniały 3 grupy, z których 1 stanowiła osobne badanie jednoramienne (LSR12), natomiast 2 pozostałe stanowiły część randomizowanej próby klinicznej (LS12 i LSR12). Badanie zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób z przewlekłym WZW C, zakażonych GT1–3 HCV. W częściach z losowym przydziałem do grup metoda randomizacji została przeprowadzona w sposób prawidłowy (metoda komputerowa). W analizowanych grupach populacje stanowili pacjenci zakażeni GT1 HCV, zarówno uprzednio leczeni, jak i nieleczeni przeciw HCV, z lub bez wyrównanej marskości wątroby. Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12, w badaniu nie testowano żadnej hipotezy oraz nie przeprowadzono formalnej kalkulacji wielkości próby. Ocenę wiarygodności randomizowanych podczęści badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7), część nierandomizowaną oceniono na 6/8 punktów w skali NICE (Tabela 6).

ERADICATE – jednośrodkowe, jednoramienne badanie fazy II, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii LDV/SOF u pacjentów z przewlekłą infekcją HCV GT1 i równoczesną koinfekcją wirusem HIV. Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Nie podano informacji na temat testowanej hipotezy badawczej. Do badania włączono 50 pacjentów, żaden z nich nie otrzymał uprzednio terapii przeciw HCV i nie miał marskości wątroby. Jakość metodologiczną pracy oceniono na 6/8 punktów w skali NICE (Tabela 6).

ION-1 – wielośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem LDV/SOF z/bez RBV u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym zakażeniem GT1 HCV. W pracy nie podano informacji na temat sposobu wygenerowania kodu randomizacyjnego, podano jedynie, że alokacja do grup odbywała się za pomocą interaktywnego systemu, dzięki któremu zachowano ukrycie kodu alokacji. Badanie zaprojektowano jako 4-ramienną próbę kliniczną porównującą ze sobą dwa schematy leczenia różniące się czasem trwania terapii (12 vs 24 tyg.) oraz równoczesnym przyjmowaniem RBV lub jej brakiem. W niniejszej analizie uwzględniono schematy LS12, LSR12 i LS24 zgodne z charakterystyką produktu leczniczego. Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania przewagi ocenianych schematów względem predefiniowanego prawdopodobieństwa SVR12, wynoszącego 60%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej. Łącznie do badania zrekrutowano 865 pacjentów, w tym 214 do grupy LS12, 217 do grupy LSR12 oraz 217 do grupy LS24, spośród których 15% miało wyrównaną marskość wątroby, 68% było zakażonych GT1a HCV, a 31% GT1b HCV (Tabela 6).

W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania wraz z omówieniem przyczyn. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

ION-2 – wielośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem LDV/SOF z/bez RBV u osób wcześniej leczonych z przewlekłym

zakażeniem GT1 HCV. W pracy nie podano informacji na temat sposobu wygenerowania kodu randomizacyjnego. Alokacja do grup odbywała się za pomocą interaktywnego systemu, dzięki któremu zachowano ukrycie kodu alokacji. Przeprowadzono stratyfikację ze względu na genotyp HCV, marskość wątroby i odpowiedź na wcześniejszą terapię. Badanie zaprojektowano jako 4-ramienną próbę kliniczną porównującą ze sobą dwa schematy leczenia różniące się czasem trwania terapii (12 vs 24 tyg.), każdy w skojarzeniu z lub bez RBV. W niniejszej analizie uwzględniono schematy LS12, LSR12 i LS24 zgodne z charakterystyką produktu leczniczego. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania przewagi ocenianych schematów względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 25%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej. Łącznie w badaniu uczestniczyło 440 pacjentów, w tym po 109 w grupach LS12 i LS24 oraz 111 w grupie LSR12, odsetek osób z marskością w populacji badania wynosił 20% (Tabela 6).

W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Oceny wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

ION-3 – wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem LDV/SOF z/bez RBV u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym zakażeniem GT1 HCV, bez marskości wątroby. W pracy nie podano informacji na temat sposobu wygenerowania kodu randomizacyjnego. Alokacja do grup odbywała się za pomocą interaktywnego systemu, dzięki któremu zachowano ukrycie kodu alokacji. Przeprowadzono stratyfikację ze względu na genotyp HCV. Badanie zaprojektowano jako 4-ramienną próbę kliniczną porównującą ze sobą trzy schematy terapeutyczne: LS8, LSR8 oraz LS12. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie dwa schematy LS8 oraz LS12 zgodne z charakterystyką produktu leczniczego. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania przewagi ocenianych schematów względem predefiniowanego prawdopodobieństwa uzyskania SVR12, wynoszącego 60%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej oraz w celu wykazania przewagi LS8 względem pozostałych schematów terapeutycznych. Łącznie w badaniu uczestniczyło 684 pacjentów, w tym 215 w grupie LS8 oraz 216 w grupie LS12, z których 80% było zakażonych GT1a HCV, pozostali GT1b HCV (Tabela 6).

W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Oceny wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

ION-4 – jednoramienne, wieloośrodkowe badanie III fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii LDV/SOF u pacjentów z przewlekłą infekcją HCV GT1 i GT4 i równoczesną koinfekcją wirusem HIV. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12, nie podano informacji na temat testowanej hipotezy badawczej. Do badania włączono 335 pacjentów, z czego 20% stanowili pacjenci z marskością wątroby, a 55% było uprzednio

leczonych przeciw HCV. Jakość metodologiczną badania oceniono na 7/8 punktów w skali NICE (Tabela 6).

Lim 2016 / Chuang 2016 – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie III fazy, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii LDV/SOF u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV GT1, z lub bez marskości wątroby, wcześniej leczonych lub nieleczonych przeciw HCV. Badanie zostało przeprowadzone w Korei (publikacja Lim 2016) oraz w Tajwanie (Chuang 2016). Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12, nie podano informacji na temat testowanej hipotezy badawczej. Łącznie w badaniu uczestniczyło 178 pacjentów, z których 51% było uprzednio leczonych przeciw HCV, a 15% miało wyrównaną marskość wątroby. Jakość metodologiczną pracy oceniono na 7/8 punktów w skali NICE (Tabela 6).

LONESTAR – jednośrodkowe, otwarte badanie randomizowane II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii LDV/SOF z/bez RBV u pacjentów zakażonych GT1 HCV zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych przeciw HCV. Randomizacja została przeprowadzona komputerowo ze stratyfikacją ze względu na subgenotyp 1a i 1b oraz obecność marskości wątroby. Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane. W badaniu analizowano dwie kohorty pacjentów – uprzednio nieleczonych (kohorta A) oraz uprzednio leczonych przeciw HCV (kohorta B). Pacjenci z kohorty A zostali losowo przydzieleni do trzech ramion: LS8, LSR8, LS12. Z kolei w ramach kohorty B przeprowadzono porównanie schematów LS12, LSR12. W analizie uwzględniono 4 ramiona spełniające kryteria włączenia: LS8, LSR12 z kohorty A oraz LS12, LSR12 z kohorty B. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12, nie podano informacji na temat testowanej hipotezy badawczej. Do analizowanych ramion włączono 79 pacjentów. W kohorcie A żaden z pacjentów nie miał marskości wątroby, z kolei w kohorcie B wyrównana marskość występowała u 55% chorych (Tabela 6).

W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Mizokami 2015 – randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia LDV/SOF ± RBV u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV GT1 wcześniej leczonych bądź nieleczonych przeciw WZW C. Randomizacja została przeprowadzona metodą permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na obecność marskości wątroby. Dodatkowo chorych uprzednio leczonych stratyfikowano ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie przeciwwirusowe. Ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie interaktywnego systemu. W badaniu porównywano schematy LS12 i LSR12 osobno w każdej z dwóch kohort pacjentów: uprzednio nieleczonych (kohorta A) oraz uprzednio leczonych przeciw HCV (kohorta B). Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Padanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi względem predefiniowanego prawdopodobieństwa SVR12, wynoszącego 63%, wyznaczonego w oparciu o wyniki dla historycznej grupy kontrolnej w przypadku porównania wyników w grupie

pacjentów wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby. W przypadku pozostałych pacjentów nie testowano żadnej hipotezy badawczej. Łącznie w badaniu uczestniczyło 341 pacjentów, z których 51% było uprzednio leczonych przeciw HCV, a 22% miało wyrównaną marskość wątroby (Tabela 6).

W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocena wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

SIRIUS – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie randomizowane fazy II, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii LDV/SOF z/bez RBV u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, zakażonych GT1 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciw HCV. Randomizacja przeprowadzona została komputerowo ze stratyfikacją ze względu na subgenotyp 1a i 1b oraz uzyskanie niewykrywalnej wirerii podczas wcześniejszego leczenia. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch grup: LSR12 i LS24. Ukrycie kodu alokacji było zachowane z uwagi na zastosowanie interaktywnego systemu. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12, nie podano informacji na temat testowanej hipotezy badawczej. Do badania włączono 155 pacjentów z marskością wątroby (Tabela 6).

W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocena wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

SYNERGY GT1 – jednoośrodkowe, otwarte, nierandomizowane badanie II fazy, zaprojektowane w celu oceny możliwości redukcji czasu trwania terapii LDV/SOF do 6 tygodni w wyniku intensyfikacji leczenia polegającej na dodaniu dodatkowego leku o działaniu przeciwwirusowym (GS-9669 lub GS-9451) u pacjentów wcześniej nieleczonych z przewlekłym zakażeniem HCV GT1. W badaniu analizowano 3 ramiona różniące się schematem terapeutycznym – LS12, LDV/SOF+GS-9669 (6 tyg.), LDV/SOF+GS-9451 (6 tyg.). W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie ramię LS12 zgodne z charakterystyką produktu leczniczego. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania, że oceniany schemat

6-tygodniowy jest nie gorszy (*non-inferiority*) niż LS12. Łącznie w badaniu uczestniczyło 60 pacjentów, w tym 20 w grupie LS12, z których 15% miało wyrównaną marskość wątroby. Jakość metodologiczną pracy oceniono na 5/8 punktów w skali NICE (Tabela 6).

SOLAR-1 i SOLAR-2 – randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii LDV/SOF w skojarzeniu z RBV u osób z przewlekłym WZW C, u których stwierdzono zaawansowaną chorobę wątroby przed lub po transplantacji narządu. W obu pracach randomizację przeprowadzono komputerowo, ukrycie kodu alokacji zostało zachowane z uwagi na zastosowanie interaktywnego systemu. Pacjenci zostali podzieleni na dwie kohorty: kohortę A – uwzględniającą pacjentów przed transplantacją wątroby oraz kohortę B – pacjentów po transplantacji. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie kohortę A badań, u których stosowany był schemat leczenia LSR12. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w pracy był odsetek osób uzyskujących SVR12, nie podano informacji na temat testowanej

hipotezy badawczej. Łącznie w badaniach, w analizowanych grupach uwzględniono 106 pacjentów, z których 58 zakwalifikowano do klasy B CTP, a 48 do klasy C CTP, większość chorych było uprzednio leczonych przeciw HCV (67%) (Tabela 6).

Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 6.
Charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Ramiona	OI [tyg.]	N	Genotyp, (%pts)	Wcześniejsza terapia	Wyjściowa wiremia, średnia (SD), [zakres]	Marskość	HIV	Metodyka	Hipoteza	Ocena
Badania oceniające efektywność kliniczną schematów opartych na OBV/PTV/r											
GARNET / III faza	3D8	8	166	GT1b: 98 Inne: 2	0	6,0 [3,0–7,4] ^b	0	NIE	nRCT	<i>nd</i>	NICE: 7/8
MALACHITE I / III faza	3DR12	12	69	GT1a: 100	0	6,29 (0,8)	0	NIE	RCT, otwartej próby	<i>non-inferiority</i> ^a	<i>(patrz: Tabela 7)</i>
	3D12	12	83	GT1b: 100	0	6,33 (0,6)	0	NIE			
MALACHITE II / III faza	3DR12	12	101	GT1a: 19 GT1b: 81	100	6,37 (0,50)	0	NIE	RCT, otwartej próby	<i>superiority</i> ^a	<i>(patrz: Tabela 7)</i>
PEARL II / III faza	3D12	12	95	GT1a: 1 GT1b: 99	100	6,48 (0,53)	0	NIE	RCT, otwartej próby	<i>non-inferiority / superiority</i> ^a	<i>(patrz: Tabela 7)</i>
PEARL III / III faza	3D12	12	209	GT1b: 100	0	6,33 (0,67)	0	NIE	RCT, podwójnie zaślepione	<i>non-inferiority / superiority</i> ^a	<i>(patrz: Tabela 7)</i>
PEARL IV / III faza	3DR12	12	100	GT1a: 100	0	6,64 (0,50)	0	NIE	RCT, podwójnie zaślepione	<i>non-inferiority / superiority</i> ^a	<i>(patrz: Tabela 7)</i>
SAPPHIRE I / III faza	3DR12	12	473	GT1a: 68 GT1b: 32	0	6,40 (0,62)	0	NIE	RCT, podwójnie zaślepione	<i>non-inferiority / superiority</i> ^a	<i>(patrz: Tabela 7)</i>
SAPPHIRE II / III faza	3DR12	12	297	GT1a: 58 GT1b: 41	100	6,55 [4,61–7,70]	0	NIE	RCT, podwójnie zaślepione	<i>non-inferiority i superiority</i> ^a	<i>(patrz: Tabela 7)</i>
TURQUOISE I	3DR12	12	10	GT1a: 9	30	bd	0	TAK	RCT, otwartej próby	<i>bd</i>	<i>(patrz: Tabela 7)</i>
TURQUOISE II / III faza	3DR24	24	172	GT1a: 70 GT1b: 30	57	6,53 (0,52)	100	NIE	RCT, otwartej próby	<i>non-inferiority i superiority</i> ^a	<i>(patrz: Tabela 7)</i>
TURQUOISE III / III faza	3D12	12	60	GT1b: 100	55	6,8 [3,8–7,5]	100	NIE	nRCT	<i>nd</i>	NICE: 7/8

Badanie	Ramiona	OI [tyg.]	N	Genotyp, (%pts)	Wcześniejsza terapia	Wyściowa wiremia, średnia (SD), [zakres]	Marskość	HIV	Metodyka	Hipoteza	Ocena
Badania oceniające efektywność kliniczną schematów opartych na LDV/SOF											
ELECTRON / faza II	LSR12	12	9	GT1a: 89 GT1b: 11	100	6,9 (0,2)	0	NIE	Jednoramienne	<i>brak</i>	NICE: 6/8
	LS12	12	10	GT1a: 80 GT1b: 20	100	6,5 (0,6)	100	NIE	RCT, otwartej próby		(patrz: Tabela 7)
	LSR12	12	9	GT1a: 78 GT1b: 22	100	6,3 (0,8)	100	NIE	RCT, otwartej próby	<i>bd</i>	(patrz: Tabela 7)
ERADICATE / IIb	LS12	12	13	GT1a: 75 GT1b: 25	0	6,1 (5,3–6,5) ^b	0	TAK	Jednoramienne	<i>nd</i>	NICE: 6/8
	LS12 (+ARV)	12	37	GT1a: 81 GT1b: 19	0	6,0 (5,4–6,5) ^b	0	TAK			
ION-1 / faza III	LS12	12	214	GT1a: 67 GT1b: 31 GT1inne: 2	0	6,4 (0,7)	16	NIE	RCT, otwartej próby	<i>superiority</i>	(patrz: Tabela 7)
	LSR12	12	217	GT1a: 68 GT1b: 31 GT1inne: <1	0	6,4 (0,6)	15	NIE			
	LS24	24	217	GT1a: 67 GT1b: 31 GT1inne: 1	0	6,3 (0,7)	15	NIE			
ION-2 / faza III	LS12	12	111	GT1a: 79 GT1b: 21	100	6,4 (0,6)	20	NIE	RCT, otwartej próby	<i>superiority^a</i>	(patrz: Tabela 7)
	LSR12	12	111	GT1a: 79 GT1b: 21	100	6,4 (0,5)	20	NIE			
	LS24	24	109	GT1a: 78 GT1b: 22	100	6,4 (0,6)	20	NIE			

Badanie	Ramiona	OI [tyg.]	N	Genotyp, (%pts)	Wcześniejsza terapia	Wyściowa wiremia, średnia (SD), [zakres]	Marskość	HIV	Metodyka	Hipoteza	Ocena
ION-3 / faza III	LS8	8	215	GT1a: 80 GT1b: 20 GT1inne: <1	0	6,5 (0,8)	0	NIE	RCT, otwartej próby	<i>superiority^a non-inferiority^d</i>	<i>(patrz: Tabela 7)</i>
	LS12	12	216	GT1a: 80 GT1b: 20 GT1inne: 0	0	6,4 (0,8)	0	NIE			
ION-4 / faza III	LS12	12	335	GT1a: 75 GT1b: 23 GT4: 2	55	6,9 (6,3–7,2) ^e	20	TAK	Jednoramienne	nd	NICE: 7/8
LONESTAR / faza II	LS8	8	20	GT1a: 85 GT1b: 15	0	6,1 (0,8)	0	NIE	RCT, otwartej próby	<i>bd</i>	<i>(patrz: Tabela 7)</i>
	LS12	12	19	GT1a: 89 GT1b: 11	0	6,1 (0,8)	0	NIE			
	LS12	12	19	GT1a: 95 GT1b: 5	100	6,3 (0,5)	58	NIE			
	LSR12	12	21	GT1a: 76 GT1b: 24	100	6,2 (0,4)	52	NIE			
Lim 2016 Chuang 2016	LS12	12	93	GT1a: 3 GT1b: 91	51	7 (1)	18	NIE	nRCT, otwartej próby	<i>nd</i>	NICE: 7/8
	LS12	12	85	GT1a: 12 GT1b: 87	51	6,6 (0,6)	11	NIE			
Mizokami 2015 / faza III	LS12	12	171	GT1a: 4 GT1b: 96	51	6,6 (0,5)	24	NIE	RCT, otwartej próby	<i>superiority / brak^f</i>	<i>(patrz: Tabela 7)</i>
	LSR12	12	170	GT1a: 2 GT1b: 98	51	6,6 (0,5)	21	NIE			
SIRIUS / faza II	LSR12	12	77	GT1a: 62 GT1b: 36 GT1inny: 1	100	6,5 (0,5)	100 ^c	<i>bd</i>	RCT, podwójnie zaślepione	<i>bd</i>	<i>(patrz: Tabela 7)</i>
	LS24	24	78	GT1a: 64 GT1b: 35 GT1inny: 1	100	6,5 (0,6)		<i>bd</i>			

Badanie	Ramiona	OI [tyg.]	N	Genotyp, (%pts)	Wcześniejsza terapia	Wyjściowa wiremia, średnia (SD), [zakres]	Marskość	HIV	Metodyka	Hipoteza	Ocena
SYNERGY GT1 / faza II	LS12	12	20	GT1a: 55 GT1b: 45	0	bd	15	NIE	nRCT	<i>non-inferiority</i>	NICE: 5/8
SOLAR-1	LSR12 (CTP B)	12	30	GT1a: 63 GT1b: 33 GT4: 3	73	5,9 (0,7)	100	NIE	RCT, otwartej próby	bd	<i>(patrz: Tabela 7)</i>
	LSR12 (CTP C)	12	23	GT1a: 65 GT1b: 26 GT4: 9	48	5,6 (0,6)	100	NIE			
SOLAR-2	LSR12 (CTP B)	12	28	GT1a: 46 GT1b: 43 GT4: 11	89	6,0 (0,5)	100	NIE	RCT, otwartej próby	bd	<i>(patrz: Tabela 7)</i>
	LSR12 (CTP C)	12	25	GT1a: 52 GT1b: 44 GT4: 4	52	5,6 (0,6)	100	NIE			

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

b) Mediana [zakres].

c) Marskość wątroby została potwierdzona u 154 pacjentów, jednego pacjenta błędnie zakwalifikowano do badania.

d) Dla porównania schematu SOF/LDV(8) względem pozostałych grup.

e) Mediana (IQR).

f) Względem danych historycznych w przypadku porównania wyników w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby. W przypadku pozostałych pacjentów nie testowano żadnej hipotezy wyjściowej.

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			
SAPPHIRE I	N	N	N	N	N	W	N	N	N
SAPPHIRE II	N	N	N	N	N	NJ	N	N	N
PEARL II	N	N	N	N	W	W	N	N	N
PEARL III	N	N	N	N	N	N	N	N	N

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			
PEARL IV	N	N	N	N	N	N	N	N	N
TURQUOISE I	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	N
TURQUOISE II	N	N	N	N	W	W	N	N	N
MALACHITE I	N	N	N	N	W	W	N	N	N
MALACHITE II	N	N	N	N	W	W	N	N	N
ELECTRON	N	NJ	N	N	W	W	N	N	N
LONESTAR	N	N	N	N	W	W	N	N	N
SIRIUS	N	N	N	N	N	N	N	N	N
SOLAR-1	N	N	N	N	W	W	N	N	N
SOLAR-2	N	N	N	N	W	W	N	N	N
ION-1	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N
ION-2	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N
ION-3	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N
Mizokami 2015	N	N	N	N	W	W	N	N	N

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

4. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI VEL/SOF U CHORYCH ZAKAŻONYCH GT1 HCV

4.1. Odpowiedź wirusologiczna

4.1.1. Skuteczność VEL/SOF względem PLC

Terapia z wykorzystaniem VS12 prowadziła do uzyskania SVR12 u 98% chorych zakażonych GT1 HCV, 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 GT1 HCV

Badanie	Populacja	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]
		VEL/SOF	PLC		
ASTRAL-1	Ogółem	323/328 (98)	0/65 (0)	129,79 [8,20; 2053,43] ^a	2 [1; 2] ^a

a) Obliczenia własne.

4.1.2. Skuteczność VEL/SOF w populacji ogólnej

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wśród pacjentów zakażonych GT1 HCV, leczonych VEL/SOF w poszczególnych badaniach, wynosiło od 95% do 100%. Uśrednione prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w badanej populacji wynosiło 98%.

Prawdopodobieństwo nawrotu choroby w każdym z odnalezionych badań wynosiło <3%, a uśredniony odsetek nawrotów ze wszystkich analizowanych badań wynosił <1%. W żadnej z prac nie zaobserwowano przypadku niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia (Tabela 9).

Tabela 9.
Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS12 u pacjentów z GT1 HCV

Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
SVR12				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-), wyn k ogólny	323/328 (98)	741/756 (98)
		TN/TE; CC(+)	72/73 (99)	
		TN/TE; CC(-)	251/255 (98)	
		TN; CC(+/-)	214/218 (98)	
		TE; CC(+/-)	109/110 (99)	
ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV (+)	74/78 (95)	

Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
Everson 2015	II	TN; CC(-)	28/28 (100)	
Pianko 2015	II	TE; CC(+/-)	27/27 (100)	
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	228/232 (98)	
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	61/63 (97)	
Nawrót choroby				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	2/328 (<1)	
ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV (+)	2/78 (3)	
Everson 2015	II	TN; CC(-)	0/28 (0)	7/756 (1)
Pianko 2015	II	TE; CC(+/-)	0/27 (0)	
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	2/232 (<1)	
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	1/63 (2)	
Niepowodzenie w trakcie terapii				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	0/328 (0)	
ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV	0/78 (0)	
Everson 2015	II	TN; CC(-)	0/28 (0)	0/756 (0)
Pianko 2015	II	TE; CC(+/-)	0/27 (0)	
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	0/232 (0)	
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	0/63 (0)	

TN – pacjenci uprzednio nieleczeni; TE – pacjenci uprzednio leczeni; CC(+)/(-) – obecność/brak wyrównanej marskości wątroby; HIV(+)/(-) – obecność/brak zakażenia HIV.

4.1.3. Skuteczność VEL/SOF u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

Schemat VSR12 pozwalał na uzyskanie SVR12 u 96% pacjentów z zakażeniem GT1 HCV z niewyrównaną funkcją wątroby. Spośród 3 pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12, u jednego stwierdzono nawrót choroby, a 2 kolejnych pacjentów zmarło z przyczyn niezwiązanych z przyjmowanym leczeniem (Tabela 10).

Tabela 10.
Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VSR12 u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

Badanie	Odsetek zdarzeń n/N (%)		
	SVR12	Nawrót choroby	Przełom wirusologiczny
ASTRAL 4	65/68 (96)	1/68 (1)	0/68 (0)

4.2. Ocena jakości życia

Dane dotyczące jakości życia pacjentów biorących udział w badaniach ASTRAL-1, 2, 3 i 4 przedstawiono w 4 pracach. [5–8]

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.

4.2.1. 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. [5] 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 11). 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 11).

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, vitalność, 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 vitalność 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, w 20 z 25 analizowanych domen PRO obserwowano istotną poprawę względem wartości na początku badania, 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 11).

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 11).

Tabela 11.
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: vitalność	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
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↑	

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
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 ($p < 0,005$).

4.2.2. 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). [6] 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. [7]

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 12). 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 12). 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 12).

Tabela 12.
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↑

Domena PRO	Okres leczenia		Okres obserwacji	
	4 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	24 tyg. ^a
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↑
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 ($p < 0,01$); IS↓ – istotne statystycznie pogorszenie względem wartości wyjściowej ($p < 0,01$).

a) Wyniki dla pacjentów, którzy uzyskali SVR12.

4.2.3. 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. [8] 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 domenach (od +1,9% do +7,6%; $p < 0,05$, Tabela 13), a korzystny trend wskazujący na poprawę jakości życia 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 13). 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 13).

W pracy przeprowadzono porównanie uzyskanych rezultatów z wynikami obserwowanymi w dopasowanej grupie pacjentów z monoinfekcją HCV, które pochodziły z badania ASTRAL-1. Wyniki porównania po uwzględnieniu czynników zakłócających wskazują, iż pacjenci z koinfekcją HIV poddawani terapii VS12 uzyskują porównywalną korzyść w odniesieniu do poprawy jakości życia, jak pacjenci z populacji ogólnej. W chwili zakończenia terapii VSR12 oraz po 12 tygodniach od zakończenia leczenia poprawa jakości życia względem wartości wyjściowych była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów z monoinfekcją HCV oraz grupą pacjentów z koinfekcją HCV/HIV.

Tabela 13.
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
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 PORÓWNIANIA VEL/SOF WZGLĘDEM AKTUALNIE DOSTĘPNYCH TERAPII U CHORYCH ZAKAŻONYCH GT1 HCV

Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie terapii opartej na VEL/SOF względem opcji alternatywnych w leczeniu pacjentów z zakażeniem GT1 HCV. Przeprowadzono zatem porównanie pośrednie metodą jakościową (bez dostosowania), w ramach którego wyznaczono średni odsetek osób uzyskujących SVR12 w zależności od rodzaju zastosowanej terapii.

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

5.1. Porównanie pośrednie z komparatorami w populacji pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby

Zidentyfikowano 6 badań klinicznych oceniających VS12, 11 prac oceniających różne schematy leczenia oparte na OBV/PTV/r, w połączeniu z DAS (\pm RBV), oraz 11 badań dotyczących zarejestrowanych schematów zawierających SOF w skojarzeniu z LDV (\pm RBV).

Skumulowane wyniki wskazują, iż schemat VS12 pozwala na uzyskanie SVR12 u 98% chorych z zakażeniem GT1 HCV spośród populacji ogólnej, niezależnie od wcześniejszego leczenia, obecności wyrównanej marskości wątroby oraz koinfekcji HIV. Skuteczność poszczególnych schematów technologii referencyjnych, stosowanych zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, wynosiła od 94% do 99%, w przypadku terapii opartej na technologii 3D, oraz od 94% do 98% w przypadku terapii z wykorzystaniem LS (Tabela 14; Wykres 1).

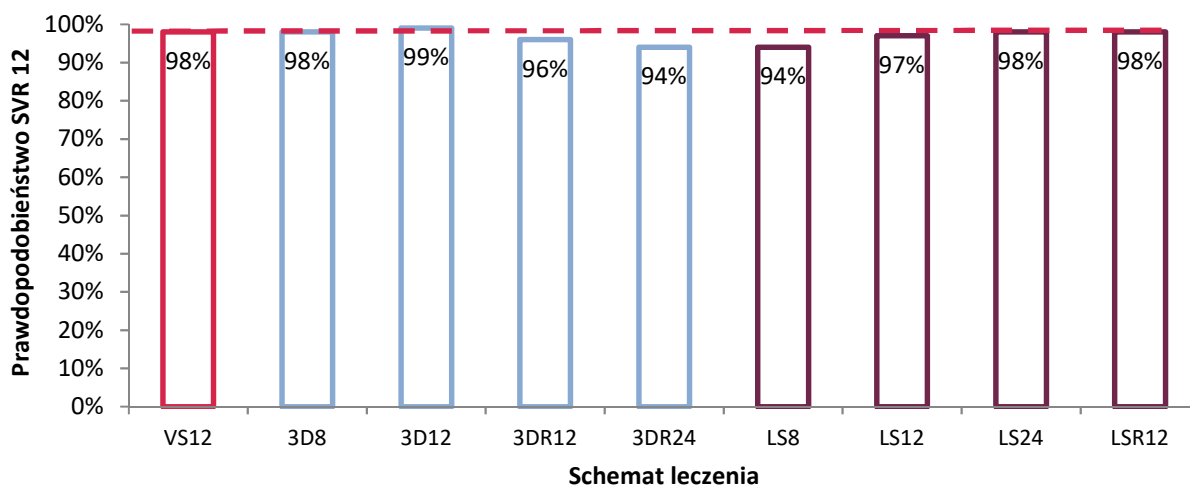
Tabela 14.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV

Schemat	Badanie	Populacja	SVR12 [n/N (%)]	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
Badania dla VEL/SOF				
VS12	ASTRAL-1	GT1; TN/TE; CC(+/-)	323/328 (98)	741/756 (98)
	ASTRAL-5	GT1; TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	74/78 (95)	
	Everson 2015	GT1; TN, CC(-)	28/28 (100)	
	Pianko 2015	GT1; TE; CC(+/-)	27/27 (100)	
	POLARIS-2	GT1; TN/TE; CC(+/-)	228/232 (98)	
	Asselah 2016	GT1; TN/TE; CC(+/-)	61/63 (97)	
Badania dla schematów opartych na OBV/PTV/r +DAS				
3D8	GARNET	GT1b; TN; CC(-)	162/166 (98)	162/166 (98)

Schemat	Badanie	Populacja	SVR12 [n/N (%)]	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
3D12	PEARL-II	GT1b; TE; CC(-)	91/91 (100)	439/443 (99)
	MALACHITE-I	GT1b; TN; CC(-)	81/83 (98)	
	TURQUOISE-III	GT1b; TN/TE; CC(+)	60/60 (100)	
	PEARL-III	GT1b; TN; CC(-)	207/209 (99)	
3DR12	MALACHITE-I	GT1a; TN; CC(-)	67/69 (97)	665/692 (96)
	MALACHITE-II	GT1a; TE; CC(-)	19/19 (100)	
	SAPPHIRE-I	GT1a; TN; CC(-)	307/322 (95)	
	PEARL-IV	GT1a; TN; CC(-)	97/100 (97)	
	SAPPHIRE-II	GT1a; TE; CC(-)	166/173 (96)	
	TURQUOISE-I	GT1a; TE/TN; CC(-)	9/9 (100)	
3DR24	TURQUOISE-II	GT1a; TN/TE; CC(+)	114/121 (94)	114/121 (94)
Badania dla schematów opartych na LDV/SOF				
LS8	ION-3	GT1; TN, CC(-)	202/215 (94)	221/235 (94)
	LONESTAR	GT1; TN, CC(-)	19/20 (95)	
LS12	ION-1	GT1; TN; CC(+/-)	211/214 (99)	1291/1333 (97)
	ION-2	GT1; TE; CC(+/-)	102/109 (94)	
	ION-3	GT1; TN, CC(-)	206/216 (95)	
	ION-4	GT1; TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	314/327 (96)	
	LONESTAR	GT1; TN, CC(-)	18/19 (95)	
		GT1; TE; CC(+/-)	18/19 (95)	
	ELECTRON	GT1; TE; CC(+)	7/10 (70)	
	Mizokami 2015	GT1; Ogółem	171/171 (100)	
	NIAID ERADICATE	GT1; TN; bez marskości; HIV	49/50 (98)	
	Lim 2016	GT1; TN/TE; CC(+/-)	92/93 (99)	
	Chuang 2016	GT1; TN/TE; CC(+/-)	83/85 (98)	
	SYNERGY GT1	GT1; TN; CC(+/-)	20/20 (100)	
	LS24	ION-1	GT1; TN, CC(+)	
ION-2		GT1; TE; CC(+/-)	108/109 (99)	
SIRIUS		GT1; TE; CC(+)	75/77 (97)	
LSR12	ION-1	GT1; TN; CC(+)	33/33 (100)	351/359 (98)
	ION-2	GT1; TE; CC(+/-)	107/111 (96)	
	LONESTAR	GT1; TE; CC(+/-)	21/21 (100)	
	ELECTRON	GT1; TE; CC(-)	9/9 (100)	
		GT1; TE; CC(+)	9/9 (100)	
	SIRIUS	GT1; TE; CC(+)	74/77 (96)	
	Mizokami 2015	GT1; TE; CC(-)	64/64 (100)	

Schemat	Badanie	Populacja	SVR12 [n/N (%)]	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
		GT1; TN/TE; CC(+)	34/35 (97)	

Wykres 1.
Odpowiedź SVR12 u pacjentów zakażonych GT1 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii



5.2. Porównanie pośrednie z komparatorami w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

Skuteczność analizowanych technologii w subpopulacji pacjentów z zakażeniem GT1 HCV i niewyrównaną marskością wątroby oceniano w 1 badaniu dla VSR12 (ASTRAL-4) oraz w 2 pracach dla schematu LSR12 (SOLAR-1 i SOLAR-2).

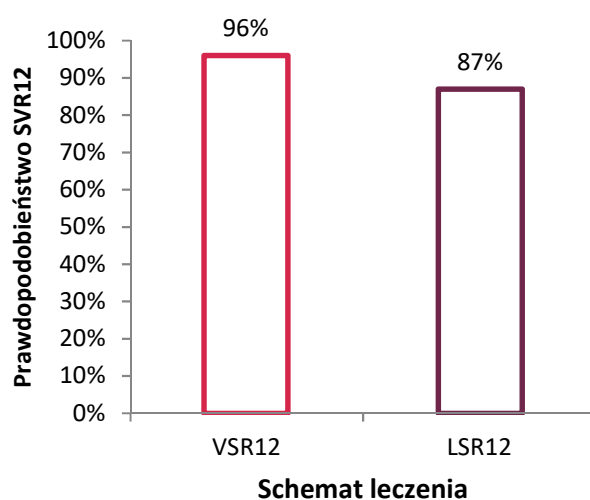
W podgrupie pacjentów szczególnie obciążonych chorobą, z niewyrównaną funkcją wątroby, schemat VSR12 pozwalał na uzyskanie SVR12 u 96% pacjentów z GT1 HCV. Średni odsetek remisji wirusologicznych u osób poddanych leczeniu z wykorzystaniem technologii opcjonalnej (LSR12) był niższy i wynosił 87% (Tabela 15).

Tabela 15.
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby zakażonych GT1 HCV

Schemat	Badanie	CTP	SVR12 [n/N (%)]	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
VSR12	ASTRAL-4	B – 89% C – 5%	65/68 (96)	65/68 (96)

Schemat	Badanie	CTP	SVR12 [n/N (%)]	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
LSR12	SOLAR-1	CTP-B	25/29 (86)	80/92 (87)
		CTP-C	18/20 (90)	
	SOLAR-2	CTP-B	20/23 (87)	
		CTP-C	17/20 (85)	

Wykres 2.
Odpowiedź SVR u pacjentów z niewyróbną marskością wątroby w zależności od rodzaju zastosowanej terapii



6. WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA VEL/SOF

Nie odnaleziono badań, w których bezpieczeństwo terapii VEL/SOF porównywane było w sposób bezpośredni do aktywnych komparatorów. W ramach niniejszej analizy dokonano zatem oceny profilu bezpieczeństwa tej terapii poprzez zestawienie uśrednionych surowych odsetków ryzyka raportowanych zdarzeń niepożądanych dla schematów VS12 w populacji ogólnej oraz VSR12 w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. Profil bezpieczeństwa VS12 porównano dodatkowo z PLC (badanie ASTRAL-1). Ponadto przeprowadzono porównanie pośrednie bez dostosowania dla wszystkich ocenianych technologii spełniających kryteria włączenia do analizy, biorąc pod uwagę zdefiniowane wcześniej zdarzenia niepożądane.

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 16).

Tabela 16.
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 VR12, 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 17).

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 17).

Tabela 17.
Surowe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u chorych leczonych schematami VS12 oraz VSR12

Punkt końcowy	VS12 [n/N (%)]	VSR12 [n/N (%)]
<i>Populacja</i>	<i>TN/TE; CC(+/-); HIV(+/-)</i>	<i>niewyrównana marskość</i>
AE ogółem	1479/1958 (76)	79/87 (91)
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	8/1958 (<1)	4/87 (5)
AE stopnia 3–4 ogółem	57/1958 (3)	11/87 (13)
SAE ogółem	45/1958 (2)	14/87 (16)
SAE związane z leczeniem	0/549 (0)	1/87 (1)
Zgon	3/1958 (<1)	3/87 (3)
Zmęczenie	415/1958 (21)	34/87 (39)
Ból głowy	498/1958 (25)	18/87 (21)
Nudności	219/1958 (11)	22/87 (25)
Bezsenna	129/1847 (7)	12/87 (14)
Biegunka	116/1547 (7)	18/87 (21)
Astenia	73/1173 (6)	bd
Ból mięśni	42/1173 (4)	bd
Zapalenie nosogardzieli	126/1112 (11)	bd
Ból pleców	50/1250 (4)	bd
Ból stawów	77/1279 (6)	bd
Kaszel	64/1146 (6)	9/87 (10)
Ból w nadbrzuszu	20/626 (3)	bd
Ból brzucha	12/549 (2)	bd
Skurcze mięśni	14/549 (3)	10/87 (11)
Wymioty	10/626 (2)	bd
Drażliwość	31/568 (5)	bd
Świąd	16/491 (3)	4/87 (5)
Niestrawność	14/488 (3)	bd
Wysypka	6/157 (4)	bd
Niepokój	1/77 (1)	bd
Ból gardła	5/77 (6)	bd
Bolesne miesiączkowanie	4/77 (5)	bd
Duszność	bd	9/87 (10)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	9/106 (8)	bd
Anemia	bd	27/87 (31)
Zaparcia	6/77 (8)	bd
Zawroty głowy	bd	3/87 (3)
Nieprawidłowości laboratoryjne		
Nieprawidłowości laboratoryjne stopnia 3–4.	127/1958 (6)	bd

Punkt końcowy	VS12 [n/N (%)]	VSR12 [n/N (%)]
Liczba limfocytów <500 / mm ³ ^a	11/1741 (1)	12/87 (14) ^b 12/87 (14) ^c
Stężenie hemoglobiny <10 g/dl	7/1741 (<1)	20/87 (23)
Stężenie hemoglobiny <8,5 g/dl	0/1192 (0)	6/87 (7)
Liczba płytek krwi <50 000 / mm ³	5/1741 (<1)	10/87 (11)
Liczba neutrofilii <750 / mm ³	10/1436 (1)	1/87 (1) ^d 1/87 (1) ^e
Liczba leukocytów <1500 / mm ³	1/706 (<1)	1/87 (1) ^f 1/87 (1) ^g
Bilirubina całkowita >3,0 mg/dl ^h	9/1847 (<1)	22/87 (27)

a) W badaniu ASTRAL-2, 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) 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

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 ze wszystkich dostępnych danych raportowanych w publikacjach spełniających kryteria włączenia do analizy, uwzględniających ocenianą interwencję oraz technologie opcjonalne. Do analizy dla poszczególnych schematów włączono:

- VS12 – 9 badań obejmujących łącznie 1958 pacjentów z GT1–6 HCV,
- 3D8 – 1 badanie uwzględniające 166 pacjentów z GT1b HCV,
- 3D12 – 4 badania obejmujące 447 pacjentów z GT1b HCV,
- 3DR12 – 6 badań obejmujących 1134 pacjentów z GT1 HCV,
- 3DR24 – 1 badanie uwzględniające 172 pacjentów z GT1 HCV,
- LS8 – 2 badania obejmujące 235 pacjentów z GT1 HCV,
- LS12 – 10 badań obejmujących 1341 pacjentów z GT1 HCV,
- LS24 – 3 badania obejmujące 403 pacjentów z GT1 HCV,
- LSR12 – 6 badań uwzględniających 614 pacjentów GT1 HCV.

Szczegółowe wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach przedstawiono w Aneksie A.4

W trakcie trwania terapii VEL/SOF zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 75% pacjentów, podczas gdy skumulowane ryzyko AE dla poszczególnych interwencji opcjonalnych wynosiło 67–91%, w przypadku schematów opartych na OBV/PTV/r+DAS±RBV, oraz 66–83% w przypadku schematów zawierających LDV/SOF±RBV. Numerycznie najniższy odsetek zdarzeń zaobserwowano u pacjentów, przyjmujących terapię bez RBV przez krótki okres czasu (8 tygodni). AE ogółem raportowano u 66% i 67% odpowiednio podczas terapii LS8 i 3D8, należy jednak podkreślić, iż schematy te zarezerwowane są wyłącznie do stosowania u pacjentów uprzednio nieleczonych, bez marskości wątroby. Z kolei wydłużenie czasu trwania terapii alternatywnych do 24 tygodni, jak i dodanie RBV przyczyniają się do zwiększenia ryzyka AE ogółem, które obserwowano u 82%, 83%, 85% i 91% odpowiednio podczas terapii schematami LSR12, LS24, 3DR12 i 3DR24.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały średnio u 2% pacjentów otrzymujących VS12. Porównywalne ryzyko SAE obserwowano w przypadku większości schematów terapii alternatywnych, z wyjątkiem najdłuższych schematów leczenia 3DR24 i LS24, w przypadku których ryzyko zdarzeń wynosiło odpowiednio 5% oraz 8%. W żadnym ze schematów odsetek zgonów nie przekroczył 1%.

Ból głowy, zmęczenie oraz nudności stanowiły najczęstsze zdarzenia w przypadku wszystkich schematów terapii przeciwwirusowej, przy czym wydłużenie czasu trwania leczenia oraz dodanie RBV przyczyniało się do wzrostu odsetka chorych raportujących wymienione działania niepożądane. Ponadto równoczesne przyjmowanie RBV wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia anemii. Odsetek pacjentów z anemią wynosił 5%, 11% oraz 12% odpowiednio w trakcie terapii 3DR12, 3DR24 oraz LSR12, podczas gdy wyniki badań laboratoryjnych wskazują na niewielkie ryzyko wystąpienia tego zdarzenia w trakcie terapii VS12 (stężenie hemoglobiny <10 g/dl obserwowano średnio u <1% chorych; Tabela 18).

Tabela 18.
Profil bezpieczeństwa terapii VEL/SOF i terapii alternatywnych u chorych z zakażeniem GT1 HCV i wyrównaną funkcją wątroby

Rodzaj zdarzenia	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	VS12	3D8	3D12	3DR12	3DR24	LS8	LS12	LS24	LSR12 ^a
	TN/TE CC(+/-)	TN CC(-)	TN/TE CC(+/-)	TN/TE CC(-)	TN/TE CC(+)	TN CC(-)	TN/TE CC(+/-)	TN/TE CC(+/-)	TN/TE CC(+/-)
AE ogółem	1479/1958 (76)	111/166 (67)	301/447 (67)	965/1134 (85)	156/172 (91)	154/235 (66)	942/1331 (71)	333/403 (83)	487/596 (82)
SAE	45/1958 (2)	2/166 (1)	7/447 (2)	21/1134 (2)	8/172 (5)	4/235 (2)	25/1341 (2)	32/403 (8)	13/614 (2)
AE prowadzące do utraty	8/1958 (<1)	1/166 (<1)	0/447 (0)	7/1134 (1)	4/172 (2)	0/235 (0)	4/1341 (<1)	4/403 (1)	2/614 (<1)
Zgon	3/1958 (<1)	0/166 (0)	-	0/297 (0)	0/172 (0)	0/215 (0)	1/1273 (<1)	0/326 (0)	1/498 (<1)
Ból głowy	498/1958 (25)	35/166 (21)	98/447 (22)	361/1134 (32)	53/172 (31)	32/235 (14)	242/1341 (18)	110/403 (27)	112/614 (18)
Zmęczenie	415/1958 (21)	28/166 (17)	80/447 (18)	346/1134 (31)	80/172 (47)	45/235 (19)	210/1170 (18)	94/403 (23)	137/444 (31)

Rodzaj zdarzenia	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	VS12	3D8	3D12	3DR12	3DR24	LS8	LS12	LS24	LSR12 ^a
	TN/TE CC(+/-)	TN CC(-)	TN/TE CC(+/-)	TN/TE CC(-)	TN/TE CC(+)	TN CC(-)	TN/TE CC(+/-)	TN/TE CC(+/-)	TN/TE CC(+/-)
Nudności	219/1958 (11)	10/166 (6)	26/447 (6)	237/1134 (21)	35/172 (20)	17/235 (7)	109/1248 (9)	44/403 (11)	85/614 (14)
Anemia	bd	-	15/447 (3)	61/1134 (5)	18/172 (11)	2/235 (1)	5/748 (1)	1/326 (<1)	63/528 (12)
Stężenie hemoglobiny <10 g/dL	7/1741 (<1)	0/166 (0)	1/447 (<1)	54/1129 (5)	19/172 (11)	0/235 (0)	6/926 (1)	1/403 (<1)	39/596 (7)

a) Do analizy bezpieczeństwa zostały włączone badania, w których schemat stosowano również w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (niezgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi), wyniki w tej populacji nie były uwzględniane w analizie skuteczności.

6.4. Analiza bezpieczeństwa dla porównania VEL/SOF z technologiami alternatywnymi w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

Analizę ryzyka wystąpienia AE w subpopulacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby dla schematu VSR12 przedstawiono w oparciu o wyniki jednego badania (ASTRAL-4). Dane na temat profilu bezpieczeństwa dostępnej w warunkach polskich terapii opcjonalnej (LSR12) pochodzą z dwóch badań eksperymentalnych (SOLAR-1 i SOLAR-2).

Terapia VSR12 przyczyniała się do wystąpienia AE u 91% pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, co u 5% pacjentów stanowiło przyczynę przerwania terapii. Dla porównania, u pacjentów stosujących terapię LSR12 – AE ogółem raportowano u 97%, a ryzyko przerwania leczenia z powodu AE wynosiło 8%. Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano u 16% pacjentów stosujących terapię VSR12 oraz u 24% pacjentów przyjmujących terapię LSR12, przy czym w przypadku terapii opcjonalnej ryzyko zdarzeń było niższe u pacjentów z mniejszym stopniem zaawansowania choroby (CTP B) w porównaniu z pacjentami z bardziej zaawansowaną chorobą wątroby (CTP C) – 10% vs 40%.

Anemia wystąpiła u 31% pacjentów przyjmujących VSR12, a obniżone stężenie hemoglobiny (<10 g/dl) obserwowano u 23% chorych. Dla porównania, podczas terapii LSR12 anemię raportowano u 9% i 19% pacjentów odpowiednio z CTP B i CTP C, a obniżony poziom hemoglobiny odpowiednio u 10% i 40% chorych (Tabela 19).

Tabela 19.
Profil bezpieczeństwa dla porównania VSR12 z komparatorami w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby – porównanie średnie

Punkt końcowy	VSR12 [n/N (%)]		LSR12 [n/N (%)]	
	CTP B ^a	CTP B	CTP C	Łącznie CTP B/C
AE ogółem	79/87 (91)	56/58 (97)	47/48 (98)	103/106 (97)
AE prowadzące do przerwania terapii	4/87 (5)	2/58 (3)	7/48 (15)	9/106 (8)
SAE	14/87 (16)	6/58 (10)	19/48 (40)	25/106 (24)
Zgon	3/87 (3)	1/58 (2)	2/48 (4)	3/106 (3)
Zmęczenie	34/87 (39)	27/58 (47)	18/48 (38)	45/106 (42)
Nudności	22/87 (25)	-	-	-
Ból głowy	18/87 (21)	-	-	-
Anemia	27/87 (31)	5/58 (9)	9/48 (19)	14/106 (13)
Hemoglobina <10 g/dl	20/87 (23)	6/58 (10)	19/48 (40)	25/106 (24)

a) Wszyscy pacjenci mieli CTP B w trakcie skriningu, aczkolwiek w chwili rozpoczęcia badania (*baseline*) 10 (11%) pacjentów miało CTP A lub C, co odzwierciedla dynamiczne zmiany w CTP 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 ciążyowych. [107]

Zidentyfikowano 4 ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania SOF dotyczące łącznego przyjmowania niektórych leków stosowanych w WZW C z lekiem przeciwarytmicznym – amiodaronem. Komunikaty EMA, MHRA i URPL informują o ryzyku wstąpienia ciężkiej bradykardii lub bloku serca, podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu z preparatem Harvoni (SOF/LDV) lub z kombinacją Sovaldi (SOF) i Daklinza (DCV). [108–110] 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 Olisio (SIM). [111] 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 przeciwwirusowych. 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. [108–111]

Pod koniec roku 2016 EMA wydała dokument potwierdzający wcześniejsze zalecenia przeprowadzania testów wykrywających HBV podczas stosowania leków o działaniu przeciwwirusowym (DAA). [112] 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. [76] URPL i MHRA wystosowały podobne komunikaty odsyłające do dokumentu EMA [113, 114] MHRA ostrzega również o możliwych interakcjach DAA z antagonistami witaminy K, co może się przyczynić do zmian aktywności wątroby i wskaźnika INR. [115] 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 20).

Tabela 20.
Alerty dotyczące bezpieczeństwa SOF

Agencja/ Urząd	Rok wydania	Informacja
FDA [107]	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 [108]	2015	
MHRA [110]	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 [109]	2015	
FDA [111]	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 [112]	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

Agencja/ Urząd	Rok wydania	Informacja
FDA [116]	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 [114]	2017	Informacja o zaleceniach EMA dotyczących skryningu w celu wykrycia HBV przed wprowadzeniem leczenia DAA
MHRA [113]	2017	Informacja o zaleceniach EMA dotyczących skryningu w celu wykrycia HBV przed wprowadzeniem leczenia DAA
MHRA [115]	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 7 przeglądów systematycznych oceniających terapię z wykorzystaniem VEL/SOF. W opracowaniu Yang 2017 podsumowano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa terapii opartych na SOF, w tym również schematów 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 z prac (Majumdar 2016) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii DAA, w tym VEL/SOF, 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) również dotyczył chorych na przewlekłe WZW C, w którym porównywano 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 tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych opracowań oraz najważniejsze wnioski wyciągnięte przez autorów publikacji (Tabela 21).

Tabela 21.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	Liczba badań/ Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski	Ocena AMSTAR
Chahine 2016 [117]	<p>Populacja docelowa: Pacjenci przyjmujący VEL/SOF (±RBV) 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 (±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 [118]	<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 (±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. Doustne 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

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	Liczba badań/ Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski	Ocena AMSTAR
Ferreira 2016 [119]	<p>Populacja docelowa: Przewlekłe WZW C</p> <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>	OBV/PTV/r, OBV/PTV/r+DCV, VEL/SOF, SOF, SOF/LDV, ASV+DCV, GZR/EBR (±RBV)	51 RCT / 13 089 (analiza jakościowa) 20 RCT / bd (analiza ilościowa)	Bezpieczeństwo (AE, SAE)	Wyniki porównania pośredniego z zastosowaniem metaanalizy sieciowej nie wykazały istotnych różnic pomiędzy 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.	7/11
Ferreira 2017 [120]	<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)	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%)	5/11

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	Liczba badań/ Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski	Ocena AMSTAR
Majumdar 2016 [121]	<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, wyniósł około 90%.</p>	2/11
Selph 2016 [122]	<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 (istotnie klinicznie efekty^b, SVR, nawrót choroby, reinfekcja HCV, ciężkie objawy pozawątrobowe); bezpieczeństwo (AE prowadzące do utraty, szczególnie 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 [123]	<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
	<p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: Badania prospektywne III fazy</p>				<p>U chorych z niewyrównaną marskością wątroby schemat VEL/SOF+RBV12 prowadzi do uzyskania SVR12 u 94% chorych.</p>	
	<p>Analiza danych: Jakościowa</p>					

- BEC**—beklabuwir, **DAN**—danoprewir, **MER**—merycytabina, **VED**—werdoprewir, **TEG**—tegobuwir
- 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. W populacji zakażonych GT1 HCV, obejmującej również pacjentów z wyrównaną marskością wątroby oraz osoby po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, odpowiedź SVR12 uzyskało 98% chorych, którzy ukończyli 12-tygodniowy cykl terapii. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby oszacowane na podstawie wszystkich badań było niskie i nie przekraczało 1%. Nie obserwowano przypadków niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia.

Wysoka skuteczność VEL/SOF stosowanego w połączeniu z RBV obserwowana była również u pacjentów z WZW C z niewyrównaną marskością wątroby. Łącznie SVR12 uzyskało 96% chorych zakażonych GT1 HCV. Spośród 3 pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12, u jednego stwierdzono nawrót choroby, a 2 kolejnych pacjentów zmarło z przyczyn niezwiązanych z przyjmowanym leczeniem.

Terapia z wykorzystaniem VEL/SOF już w trakcie trwania leczenia prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy jakości życia chorych. 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

Porównanie pośrednie bez dostosowania wskazuje, iż w populacji pacjentów z GT1 HCV, VEL/SOF oraz dostępne w Polsce terapie alternatywne charakteryzują się zbliżoną skutecznością wyrażoną średnim, bezwzględnym odsetkiem osób uzyskujących SVR12. Schemat VS12 stosowany u wszystkich chorych z wyrównaną funkcją wątroby, niezależnie od wcześniejszego leczenia, obecności marskości wątroby oraz koinfekcji HIV, pozwala na uzyskanie SVR12 u 98% chorych z zakażeniem GT1 HCV, natomiast skuteczność poszczególnych schematów technologii referencyjnych, stosowanych zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi wynosiła od 94% do 99% w przypadku terapii opartej na technologii 3D oraz od 94% do 98% w przypadku terapii z wykorzystaniem LS.

Terapia VEL/SOF w połączeniu z RBV stanowi wysoce korzystną opcję terapeutyczną u chorych zakażonych GT1 HCV z niewyrównaną marskością wątroby, prowadząc do uzyskania SVR12 u 96% pacjentów, podczas gdy skuteczność dostępnej w Polsce terapii alternatywnej, zarejestrowanej w tym wskazaniu (LSR12) była niższa i wynosiła 87%.

Bezpieczeństwo

Wyniki badania H2H wskazują, że profil bezpieczeństwa VEL/SOF jest porównywalny z PLC, nie powodując zwiększenia ryzyka występowania AE ogółem, w tym również zdarzeń o ciężkim nasileniu oraz epizodów prowadzących do przedwczesnego przerwania terapii. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Podstawowy, 12-tygodniowy schemat podawania VEL/SOF bez dodatku RBV, który stosuje się u pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby, cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Ogółem zdarzenia niepożądane raportowano u 76% pacjentów i były przyczyną przerwania terapii u znikomego odsetka pacjentów (0,4%), ponadto zdarzenia określone jako ciężkie występowały rzadko (2%). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie, ból głowy, nudności czy zapalenie nosogardzieli.

Numerycznie najniższy odsetek zdarzeń zaobserwowano u pacjentów, przyjmujących komparatory w schematach bez RBV przez krótki okres czasu (8 tygodni), których wykorzystanie ogranicza się jednak wyłącznie do pacjentów uprzednio nieleczonych, bez marskości wątroby. Z kolei wydłużenie czasu trwania terapii opcjonalnych do 24 tygodni oraz dodanie do schematu RBV przyczyniają się do pogorszenia profilu bezpieczeństwa w stosunku do ocenianego podstawowego schematu VS12. Terapie, w których skład wchodzi RBV (3DR12, 3DR24, LSR12), cechują się stosunkowo dużym ryzykiem wystąpienia anemii, podczas gdy ryzyko tego zdarzenia w trakcie stosowania terapii VS12 jest niewielkie. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały średnio u 2% pacjentów otrzymujących VS12, a porównywalne ryzyko SAE obserwowano w przypadku większości schematów terapii alternatywnych, z wyjątkiem najdłuższych schematów leczenia 3DR24 i LS24, w przypadku których ryzyko zdarzeń wynosiło odpowiednio 5% oraz 8%.

U pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, stosujących terapię VEL/SOF w skojarzeniu z RBV stwierdzono wyższy niż w populacji ogólnej odsetek osób raportujących AE ogółem oraz SAE, co najpewniej związane jest z zaawansowaną chorobą wątroby i ogólnie złym stanem zdrowia badanych, a także dodaniem RBV do leczenia przeciwwirusowego. Do najczęściej raportowanych zdarzeń w tej grupie chorych należały: zmęczenie, nudności, ból głowy, anemia oraz biegunka. Wyniki porównania pośredniego wskazują na wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych raportowanych w grupie przyjmującej LSR12, jak również wyższy odsetek zdarzeń o ciężkim nasileniu, aczkolwiek terapia LSR12 rzadziej prowadziła do wystąpienia anemii.

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. [124–127]
2. Nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności VEL/SOF z technologiami opcjonalnymi u pacjentów zakażonych GT1 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.

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 1.

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. U pacjentów zakażonych GT1 HCV obecnie dostępne są terapie o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, do których należą schematy oparte na LDV/SOF, OBV/PTV/r, GZR/EBR oraz DCV i ASV. Spośród nich, najpowszechniej stosowane w Polsce są terapie o wysokiej skuteczności: LDV/SOF oraz OBV/PTV/r, z tego względu zostały uznane jako komparatory dla ocenianej technologii. [128]

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] oraz z minimalnymi wymaganiami MZ. [129] Wyboru komparatora dokonano, biorąc pod uwagę dostępny materiał dowodowy, aktualną praktykę kliniczną oraz refundacyjną w Polsce, a także możliwość wiarygodnego porównania ocenianych opcji. 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 skuteczności włączono 7 badań ukierunkowanych na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa VEL/SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych wirusem o GT1, z których 3 stanowiły badania RCT fazy III (ASTRAL-1, ASTRAL-4 oraz POLARIS 2), 2 badania RCT fazy II (Pianko 2015 i Everson 2015) oraz 2 badania jednoramienne (ASTRAL-5 i Asselah 2016). Profil bezpieczeństwa badanej technologii scharakteryzowano w oparciu o wszystkie dostępne dowody naukowe z uwagi na brak przesłanek wskazujących na związek pomiędzy genotypem HCV oraz ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Tym samym do analizy bezpieczeństwa włączono 3 inne badania RCT, uwzględniające pacjentów zakażonych GT2 lub 3 HCV (ASTRAL-2, ASTRAL-3, POLARIS-3). 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, z wyróbną oraz niewyróbną marskością wątroby, jak i chorych z jednoczesną infekcją HCV i HIV. 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. [130, 131] 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. [124–127] 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 pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych wirusem o GT1. Stosowanie schematu VEL/SOF przez 12 tygodni w analizowanej populacji przyczyniło się do uzyskania SVR12 u 98% chorych, w tym również u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby oraz niepowodzeniem wcześniejszego leczenia. Wysoka skuteczność VEL/SOF stosowanego w połączeniu z RBV obserwowana była również u pacjentów z WZW C szczególnie obciążonych chorobą, z niewyrównaną marskością wątroby. W tej podgrupie pacjentów terapia obejmująca 12-tygodniowe leczenie VEL/SOF w skojarzeniu z RBV umożliwiła uzyskanie SVR12 u 96% chorych z GT1 HCV. Zastosowanie schematu z RBV wydłużonego do 24 tyg. pozwoliło natomiast na uzyskanie SVR12 u 97% chorych, u których wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitorów NS5A nie powiodło się, co wskazuje na wysoki potencjał ocenianej technologii w reterapii WZW C.

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 domen, 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.

Odnalezione badania nie pozwoliły na bezpośrednią ocenę efektywności klinicznej VEL/SOF względem komparatorów w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV. Niemniej odnalezione dowody naukowe wskazują, że VEL/SOF w porównaniu z innymi opcjami alternatywnymi posiada zbliżoną

skuteczność wyrażoną średnim, bezwzględnym odsetkiem osób uzyskujących SVR12. Skumulowane wyniki dostępnych badań wskazują, iż schemat VS12 pozwala na uzyskanie SVR12 u 98% chorych z zakażeniem GT1 HCV w populacji ogólnej z wyrównaną funkcją wątroby, niezależnie od wcześniejszego leczenia, obecności marskości wątroby oraz koinfekcji HIV. Skuteczność poszczególnych schematów technologii referencyjnych, stosowanych zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, wynosiła od 94% do 99% w przypadku terapii opartej na technologii 3D oraz od 94% do 98% w przypadku terapii z wykorzystaniem LS.

Porównanie pośrednie wykazało, iż wdrożenie terapii VEL/SOF może przynieść wysoką korzyść dodatkową u chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Badania wskazują, iż efektywność dostępnej aktualnie w Polsce terapii skojarzonej LDV, SOF i RBV u chorych z niewyrównaną funkcją wątroby pozwala uzyskać SVR12 średnio u 87% leczonych, natomiast zastosowanie wnioskowanej technologii w schemacie VEL/SOF+RBV prowadziło do uzyskania remisji wirusologicznej średnio u 96% chorych.

Wyniki badań RCT wskazują, iż profil bezpieczeństwa VEL/SOF jest porównywalny z PLC, nie powodując zwiększenia ryzyka występowania AE ogółem, w tym również zdarzeń o ciężkim nasileniu oraz epizodów prowadzących do przedwczesnego przerwania terapii. Podstawowy, 12-tygodniowy schemat podawania VEL/SOF bez dodatku RBV, który stosuje się u pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby, cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Ogółem zdarzenia niepożądane raportowano u 76% pacjentów i były przyczyną przerwania terapii u znikomego odsetka pacjentów (0,4%), ponadto zdarzenia określone jako ciężkie występowały rzadko. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie, ból głowy, nudności czy zapalenie nosogardzieli.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z kumulacji wszystkich włączonych opracowań nie wskazują na znaczące różnice pomiędzy profilem bezpieczeństwa VS12 oraz najczęściej stosowanymi schematami terapii alternatywnych. Pomimo iż skrócenie czasu trwania terapii 3D oraz LDV/SOF do 8 tygodni wiąże się z numerycznie niższym ryzykiem zdarzeń niepożądanych w stosunku do dłuższego schematu VEL/SOF, to należy mieć na uwadze, że schematy te mogą być stosowane wyłącznie u pacjentów uprzednio nieleczonych bez marskości wątroby. Z kolei wydłużenie czasu trwania terapii opcjonalnych do 24 tygodni oraz dodanie do schematu RBV, przyczyniają się do pogorszenia profilu bezpieczeństwa w stosunku do ocenianego podstawowego schematu VS12. 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 lekiem o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, którego wysoka skuteczność kliniczna została potwierdzona u pacjentów zakażonych GT1 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 poszerzy dostępność terapii u chorych z zakażeniem GT1 HCV i może przyczynić się do uzyskania dodatkowych korzyści klinicznych w tej grupie osób.

12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE

Tabela 22.

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	22
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	Przedstawiony w ramach APD [1]	
2. opis technologii opcjonalnych	Przedstawiony w ramach APD [1]	
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2.4 A.1	23 102
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2	18
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	8	78
§ 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	18 105
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	2.2 A.2	18 105
§ 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	27
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	A.1	102
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3	27
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.1 A.2	31 105
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, 0, 6, A.4, A.4.1.2	56, 62, 68, 183, 189
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	7	75
§ 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. Łukomska E, Barchańska M, Wyrzykowska A, Małowicka M, Kulik M, Wojciechowski P. (2016) Analiza Problemu Decyzyjnego. Epcplusa w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6. *HTA Consulting*.
2. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
3. 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/>.
4. Formularz do oceny badań jednoramiennych zaproponowanych przez Appendix 4 Quality of case series form. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.*
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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>.
15. 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:
16. 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:
17. Jacobson I. POLARIS-2 study: SOF/VEL/VOX 8 weeks vs SOF/VEL 12 weeks in patients with genotype 1 to 6. *AASLD*; 2016.
18. 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.
19. 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>.

20. Foster GR. POLARIS-3 study: SOF/VEL/VOX 8 weeks vs SOF/VEL 12 weeks in patients with genotype 3 and cirrhosis. *AASLD*; 2016.
21. 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.
22. 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>.
23. 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.
24. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection (NCT02346721, Asselah 2016). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02346721>.
25. 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.
26. 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.
27. 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>.
28. 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-Naive Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 163(11):818–826.
29. Everson G. Safety and Efficacy of Treatment With Interferon-Free, Ribavirin-Free Combination of Sofosbuvir + GS-5816 for 12 Weeks in Treatment-Naive Patients With Genotypes 1-6 HCV Infection. *EASL*; 13.04 2014.
30. Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic HCV Infection (NCT01858766; Everson 2015). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01858766>.
31. Shulman N. A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection - Full Text View - SAPPHIRE I. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01716585?term=sapphire+i+hcv&rank=1> (11.4.2017).
32. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, Aguilar H, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. (2014) Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 370(17):1594–1603.
33. Feld JJ. (2014) SAPPHIRE-I Study: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin for genotype 1. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=44> (11.4.2017).
34. Feld J. SAPPHIRE-I: phase 3 placebo-controlled study of interferon-free, 12-week regimen of ABT-450/r/ABT-267, ABT-333, and ribavirin in 631 treatment-naive adults with hepatitis C virus genotype1. *EASL*; 13.04 2014.
35. Enejosa J. A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults - Study Results - SAPPHIRE II. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01715415?term=sapphire+ii+hcv&rank=1> (11.4.2017).
36. Zeuzem S. (2014) SAPPHIRE-II Study: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin for genotype 1 with failure to PEG-IFN + RBV. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=45> (11.4.2017).
37. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen DM, Di Bisceglie AM, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, i in. (2014) Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 370(17):1604–1614.
38. Zeuzem. SAPPHIRE-II: phase 3 placebo-controlled study of interferon-free, 12-week regimen of ABT-450/r/ABT-267, ABT-333, and ribavirin in 349 treatment-experienced adults with hepatitis C virus genotype 1. *EASL*; 13.04 2014.
39. Andreone P. PEARL II Study: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin for HCV genotype 1b. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=35> (11.4.2017).
40. Enejosa J. A Study to Evaluate the Safety and Effect of the Experimental Drugs ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in Subjects With Chronic Hepatitis C - Full Text View - PEARL II. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01674725?term=pearl+ii+hcv&rank=1> (11.4.2017).
41. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, Müllhaupt B, Horsmans Y, Weiland O, Reesink HW, Rodrigues L, Hu YB, Podsadecki T, Bernstein B. (2014) ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 147(2):359–365.e1.

42. Andreone P. PEARL-II: randomized phase 3 trial of interferon-free, 12-week regimen of ABT-450/r/ABT-267, ABT-333 with or without ribavirin in hepatitis C virus genotype 1B-infected, treatment-experienced patients. *DDW*; 6.5 2014.
43. Cohen D. A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection - Full Text View - PEARL III. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767116?term=Pearl+iii+hcv&rank=1> (11.4.2017).
44. Ferenci P. (2014) PEARL-III and IV Studies: ombitasvir / paritaprevir /ritonavir + dasabuvir ± ribavirin for HCV genotype 1. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=36> (11.4.2017).
45. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, Marinho RT, Tsai N, Nyberg A, Box TD, Younes Z, Enayati P, Green S, Baruch Y, i in. (2014) ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N. Engl. J. Med.* 370(21):1983–1992.
46. Luo Y. A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection - Study Results - PEARL IV. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01833533?term=pearl-iv&rank=1> (11.4.2017).
47. Wyles D, Saag M, Viani RM, Lalezari J, Adeyemi O, Bhatti L, Khatri A, King JR, Hu YB, Trinh R, Shulman NS, Ruane P. (2017) TURQUOISE-I Part 1b: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C Virus Infection in HIV-1 Coinfected Patients on Darunavir. *J Infect Dis* 215(4):599–605.
48. Ruane P. TURQUOISE-I STUDY: USE OF OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + DASABUVIR + RIBAVIRIN IN PATIENTS WITH HCV/HIV-1 CO-INFECTION ON STABLE DARUNAVIR-CONTAINING ANTIRETROVIRAL THERAPY. *EACS*; 2015.
49. Poordad F. TURQUOISE-II Study: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin for HCV with cirrhosis. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy2.asp?Study=turquoise-ii> (11.4.2017).
50. Trinh R. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267; (ABT-267 Also Known as Ombitasvir) and ABT-333 (Also Known as Dasabuvir) Coadministered With Ribavirin (RBV) in Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-infected Adults With Compensated Cirrhosis - Full Text View - TURQUOISE-II. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704755?term=TURQUOISE-+ii+hcv&rank=1> (11.4.2017).
51. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida EM, Forns X, Lovell SS, Da Silva-Tillmann B, Collins CA, Campbell AL, i in. (2014) ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 370(21):1973–1982.
52. Poordad F. TURQUOISE-II: SVR12 rate of 92-96% in hepatitis C virus genotype 1-intected adults with compensated cirrhosis treated with ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 plus ribavirin. *EASL*; .
53. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, Elkhachab M, Bernstein DE, Younes Z, Reindollar RW, Larsen L, Fu B, Howieson K, Polepally AR, Pangerl A, i in. (2016) Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks. *J. Hepatol.* 64(2):301–307.
54. Feld JJ. TURQUOISE-III Study: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir for genotype 1b with cirrhosis. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy2.asp?Study=turquoise-iii> (11.4.2017).
55. Trinh R. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir in Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis - Study Results - TURQUOISE-III. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02219503?term=TURQUOISE-+III&rank=1> (11.4.2017).
56. Dore GJ, Conway B, Luo Y, Janczewska E, Knysz B, Liu Y, Streinu-Cercel A, Caruntu FA, Curescu M, Skoien R, Ghesquiere W, Mazur W, Soza A, Fuster F, Greenbloom S, i in. (2016) Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *J. Hepatol.* 64(1):19–28.
57. Luo Y. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) in People With Hepatitis C Virus Infection Who Have Not Had Treatment Before - Study Results - MALACHITE I. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01854697?term=malachite+i+hcv&rank=1> (11.4.2017).
58. Luo Y. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) for Treatment of Chronic Hepatitis C Infection in Treatment-experienced Adults - Full Text View - MALACHITE II. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854528?term=01854528&rank=1> (11.4.2017).
59. Dumas E. (2016) A Study to Evaluate Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir in Treatment-Naïve Hepatitis C Virus Genotype 1b-Infected Adults - GARNET. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02582632?term=garnet+hcv&rank=1> (24.4.2017).
60. Welzel TM, Asselah T, Dumas EO, Zeuzem S, Shaw D, Hazzan R, Forns X, Pilot-Matias T, Lu W, Cohen DE, Feld JJ. (2017) Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* DOI:10.1016/S2468-1253(17)30071-7:

61. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski J-P, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, i in. (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 370(20):1889–1898.
62. (2015) Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination (FDC) With and Without Ribavirin for the Treatment of HCV - Full Text View. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01701401?term=NCT01701401&rank=1> (13.4.2017).
63. Afdhal N. (2014) ION-1 Study: LDV/SOF ± RBV for genotype 1. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=24> (13.4.2017).
64. Mangia A. All Oral Fixed-Dose Combination Ledipasvir/Sofosbuvir With Or Without Ribavirin for 12 or 24 Weeks in Treatment-Naive Genotype 1 HCV-Infected Patients: the Phase 3 ION-1 Study. *EASL*; 13.04 2014.
65. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, i in. (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 370(16):1483–1493.
66. (2014) Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Genotype 1 HCV Infection - Full Text View. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01768286> (13.4.2017).
67. Afdhal N. (2014) ION-2 Study: LDV/SOF ± RBV for pre-treated genotype 1. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=25> (13.4.2017).
68. Afdhal Nezam. All Oral Fixed-Dose Combination Ledipasvir/Sofosbuvir With or Without Ribavirin for 12 or 24 Weeks in Treatment-Experienced Genotype 1 HCV-Infected Patients: The Phase 3 ION-2 Study. *EASL*; 13.04 2014.
69. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, Schiff E, Ghalib R, Ryan M, Rustgi V, Chojkier M, Herring R, Di Bisceglie AM, Pockros PJ, i in. (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 370(20):1879–1888.
70. (2014) Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-3) Study Results. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01851330?term=NCT01851330&rank=1> (13.4.2017).
71. Kowdley K. (2014) ION-3 Study: LDV/SOF ± RBV for naïve genotype 1. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=26> (13.4.2017).
72. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, Marks K, Luetkemeyer A, Baden RP, Sax PE, Gane E, Santana-Bagur J, Stamm LM, Yang JC, German P, i in. (2015) Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N. Engl. J. Med.* 373(8):705–713.
73. (2016) Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 or 4 HCV and HIV-1 Co-infection - Full Text View. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02073656> (13.4.2017).
74. Naggie S. (2015) ION-4 Study: LDV/SOF in HIV co-infection. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=64> (13.4.2017).
75. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. (2014) Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 383(9916):515–523.
76. Safety and Efficacy of LDV/SOF Fixed-Dose Combination (FDC) ± Ribavirin in HCV Genotype 1 Subjects - Full Text View. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01726517?term=01726517&rank=1>. (13.4.2017).
77. Lawitz E. (2014) LONESTAR Study: LDV/SOF ± RBV for genotype 1 - Phase II. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=28> (13.4.2017).
78. Lawitz E. A Fixed-Dose Combination of Sofosbuvir and Ledipasvir Is Highly Effective in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Genotype 1 HCV-Infected Patients: Results from the LONESTAR and ELECTRON Phase 2 Studies. *HEPDART*; 12.12 2014.
79. 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.
80. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM, Symonds WT, McHutchison JG, Pang PS. (2014) Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 146(3):736–743.e1.
81. Gane E, Stedman C, Hyland R, Sorensen R, Symonds W. PSI-7977: ELECTRON Interferon is not required for Sustained Virologic Response in Treatment-Naïve Patients with HCV GT2 or GT3. *AASLD*; 2011.
82. Hyland RH. Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3 - Study Results. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01260350?> (13.4.2017).

83. Gane E. ELECTRON: 100% SVR Rate for Once-Daily Sofosbuvir Plus Ledipasvir Plus Ribavirin Given for 12 Weeks in Treatment-Naïve and Previously Treated Patients With HCV GT 1. *Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections*; 6.03 2013.
84. Bourlière M, Bronowicki J-P, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, Tran A, Larrey DG, Ratziu V, Alric L, Hyland RH, Jiang D, Doehle B, Pang PS, Symonds WT, i in. (2015) Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 15(4):397–404.
85. (2016) Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Cirrhotic Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01965535> (13.4.2017).
86. Bourlière M. (2015) SIRIUS Study: LDV/SOF ± RBV for genotype 1 and cirrhosis with non response to prior PI therapy. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy2.asp?Study=sirius> (13.4.2017).
87. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsuhashi H, Ide T, i in. (2015) Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 15(6):645–653.
88. (2015) Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection - Study Results. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01975675?term=NCT01975675&rank=1§=X40156#other> (13.4.2017).
89. Mizokami M. (2015) LDV-SOF Japanese Study: LDV/SOF ± RBV for genotype 1 in Japanese (GS-US-337-0113). Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=123> (13.4.2017).
90. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, Bon D, Silk R, Gross C, Price A, Sajadi M, Sidharthan S, Sims Z, Herrmann E, Hogan J, i in. (2015) Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA* 313(12):1232–1239.
91. (2016) Study of A Combination Pill With GS-7977 and GS-5885 for Hepatitis C in People With HIV - Full Text View. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01878799> (13.4.2017).
92. Osinusi A. (2015) NIAID ERADICATE Study: LDV/SOF for genotype 1 in HIV co-infection. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=31> (13.4.2017).
93. Kohli A, Osinusi A, Sims Z, Nelson A, Meissner EG, Barrett LL, Bon D, Marti MM, Silk R, Kotb C, Gross C, Jolley TA, Sidharthan S, Petersen T, Townsend K, i in. (2015) Directly Acting Triple Drug Anti-HCV Therapy Induces Sustained Virologic Response with a Six Week Regimen: A Proof of Concept Phase 2a Cohort Study. *Lancet* 385(9973):1107–1113.
94. Kohli A. (2015) SYNERGY GT1 Study: LDV/SOF ± (GS-9669 or GS-9451) in genotype 1. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=32> (13.4.2017).
95. Lim Y-S, Ahn SH, Lee KS, Paik SW, Lee Y-J, Jeong S-H, Kim J-H, Yoon SK, Yim HJ, Tak WY, Han S-Y, Yang JC, Mo H, Garrison KL, Gao B, i in. (2016) A phase IIIb study of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination tablet in treatment-naïve and treatment-experienced Korean patients chronically infected with genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatology* 10(6):947–955.
96. Chuang W-L, Chien R-N, Peng C-Y, Chang T-T, Lo G-H, Sheen I-S, Wang H-Y, Chen J-J, Yang JC, Knox SJ, Gao B, Garrison KL, Mo H, Pang PS, Hsu Y-C, i in. (2016) Ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination tablet in Taiwanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 31(7):1323–1329.
97. (2016) Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection - Full Text View. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02021656> (13.4.2017).
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Fried MW, Terrault NA, O’Leary JG, Vargas HE, Kuo A, Schiff E, Sulkowski MS, Gilroy R, Watt KD, i in. (2015) Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 149(3):649–659.
102. Charlton M. (2015) SOLAR-1 Study: LDV/SOF + RBV in advanced liver disease. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=49> (13.4.2017).

103. (2016) Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin in Subjects With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant - Full Text View. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01938430> (13.4.2017).
104. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, Prieto M, Calleja JL, Peck-Radosavljevic M, Müllhaupt B, Agarwal K, Angus P, Yoshida EM, Colombo M, Rizzetto M, i in. (2016) Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 16(6):685–697.
105. Manns MP. (2016) SOLAR-2 Study: LDV/SOF + RBV in decompensated and post-liver transplant with genotype 1 or 4. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy2.asp?Study=solar-2> (13.4.2017).
106. (2016) Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination Plus Ribavirin in Participants With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant - Full Text View. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02010255> (13.4.2017).
107. Alert bezpieczeństwa wydany przez FDA. Safety Information - Sovaldi (sofosbuvir) Tablet. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm426234.htm> (25.8.2016).
108. 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).
109. 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).
110. 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).
111. 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).
112. 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).
113. 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).
114. 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).
115. 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).
116. (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>.
117. 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:
118. 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.
119. 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.
120. 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.

121. 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.
122. 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>.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z PROgnozowaniem. HTA Consulting Dostęp: <http://ikarpro.pl/>.
129. 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_uzrzen_03042012.pdf.
130. 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.
131. (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>.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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 stosowanego w terapii zakażonych GT1 HCV	20
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 GT1 HCV.....	56
Tabela 9.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS12 u pacjentów z GT1 HCV	56
Tabela 10.	Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VSR12 u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby	57
Tabela 11.	Jakości życia u chorych z wyrównaną funkcją wątroby dla porównania VEL/SOF vs PLC	59
Tabela 12.	Jakości życia u chorych z niewyrównaną funkcją wątroby otrzymujących VEL/SOF w połączeniu z RBV	61
Tabela 13.	Jakość życia pacjentów z koinfekcją HIV otrzymujących VEL/SOF	63
Tabela 14.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV	64
Tabela 15.	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby zakażonych GT1 HCV	66
Tabela 16.	Profil bezpieczeństwa dla porównania VS12 z PLC – porównanie bezpośrednie	68
Tabela 17.	Surowe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u chorych leczonych schematami VS12 oraz VSR12	70
Tabela 18.	Profil bezpieczeństwa terapii VEL/SOF i terapii alternatywnych u chorych z zakażeniem GT1 HCV i wyrównaną funkcją wątroby	72
Tabela 19.	Profil bezpieczeństwa dla porównania VSR12 z komparatorami w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby – porównanie pośrednie.....	74
Tabela 20.	Alerty dotyczące bezpieczeństwa SOF	76
Tabela 21.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych	79
Tabela 22.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	90
Tabela 23.	Wyniki przeszukania w bazie pubmed.....	102
Tabela 24.	Wyniki przeszukania w bazie Cochrane	102
Tabela 25.	Wyniki przeszukania w bazie Embase.....	103
Tabela 26.	Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej.....	103
Tabela 27.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla VEL/SOF na podstawie Cochrane Handbook.....	174
Tabela 28.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla LDV/SOF na podstawie Cochrane Handbook.....	177
Tabela 29.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla 3D±RBV na podstawie Cochrane Handbook.....	180
Tabela 30.	Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa dla schematu terapeutycznego VEL/SOF	183
Tabela 31.	Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa dla opcjonalnych schematów terapeutycznych	189
Tabela 32.	Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa dla schematu terapeutycznego LSR12 w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby	192
Tabela 33.	Skuteczność schematu VS12 w populacji po niepowodzeniu leczenia NS5A.....	193

Tabela 34.	Bezpieczeństwo terapii VS w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia NS5A	194
Tabela 35.	Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia	195
Tabela 36.	Wykluczone badania oceniające schemat VEL/SOF w rzeczywistej praktyce klinicznej (doszukanie aktualne na dzień 28 lipca 2017)	207
Tabela 37.	Badania kliniczne w toku	208
Tabela 38.	Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z WZW C	210
Tabela 39.	Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook.....	212
Tabela 40.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE	214
Tabela 41.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	215
Tabela 42.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	215

15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Odpowiedź SVR12 u pacjentów zakażonych GT1 HCV w zależności od rodzaju zastosowanej terapii.....	66
Wykres 2. Odpowiedź SVR u pacjentów z niewyróbną marskością wątroby w zależności od rodzaju zastosowanej terapii.....	67

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.....	40

ANEKS A

A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 23.
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 Epclusa	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 24.
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 Epclusa	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 25.
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 26.
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
	Ledipasvir AND Sofosbuvir / Studies With Results: 23 (12) Harvoni / Studies With Results: 18
	Ombitasvir and Paritaprevir and Ritonavir and Dasabuvir / Studies With Results: 14 (10) Viekirax / Studies With Results: 3
clinicaltrialsregister.eu	Sofosbuvir AND Velpatasvir / Trials with results: 0 Epclusa / Trials with results: 0
	Ledipasvir AND Sofosbuvir / Trials with results: 5 Harvoni / Trials with results: 3
	Ombitasvir and Paritaprevir and Ritonavir and Dasabuvir: 0 Viekirax :0
http://www.hcv-trials.com/	Odnaleziono następującą liczbę badań dotyczących poniższych terapii: VEL/SOF: 6 (2) LDV/SOF: 22 (10) OBV/PTV/r (±DAS) :12 (6)
Gilead	Sofosbuvir AND Velpatasvir: 18 Epclusa: 8
	Ledipasvir AND Sofosbuvir: 32 Harvoni: 38
Abbvie	Ombitasvir and Paritaprevir and Ritonavir and Dasabuvir: 40 Viekirax: 37
FDA	Sofosbuvir AND Velpatasvir: 68 Epclusa: 72
	Ledipasvir AND Sofosbuvir: 234 Harvoni: 174
	Ombitasvir and Paritaprevir and Ritonavir and Dasabuvir: 153 Viekirax: 0

Źródło informacji medycznej	Wyniki wyszukiwania
EMA	Sofosbuvir AND velpatasvir (search by keyword in title): 1 Epclusa (search by keyword in title): 6
	Ledipasvir AND Sofosbuvir (search by keyword in title): 2 Harvoni: 14
	Ombitasvir and Paritaprevir and Ritonavir and Dasabuvir: 2 Viekirax: 12
Przeszukanie sieci Internet	4
Towarzystwa naukowe / konferencje	
The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	Sofosbuvir AND Velpatasvir: 4 Epclusa: 1
	Ledipasvir AND Sofosbuvir: 9 (1) Harvoni: 3
	Ombitasvir and Paritaprevir and Ritonavir and Dasabuvir: 7 Viekirax: 3
The National AIDS Treatment Advocacy Project (NATAP)	Sofosbuvir AND Velpatasvir: 206 (10) Epclusa: 36
	Ledipasvir AND Sofosbuvir: 820 (6) Harvoni: 270
	Ombitasvir and Paritaprevir and Ritonavir and Dasabuvir: 308 (4) Viekirax: 38
Clinical Care Options (CCO)	Sofosbuvir AND Velpatasvir: 20 Epclusa: 1
	Ledipasvir AND Sofosbuvir: 138 Harvoni: 216
	Ombitasvir and Paritaprevir and Ritonavir and Dasabuvir: 64 Viekirax: 0
Opracowania wtórne	
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	Sofosbuvir AND Velpatasvir: 0
	Ledipasvir AND Sofosbuvir: 3
	Ombitasvir and Paritaprevir and Ritonavir and Dasabuvir: 2
Data przeszukania: 24.03.2017	

A.2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

A.2.1. Charakterystyki badań dla VEL/SOF

ASTRAL-1 [9, 10]		
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 alergia 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 skringiem; 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
	5 ^a	0
	6	7

ASTRAL-1 [9, 10]			
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 (IWRS)		
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 przegrali 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		

a) Pacjenci z GT 5 nie byli randomizowani, wszyscy otrzymali leczenie VEL/SOF.

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

ASTRAL-2 i ASTRAL-3 [11, 12]

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
<ol style="list-style-type: none"> 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). 	<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. Kliniczna dekompensacja 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 (GT-3 HCV)		
	VEL/SOF (12 tyg.)	SOF+RBV (12 tyg.)	VEL/SOF (12 tyg.)	SOF+RBV (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 [11, 12]	
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 – nieprzestrzeżenie 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 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	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

a) Utrata z okresu leczenia.

ASTRAL-5 [13–15]

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, porfiria; 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 wynik 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 inhibitory 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 [13–15]		
	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, inhibitory 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 tenofowiru, FTC – emtrycytabina, ABC – abakawir, 3TC – lamiwudyna

ASTRAL-4 [98–100]

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 niewyróbną marskością wątroby

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekła (≥ 6 miesięcy) infekcja 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 wyn ku 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 [98–100]				
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 było traktowane 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 [98–100]

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

Everson 2015 [28–30]

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 [28–30]	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	Kohorta A: GT 1; 12 tyg. SOF+VEL 25 mg (n=27) vs SOF+VEL 100 mg (n=28) układ równoległy, schemat 1:1
	Kohorta B: GT 3; 12 tyg. SOF+VEL 25 mg (n=27) vs SOF+VEL 100 mg (n=27) układ równoległy, schemat 1:1
	Kohorta C: GT 2, 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: GT 1; 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: GT 2; 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, było traktowane 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

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

Pianko 2015 [25–27]

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 GT 1 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

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	Charakterystyka populacji ^a		
	Brak marskości/ marskość	Brak marskości	Marskość
	VEL+SOF GT1	VEL+SOF GT3	VEL+SOF GT3
Liczba pacjentów	27	27	26
Wcześniejsze leczenie [%]	100	100	100
Wiek w latach, średnia (zakres)	57 (46–67)	55 (32–68)	56 (45–68)
Odsetek mężczyzn [%]	56	67	77
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	85	93	96
BMI, średnia (zakres)	30 (20–50)	27 (22–39)	29 (23–44)
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1	100	0
	3	0	100
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	Non-CC	93	70
			54
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,4 (0,5)	6,6 (0,6)	6,4 (0,8)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	26	0
			100

Pianko 2015 [25–27]	
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 komputerowa, 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 wyniku dotyczącego stężenia HCV RNA po zakończonej terapii, bez względu na przyczynę, było traktowane 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

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

POLARIS-2 [16–19]

Randomizowane, wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa VEL/SOF/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 $\geq 18\text{kg/m}^2$. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Niewyrównana marskość wątroby (pacjenci GT3 z wyrównaną również wykluczeni z badania) – marskość wątroby definiowana jako: Metavir F4, Ishak 5-6, fibroscan $> 12,5$ kPa lub F brotest $> 0,75 + \text{APRI} > 2$; 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 [16–19]	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	VEL/SOF przez 12 tygodni, VEL/SOF/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 VEL/SOF/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, obecność marskości wątroby oraz wcześniejszego leczenia; Dla GT5–6 brak randomizacji, pacjenci przypisani do ramienia VEL/SOF/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>Non-inferiority</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) Typ badania IIA dla GT1–4, IIC dla GT5, 6.

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

POLARIS-3 [16, 20–22]

Randomizowane, wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8-tygodniowej terapii VEL/SOF/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
	CT
	TT
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, VEL/SOF/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 VEL/SOF/VOX 8 tygodni OI / 12 tygodni FU

POLARIS-3 [16, 20–22]	
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 [23, 24]

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 leżeni 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 [23, 24]	
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

a) Pacjenci wcześniej leczeni PegIFN.

A.2.2. Charakterystyki badań dla komparatorów

A.2.2.1 Badania w populacji ogólnej

ELECTRON [79–83]			
<p>Wieloramiennie, wieloośrodkowe badanie II fazy, porównujące 22 schematy terapeutyczne. Kryteria włączenia do analizy spełniły 3 grupy, z których 1 stanowiła próbę jednoramienną, natomiast 2 zostały wyodrębnione w sposób losowy w ramach randomizowanych podczęści. Badanie zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób z przewlekłym WZW C oraz genotypem 1, 2, 3.</p>			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wiek: ≥ 19 r.ż.; 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			
I-rzędowy PK: SVR12 Pozostałe PK: niepowodzenie wirusologiczne, poziom HCV RNA w 8. i 12. tyg. leczenia oraz w 2., 4., 8., 12. i 24. tyg. po zakończeniu terapii, ocena funkcji życiowych, parametry laboratoryjne, AEs			
Charakterystyka populacji ^a			
Cecha populacji	LDV+SOF+RBV TE	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV
Liczba pacjentów	9	10	9
Wcześniejsze leczenie ^b [%]	100	100	100
Wiek w latach, średnia (SD)	50 (13)	61 (5)	57 (5)
Odsetek mężczyzn [%]	78	100	89
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	100	80	100
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	89	80
	1b	11	20
	2	0	0
	3	0	0
	4	0	0
	5	0	0
	6	0	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	0	40
	CT	78	40
	TT	22	20
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,9 (0,2)	6,5 (0,6)	6,3 (0,8)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	0	100

ELECTRON [79–83]	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	LDV/SOF+RBV przez 12 tyg. (GT1), LDV/SOF (GT1)
Interwencje	Schemat SOF/LDV±RBV: LDV w dawce 90 mg + SOF w dawce 400 mg (połączenie dwóch leków w jednej tabletkie lub stosowane w osobnych tabletkach) doustnie, 1 raz dziennie RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)
Kointerwencje	Dozwolono stosowanie metadonu
Okres interwencji / obserwacji po zakończeniu leczenia	12 tyg. OI/ 24 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA / IID
Randomizacja	4 grupy zrandomizowane; 1 grupa z GT2/3 (schemat SOF+PegINF+RBV) w schemacie 1:1:1:1; ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV i genotyp IL28b; kolejne 2 grupy z GT1 i marskością (schematy SOF/LDV i SOF/LDV+RBV) w schemacie 1:1 metodą komputerową. Pozostałe grupy bez randomizacji
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	SOF+LDV+RBV TE: 0/9 SOF/LDV: 0/10 SOF/LDV+RBV: 0/9
Metodyka implementacji danych utraconych	W przypadku danych dychotomicznych brak wyniku w danym punkcie czasowym będzie traktowany jako sukces w sytuacji, gdy wyniki w pozostałych punktach czasowych wskazują na sukces terapeutyczny, w pozostałych przypadkach brak wyniku traktowany jest jako niepowodzenie terapii.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Wszystkie zdarzenia niepożądane rejestrowano i klasyfikowano według skali standaryzacyjnych. Korzystano z MedDRA 16.0.
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy, w badaniu nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby
Ocena wiarygodności badania	NICE: 6/8
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Nowa Zelandia)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) Opisano wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie.

b) Pacjenci wcześniej leczeni IFN.

LONESTAR [75–78]				
Badanie randomizowane, otwartej próby, jednoosódkowe, II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii SOF/LDV z/bez RBV u pacjentów z przewlekłym WZW-C, GT1 zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych.				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Przewlekła infekcja HCV GT1; 2. Wiek >18 lat; 3. Poziom HCV RNA w surowicy $\geq 10\,000$ IU/ml.		1. Niewyrównana funkcja wątroby (obecność wodobrzusza, encefalopatii lub krwawienia z żyłaków); 2. BMI ≤ 18 kg/m ² ; 3. Koinfekcja HBV lub HIV.		
Oceniane punkty końcowe				
I-rzędowy PK: SVR12 Pozostałe PK: SVR4, SVR24, niepowodzenie leczenia, nawrót choroby, bezpieczeństwo				
Charakterystyka populacji ^a				
Cecha populacji	Kohorta 1		Kohorta 2	
	LDV/SOF(8)	LDV/SOF(12)	LDV/SOF(12)	LDV/SOF+RBV(12)
Liczba pacjentów	20	19	19	21
Wcześniejsze leczenie [%]	0	0	100 (58 BOC, 42 TVR)	100 (52 BOC, 4 TVR)
Wiek w latach, średnia (SD)	48 (10,7)	46 (11,6)	54 (6,6)	52 (9,8)
Odsetek mężczyzn [%]	70	58	79	67
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	80	95	89	90
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	85	89	95
	1b	15	11	5
	Inne	0	0	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	20	5	11
	CT	60	74	68
	TT	20	21	21
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia	6,1 (0,8)	6,1 (0,8)	6,3 (0,5)	6,2 (0,4)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	0	0	58
				52
Interwencja i komparator				
Schemat badania	Kohorta A: Badanie randomizowane w układzie trzech grup równoległych u pacjentów wcześniej nieleczonych w stosunku 1:1:1 Ramiona: LDV/SOF 8 tyg. vs LDV/SOF+RBV 8 tyg. vs LDV/SOF 12 tyg.			
	Kohorta B: Badanie randomizowane w układzie dwóch grup równoległych w stosunku 1:1 Ramiona: LDV/SOF 12 tyg. vs LDV/SOF+RBV 12 tyg.			
Interwencje	LDV w dawce 90 mg + SOF w dawce 400 mg (połączenie dwóch leków w jednej tabletki) doustnie, 1 raz dziennie RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg)			
Kointerwencje	bd			
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	Schematy SOF/LDV(8) 8 tyg./ obserwacja 24 tyg. Schematy SOF/LDV(12), SOF/LDV+ RBV(12): 12 tyg./ obserwacja 24 tyg.			

LONESTAR [75–78]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK, randomizacja komputerowa (ze stratyfikacją ze względu na genotyp 1a i 1b oraz obecność lub brak marskości wątroby)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	1 (1) Opis prawidłowy (wycofanie zgody)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano z MedDRA 16.0.
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie opisano
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) Opisano wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie.

SIRIUS [84–86]

Wieloośrodkowe, randomizowane podwójnie zaślepienie badanie fazy II, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii SOF/LDV z/bez RBV u pacjentów z przewlekłym WZW C, GT1 z wyrównaną marskością wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek >18 lat; 2. Przewlekła infekcja HCV, GT1; 3. Poziom HCV RNA w surowicy $\geq 10\,000$ IU/ml; 4. Brak odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem PegIFN+RBV+inhibitora proteazy, po wcześniejszym udokumentowanym niepowodzeniu PegIFN+RBV; 5. Marskość wątroby udokumentowana biopsją, wynikiem elastografii (>12,5 kPa) bądź wyn kiem Fibrotestu (>0,75), wraz ze stosunkiem AST do płytek krwi >2; 6. Parametry laboratoryjne: poziom Hgb ≥ 110 g/l, płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$, a białki ≥ 30 g/l, bilirubiny bezpośredniej $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, PT $\leq 1,5 \times \text{ULN}$.	1. Niewyrównana funkcja wątroby (obecność wodobrzusza, encefalopatii wątrobowej lub krwawienia z żyłaków); 2. HCC lub inne nowotwory; 3. Przeszczep narządów mięszszowych, w tym wątroby; 4. Wcześniejsze leczenie lekami z grupy DAA; 5. Stałe przyjmowanie systemowych immunosupresantów; 6. Ciąża lub karmienie piersią, ciężarna partnerka; 7. Istotne medycznie choroby lub zaburzenia, które mogą zakłócać leczenie, ocenę i przestrzeganie protokołu przez pacjentów.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: Wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót infekcji po zakończeniu leczenia, SVR4, RVR, AEs

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	LDV/SOF+RBV ^a	LDV/SOF ^b	
Liczba pacjentów	77 ^c	78 ^c	
Wcześniejsze leczenie [%]	100	100	
Wiek w latach, średnia	56 (7,4)	57 (10,7)	
Odsetek mężczyzn [%]	75	72	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	99	96	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	62	64
	1b	36	35
	1 (podtyp nieokreślony)	1	1
	Inne	0	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	5	8
	CT	64	68
	TT	31	24
HCV RNA [log₁₀ IU/ml], średnia	6,5 (0,5)	6,5 (0,6)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	100 ^d	

Interwencja i komparator

Schemat badania	Badanie randomizowane w układzie dwóch grup równoległych w stosunku 1:1 Ramiona: LDV/SOF12 + RBV vs LDV/SOF24
Interwencje	LDV w dawce 90 mg + SOF w dawce 400 mg (połączenie dwóch leków w jednej tabletkie) doustnie, 1 raz dziennie RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg)
Kointerwencje	bd

SIRIUS [84–86]	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	Schematy LS12+RBV ^a oraz LS24: 24 tyg./ obserwacja do 36 tyg (12–24 tyg. po zakończonym leczeniu)
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK, randomizacja komputerowa (ze stratyfikacją ze względu na genotyp 1a i 1b oraz uzyskanie bądź nie LLOQ podczas wcześniejszego leczenia)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	TAK + maskowanie
Utrata z badania	1 (1) Opis prawidłowy (AE)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, na każdej wizycie w trakcie leczenia oraz w tygodniu 4. i 12. po zakończeniu leczenia na podstawie badania lekarskiego, wywiadu, badań laboratoryjnych krwi i hematokrytu. Korzystano z MedDRA 17.1.
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie opisano
Metoda analizy wyników	mITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) Pacjenci przez pierwsze 12 tyg. badania otrzymywali PLC odpowiadające LDV/SOF oraz RBV;

b) Pacjenci przez całe badanie przyjmowali PLC odpowiadające RBV;

c) Jednego pacjenta z ramienia LS12+RBV błędnie leczono w schemacie LS24, charakterystykę badania przedstawiono wg otrzymywanego przez pacjentów leczenia;

d) Marskość wątroby została potwierdzona u 154 pacjentów, jednego pacjenta błędnie zakwalifikowano do badania.

NIAID ERADICATE [90–92]

Badanie jednoosódkowe, jednoramienne, z otwartą próbą, oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję LDV/SOF u pacjentów z przewlekłą infekcją HCV GT1, którzy są jednocześnie zainfekowani wirusem HIV

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat; Pacjenci wcześniej nieleczeni, co zostało zdefiniowane, jako brak wcześniejszej ekspozycji na IFN, RBV lub inny zatwierdzony lub doświadczalny lek, działający bezpośrednio na czynnik przeciwwirusowy; Wstrzymywanie się od stosunku płciowego lub stosowanie co najmniej 2 różnych form antykoncepcji; Przewlekła infekcja HCV, zdefiniowana jako: <ol style="list-style-type: none"> pozytywny wynik dla przeciwciał anti-HCV, HCV RNA lub genotypu HCV przez 6 miesięcy poprzedzających badanie lub pozytywny wynik dla przeciwciał anti-HCV i HCV RNA w trakcie badań przesiewowych oraz wynik biopsji wątroby potwierdzający przewlekłą infekcję HCV; Udokumentowane zakażenie HIV, nielezione terapią ARV w ciągu >8 tygodni przed rozpoczęciem badania i mające: <ol style="list-style-type: none"> liczbę komórek T CD4 ≥ 500 komórek/mm³ w ciągu 8 tygodni przed badaniem lub obciążenie wirusem HIV <500 kopii/ml przy stabilnym odczycie CD4 przez co najmniej 3 miesiące; udokumentowany poziom HIV-1 RNA w osoczu mniejszy niż poziom wykrywalności przez co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem badania; Terapia ARV stabilnymi dawkami przez ≥ 8 tyg. przed badaniem, lekami dopuszczonymi w protokole oraz oczekiwane kontynuowanie obecnego schematu ARV po zakończeniu badania oraz: <ol style="list-style-type: none"> liczba komórek T CD4 > 100 komórek/mm³ udokumentowany poziom HIV-1 RNA w osoczu mniejszy niż poziom wykrywalności przez co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem badania; jeśli dolna granica wykrycia lokalnego testu RNA HIV-1 wynosi <50 kopii / ml (np. <20 kopii / ml), poziom RNA HIV-1 w osoczu nie może przekraczać 50 kopii / ml. Udokumentowana HCV GT1a, 1b lub mieszana 1a/1b Brak marskości, zdefiniowany jako: <ol style="list-style-type: none"> wynik biopsji przeprowadzony w ciągu 36 miesięcy wykazał brak marskości; F broTest$<0,48$ i APRI<1 wykonane w ciągu 8 tygodni poprzedzających badanie. Możliwość skutecznej komunikacji z badaczem i innymi pracownikami; Pisemna zgoda na udział w badaniu oraz przestrzeżenie ograniczeń i wymagań dotyczących badania; Osoby uzależnione od opioidów muszą uczestniczyć w leczeniu nadzorowanym. 	<ol style="list-style-type: none"> Aktualna lub w wywiadzie: <ol style="list-style-type: none"> klinicznie istotna choroba (inna niż HCV), która może zakłócać leczenie, ocenę lub zgodność z protokołem; zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub stan pooperacyjny, które mogą mieć wpływ na wchłanianie badanego leku; słaby dostęp do żył, który uniemożliwia pobór próbek krwi; niewyrównana czynność wątroby (wodobrzusze, encefalopatia lub krwawienie z naczyń); transplantacja narządów; istotna klinicznie choroba płuc, serca lub porfiria; niestabilna choroba psychiczna; nowotwór i jego leczenie, które zdaniem badacza może powodować trwałe zakłócenia odporności; istotna klinicznie alergja na leki (np. anafilaksja lub hepatotoksyczność); przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż HCV (np. hemochromatoza, choroba Wilsona, niedobór alfa-1 antytrypsyny, zapalenie dróg żółciowych); zaburzenia czynności nerek lub niekontrolowane problemy medyczne, które mogłyby stwarzać zagrożenie rozwoju niewydolności nerek; Pozytywny wynik testu na obecność HBsAg lub ilościowego DNA HBV; Aktualne stosowanie niezatwierdzonych ARV; AIDS stwierdzony w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania, poważne zakażenie (inne niż HIV lub HCV) wymagające pozajelitowych antybiotyków, leków przeciwwirusowych lub przeciwgorączkowych w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania; Marskość wątroby; Niestandardowe wyniki parametrów hematologicznych i biochemicznych, tj: <ol style="list-style-type: none"> liczba neutrofilii <750 komórek/mm³; Hemoglobina <9 g/dl. Jeśli HbG<11 g/dl u kobiet lub <12 g/dl u mężczyzn należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości; liczba płytek krwi $\leq 50 000$ komórek/mm³; ALT/AST ≥ 10-krotnej wartości ULN; GFR <50 ml/min/1,73m² jeśli ARV <60ml; lipaza w surowicy $\geq 1,5$-krotnej wartości ULN; bezpośrednia bilirubina $\geq 1,5$-krotności stężenia ULN; albumina ≤ 3 g/dl; INR większa lub równa 1,5-krotnej dawce ULN. Donacja lub utrata >400 ml krwi w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania; Słabo kontrolowana cukrzyca udokumentowana poziomem hemoglobiny A1C$>10\%$ podczas badań przesiewowych u osób chorych na cukrzycę; Znana nadwrażliwość na SOF, LDV lub preparaty złożone; Kobiety w ciąży/karmiące piersią; Konieczność stosowania następujących leków od 21 dni przed rozpoczęciem badania: <ol style="list-style-type: none"> czynniki stymulujące erytropoezę, czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów, mimetyki trombopoetyny; układowe leki immunosupresyjne obejmujące kortykosteroidy, azatropinę lub przeciwciała monoklonalne; środki zawierające badane substancje; leki stosowane w chorobach wykluczonych zgodnie z protokołem; jednoczesne stosowanie niektórych leków lub suplementów ziołowych/naturalnych.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR 12

Pozostałe PK: nawrót, przełom wirusologiczny, AEs

NIAID ERADICATE [90–92]		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	LDV/SOF	LDV/SOF + ARV
Liczba pacjentów	13	37
Wcześniejsze leczenie [%]	0	0
Wiek w latach, mediana (IQR)	59 (54–62)	58 (51–63)
Odsetek mężczyzn [%]	54	81
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	13	11
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	81
	1b	19
	Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	16
	CT	39
	TT	35
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], mediana (zakres)	6,1 (5,3–6,5)	6,0 (5,4–6,5)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	0
Interwencja i komparator		
Schemat badania	LDV/SOF 12 tyg. ± ARV	
Interwencje	LDV/ SOF w dawce 90 mg / 400 mg qd przez 12 tygodni; Terapia antyretrowirusowa	
Kointerwencje	Terapia antyretrowirusowa (emtrycytabina, tenofowir, efawirenz, raltegrawir, ryłpiwirina)	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. / 12 tyg.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IID	
Randomizacja	Nie dotyczy	
Ukrycie kodu alokacji	Nie dotyczy	
Zaślepienie	brak	
Utrata z badania	0%	
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.	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Działania niepożądane były oceniane od 1 (łagodne) do 4 (ciężkie) według podziału toksyczności AIDS utworzonego przez NIAID (wersja 1.0). Korzystano z MedDRA.	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	ITT	

NIAID ERADICATE [90–92]	
Ocena wiarygodności	NICE: 6/8
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)
Sponsor badania	NIAID

ION-1 [61–64]

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezasłепione badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii LDV/SOF z/bez RBV u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym zakażeniem GT1 HCV

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C; 3. Poziom HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml oznaczony podczas skriningu; 4. Pacjenci wcześniej nieleczeni przeciw HCV; 5. Genotyp 1a, 1b lub 1a/1b; 6. Parametry laboratoryjne podczas skriningu: poziom ALT lub AST $\leq 10 \times$ULN, Hgb ≥ 12 g/dl (mężczyźni) i 11 g/dl (kobiety), płytek krwi $\geq 50\ 000$ komórek/mm³, INR $\leq 1,5$, a buminy ≥ 3 g/dl, bilirubiny bezpośredniej $\leq 1,5 \times$ULN, HbA1c $\leq 8,5\%$, klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min, INR $\leq 1,5 \times$ULN; 7. Prawidłowe EKG; 8. U pacjentów z marskością wątroby, w celu wykluczenia HCC, wymagane jest obrazowanie wątroby (w ciągu 6 miesięcy od 1 dnia przyjmowania interwencji); 9. Ustalenie marskości wątroby (biopsja/FibroTest), zgodnie z protokołem, liczba pacjentów z marskością wątroby nie mogła przekraczać 20% badanej populacji; 10. Zgoda na stosowanie antykoncepcji; 11. Ogólny dobry stan zdrowia. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Koinfekcja HBV, HIV; 2. Istotne medycznie choroby lub zaburzenia, które mogą zakłócać leczenie, ocenę i przestrzeganie protokołu przez pacjentów; 3. Nadużywanie alkoholu; 4. Jednoczesne przyjmowanie zabronionych leków; 5. Klincycznie istotne uzależnienie od leków w okresie 12 miesięcy przed skriningiem; 6. Ciąża lub karmienie piersią, ciężarna partnerka.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: SVR4, odsetek pacjentów z HCV RNA < 25 IU/ml w 1., 2., 4., 6., 8., 10., 12., 16., 20., 24. tygodniu leczenia, HCV RNA < 25 IU/ml w 2., 4. i 12. tygodniu leczenia, wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót infekcji, lekooporność, bezpieczeństwo (przerwanie terapii, AEs, zaburzenia hematologiczne)

Charakterystyka populacji ^a			
Cecha populacji	LDV/SOF(12)	LDV/SOF+RBV(12)	LDV/SOF(24)
Liczba pacjentów	214	217	217
Wcześniejsze leczenie [%]	0	0	0
Wiek w latach, średnia (zakres)	52 (18–75)	52 (18–78)	53 (22–80)
Odsetek mężczyzn [%]	59	59	64
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	87	87	82
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	67	68
	1b	31	31
	Inne	2	<1
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	26	35
	CT	53	49
	TT	21	16
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,4 (0,69)	6,4 (0,64)	6,3 (0,68)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	16	15

Interwencja i komparator

Schemat badania	Badanie randomizowane w stosunku 1:1:1:1 w układzie czterech grup równoległych Ramiona: LDV/SOF12 vs LDV/SOF12 + RBV vs LDV/SOF24 vs LDV/SOF24 + RBV
Interwencje	SOF w dawce 400 mg + LDV w dawce 90 mg QD (połączenie dwóch leków w jednej tabletki) doustnie RBV w dawce 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów < 75 kg lub 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg
Kointerwencje	bd

ION-1 [61–64]	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	Schematy LDV/SOF(12), LDV/SOF+RBV (12): 12 tyg./obserwacja do 24 tyg. Schematy LDV/SOF(24), LDV/SOF+RBV(24): 24 tyg./obserwacja do 24 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK; w układzie 1:1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na marskość wątroby i genotyp HCV
Ukrycie kodu alokacji	TAK (IWRS)
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	<p>LDV/SOF 12: 2/214 (1%) – opis prawidłowy (2 – utrata z okresu FU)</p> <p>LDV/SOF + RBV 12: 6/217 (3%) – opis prawidłowy (4 – utrata z okresu FU, 2 – wycofanie zgody)</p> <p>LDV/SOF 24: 7/217 (3%) – opis prawidłowy (2 – utrata z okresu FU, 1 – wycofanie zgody, 4 – AEs)</p> <p>LDV/SOF + RBV 24: 8/217 (4%) – opis prawidłowy (2 – utrata z okresu FU, 6 – AEs)</p>
Metodyka implementacji danych utraconych	<p>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.</p> <p>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.</p>
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 16.0
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	mITT – analizie poddano wszystkich pacjentów którzy zostali poddani randomizacji i byli leczeni
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Europa)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) Opisano wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie.

ION-2 [65–68]

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii LDV/SOF z/bez RBV u osób wcześniej leczonych z przewlekłym zakażeniem GT1 HCV

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C; 3. Poziom HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml oznaczony podczas skriningu; 4. Niepowodzenie terapii PEG/RBV \pm inhibitor proteaz (NS3/4A), nie z powodu działań niepożądanych; 5. Genotyp 1a, 1b lub 1a/1b; 6. Parametry laboratoryjne podczas skriningu: poziom ALT lub AST $\leq 10 \times$ ULN, Hgb ≥ 12 g/dl (mężczyźni) i 11 g/dl (kobiety), płytek krwi $\geq 50\ 000$ komórek/mm³, albuminy ≥ 3 g/dl, bilirubiny bezpośredniej $\leq 1,5 \times$ ULN, HbA1c $\leq 8,5\%$, klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min, INR $\leq 1,5 \times$ ULN; 7. U pacjentów z marskością wątroby, w celu wykluczenia raka wątrobowokomórkowego, wymagane jest obrazowanie wątroby (w ciągu 6 miesięcy od 1. dnia przyjmowania interwencji); 8. Ustalenie marskości wątroby (biopsja/FibroTest®); 9. Ogólnie dobry stan zdrowia. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inne przewlekłe choroby wątroby; 2. Istotne medycznie choroby lub zaburzenia, które mogą zakłócać leczenie, ocenę i przestrzeganie protokołu przez pacjentów; 3. Jednoczesne przyjmowanie zabronionych leków; 4. Koinfekcja HBV lub HIV 5. Klinicznie istotne uzależnienie od leków; 6. Ciąża lub karmienie piersią.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12 (<25 IU/ml)

Pozostałe PK: SVR4 i 24, odsetek pacjentów z HCV RNA <25 IU/ml w 1., 2., 4., 6., 8., 10., 12., 16., 20., 24. tygodniu leczenia i odsetek pacjentów z normalizacją ALT w 1., 2., 4., 6., 8., 10., 12., 16., 20., 24. tygodniu leczenia, HCV RNA <25 IU/ml w 2., 4. tygodniu leczenia i na końcu leczenia, wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót infekcji, lekooporność, bezpieczeństwo (przerwanie terapii, AEs, zaburzenia hematologiczne)

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	LDV/SOF + RBV(12)	LDV/SOF(12)	LDV/SOF(24)	
Liczba pacjentów	111	109	109	
Wcześniejsze leczenie [%]	100	100	100	
Wiek w latach, średnia (zakres)	57 (27–75)	56 (25–68)	56 (25–68)	
Odsetek mężczyzn [%]	64	68	68	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	85	83	83	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	79	78	
	1b	21	22	
	Inne	0	0	
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	10	15	
	CT	69	62	
	TT	21	23	
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,4 (0,54)	6,4 (0,57)	6,4 (0,57)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	20	20	20

ION-2 [65–68]	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	Badanie randomizowane w układzie czterech grup równoległych w stosunku 1:1:1:1 Ramiona: LDV/SOF12 vs LDV/SOF12 + RBV vs LDV/SOF24 vs LDV/SOF24 + RBV
Interwencje	LDV w dawce 90 mg + SBV w dawce 400 mg (połączenie dwóch leków w jednej tabletkie) doustnie, 1 raz dziennie RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	Schematy LDV/SOF12, LDV/SOF12 +RBV: 12 tyg./obserwacja do 36 tyg. Schematy LDV/SOF24, LDV/SOF24 +RBV: 24 tyg./obserwacja do 48 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK; w układzie 1:1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV, marskość wątroby i odpowiedź na wcześniejszą terapię (nawrót/przełom wirusologiczny vs brak odpowiedzi)
Ukrycie kodu alokacji	NIE
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	LDV/SOF 12: 0/109 (0%) – opis prawidłowy LDV/SOF + RBV 12: 0/111 (0%) – opis prawidłowy LDV/SOF 24: 3/109 (3%) – opis prawidłowy (1 – wycofanie zgody, 2 nieukończenie terapii ^{b)}) LDV/SOF + RBV 24: 0/111 (0%) – opis prawidłowy
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 było traktowane jako niepowodzenie leczenia.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 16.0
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority^c</i>
Metoda analizy wyników	mITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Europa)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) Opisano wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie.

b) Pacjenci uwzględnieni w analizie badania.

c) Względem danych historycznych.

ION-3 [68–71]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem LDV/SOF z/bez RBV u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym zakażeniem GT1 HCV

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe WZW C; 3. Poziom HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml oznaczony podczas skriningu; 4. Pacjenci wcześniej nieleczeni; 5. Genotyp 1a, 1b lub 1a/1b; 6. Pacjenci bez marskości wątroby; 7. Parametry laboratoryjne podczas skriningu: poziom ALT lub AST $\leq 10 \times$ ULN, Hgb ≥ 12 g/dl (mężczyźni) i 11 g/dl (kobiety), płytek krwi $\geq 50\ 000$ komórek/mm³, albuminy ≥ 3 g/dl, bilirubiny bezpośredniej $\leq 1,5 \times$ ULN, HbA1c $\leq 8,5\%$, klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min, INR $\leq 1,5 \times$ ULN; 8. Prawidłowe EKG; 9. BMI ≥ 18 kg/m². 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Marskość wątroby lub inne przewlekłe choroby wątroby; 2. Istotne medycznie choroby lub zaburzenia, które mogą zakłócać leczenie, ocenę i przestrzeganie protokołu przez pacjentów; 3. Jednoczesne przyjmowanie zabronionych leków; 4. Klinicznie istotne uzależnienie od leków i alkoholu; 5. Ciąża lub karmienie piersią; 6. Koinfekcja HCV lub HIV.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: SVR4, HCV RNA < 25 IU/ml w 2. i 4. tygodniu leczenia, wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót infekcji, lekooporność, bezpieczeństwo (przerwanie terapii, AEs, zaburzenia hematologiczne)

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	LDV/SOF(8)	LDV/SOF(12)
Liczba pacjentów	215	216
Wcześniejsze leczenie [%]	0	0
Wiek w latach, średnia (zakres)	53 (22–75)	53 (20–71)
Odsetek mężczyzn [%]	60	59
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	76	77
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	80
	1b	20
	Inne	< 1
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	26
	CT	56
	TT	18
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,5 (0,8)	6,4 (0,8)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	0

Interwencja i komparator

Schemat badania	Badanie randomizowane w stosunku 1:1:1 w układzie trzech grup równoległych Ramiona: LDV/SOF8 vs LDV/SOF8+RBV vs LDV/SOF12
Interwencje	1 QD SOF w dawce 400 mg + LDV w dawce 90 mg (połączenie dwóch leków w jednej tabletki) doustnie RBV w dawce 1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów < 75 kg lub 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	Schematy LDV/SOF8, LDV/SOF8 +RBV: 8 tyg./obserwacja do 20 tyg. Schemat LDV/SOF12: 12 tyg./obserwacja do 24 tyg.

ION-3 [68–71]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK; w układzie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na subgenotyp HCV (1a/1b)
Ukrycie kodu alokacji	NIE
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	<p style="text-align: center;">LDV/SOF 8: 2/215 (1%) – opis prawidłowy (1 – utrata z okresu FU, 1 – wycofanie zgody)</p> <p style="text-align: center;">LDV/SOF + RBV 8: 7/216 (3%) – opis prawidłowy (5 – utrata z okresu FU, 1 – wycofanie zgody, 1 – AEs)</p> <p style="text-align: center;">LDV/SOF 12: 9/216 (4%) – opis prawidłowy (7 – utrata z okresu FU, 2 – AEs)</p>
Metodyka implementacji danych utraconych	<p>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.</p> <p>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.</p>
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 16.0
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority^a/Noninferiority^c</i>
Metoda analizy wyników	mITT - analizie poddano wszystkich pacjentów którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) Opisano wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie.

b) Względem danych historycznych (SVR wynosząca 60%).

c) Dla porównania schematu SOF/LDV(8) względem pozostałych grup.

ION-4 [72–74]

Jednoramienne, wielośrodkowe badanie III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa LDV/SOF u pacjentów z przewlekłą infekcją HCV GT1 i 4, którzy są jednocześnie zainfekowani wirusem HIV

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Dostarczenie pisemnej zgody na udział w badaniu; Wiek ≥ 18 lat; BMI ≥ 18 kg/m²; HCV RNA $\geq 10^4$ IU/ml podczas wizyty skriningowej; HCV GT1 lub 4; Status leczenia HCV: <ol style="list-style-type: none"> Brak wcześniejszej ekspozycji na IFN, RBV lub inne zatwierdzone lub eksperymentalne DAA specyficzne dla HCV; Osoby, które przerwały leczenie HCV z powodu wystąpienia nowych lub znaczącego pogorszenia obecnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; Niepowodzenie wirusologiczne po leczeniu PegINF+RBV, NS3, PegINF/RBV lub SOF±RBV±PegINF. Zakażenie wirusem HIV-1; Status leczenia HIV: <ol style="list-style-type: none"> Ukończone co najmniej 6-miesięczne leczenie HIV i RNA HIV utrzymany na poziomie < 50 kopii/ml; osoby z wyizolowanym lub niepotwierdzonym HIV RNA > 50 kopii/ml nie zostały wykluczone; Leczenie stałym, zatwierdzonym przez protokół schematem AVR przez ≥ 8 tygodni przed rozpoczęciem badania; Przewlekła infekcja HCV (≥ 6 miesięcy) potwierdzona historią choroby lub biopsją wątroby; Określona marskość wątroby (dopuszczenie około 20% pacjentów z wyrównaną marskością wątroby) <ol style="list-style-type: none"> Biopsja wątroby wykazująca marskość (Metavir=4 lub wyn k Ishaka ≥ 5); F broscan wykazujący marskość; F broTest $> 0,75$ i APRI > 2 w trakcie wizyty skriningowej; Wartości wyn ków laboratoryjnych w określonych normach podczas wizyty skriningowej: <ol style="list-style-type: none"> HIV-1 RNA < 50 kopii/ml; T CD4 > 100 komórek/mm³; ALT ≤ 10xULN; AST ≤ 10xULN; Bilirubina $\leq 1,5$xULN; płytki krwi ≥ 50 000; HbA1c $\leq 8,5\%$; Klirens kreatyniny ≥ 60 mL/min; Hemoglobina ≥ 10 g/dL; Albuminy ≥ 3 g/dL; INR $\leq 1,5$xULN; Stosowanie odpowiedniej antykoncepcji określonej protokołem przez kobiety i mężczyzn w wieku rozrodczym; EKG w normie. 	<ol style="list-style-type: none"> Aktualna lub w wywiadzie: <ol style="list-style-type: none"> klinicznie istotna choroba (inna niż HCV lub HIV), która może zakłócać leczenie, ocenę lub przestrzeganie protokołu; zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub stan pooperacyjny, które mogą mieć wpływ na wchłanianie badanego leku; słaby dostęp do żył, który uniemożliwia pobór próbek krwi; niewyrównana czynność wątroby (wodobrzusze, encefalopatia lub krwawienie z żyłaków); transplantacja narządów; istotna klinicznie choroba płuc, serca lub porfirie; niestabilna choroba psychiczna i/lub próba samobójcza w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania; nowotwór w okresie ostatnich 5 lat, z wyjątkiem nowotworów, które mogą być w pełni wyleczone chirurgicznie; istotna klinicznie alergia na leki (np. anafilaksja lub hepatotoksyczność); zakażenie oportunistyczne w ciągu 6 miesięcy przed badaniem skriningowym; czynne, poważne zakażenie wymagające antybiotyków; leczenie przeciwwirusowe lub przeciwwgrzybicze w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania; Infekcja HBV; Kobiety ciężarne/karmiące piersią; Pacjenci, którzy stosowali jakikolwiek schemat zawierający IFN w ciągu 8 tygodni przed badaniem skriningowym lub wcześniejsze stosowanie specyficznych środków dla HCV, działających bezpośrednio na czynnik przeciwwirusowy, innych niż NS3/4A i SOF; Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż HCV; Istotne klinicznie nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed badaniem skriningowym; Stosowanie jakichkolwiek zabronionych przez protokół leków; Przewlekłe stosowanie podawanych systemowo środków immunosupresyjnych; Znana nadwrażliwość na LDV/SOF.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12, przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Pozostałe PK: SVR4, SVR24, procent pacjentów z HCV<LLOQ w trakcie terapii, zmiana HCV RNA, niepowodzenie leczenia, procent pacjentów z HIV-1 RNA < 50 kopii/mL, profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	LDV/SOF
Liczba pacjentów	335
Wcześniejsze leczenie [%]	55
Wiek w latach, mediana (IQR)	52 (48–58)
Odsetek mężczyzn [%]	82

ION-4 [72–74]		
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	61	
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	75
	1b	23
	2	0
	3	0
	4	2
	5	0
	6	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	24
	CT	55
	TT	21
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], mediana (IQR)	6,9 (6,3–7,2)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość 20	
Interwencja i komparator		
Schemat badania	LDV/SOF przez 12 tyg.	
Interwencje	LDV/SOF w dawce 90 mg / 400 mg podawany doustnie raz dziennie ^a .	
Kointerwencje	Terapia antyretrowirusowa (emtrycytabina, tenofovir, efawirenz, raltegrawir, ryłpiwirina)	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. / 24 tyg.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IID	
Randomizacja	n/d	
Ukrycie kodu alokacji	n/d	
Zaślepienie	brak	
Utrata z badania	9/335 (3%) w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Naruszenie protokołu: 6 (2%), • Brak skuteczności: 2 (1%), • Zgon: 1 (<1%). 	
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.	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano z MedDRA 18.0	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	mITT w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku	
Ocena wiarygodności	NICE: 7/8	

ION-4 [72–74]

Lokalizacja badania Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Puerto Rico, Kanada, Nowa Zelandia)

Sponsor badania Gilead

a) Pacjenci, u których choroba nawróciła po zakończeniu leczenia, zostali poddani ponownej terapii LDV/SOF w dawce 90 mg / 400 mg + RBV w dawce 1000 lub 1200 mg/dzień przyjmowany 2 razy dziennie przez 24 tygodnie.

SYNERGY GT1 [93, 94]

Nierandomizowane, niezaślepiene, jednoosrodkowe badanie II fazy, zaprojektowane w celu zbadania możliwości skrócenia terapii LDV/SOF przy dodaniu dodatkowego DAA w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z przewlekłym zakażeniem HCV GT1

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż.; Kobiety z możliwością zajścia w ciążę i wszyscy mężczyźni muszą zachować abstynencję seksualną lub używać przynajmniej dwóch skutecznych metod antykoncepcji; Przewlekła infekcja HCV (HCV RNA ≥ 2000 IU/ml); Ramię A może zawierać do 20% osób ze skompensowaną marskością wątroby a w ramionach B i C nie może być osób z marskością; Zdolność efektywnego komunikowania się z personelem; Świadome podpisanie dobrowolnej zgody na badanie; Pacjenci uzależnieni od opioidów muszą być w trakcie leczenia; Pacjent musi posiadać zewnętrzne leczenie podstawowe. 	<ol style="list-style-type: none"> Obecność lub historia jednego z: <ol style="list-style-type: none"> Klinicznie istotna choroba lub stan, który mógłby wpłynąć na leczenie lub na dostosowanie się pacjenta do protokołu; Choroba układu pokarmowego lub stan po operacji, który mógłby zaburzyć wchłanianie leku; Zły dostęp do wkłucia żylnego; Niewyrównana funkcja wątroby; Transplantacja organów; Niestabilna choroba psychiczna; Istotna klinicznie choroba płuc, serca lub porfirie; Nowotwór złośliwy i jego leczenie, które może wchodzić w interakcje z lekami badanymi; pacjenci podczas diagnozowania stanów nowotworowych byli wykluczani; Znacząca nadwrażliwość na leki; Uzależnienie substancjonalne, które mogłoby wpływać na dostosowanie się do protokołu badania; Alergia na laktozę; Koinfekcja HBV lub HIV; Wcześniejsze zażywanie DAA; Choroba wątroby o innej etiologii niż HCV; Używanie ziołowych/naturalnych medykamentów mających potencjalnie pozytywny wpływ na wątrobę na 21 dni przed badaniem; Oznaki mogące świadczyć o niewyrównanej chorobie wątroby; Klinicznie istotne zaburzenia w EKG; Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych; ALT lub AST $\geq 10 \times \text{ULN}$; Albumina ≤ 3 g/dl bez marskości i $< 2,8$ g/dl z marskością; Hemoglobina < 9 g/dl; Płytki krwi ≤ 50000 komórek/mm³; Bilirubina całkowita $\geq 2 \times \text{ULN}$; Lipaza w osoczu $\geq 1,5 \times \text{ULN}$; Liczba neutrofilii < 750 komórek/mm³; eGFR < 50 ml/min/1,73 m²; Źle kontrolowana cukrzyca; Donacja lub utrata powyżej 400 ml krwi w ciągu 8 tygodni; Nadwrażliwość na LDV, SOF, GS-9669 lub GS-9451; Pacjenci z marskością wykluczeni z ramion leczonych 6 tyg.; Ciąża i karmienie piersią; Konieczność używania na 21 dni przed badaniem lub w trakcie badania następujących leków: stymulantów hematologicznych, immunosupresantów, innych leków eksperymentalnych, leków na wykluczone choroby, leków zaburzających farmakokinetykę.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12, bezpieczeństwo

Pozostałe PK: określenie czynników wpływających na leczenie, % pacjentów z wykrywalnym poziomem wirerii w trakcie leczenia i po, przerwanie leczenia z powodu AEs, wyniki badań laboratoryjnych, RAVs

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	SOF/LDV	
Liczba pacjentów	20	
Wcześniejsze leczenie [%]	0	
Wiek w latach, średnia (SD)	57 (8)	
Odsetek mężczyzn [%]	70	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	20	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	55
	1b	45
	Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem	CC	25
	CT	45

SYNERGY GT1 [93, 94]		
IL28b [%]	TT	30
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)		bd
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	15
Interwencja i komparator		
Schemat badania	SOF/LDV 12 tyg. vs SOF/LDV+GS-9669 6 tyg. vs SOF/LDV+GS-9451 6 tyg. Pacjenci przypisani do 3 ramion wg kolejności zgłoszenia w stosunku 1:1:1 Pacjentom, którzy nie osiągnęli SVR12, proponowano terapię standardową.	
Interwencje	Wszyscy pacjenci otrzymywali SOF 400 mg QD + LDV 90 mg (w jednej tabletkie) doustnie	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. OI / 12 tyg. FU	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIC	
Randomizacja	NIE	
Ukrycie kodu alokacji	NIE	
Zaślepienie	NIE	
Utrata z badania ^a	0/20	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i>	
Ocena wiarygodności	NICE: 5/8	
Metoda analizy wyników	Do analizy włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)	
Sponsor badania	Częściowo National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) oraz German Research Foundation	

a) Opisano wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie.

Mizokami 2015 [87–89]

Randomizowane, niezaślepienie, wieloośrodkowe badanie III fazy, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia LDV/SOF ± RBV u pacjentów z przewlekłym zakażeniem GT1 HCV wcześniej leczonych bądź nieleczonych

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Dobrowolne podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu; Osoby powyżej 20. roku życia; Masa ciała ≥ 40 kg; HCV RNA $\geq 100\ 000$ IU/ml; Pacjenci wcześniej leczeni (pegINF lub inh. proteazy NS3/4A) bądź nieleczeni; Przewlekłe zakażenie HCV GT1; Wśród pacjentów TE i TN może być max. 40% z wyrównaną marskością wątroby; Obrazowanie wątroby w celu wykluczenia HCC; Ocena marskości wątroby (marskość zdefiniowano jako biopsja wątroby wskazująca na wynik w skali Metavir=4, Ishak≥ 5; FibroScan$>12,5$ kPa); EKG bez klinicznie istotnych zaburzeń; Wyniki testów laboratoryjnych; ALT lub AST $\leq 10 \times$ULN; Albumina ≥ 3 g/dl; INR$\leq 1,5 \times$ULN; Hemoglobina ≥ 12 g/dl u mężczyzn i ≥ 11 u kobiet; Płytki krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$; Bilirubina bezpośrednia $\leq 1,5 \times$ULN; Klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min; Kobiety z możliwością zajścia w ciążę muszą mieć negatywny wynik testów ciążowych (z osocza podczas skriningu i z próbki moczu przed podaniem leku); Kobiety i mężczyźni z potencjałem rozrodczym odbywający stosunki heteroseksualne muszą używać skutecznych metod antykoncepcji; Dobre zdrowie ogólne; Zdolność dostosowania się do protokołu badania. 	<ol style="list-style-type: none"> Występowanie obecnie lub w wywiadzie: <ol style="list-style-type: none"> Klinicznie istotnej choroby lub stanu, który mógłby wpłynąć na dostosowanie się pacjenta do protokołu; Choroby układu pokarmowego lub stanu po operacji, który mógłby zaburzyć wchłanianie leku; Złego dostępu do wkłucia żylnego; Niewyrównanej funkcji wątroby; Transplantacji organów; Znaczącej choroby płuc, serca lub porfirii; Niestabilnej choroby psychicznej; Nowotworu złośliwego i jego leczenia, które może wchodzić w interakcje z lekami badanymi; pacjenci podczas diagnozowania stanów nowotworowych byli wyłączeni; Niestabilnej cukrzycy; Znaczącej nadwrażliwość na leki; Ekspozycji na DAA innej niż inh. proteazy NS3/4A; Ciąży i karmienia piersią (lub partnerka w ciąży lub karmiąca piersią); Przewlekłej choroby wątroby o etiologii innej niż HCV; Koinfekcji HBV lub HIV; Donacji lub utraty powyżej 400 ml krwi na 2 miesiące przed podaniem leku; Przeciwwskazań do przyjmowania RBV; Używania jakiegokolwiek leku zabronionego w protokole na 7 lub 28 dni przed podaniem leku badanego; Stałego przyjmowania immunosupresantów; Nadwrażliwości na RBV, LDV lub SOF.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12, bezpieczeństwo

Pozostałe PK: SVR4, SVR 24, ocena kinetyki HCV RNA podczas i po terapii, ocena odpowiedzi wirusologicznej na SOF/LDV podczas i po terapii, RAVs, HRQoL

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	LDV/SOF(12)	LDV/SOF+RBV(12)
Liczba pacjentów	171	170
Wcześniejsze leczenie [%]	51	51
Wiek w latach, średnia (SD)	60 (9,2)	59 (9,5)
Odsetek mężczyzn [%]	40	43
Odsetek pacjentów rasy białej ^b [%]	0	0
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	2
	1b	98
	Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	46
	CT	48
	TT	5
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,6 (0,5)	6,6 (0,5)

Mizokami 2015 [87–89]	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość 24 21
Interwencja i komparator	
Schemat badania	Pacjenci poddani randomizacji do ramion LDV/SOF vs LDV/SOF+RBV w stosunku 1:1
Interwencje	SOF w dawce 400 mg + LDV w dawce 90 mg (połączenie dwóch leków w jednej tabletkie) doustnie QD RBV: 600 mg QD u pacjentów poniżej 60 kg, 800mg QD u pacjentów między 61 a 80 kg, 1000mg QD u pacjentów powyżej 80 kg
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. OI / 24 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK, do dwóch ramion w stosunku 1:1 metodą permutowanych bloków (wielkość 4); Randomizacja pacjentów TN stratyfikowana względem marskości (brak/obecność), Randomizacja pacjentów TE stratyfikowana względem marskości (brak/obecność) i wcześniejszego leczenia (nawrót, przełom, brak odpowiedzi, nietolerancja INF)
Ukrycie kodu alokacji	TAK, z zastosowaniem metody IWRS
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	2/341 (1%) – 1 zgon, 1 AEs
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.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano ze słownika MedDRA 17.0
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority^c</i>
Metoda analizy wyników	mITT – analizie poddano wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowa (Japonia)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) Opisano wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie.

b) Wszyscy pacjenci pochodzenia japońskiego.

c) Względem danych historycznych w przypadku porównania wyników w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby. W przypadku pozostałych pacjentów nie testowano żadnej hipotezy wyjściowej.

Lim 2016 / Chuang 2016 [95–97]

Nierandomizowane, jednoramienne, niezaślepiene, wielośrodkowe badanie III fazy, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii LDV/SOF u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV GT1 z lub bez marskości wątroby, wcześniej leczonych lub nieleczonych

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Osoby w wieku 20 lat lub więcej; 2. Masa ciała >40 kg; 3. HCV GT1 z HCV RNA ≥ 10000 IU/ml; 4. Pacjenci wcześniej leczeni pegINF lub inhibitorami proteazy NS3/4A lub pacjenci wcześniej nieleczeni; 5. Do 20% włączonych do badania pacjentów może mieć wyrównaną marskość wątroby; 6. Wyniki testów laboratoryjnych; ALT lub AST $\leq 10 \times \text{ULN}$; Albumina ≥ 3 g/dl; INR $\leq 1,5 \times \text{ULN}$; Hemoglobina ≥ 12 g/dl u mężczyzn i ≥ 11 u kobiet; płytki krwi ≥ 50000 komórek/mm ³ ; bilirubina bezpośrednia $\leq 1,5 \times \text{ULN}$; klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min; HbA1c $\leq 8,5\%$.	1. Kliniczne objawy dekomensacji wątroby; 2. Transplantacja organów; 3. Istotna klinicznie choroba płuc; 4. Nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat; 5. Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż HCV; 6. Koinfekcja HIV lub HBV.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12, AEs prowadzące do przerwania leczenia

Pozostałe PK: SVR4, SVR 24, przełom wirusologiczny, nawrót infekcji, AEs

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	LDV/SOF 12 Korea	LDV/SOF 12 Taiwan
Liczba pacjentów	93	85
Wcześniejsze leczenie [%]	51	51
Wiek w latach, średnia (zakres)	54 (20-72)	55 (30-75)
Odsetek mężczyzn [%]	46	42
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	0 ^a	0 ^a
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	12
	1b	87
	1 inny	1
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	69
	CT	31
	TT	0
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	7 (1)	6,6 (0,6)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	11

Interwencja i komparator

Schemat badania	LDV/SOF 12 tygodni, jednoramienne
Interwencje	SOF w dawce 400 mg QD + LDV w dawce 90 mg (połączenie dwóch leków w jednej tabletki) doustnie
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. OI / 24 tyg. FU

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTM	IID
------------------------------	-----

Lim 2016 / Chuang 2016 [95–97]	
Randomizacja	NIE
Ukrycie kodu alokacji	nd
Zaslepienie	NIE
Utrata z badania	0/93 Korea 2/85 Taiwan (1 wycofanie zgody, 1 AEs)
Metodyka implementacji danych utraconych	Dane utracone traktowano jako niepowodzenie ^b
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane były zbierane na każdej wizycie podczas okresu interwencji oraz okresu FU. Używano słownika MedDRA 17.0. Bezpieczeństwo opisano za pomocą statystyki opisowej.
Testowana hipoteza wyjściowa	nd
Metoda analizy wyników	mITT (analizowano wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku)
Ocena wiarygodności	NICE: 7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Korea, Taiwan)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) Wszyscy pacjenci pochodzenia azjatyckiego.

b) W badaniu wycofanie zgody potraktowano jako niepowodzenie.

SAPPHIRE I [31–34]

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii (OBV/PTV/r + DAS) w połączeniu z RBV u pacjentów uprzednio nieleczonych z WZW C o genotypie 1, bez marskości wątroby

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> wiek 18–70 lat; przewlekłe WZW C o genotypie 1; stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; uprzednio nieleczeni przeciw WZW C; kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny); aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej; po menopauzie przez ≥ 2 lata przed skринingiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub będące z partnerem po wazektomii; kobiety w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skринingu oraz wyrażające zgodę na stosowanie co najmniej dwóch skutecznych metod antykoncepcji, począwszy od dnia 1. terapii do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku); mężczyźni aktywni seksualnie (chirurgicznie sterylni lub będący z partnerem płci męskiej, lub płci żeńskiej pod warunkiem stosowania dwóch efektywnych form kontroli urodzeń); wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed / w trakcie skринingu, wykazująca brak marskości (<3 pkt w skali METAVIR lub <4 pkt. w skali Ishaka) lub wynik badania Fibrotestu $\leq 0,72$ i APRI ≤ 2 lub wynik badania FibroScan <9,6 kPa. 	<ol style="list-style-type: none"> pozytywny wynik testu na obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skринingu; nadużywanie a alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skринingu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby – tj. wodobrzusze lub żyłaki przełyku lub wyn k biopsji wskazujący na marskość wątroby (>3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka); nieprawidłowe wyn ki badań laboratoryjnych (ALT >5 x ULN; AST >5 x ULN; klirens kreatyniny <60 mL/min, stężenie albumin < LLN, PT/INR >1,5; Hb < LLN; płytki krwi <120 000 komórek/mm³; ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego, o czarnym kolorze skóry); stężenie bilirubiny pośredniej >1,5 x ULN i stężenie bilirubiny bezpośredniej > ULN.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji aktywności ALT, SVR12 u pts z GT1a i 1b, niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót choroby po terapii, jakość życia, AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE.

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	OBV/PTV/r+DAS +RVB	PLC
Liczba pacjentów	473	158
Wcześniejsze leczenie [%]	0	0
Wiek w latach, średnia (zakres)	49,4 (18–70)	51,2 (21–70)
Odsetek mężczyzn [%]	57,3	46,2
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	90,5	91,1
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	68,1
	1b	31,9
	Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	30,4
	CT	53,7
	TT	15,9
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,40 (0,62)	6,47 (0,65)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	0
Interwencja i komparator		
Schemat badania	3D+RBV vs PLC → 3D+RBV (pacjenci z grupy PLC)	

SAPPHIRE I [31–34]	
Badanie składało się z 2 faz: 1) <i>double blind</i> pacjenci po randomizacji przez 12 tyg. otrzymywali 3D+RBV lub PLC; 2) <i>open label</i> pacjenci z grupy PLC przez 12 tyg. otrzymywali 3D+RBV.	
Interwencje	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DAS: 250 mg b.i.d., p.o. RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	3D+RBV: 12 tyg. 3D+RBV OI / 48 tyg. FU PLC: 12 tyg. PLC, 12 tyg. 3D+RBV OI / 48 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna za pomocą systemu IRT, 3:1 ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV (1a vs nie 1a) i genotyp IL28B (CC vs nie CC)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	TAK, podwójne
Utrata z badania	Tak, przyczyny opisane prawidłowo <ul style="list-style-type: none"> • 3D+RBV: 9/473 (1,9%) w tym 3 (0,6%) – z powodu AE, 2 (0,4%) brak <i>compliance</i>, 3 (0,6%) wycofało świadomą zgodę na udział w badaniu, 1 (0,2%) z innego powodu, 2 (0,4%) utrata z okresu <i>follow-up</i> (podczas fazy <i>double blind</i>) • PLC: 1/157 (0,6%) z powodu AE (podczas fazy <i>double blind</i>)
Metodyka implementacji danych utraconych	Rekordy bez danych w punkcie czasowym dla SVR12 były traktowane jako niepowodzenie.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane zbierane na każdej wizycie przez badaczy, porządkujących AE na łagodne, umiarkowane i ciężkie. Dane zbierano od początku podawania interwencji do 30 dni po zakończeniu leczenia. Korzystano ze słownika MedDRA 14.1
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority i superiority</i> ^a
Metoda analizy wyników	mITT, w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku podczas fazy <i>double blind</i>
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Ameryka Północna, Europa, Australia)
Sponsor badania	AbbVie

a) W odniesieniu do historycznej grupy TVR + PR.

SAPPHIRE II [35–38]

Randomizowane, wieloosrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii (OBV/PTV/r + DAS + RBV) u pacjentów z przewlekłym WZW-C o genotypie 1 bez marskości wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej (PegIFN+RBV).

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–70 lat; 2. Przewlekłe WZW-C o genotypie 1 (pozytywny wynik na obecność przeciwciała anti-HCV / HCV RNA na 6 mies. przed / w czasie skriningu oraz dodatkowo wynik biopsji wątroby potwierdzający przewlekłe WZW-C); 3. Stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/ml; 4. Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na 12 tyg. leczenie PegIFN+RBV i nie stwierdzono u nich spadku wirēmii o minimum 2 log₁₀ IU w 12 tyg. lub otrzymywali przez co najmniej 4 tyg. PegIFN+RBV i osiągnęli spadek wirēmii <1 log₁₀ IU/ml w 4 tyg.; 5. Pacjenci z częściową odpowiedzią, którzy leczeni byli przez co najmniej 20 tyg. PegIFN+RBV i osiągnęli wirēmię ≥2 log₁₀ IU/ml w 12 tyg., lecz poziom HCV RNA był dalej wykrywalny na koniec terapii; 6. Pacjenci z nawrotem choroby, którzy otrzymywali PegIFN+RBV przez co najmniej 36 tyg. i poziom HCV RNA nie był wykrywalny po zakończeniu terapii, a podczas 52. tyg. okresu obserwacji; 7. Biopsja wątroby 24 mies. przed / w trakcie skriningu wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt w skali METAVIR, ≤4 pkt. w skali Ishak) lub wynik badania Fibrotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania FibroScan <9,6 kPa. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pozytywny wynik na obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skriningu; 2. Nadużywanie a alkoholu / narkotyków w wywiadzie lub pozytywny wynik na obecność alkoholu / narkotyków podczas skriningu; 3. Niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skriningu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; 4. Obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby, tj. wodobrzusze lub żylaki przełyku, lub wynik biopsji wątroby wskazujący na marskość wątroby (>3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka); 5. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: <ol style="list-style-type: none"> a. ALT >5 x ULN; b. AST >5 x ULN; c. klirens kreatyniny <60 mL/min, d. stężenie albumin < LLN, PT/INR >1,5; e. Hb < LLN; f. płytki krwi <120 000 komórek/mm³; g. ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnej karnacji); h. stężenie bilirubiny pośredniej >1,5 x ULN i stężenie bilirubiny związanej > ULN.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji i aktywności ALT, odsetek pacjentów z SVR12 z genotypem 1a i 1b, niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót choroby po terapii, jakość życia, profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	OBV/PTV/r+DAS+RBV12	PLC
Liczba pacjentów	297	97
Wcześniejsze leczenie [%]	100	100
Wiek w latach, średnia (zakres)	51,7 (19,0–71,0)	54,9 (30,0–69,0)
Odsetek mężczyzn [%]	56,2	61,9
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	90,6	88,7
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	58,2
	1b	41,4
	Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	11,4
	CT	bd
	TT	bd
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	6,55 (4,61–7,70)	6,52 (5,20–7,55)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	0

SAPPHIRE II [35–38]	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	OBV/PTV/r+DAS+RBV vs PLC → OBV/PTV/r+DAS+RBV (pacjenci z grupy PLC) Badanie składało się z 2 faz: 1) <i>double blind</i> – pacjenci po randomizacji przez 12 tyg. otrzymywali OBV/PTV/r+DAS+RBV lub PLC; 2) <i>open label</i> – pacjenci z grupy PLC przez 12 tyg. otrzymywali OBV/PTV/r+DAS+RBV.
Interwencje	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DAS: 250 mg b.i.d., p.o. RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OBV/PTV/r+DAS+RBV: 12 tyg. OBV/PTV/r+DAS+RBV OI / 48 tyg. FU PLC: 12 tyg. PLC, 12 tyg. OBV/PTV/r+DAS+RBV OI / 48 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna za pomocą systemu IRT, 3:1 ze stratyfikacją ze względu na typ odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź, nawrót) oraz genotyp HCV (1a vs nie 1a)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	TAK, podwójne
Utrata z badania	TAK, przyczyny opisane prawidłowo <ul style="list-style-type: none"> • OBV/PTV/r+DAS+RBV: 5/292 (1,7%), w tym 3 (1%) pacjentów z powodu AE, 1 (0,3%) wycofał świadomą zgodę na udział w badaniu, 1 (0,3%) z innego powodu (podczas fazy <i>double blind</i>); • PLC: 1 (1%) wycofał świadomą zgodę na udział w badaniu (podczas fazy <i>double blind</i>).
Metodyka implementacji danych utraconych	Rekordy bez danych w punkcie czasowym dla SVR12 były traktowane jako niepowodzenie.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane zbierane na każdej wizycie przez badaczy, porządkujących AE na łagodne, umiarkowane i ciężkie. Dane zbierano od początku podawania interwencji do 30 dni po zakończeniu leczenia. Korzystano ze słownika MedDRA 14.1
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority i superiority^a</i>
Metoda analizy wyników	mITT, w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku podczas fazy <i>double blind</i>
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Ameryka Północna, Europa, Australia)
Sponsor badania	AbbVie

a) W odniesieniu do historycznej grupy TVR + PR.

PEARL II [39–42]

Randomizowane, wielośrodkowe, badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii OBV/PTV/r +DAS z/bez RBV u pacjentów uprzednio leczonych terapią pegIFN/RBV z WZW C o genotypie 1b, bez marskości wątroby

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–70 lat; 2. Przewlekłe WZW C^a o genotypie 1b; 3. Stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4. Pacjenci wykazujący całkowity/częściowy brak odpowiedzi na leczenie lub nawrót zakażenia po leczeniu PegIFN/RBV; którzy zakończyli terapię pegIFN/RBV przynajmniej 2 mies. przed skriningiem; 5. Kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez ≥2 lata przed skriningiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub partner po wazektomii; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skriningu, oraz które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku; 6. Kobiety, które posiadają negatywny wynik testu ciążowego z surowicy krwi wykonanego podczas skriningu (w przeciągu 35 dni przed rozpoczęciem terapii) oraz testu ciążowego z moczu w trakcie <i>baseline</i>; 7. Mężczyźni aktywni seksualnie, którzy są chirurgicznie sterylni lub są w związku z partnerem płci męskiej lub w przypadku związków heteroseksualnych, stosujący przynajmniej dwie efektywne formy kontroli urodzeń; 8. Wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skriningiem lub w trakcie wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt w skali METAVIR lub ≤4 pkt w skali Ishaka) lub wynik badania Fibrotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania Fibroskan <9,6 kPa. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skriningu; 2. Nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; 3. Zakażenie WZW-C o genotypie innym niż 1b lub koinfekcja genotypu 1b z innym; 4. Niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skriningu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; 5. Obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby, tj. wodobrzusze lub żyłaki przełyku lub wynik biopsji wątroby oceniający stopień zwłóknienia wątroby: >3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka; 6. Inne niż WZW-C przyczyny choroby wątroby (w tym hemochromatoza, niedobór α-1 antytypsyny, choroba Wilsona, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, choroby wątroby związane z uzależnieniem od narkotyków); 7. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: <ol style="list-style-type: none"> a. ALT >5 x ULN; b. AST >5 x ULN; c. klirens kreatyniny <60 mL/min, d. stężenie albumin < LLN, PT/INR >1,5; e. Hb < LLN; f. płytki krwi <120 000 komórek/mm³; g. ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnym kolorze skóry); h. stężenie bilirubiny pośrodkowej >1,5 x ULN i stężenie bilirubiny związanej > ULN; 8. Stosowanie określonych leków lub leków, które są przeciwskazane podczas przyjmowania rytonawiru i RBV w przeciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem terapii lub 10 okresów półtrwania (jeśli znany).

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12 (*non-inferiority* OBV/PTV/r+DAS oraz OBV/PTV/r+DAS+RBV w porównaniu z uprzednią terapią – TVR+PR);

Pozostałe PK: odsetek pacjentów ze spadkiem poziomu hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy podczas badania, SVR12 (*superiority* OBV/PTV/r+DAS oraz OBV/PTV/r+DAS+RBV nad terapią TVR + PR oraz *non-inferiority* OBV/PTV/r+DAS+RBV w porównaniu z OBV/PTV/r+DAS), niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót choroby, jakość życia, AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE

Charakterystyka populacji^b

Cecha populacji	OBV/PTV/r+DAS	
Liczba pacjentów	95	
Wcześniejsze leczenie [%]	100	
Wiek w latach, średnia (SD)	54,2 (10,5)	
Odsetek mężczyzn [%]	60,0	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	90,5	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	1,1%
	1b	97,9%
	Inne	0

PEARL II [39–42]		
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	7,4
	CT	bd
	TT	bd
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)		6,48 (0,53)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	0
Interwencja i komparator		
Schemat badania	OBV/PTV/r+DAS+RBV vs OBV/PTV/r+DAS	
	Pacjenci po randomizacji przez 12 tyg. otrzymywali OBV/PTV/r+DAS+RBV lub OBV/PTV/r+DAS	
Interwencje	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DAS: 250 mg b.i.d., p.o. RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała \geq 75 kg)	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. OI / 48 tyg. FU	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA	
Randomizacja	TAK, za pomocą systemu IRT, 1:1, ze stratyfikacją ze względu na odpowiedź na leczenie PegIFN + RBV (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź, nawrót).	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Brak zaślepienia	
Utrata z badania	Tak, przyczyny opisane prawidłowo • OBV/PTV/r+DAS+RBV ogółem: 2% (n=2) z powodu AE; • OBV/PTV/r+DAS: 0% (n=0).	
Metodyka implementacji danych utraconych	Rekordy bez danych w punkcie czasowym dla SVR12 były traktowane jako niepowodzenie.	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane zbierane na każdej wizycie przez badaczy, porządkujących AE na łagodne, umiarkowane i ciężkie. Dane zbierano od początku podawania interwencji do 30 dni po zakończeniu leczenia. Korzystano z MedDRA 16.0	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>non-inferiority</i> i <i>superiority</i> ^c oraz <i>non-inferiority</i> ^d	
Metoda analizy wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Austria, Belgia, Włochy, Holandia, Portugalia, Puerto Rico, Szwecja, Szwajcaria, Turcja, USA)	
Sponsor badania	AbbVie	

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

b) Opisano ramiona uwzględnione w analizie.

c) W odniesieniu do historycznej grupy TVR + PR.

d) OBV/PTV/r+DAS vs OBV/PTV/r+DAS+RBV.

PEARL III [43–45]

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii OBV/PTV/r + DAS z/ bez RBV u pacjentów uprzednio nieleczonych z WZW C o genotypie 1b, bez marskości wątroby

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–70 lat; 2. Przewlekłe WZW C o genotypie 1b uprzednio nielezione terapią antywirusową; 3. Stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4. Kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez ≥2 lata przed skринingiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub partner po wazektomii; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skринingu, oraz które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku; 5. Mężczyźni aktywni seksualnie, którzy są chirurgicznie sterylni lub są w związku z partnerem płci męskiej lub w przypadku związków heteroseksualnych, stosujący przynajmniej dwie efektywne formy kontroli urodzeń; BMI ≥18 <38 kg/m² podczas skринingu; 6. Wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skринingiem lub w trakcie wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt w skali METAVIR lub ≤4 pkt w skali Ishaka) lub wynik badania Fibrotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania Fibroskan <9,6 kPa. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skринingu; 2. Nadużywanie a alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; 3. WZW C o genotypie innym niż 1b lub koinfekcja genotypu 1b z innym; 4. Niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skринingu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; 5. Obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby, tj. wodobrzusze lub żylaki przełyku, lub wynik biopsji wątroby oceniający stopień zwłóknienia wątroby (>3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka) 6. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: <ol style="list-style-type: none"> a. ALT >5 x ULN; b. AST >5 x ULN; c. klirens keratyniny <60 mL/min, d. stężenie albumin < LLN, PT/INR >1,5; e. Hb < LLN; f. płytki krwi <120 000 komórek/mm³; g. ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/ μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnym kolorze skóry); h. stężenie bilirubiny pośredniej >1,5 x ULN i stężenie bilirubiny związanej > ULN.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12;

Pozostałe PK: SVR12 (*non-inferiority* OBV/PTV/r+DAS w porównaniu z OBV/PTV/r+DAS+RBV oraz *superiority* OBV/PTV/r+DAS i OBV/PTV/r+DAS+RBV nad terapią TVR+PR), odsetek pacjentów ze spadkiem poziomu hemoglobiny poniżej normy podczas badania, niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót, jakość życia, AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	OBV/PTV/r+DAS+PLC	
Liczba pacjentów	209	
Wcześniejsze leczenie [%]	0	
Wiek w latach, średnia (SD)	49,2 (12,0)	
Odsetek mężczyzn [%]	41,1	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	94,2	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	0
	1b	100
	Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	21,1
	CT	0
	TT	0
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,33 (0,67)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	0

PEARL III [43–45]	
Interwencja i komparator	
	OBV/PTV/r+DAS+RBV vs OBV/PTV/r+DAS+PLC
Schemat badania	Badanie składało się z 12 tyg. fazy podczas której pacjenci po randomizacji, otrzymywali podwójnie zaślepienie RBV lub PLC oraz OBV/PTV/r+DAS bez zaślepienia.
Interwencje	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DAS: 250 mg b.i.d., p.o. RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. OI / 48 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK, za pomocą systemu IRT, 1:1, ze stratyfikacją ze względu na genotyp IL28B (CC vs nie CC).
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Tak, podwójne; RBV identyczna z PLC
Utrata z badania	Tak, przyczyny opisane prawidłowo <ul style="list-style-type: none"> • OBV/PTV/r+DAS ogółem: <1% (n=1) z powodu wycofania zgody; • OBV/PTV/r+DAS+RBV ogółem: <1% (n=1) z powodu wycofania zgody.
Metodyka implementacji danych utraconych	Rekordy bez danych w punkcie czasowym dla SVR12 były traktowane jako niepowodzenie.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane zbierane na każdej wizycie przez badaczy, porządkujących AE na łagodne, umiarkowane i ciężkie. Dane zbierano od początku podawania interwencji do 30 dni po zakończeniu leczenia. Korzystano z MedDRA 16.0.
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority i superiority^b oraz non-inferiority^c</i>
Metoda analizy wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Austria, Belgia, Węgry, Izrael, Włochy, Polska, Portugalia, Rumunia, Rosja, Hiszpania, USA)
Sponsor badania	AbbVie

a) Opisano ramiona włączone do analizy.

b) W odniesieniu do historycznej grupy TVR + PR.

c) OMB/PAR/RIT+DAS vs OMB/PAR/RIT+DAS+RBV.

PEARL IV [44–46]

Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii OBV/PTV/r + DAS z lub bez RBV u pacjentów uprzednio nieleczonych z WZW C o genotypie 1a, bez marskości wątroby

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–70 lat; 2. Przewlekłe WZW C^a o genotypie 1a uprzednio nielezione terapią antywirusową; 3. Stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4. Kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez ≥2 lata przed skринingiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub partner po wazektomii; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skринingu, oraz które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku; 5. Mężczyźni aktywni seksualnie (powinni być chirurgicznie sterylni lub mieć partnerów płci męskiej lub w przypadku partnerów płci żeńskiej, stosujący przynajmniej dwie efektywne formy kontroli urodzeń; 6. BMI ≥18 <38 kg/m² podczas skринingu; 7. Wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skринingiem lub w trakcie wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt w skali METAVIR lub ≤4 pkt w skali Ishaka) lub wynik badania Fibrotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania F broskan <9,6 kPa. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność HBsAg i przeciwciała anty-HIV podczas skринingu; 2. Nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; 3. Zakażenie WZW C o genotypie innym niż 1a lub koinfekcja genotypu 1a z innym; 4. Niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skринingu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; 5. Obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby, tj. wodobrzusze lub żylaki przełyku lub wynik biopsji wątroby oceniający stopień zwłóknienia wątroby (>3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka); 6. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: <ol style="list-style-type: none"> a. ALT >5 x ULN; b. AST >5 x ULN; c. klirens kreatyniny <60 mL/min, d. stężenie albumin < LLN, PT/INR >1,5; e. Hb < LLN; f. płytki krwi <120 000 komórek/mm³; g. ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o cyarnej karnacji); h. Stężenie bilirubiny pośredniej >1,5 x ULN i stężenie bilirubiny związanej > ULN.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12;

Pozostałe PK: SVR12 (*non-inferiority* OBV/PTV/r+DAS w porównaniu z OBV/PTV/r+DAS+RBV oraz *superiority* OBV/PTV/r+DAS i OBV/PTV/r+DAS+RBV nad terapią TVR+PR), liczba pacjentów ze spadkiem poziomu hemoglobiny poniżej normy podczas badania, niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót, jakość życia, AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	OBV/PTV/r+DAS+RBV	OBV/PTV/r+DAS+PLC
Liczba pacjentów	100	205
Wcześniejsze leczenie [%]	0	0
Wiek w latach, średnia (SD)	51,6 (11,0)	51,4 (10,6)
Odsetek mężczyzn [%]	70,0	62,9
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	86,0	83,4
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	100
	1b	0
	Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	31,0
	CT	0
	TT	0
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,64 (0,50)	6,53 (0,68)

PEARL IV [44–46]	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość 0 0
Interwencja i komparator	
	OBV/PTV/r+DAS+RBV vs OBV/PTV/r+DAS+PLC
Schemat badania	Badanie składało się z 12-tyg. fazy, podczas której pacjenci po randomizacji otrzymywali podwójnie zaślepienie: RBV lub PLC oraz OBV/PTV/r+DAS bez zaślepienia.
Interwencje	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DAS: 250 mg b.i.d., p.o. RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. OI / 48 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK, za pomocą systemu IRT, 1:2, ze stratyfikacją ze względu na genotyp IL28B (CC vs nie CC).
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Tak, podwójne; RBV identyczna z PLC.
Utrata z badania	Tak, przyczyny opisane prawidłowo • OBV/PTV/r+DAS ogółem: 5% (n=11) z powodu utraty z okresu <i>follow-up</i> , niepowodzenia wirusologicznego, AE oraz z innych powodów; • OBV/PTV/r+DAS+RBV: 0% (n=0).
Metodyka implementacji danych utraconych	Rekordy bez danych w punkcie czasowym dla SVR12 były traktowane jako niepowodzenie.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane zbierane na każdej wizycie przez badaczy, porządkujących AE na łagodne, umiarkowane i ciężkie. Dane zbierano od początku podawania interwencji do 30 dni po zakończeniu leczenia. Korzystano z MedDRA 16.0.
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority i superiority^b oraz non-inferiority^c</i>
Metoda analizy wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Kanada, USA, UK)
Sponsor badania	AbbVie

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

b) W odniesieniu do historycznej grupy TVR;

c) OMB/PAR/RIT+DAS vs OMB/PAR/RIT+DAS+RBV.

TURQUOISE I [47, 48]

Wieloośrodkowe, randomizowane przeprowadzone metodą otwartej próby badanie II fazy, oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę schematu 3DR12 u pacjentów z koinfekcją HCV GT1/HIV-1, leczonych stabilną dawką darunawiru.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–70 lat 2. Przewlekłe zakażenie GT1 HCV 3. Stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/ml; 4. Wcześniejsze leczenie schematem PegIFN±RBV lub pacjenci wcześniej nieleczeni 5. W przypadku pacjentów wcześniej leczonych: udokumentowany brak odpowiedzi lub częściowa odpowiedź na wcześniejszą terapię lub nawrót choroby. 6. Obecność przeciwciał anti-HIV potwierdzona podczas skriningu, poziom HIV-1 RNA w osoczu < 40 kopii/mL, liczba limfocytów CD4+ ≥200 komórek/μL lub ≥ 14% 7. Terapia stabilną dawką darunawiru (raz dziennie) w skojarzeniu z fumaranem tenofowiru dizoproksylu oraz jednym z następujących leków: emtrycytabina lub lamiwudyna w ciągu co najmniej 8 tygodni przed skriningiem. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wcześniejsze leczenie za pomocą DAA 2. Udowodniona klinicznie dekompensacja wątroby 3. Poziom albuminy w osoczu <2,8 g/dL 4. Liczba płytek krwi < 60 x 10⁹ komórek/L 5. Przewlekłe WZW B 6. Występowanie w przeszłości mutacji związanych z opornością (<i>resistance-associated mutations</i>, RAMs) na DRV 7. Leczenie zakażenia oportunistycznego związanego z AIDS w ciągu 12 miesięcy przed skriningiem 8. Zakażenie HIV-2

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12

Pozostałe PK: niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia, nawrót choroby po zakończeniu terapii, utrzymanie stałej supresji wirerii HIV-1 RNA w punktach czasowych EOT i SVR12, SVR12 dla porównania ramion DRV OQ i DRV BID oraz wartość łączna dla obu ramion

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	3DR12 + DRV QD ^b
Liczba pacjentów	10
Wcześniejsze leczenie [%]	Terapia oparta na IFN 30
Wiek w latach, mediana (zakres)	56 (44–65)
Odsetek mężczyzn [%]	80
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	70
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a 90
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	nie CC 100
HCV RNA [log₁₀ IU/ml], średnia (SD)	bd
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość 0
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	100

Interwencja i komparator

Schemat badania	DRV QD + 3DR12 vs DRV BID + 3DR12 (leczenie DRV wdrażane było minimum 14 dni przed rozpoczęciem terapii HCV)
------------------------	---

TURQUOISE I [47, 48]	
Interwencje	<p>3DR12 (w obu ramionach stosowano takie same dawki):</p> <ul style="list-style-type: none"> • OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg, QD • DAS: 250 mg, BID • 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><u>Darunawir:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ramię DRV OQ – 800 mg DRV QD • Ramię DRV BID – 600 mg DRV BID
Kointerwencje	<p>Pacjenci mogli być leczeni stabilną dawką darunawiru (raz dziennie) w skojarzeniu z fumaranem tenofowiru dizoproksylu oraz jednym z następujących leków: emtrycytabina lub lamiwudyna.</p> <p>Pacjenci przydzieleni do grupy DRV BID mogli kontynuować wcześniejsze leczenie ritonawirem (dotyczy ty ko wieczornej dawki).</p>
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 OI / 24 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK; randomizacja w schemacie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na status wcześniejszego leczenia HIV i wcześniejsze leczenie inhibitorem proteazy HIV-1
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	NIE
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	mITT (analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	AbbVie

TURQUOISE II [49–52]

Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12- lub 24-tyg. terapii OBV/PTV/r + DAS z RBV u pacjentów uprzednio leczonych lub nieleczonych, z WZW C o genotypie 1, z wyrównaną marskością wątroby

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–70 lat; 2. Przewlekłe WZW C^a o genotypie 1 (lezione lub nielezione^b terapią antywirusową); 3. Stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4. Marskość wątroby udokumentowana biopsją (>3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka) lub wynikiem badania F broskan (≥14,6 kPa) w przebiegu 6 mies. przed lub podczas skriningu; 5. Wyrównana marskość wątroby udokumentowana wynikiem <7 w skali Childa-Pugha; 6. Brak obecności HCC w wynikach badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego przeprowadzonych w okresie 3 mies. przed skriningiem lub na obrazie USG w czasie skriningu; 7. Stosowanie co najmniej dwóch skutecznych metod antykoncepcyjnych w przypadku osób aktywnych seksualnie z partnerami płci przeciwnej. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skriningu; 2. Nadużywanie a alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; 3. Genotyp HCV inny niż 1 lub koinfekcja genotypu 1 z innym; 4. Niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skriningu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; 5. Uprzednia terapia WZW C z wykorzystaniem DAA (z uwzględnieniem telaprewiru oraz boceprewiru)^b; 6. α-fetoproteiny w surowicy >100 ng/mL podczas skriningu; 7. Obecnie lub w wywiadzie klasa B lub C w skali Childa-Pugha lub niewydolność wątroby (w tym wodobrzusze, krwawienie z żylaków przełyku lub encefalopatia wątrobową); 8. Inne niż WZW C przyczyny choroby wątroby (w tym hemochromatoza, niedobór α-1 antytypsyny, choroba Wilsona, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, choroby wątroby związane z narkotykami); 9. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: <ol style="list-style-type: none"> a. ALT >7 x ULN; b. AST >7 x ULN; c. klirens kreatyniny <60 mL/min, d. stężenie albumin < 2,8 g/dL, e. PT/INR >2,3; Hb < LLN; f. płytki krwi <60 000 komórek/mm³; g. ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/ μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnym kolorze skóry); h. stężenie bilirubiny całkowitej ≥3 mg/dL.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12;

Pozostałe PK: niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót zakażenia, jakość życia, AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE.

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	OBV/PTV/r+DAS+RBV24	
Liczba pacjentów	172	
Wcześniejsze leczenie [%]	57	
Wiek w latach, średnia (SD)	56,5 (7,9)	
Odsetek mężczyzn [%]	70,3	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	93,6	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	70,3%
	1b	29,7%
	Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	19,8
	CT	bd
	TT	bd
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,53 (0,52)	

TURQUOISE II [49–52]	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość 100
Interwencja i komparator	
OBV/PTV/r+DAS+RBV (12 tyg.) vs OBV/PTV/r+DAS+RBV (24 tyg.)	
Schemat badania	Pacjenci po randomizacji otrzymywali terapię OBV/PTV/r+DAS+RBV przez 12 lub 24 tyg.
Interwencje	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DAS: 250 mg b.i.d., p.o. RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12–24 tyg. OI / 24 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK, za pomocą systemu IRT, 1:1, ze stratyfikacją ze względu na wcześniejsze leczenie zakażenia WZW-C (tak vs nie), a następnie ze stratyfikacją pacjentów uprzednio nieleczonych ze względu na subgenotyp (1a vs 1b) oraz genotyp IL28B (CC vs nie CC), natomiast pacjentów po wcześniejszej terapii – ze względu na subgenotyp (1a vs 1b) oraz odpowiedź na uprzednie leczenie (całkowity brak odpowiedzi vs częściowy brak odpowiedzi vs nawrót).
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Brak zaślepienia
Utrata z badania	Tak, przyczyny opisane prawidłowo • OBV/PTV/r+DAS+RBV (12) : 5 (2,4%) w tym 2 (1,0%) – z powodu AE, 3 (1,4%) – z innych powodów; • OBV/PTV/r+DAS+RBV (24) : 5 (2,9%) w tym 1 (0,6%) – z wycofania zgody, 2 (1,2%) – utrata z okresu <i>follow-up</i> , 2 (1,2%) – inne powody.
Metodyka implementacji danych utraconych	Rekordy bez danych w punkcie czasowym dla SVR12 były traktowane jako niepowodzenie.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane zbierane na każdej wizycie przez badaczy porządkujących AE na łagodne, umiarkowane i ciężkie. Dane zbierano od początku podawania interwencji do 30 dni po zakończeniu leczenia. Korzystano z MedDRA (nie podano wersji)
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority i superiority^d</i>
Metoda analizy wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Belgia, Canada, Francja, Niemcy, Włochy, Puerto Rico, Hiszpania, UK, USA)
Sponsor badania	AbbVie

- a) Definiowane jako pozytywny wynik na obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy przed skringiem oraz podczas skringingu lub pozytywny wynik podczas skringingu na obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA, potwierdzony biopsją wątroby;
- b) Pacjenci uprzednio leżeni muszą kwalifikować się do jednej z 3 kategorii: z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie (uznawany wśród pacjentów, którzy nie wykazali redukcji HCV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ w 12. tyg. terapii PegIFN + RBV lub stosowali terapię PegIFN+RBV przez co najmniej 4 tyg. i wykazali redukcję HCV RNA $< 1 \log_{10}$ w 4. tyg.), z częściowym brakiem odpowiedzi na leczenie (osoby wykazujące redukcję HCV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ w 12. tyg. terapii PegIFN/RBV, natomiast z wykrywalnym HCV RNA w 20. tyg. leczenia), z nawrotem zakażenia (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 36-tyg. terapię PegIFN/RBV, a ich HCV RNA było niewykrywalne pod koniec leczenia, ale wykrywalne w przeciągu 52-tyg. okresu *follow-up*);
- c) opisano ramiona uwzględnione w analizie;
- d) względem historycznej grupy kontrolnej stosującej TVR + PR.

TURQUOISE III [53–55]

Niezasłепione, jednoramienne badanie III fazy, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa OBV/PTV/r + DAS u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C GT1b i wyrównaną marskością wątroby

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Dorośli powyżej 18. roku życia; Przewlekłe WZW C GT1b trwające przynajmniej 6 miesięcy przed skringiem, pozytywny wynik testu HCV RNA i anty-HCV AB lub HCV RNA >1000 IU/ml podczas skringiem i wyn k biopsji wątroby potwierdzający przewlekłe WZW C; Marskość wątroby w wywiadzie: Metavir >3 i Ishak >4, lub FibroScan ≥12,5 kPa w okresie 6 miesięcy przed skringiem lub podczas skringiem; Wyrównana marskość wątroby: Child-Pugh 5–6 podczas skringiem; Stosowanie co najmniej dwóch skutecznych metod antykoncepcyjnych w przypadku osób aktywnych seksualnie z partnerami płci przeciwnej. 	<ol style="list-style-type: none"> Infekcja lub koinfekcja HCV o genotypie (subgenotypie) innym niż 1b; Brak możliwości identyfikacji genotypu HCV; Obecność HBsAg i przeciwciała anty-HIV podczas skringiem; Obecnie lub w wywiadzie klasa B lub C w skali Childa-Pugh'a lub kliniczne objawy niewyrównanej choroby wątroby w wywiadzie (w tym wodobrzusze, krwawienie z żyłaków przełyku lub encefalopatia wątrobowa); HCC potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego w okresie 3 miesięcy przed skringiem lub w badaniu USG podczas skringiem; Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: <ol style="list-style-type: none"> klirens keratyniny <30 mL/min, stężenie albumin <2,8 g/dL; INR >1,8; Hb <10 g/dl; płytki krwi < 25x10⁹ komórek/L; stężenie bilirubiny całkowitej >3 mg/dL; Ciąża i karmienie piersią; Stosowanie induktorów cytochromu P450 3A lub innych silnych induktorów cytochromu P450 2C8 lub silnych inh bitorów CYP2C8 lub innych substancji czynnych wymienionych w protokole, jak również substancji czynnych wchodzących w interakcje z ritonawirem, na 2 tygodnie lub 10 okresów półtrwania przed zastosowaniem badanej interwencji; Przeszczep organów w wywiadzie; Klinicznie istotne stany lub choroby inne niż WZW C, które w opinii badacza stanowią przeciwwskazanie do udziału w badaniu; Aktualny udział w innych badaniach klinicznych lub przyjmowanie jakichkolwiek badanych produktów leczniczych na 6 tygodni przed podaniem interwencji; Wcześniejsze używanie inhibitorów proteazy HCV, nukleozydowych i nienukleozydowych inhibitorów polimerazy lub inh bitorów NS5a – zatwierdzonych jak i w trakcie badań.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12;

Pozostałe PK: RVR, EOT, SVR4, niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia, niepowodzenie po leczeniu (nawrót), profil bezpieczeństwa, zmiana parametrów laboratoryjnych

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	OBV/PTV/r + DAS	
Liczba pacjentów	60	
Wcześniejsze leczenie [%]	55	
Wiek w latach, mediana (zakres)	60,5 (26,0–78,0)	
Odsetek mężczyzn [%]	61,7	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	86,7	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	0
	1b	100
	Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	16,7
	CT	bd
	TT	bd

TURQUOISE III [53–55]	
HCV RNA [log₁₀ IU/ml], mediana (zakres)	6,8 (3,8–7,5)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość 100
Interwencja i komparator	
Schemat badania	OBV/PTV/r + DAS 12 tyg.
Interwencje	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DAS: 250 mg b.i.d., p.o.
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tyg. OI / 24 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IID
Randomizacja	n/d
Ukrycie kodu alokacji	n/d
Zaślepienie	n/d
Utrata z badania	brak utraty
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	TEAEs były raportowane od początku trwania badania do 30 dni po zakończeniu przyjmowania interwencji. Oceniano powiązanie z interwencją i ciężkość AE. SAEs były raportowane od czasu podpisania zgody przez pacjenta do 30 dni po zakończeniu badania. W badaniu oceniano wartości laboratoryjne i hematologiczne.
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>non-inferiority/ superiority^a</i>
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Belgia, Kanada, USA)
Sponsor badania	AbbVie

a) Względem SVR12 dla grupy historycznej SOF+PegINF/RBV wynoszącej 73,2% dla analizy *non-inferiority* oraz 83,2% dla analizy *superiority*.

MALACHITE I [56, 57]

Randomizowane, wielośrodkowe, badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12-tyg. terapii OBV/PTV/r + DAS z / bez RBV w porównaniu z terapią TVR+PegIFN + RBV (T12PR24-48) u pacjentów uprzednio nieleczonych z WZW C o genotypie 1a lub 1b, bez marskości wątroby

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Wiek 18–65 lat; Przewlekłe WZW C o genotypie 1 uprzednio nieleczone terapią antywirusową (zdefiniowaną jako obecność przeciwciał antyHCV na 6 mies. przed skринingiem oraz pozytywny wynik oznaczenia HCV RNA i anty-HCV Ab w momencie skринingu lub pozytywny wynik oznaczenia HCV RNA i anty-HCV Ab w momencie skринingu i wyn k biopsji świadczący o przewlekłej infekcji HCV); Udokumentowane wyniki: <ol style="list-style-type: none"> biopsja wątroby w czasie 24 miesięcy przed skринingiem lub w jego trakcie świadcząca o braku marskości np. METAVIR ≤ 3 lub Ishak ≤ 4; F broTest $\leq 0,72$ i stosunek AST/APRI ≤ 2; F broScan $< 9,6$kPa ; HCV RNA $> 10\,000$ IU/ml na etapie skринingu. 	<ol style="list-style-type: none"> Obecność HBsAg i przeciwciała anty-HIV podczas skринingu; Nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; Kobiety w ciąży, planujące ciążę lub karmiące; Marskość wątroby obecna lub w wywiadzie; Nieprawidłowe wyn ki testów laboratoryjnych; <ol style="list-style-type: none"> ALT $> 5 \times$ULN; AST $> 5 \times$ULN; Klirens kreatyniny < 60ml/min; Albumina $< LLN$; Czas protrombinowy/INR $> 1,5$; Hemoglobina $< LLN$; Płytki krwi $< 120\,000$ komórek/mm³; ANC < 1500 komórek/μl; Bilirubina wolna $> 1,5 \times$ULN, bilirubina związana $> ULN$; Potas $< 3,5$mmol/l; TSH poza normą; Niekontrolowane drgawki, niekontrolowana cukrzyca, aktywny lub zaleczony (lub jego podejrzenie) nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania; Stosowanie leków przeciwwskazanych; Osoby z przeciwwskazaniami do przyjmowania TVR, PegIFN lub RBV; Kliniczna manifestacja marskości wątroby obecnie lub w przeszłości – tj. wodobrzusze, żylaki przełyku, biopsja wskazująca na marskość wątroby; Stosowanie leków przeciw HCV w przeszłości; Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub uczestnictwo w tym badaniu w przeszłości.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12;

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

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	OBV/PTV/r +DAS + RBV GT1a	OBV/PTV/r +DAS GT1b
Liczba pacjentów	69	83
Wcześniejsze leczenie [%]	0	0
Wiek w latach, średnia (SD)	46,1 (12,3)	47,1 (11,3)
Odsetek mężczyzn [%]	70	48
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	90	99
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	100
	1b	0
	Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	28
	CT	bd
	TT	bd
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)	6,29 (0,8)	6,33 (0,6)
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	0

Interwencja i komparator

Schemat badania	OBV/PTV/r+DAS+RBV vs OBV/PTV/r+DAS vs T12PR24-48
-----------------	--

MALACHITE I [56, 57]	
	<p>GT1a: pacjenci po randomizacji, przez 12 tyg. otrzymywali OBV/PTV/r+DAS+RBV lub TVR + PR.</p> <p>GT1b: pacjenci po randomizacji, przez 12 tyg. otrzymywali OBV/PTV/r+DAS+RBV, OBV/PTV/r+DAS lub TVR + PR.</p> <p>W obu grupach w przypadku terapii TVR + PR, pacjenci po 12 tyg. otrzymywali PegIFN + RBV przez kolejne 12–36 tyg.^b</p>
Interwencje	<p>OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DAS: 250 mg b.i.d., p.o. TVR: 750 mg q8h, p.o. Peg/IFNα2a: 180 µg/tydz. RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg).</p>
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OBV/PTV/r+DAS oraz OBV/PTV/r+DAS+RBV: 12 tyg. OI / 48 tyg. FU. TVR + PR: 12–48 tyg. OI ^a / 48 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK, randomizacja komputerowa z zastosowaniem IVRS, ze stratyfikacją ze względu na genotyp IL28B (CC vs nie-CC)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Brak zaślepienia
Utrata z badania	<p style="text-align: center;">Tak, przyczyny opisane prawidłowo</p> <ul style="list-style-type: none"> • OBV/PTV/r+DAS+RBV (1a) ogółem: 2 (2,9%), 1 (1,4%) – z powodu utraty z okresu <i>follow-up</i>, 1 (1,4%) – z powodu rozpoczęcia udziału w innym badaniu; • TVR/PR (1a) ogółem: 3 (8,8%), 2 (5,9%) – z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 2 (5,9%) – z powodu utraty z okresu <i>follow-up</i>, 1 (2,9%) – z innych powodów; • OBV/PTV/r+DAS+RBV (1b) ogółem: 1 (1,2%) – z innych powodów; • OBV/PTV/r+DAS (1b) ogółem: 2 (2,4%); 1 (1,2%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 1 (1,2%) – z powodu utraty z okresu <i>follow-up</i>; • TVR/PR (1b) ogółem: 2 (4,9%), 1 (2,4%) – z powodu AE, 1 (2,4%) – z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 1 (2,4%) – z powodu rozpoczęcia udziału w innym badaniu.
Metodyka implementacji danych utraconych	Rekordy bez danych w punkcie czasowym dla SVR12 były traktowane jako niepowodzenie.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane zbierane na każdej wizycie przez badaczy od początku podawania interwencji do 30 dni po zakończeniu leczenia
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i> ^c
Metoda analizy wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Kanada, Europa, Ameryka Południowa)
Sponsor badania	AbbVie

a) Opisano schematy uwzględnione w analizie.

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

c) Względem schematu zawierającego TVR.

MALACHITE II [56, 58]

Randomizowane, wielośrodkowe, badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii OBV/PTV/r + DAS z RBV w porównaniu z TVR+PR (T12PR24–48) u pacjentów uprzednio leczonych z WZW C o genotypie 1, bez marskości wątroby

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Wiek 18–65 lat; Przewlekłe WZW C o genotypie 1 uprzednio leczone terapią antywirusową; Udokumentowana adherencja do uprzedniej terapii pegIFN/RBV oraz kwalifikacja do jednej z poniższych kategorii: <ol style="list-style-type: none"> Brak odpowiedzi: stosowanie min. 12-tygodniowej terapii PegIFN/RBV oraz nieuzyskanie redukcji HCV RNA o 2log₁₀ IU/ml w tygodniu 12. lub stosowanie min. 4-tygodniowej terapii PegIFN/RBV oraz uzyskanie <1log₁₀ IU/ml redukcji HCV RNA w tygodniu 4.; Częściowa odpowiedź: stosowanie min 20-tygodniowej terapii PegIFN/RBV oraz uzyskanie ≥2 log₁₀ IU/ml redukcji w HCV RNA w tygodniu 12., lecz brak niewykrywalnego poziomu HCV RNA na zakończenie leczenia; Nawrót: stosowanie min. 36-tygodniowej terapii PegIFN/RBV, niewykrywalny poziom HCV RNA na koniec terapii oraz HCV RNA wykrywalny po 52 tygodniach od zakończenia leczenia; Udokumentowane wyniki: <ol style="list-style-type: none"> Biopsja wątroby w czasie 24 miesięcy przed skринingiem lub w jego trakcie świadcząca o braku marskości np. METAVIR ≤3 lub Ishak ≤4; F broTest ≤0,72 i stosunek AST/APRI ≤2; F broScan <9,6kPa; HCV RNA>10 000 IU/ml na etapie skринingu. 	<ol style="list-style-type: none"> Obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skринingu; Nadużywanie a alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; Kobiety w ciąży, planujące ciążę lub karmiące; Obecna lub w wywiadzie marskość wątroby; Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych: <ol style="list-style-type: none"> ALT>5xULN; AST>5xULN; Klirens kreatyniny <60ml/min; Albumina<LLN; Czas protrombinowy/INR>1,5; Hemoglobina<LLN; Płytki krwi<120000 komórek/mm³; ANC <1500 komórek/μl; Wolna bilirubina>1,5xULN, związana bilirubina >ULN; Potas<3,5mmol/l; TSH poza normą; Niekontrolowane drgawki, niekontrolowana cukrzyca, aktywny lub zaleczony (lub jego podejrzenie) nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania; Kliniczna manifestacja marskości wątroby obecnie lub w przeszłości – tj. wodobrzusze, żylaki przełyku, biopsja wskazująca na marskość wątroby; Aktywny udział w konkurencyjnym badaniu klinicznym, wcześniejszy udział w badaniu lub stosowanie badanego lub komercyjnie dostępnego leku innego niż IFN lub RBV.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12;

Pozostałe PK: przełom wirusologiczny, SVR24, jakość życia, nawrót choroby, AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	OBV/PTV/r+DAS+RBV	
Liczba pacjentów	101	
Wcześniejsze leczenie [%]	100	
Wiek w latach, średnia (SD)	46,9 (12,2)	
Odsetek mężczyzn [%]	54	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	100	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	19
	1b	81
	Inne	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	8
	CT	bd
	TT	bd
HCV RNA [log₁₀ IU/ml], średnia (SD)	6,37 (0,50)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	0

MALACHITE II [56, 58]	
Interwencja i komparator	
	OBV/PTV/r+DAS+RBV vs T12PR24-48
Schemat badania	Pacjenci po randomizacji, przez 12 tyg. otrzymywali terapię OBV/PTV/r+DAS+RBV lub TVR+PR. W przypadku terapii TVR+PR, pacjenci po 12 tyg. otrzymywali PegIFN+RBV przez kolejne 12–36 tydz.
Interwencje	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DAS: 250 mg b.i.d., p.o. TVR: 750 mg q8h, p.o. Peg/IFNα2a: 180 µg/tydz. RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg).
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OBV/PTV/r+DAS+RBV: 12 tyg. OI / 48 tyg. FU TVR + PR: 12–48 tyg. OI ^a / 48 tyg. FU
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK, komputerowa z zastosowaniem IVRS, ze stratyfikacją ze względu na genotyp 1 (1a vs nie-1a) oraz poprzednią odpowiedź na leczenie PegIFN + RBV (brak odpowiedzi vs częściowa odpowiedź vs nawrót)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Brak zaślepienia
Utrata z badania	Prawidłowy opis utraty z badania, <ul style="list-style-type: none"> • OBV/PTV/r+DAS+RBV ogółem: 2 (2,0), 1 (1,0% - z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 1 (1,0%) – z powodu utraty z okresu <i>follow-up</i>; • TVR/PR ogółem: 6 (12,8%), 1 (2,1%) – z powodu AE, 3 (6,4%) – z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 1 (2,1%) – z powodu rozpoczęcia udziału w innym badaniu, 1 (2,15) – z innych powodów.
Metodyka implementacji danych utraconych	<i>Superiority^b</i>
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Rekordy bez danych w punkcie czasowym dla SVR12 były traktowane jako niepowodzenie.
Testowana hipoteza wyjściowa	Dane zbierane na każdej wizycie przez badaczy od początku podawania interwencji do 30 dni po zakończeniu leczenia
Metoda analizy wyników	mITT w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Europa, Ameryka Południowa)
Sponsor badania	AbbVie

a) Opisano schematy uwzględnione w analizie,

b) Względem schematu zawierającego TVR.

GARNET [59, 60]**Jednoramienne, wielośrodkowe badanie fazy IIIb, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej OBV/PTV/r+DAS u wcześniej nieleczonych pacjentów z infekcją HCV GT1b, bez marskości**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Infekcja HCV GT1b; 3. HCV RNA $> 1\ 000$ IU/ml; 4. Uprzednio nieleczeni anty-HCV; 5. Udokumentowany brak marskości wątroby, potwierdzony biopsją wątroby (Metavir ≤ 3 , Ishak ≤ 4) lub testy laboratoryjne (FibroScore $< 12,5$ kPa, FibroTest $\leq 0,72$, stosunek aminotransferazy / płytek krwi ≤ 2); 6. Brak koinfekcji wirusem HBV lub HIV.	1. Wyniki oznaczeń biochemicznych: a. Hemoglobina ≤ 10 g/dl; b. Bilirubina $\geq 3,0$ mg/dl; c. Abumina $\leq 3,5$ g/dl; d. Płytki krwi $\leq 120\ 000$ komórek/mm ³ ; e. Klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min; 2. Istotne klinicznie choroby i stany inne niż infekcja HCV, które mogą spowodować niezdolność uczestniczenia w badaniu; 3. Zażywanie produktów leczniczych wymienionych w protokole badania; 4. Przeszczep organów lub HCC.

Oceniane punkty końcowe**I rzędowy PK:** SVR12;**Pozostałe PK:** niepowodzenie wirusologiczne w trakcie terapii, nawrót, SVR12 w populacji kobiet, SVR12 u pacjentów z niskim wyjściowym mianem HCV RNA ($< 6\ 000\ 000$ IU/ml), profil bezpieczeństwa**Charakterystyka populacji^a**

Cecha populacji	OBV/PTV/r+DAS	
Liczba pacjentów	166	
Wcześniejsze leczenie [%]	0	
Wiek w latach, mediana (zakres)	53 (22–82)	
Odsetek mężczyzn [%]	43	
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	96	
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	<1
	1b	98
	Inne	2
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	31
	CT	bd
	TT	bd
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], mediana (zakres)	6,0 (3,0–7,4)	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość	0

Interwencja i komparator

Schemat badania	OBV/PTV/r+DAS 8 tyg.
Interwencje	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. DAS: 250 mg b.i.d., p.o.
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	8 tyg. / 24 tyg.

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTM	IID
Randomizacja	n/a

GARNET [59, 60]	
Ukrycie kodu alokacji	n/a
Zaslepienie	brak
Utrata z badania	2/166 (1%) opis prawidłowy (1 – niedostosowanie do schematu przyjmowania interwencji, 1 – AEs)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	nie podano
Metoda analizy wyników	mITT (populacja pacjentów którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku) Dodatkowo analizowano pacjentów z wyłączeniem subpopulacji osób o GT innym niż GT1b lub pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie inne niż wirusologiczne
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Kanada, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Hiszpania, UK)
Sponsor badania	AbbVie

A.2.2.2 Badania dla populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

SOLAR-1 [100–103]

Wieloośrodkowe badanie randomizowane otwartej próby, fazy II, w grupach równoległych oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LDV/SOF w skojarzeniu z RBV u osób z przewlekłym WZW C, u których stwierdzono zaawansowaną chorobę wątroby

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu; 2. Przewlekła infekcja HCV GT1 lub 4; 3. EKG w normie; 4. Negatywne wyn ki ciężowe w przypadku kobiet; 5. Używanie antykoncepcji przez mężczyzn i kobiety w wieku rozrodczym; 6. Możliwość zastosowania się do zaleceń dotyczących dawkowania leku przeznaczanego do badania oraz możliwość ukończenia harmonogramu badań, w tym wszystkich wymaganych wizyt po leczeniu. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Poważna lub aktywna choroba medyczna lub psychiatryczna; 2. Współistniejąca HIV lub HBV; 3. Zaburzenia żołądka, które mogłyby zakłócić wchłanianie się badanego leku; 4. Terapia lekami anti-HCV w ciągu 30 dni poprzedzających badanie; 5. Jakakolwiek wcześniejsza ekspozycja na inhibitor HCV NS5a stosowanie GM-CSF, epoetyny alfa lub innych terapeutycznych środków hematopoetycznych w ciągu 2 tygodni od badania przesiewowego; 6. Klinicznie istotny stan medyczny związany z inną przewlekłą chorobą wątroby w wywiadzie; 7. Aktywne bakteryjne zapalenie otrzewnej stwierdzone podczas badań przesiewowych; 8. Kobiety karmiące piersią; 9. Infekcja ogólnoustrojowa wymagająca antybiotykoterapii; 10. Uczestnictwo w badaniu klinicznym dotyczącym badanego leku lub terapii biologicznej w ciągu 30 dni poprzedzających badanie; 11. Aktywni narkomani i alkoholicy bądź narkomania i alkoholizm w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie; 12. Przeszczep narządu innego niż wątroba i nerki w wywiadzie.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12, utrata z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w ciągu 24 tygodni
Pozostałe PK: SVR2, SVR4, SVR8, SVR24, niepowodzenie leczenia, odsetek pacjentów z potransplantacyjną odpowiedzią na leczenie w tygodniu 12., odsetek pacjentów z HCV RNA<LLOQ w tygodniu 1., 2., 4., 6., 8., 12., 16., 20. i 24., zmiana HCV RNA, zmiana punktacji w skali MELD, profil bezpieczeństwa.

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	Kohorta A: przed transplantacją	
	LDV/SOF+RBV(12) CTP B	LDV/SOF+RBV(12) CPT C
Liczba pacjentów	30	23
Wcześniejsze leczenie [%]	73	48
Wiek w latach, mediana [IQR]	60 (53-63)	58 (53-61)
Odsetek mężczyzn [%]	73	61
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	97	91
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	63
	1b	33
	2	0
	3	0
	4	3
	5	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	13
	CT	67
	TT	20
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	5,9 (0,7)	5,6 (0,6)

SOLAR-1 [100–103]	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość 100
Interwencja i komparator	
Schemat badania	Badanie randomizowane w układzie dwóch grup równoległych w stosunku 1:1. Kohorta A ramiona: LDV/SOF+RBV CTP B 12 tyg vs LDV/SOF+RBV CTP C 12 tyg.
Interwencje	LDV w dawce 90mg i SOF w dawce 400 mg w jednej tabletkie, podawanej raz dziennie. RBV w grupie CPT B podawany na początku w dawce 600 mg/dzień. Następnie, jeśli dawka była dobrze tolerowana, mogła zostać podwyższona do maksymalnych 1000 mg/dzień u pacjentów z masą ciała <75 kg, oraz do 1200 mg/dzień u pacjentów z masą ciała ≥75 kg. W grupie CPT C, RBV podawano doustnie, dwa razy dziennie w dawce dostosowanej do masy ciała.
Kointerwencje	Bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	Kohorta A grupa 1 i 3: 12 tyg./24 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK, randomizacja komputerowa
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (IWRS)
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	4/30 (13%) w tym: <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 1 (3%), • utrata skuteczności: 3 (10%). 5/23 (22%) w tym: <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 2 (9%) • decyzja badacza: 1 (4%) • utrata skuteczności: 1 (4%) • utrata z <i>follow-up</i>: 1 (4%)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano z MedDRA 17.1.
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie opisano
Metoda analizy wyników	mITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) Opisano wyłącznie ramiona uwzględnione w analizie.

SOLAR-2 [100, 104–106]

Wieloośrodkowe badanie randomizowane otwartej próby, fazy II, w grupach równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LDV/SOF w skojarzeniu z RBV u osób z przewlekłym WZW C, u których stwierdzono zaawansowaną chorobę wątroby

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu; 2. Przewlekła infekcja HCV GT1 lub 4; 3. EKG w normie; 4. Negatywne wyn ki ciężowe w przypadku kobiet; 5. Używanie antykoncepcji przez mężczyzn i kobiety w wieku rozrodczym; 6. Możliwość zastosowania się do zaleceń dotyczących dawkowania leku przeznaczonego do badania oraz możliwość ukończenia harmonogramu badań, w tym wszystkich wymaganych wizyt po leczeniu 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Poważna lub aktywna choroba medyczna lub psychiatryczna; 2. Współistniejąca HIV lub HBV; 3. Zaburzenia żołądka, które mogłyby zakłócić wchłanianie się badanego leku; 4. Terapia lekami anti-HCV w ciągu 30 dni poprzedzających badanie; 5. Jakakolwiek wcześniejsza ekspozycja na inhibitor HCV NS5a, stosowanie GM-CSF, epoetyny alfa lub innych terapeutycznych środków hematopoetycznych w ciągu 2 tygodni od badania przesiewowego; 6. Klinicznie istotny stan medyczny związany z inną przewlekłą chorobą wątroby w wywiadzie; 7. Aktywne bakteryjne zapalenie otrzewnej stwierdzone podczas badań przesiewowych; 8. Kobiety karmiące piersią; 9. Infekcja ogólnoustrojowa wymagająca antybiotykoterapii; 10. Uczestnictwo w badaniu klinicznym dotyczącym badanego leku lub terapii biologicznej w ciągu 30 dni poprzedzających badanie; 11. Aktywni narkomani i alkoholicy bądź narkomania i alkoholizm w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie; 12. Przeszczep narządu innego niż wątroba i nerki w wywiadzie.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: SVR12, utrata z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w ciągu 24 tygodni
Pozostałe PK: SVR2, SVR4, SVR8, SVR24, niepowodzenie terapii, odsetek pacjentów z potransplantacyjną odpowiedzią na leczenie w tygodniu 12., odsetek pacjentów z HCV RNA<LLOQ w tygodniu 1., 2., 4., 6., 8., 12., 16., 20. i 24., zmiana HCV RNA, zmiana punktacji w skali MELD

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Kohorta A: przed transplantacją	
	LDV/SOF+RBV(12) CTP B	LDV/SOF+RBV(12) CTP C
Liczba pacjentów	28	25
Wcześniejsze leczenie [%]	89	52
Wiek w latach, mediana (IQR)	57 (52–61)	58 (53–63)
Odsetek mężczyzn [%]	82	60
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	89	92
Odsetek pacjentów z genotypem [%]	1a	52
	1b	44
	2	0
	3	0
	4	4
	5	0
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b [%]	CC	28
	CT	40
	TT	26
HCV RNA [log₁₀ IU/ml], średnia (SD)	6,0 (0,5)	5,6 (0,6)

SOLAR-2 [100, 104–106]	
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	Marskość 100
Interwencja i komparator	
Schemat badania	Kohorta A ramiona: LDV/SOF+RBV CTP B 12 tyg. vs LDV/SOF+RBV CTP C 12 tyg.
Interwencje	LDV w dawce 90mg i SOF w dawce 400 mg w jednej tabletkie, podawanej raz dziennie. RBV w grupie CPT B podawany na początku w dawce 600 mg/dzień. Następnie, jeśli dawka była dobrze tolerowana, mogła zostać podwyższona do maksymalnie 1000 mg/dzień u pacjentów z masą ciała <75 kg, oraz do 1200 mg/dzień u pacjentów z masą ciała ≥75 kg. W grupie CPT C, RBV podawano doustnie, dwa razy dziennie w dawce dostosowanej do masy ciała.
Kointerwencje	bd
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	Kohorta A grupa 1 i 3: 12 tyg. / 24 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK, randomizacja komputerowa
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (IWRS)
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania	<p>2/28 (7%) w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane: 1 (3,5%), • ukończył badanie, jednak w wyn ku wtórnej analizy nie spełniał kryteria włączenia: 1 (3,5%). <p>4/25 (16%) w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon: 1 (4%), • transplantacja wątroby przed ukończeniem leczenia: 3 (12%).
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Korzystano z MedDRA 17.1.
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie opisano
Metoda analizy wyników	mITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)
Sponsor badania	Gilead Sciences

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

Tabela 27.
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	W	W	N	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

■ – wysokie; ■ – niskie; ■ – 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 28.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla LDV/SOF 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				
	Ryzyko	N	NJ	N	N	W	W	N	N	N
ELECTRON^a	Uzasadnienie	Kod randomizacji generowano komputerowo	Brak opisu ukrycia kodu randomizacji	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR.	Badanie otwartej próby.	Badanie otwartej próby.	Analiza ITT; brak utraty z analizowanych ramion	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	W	W	N	N	N
LONESTAR	Uzasadnienie	Kod randomizacji generowano komputerowo	System interaktywny (via email)	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR.	Badanie otwartej próby.	Badanie otwartej próby.	Analiza ITT; niewielka utrata z badania 1/100 (1%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	N
SIRIUS	Uzasadnienie	Kod randomizacji generowano komputerowo	Interaktywny system odpowiedzi online	Badanie zaślepienie. Placebo odpowiadało interwencji wyglądem i sposobem podania. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie zaślepienie. Placebo odpowiadało interwencji wyglądem i sposobem podania. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie zaślepienie. Placebo odpowiadało interwencji wyglądem i sposobem podania.	Badanie zaślepienie. Placebo odpowiadało interwencji wyglądem i sposobem podania.	Analiza mITT; niewielka utrata z badania 1/155 (1%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono

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				
	Ryzyko	N	N	N	N	W	W	N	N	N
SOLAR-1	Uzasadnienie	Kod randomizacji generowano komputerowo	System interaktywny (IWRS)	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie otwartej próby.	Badanie otwartej próby.	Analiza mITT; utrata z analizowanych ramion 9/53 (17%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	W	W	N	N	N
SOLAR-2	Uzasadnienie	Kod randomizacji generowano komputerowo	System interaktywny (IWRS)	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby.	Badanie otwartej próby.	Analiza mITT; niewielka utrata z analizowanych ramion 6/53 (11%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N
ION-1	Uzasadnienie	Brak opisu procesu randomizacji	System interaktywny (IWRS)	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie otwartej próby.	Badanie otwartej próby.	Analiza mITT; niewielka utrata z badania 23/870 (3%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N
ION-2	Uzasadnienie	Brak opisu procesu randomizacji	System interaktywny (IWRS)	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie otwartej próby.	Badanie otwartej próby.	Analiza mITT; niewielka utrata z badania 3/220 (1%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	N	N	N	W	W	N	N	N
ION-3	Uzasadnienie	Brak opisu procesu randomizacji	System interaktywny (IWRS)	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie otwartej próby.	Badanie otwartej próby.	Analiza mITT; niewielka utrata z badania 18/647 (3%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
Mizokami	Ryzyko	N	N	N	N	W	W	N	N	N

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			
2015 Uzasadnienie	Metoda permutowanych bloków wielkości 4	System interaktywny (IWRS)	Badanie otwartej próby. Obiektywny punkt końcowy SVR12	Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie otwartej próby.	Badanie otwartej próby.	Analiza mITT; niewielka utrata z badania 2/341 (1%)	Zaprezentowano wyniki dla 1-rz. PK oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości oceny
a) Ocena dla części randomizowanej badania.

Tabela 29.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla 3D±RBV 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	W	N	N	N
SAPPHIRE I	Uzasadnienie Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie z podwójnie ślełą próbą względem placebo (I etap), następnie badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Laboratorium centralne. Brak informacji o zaślepieniu oceny. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie z podwójnie ślełą próbą względem placebo (I etap), następnie badanie otwartej próby. Pacjenci otrzymali identycznie wyglądające placebo/interwencję.	Odślepienie następuje po zakończeniu leczenia. Dane dot. bezpieczeństwa zbierane do 30 dni po zakończeniu leczenia. Brak zaślepienia może wpływać na ocenę bezpieczeństwa	Analiza mITT; niewielka utrata z badania 10/603 (1%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	NJ	N	N	N
SAPPHIRE II	Uzasadnienie Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie z podwójnie ślełą próbą względem placebo (I etap), następnie badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Laboratorium centralne. Brak informacji o zaślepieniu oceny. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie z podwójnie ślełą próbą względem placebo (I etap), następnie badanie otwartej próby. Pacjenci otrzymali identycznie wyglądające placebo/interwencję.	Laboratorium centralne. Brak informacji o zaślepieniu oceny. Zaślepienie może wpływać na ocenę bezpieczeństwa	Analiza mITT; niewielka utrata z badania 6/494 (1%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	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	N	W	W	N	N	N
PEARL II	Uzasadnienie	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Laboratorium centralne. Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza mITT; niewielka utrata z analizowanego ramienia 2/95 (2%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	N
PEARL III	Uzasadnienie	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie podwójnie zaślepienie (PLC/RBV). Obiektywny punkt końcowy %SVR12	Badanie częściowo zaślepienie (PLC/RBV). Obiektywny punkt końcowy %SVR12	Badanie podwójnie zaślepienie	Ocenę wyników przeprowadzał sponsor, który nie był świadomy przydziału do grupy	Analiza mITT; niewielka utrata z analizowanego ramienia 1/209 (<1%).	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	N
PEARL IV	Uzasadnienie	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie częściowo zaślepienie (PLC/RBV). Obiektywny punkt końcowy %SVR12	Badanie podwójnie zaślepienie (PLC/RBV). Obiektywny punkt końcowy %SVR12	Badanie podwójnie zaślepienie	Ocenę wyników przeprowadzał sponsor, który nie był świadomy przydziału do grupy	Analiza mITT; brak utraty z analizowanego ramienia 0/100 (3%)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	N
TURQUOISE-I	Uzasadnienie	Randomizacja ze stratyfikacją, brak opisu metody	Brak informacji	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Badanie otwartej próby. Brak wpływu braku zaślepienia na %SVR12	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza mITT; brak utraty 0/(/22)	Zaprezentowano wyniki dla I-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	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	N	W	W	N	N	N
TURQUOISE II	Uzasadnienie	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza mITT; niewielka utrata z badania 10/380 (3%)	Zaprezentowano wyniki dla l-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	W	W	N	N	N
MALACHITE I	Uzasadnienie	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Laboratorium centralne. Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza mITT; niewielka utrata z badania w analizowanych ramionach 2/69 i 2/83 (2-3%)	Zaprezentowano wyniki dla l-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	W	W	N	N	N
MALACHITE II	Uzasadnienie	Randomizacja generowana komputerowo z zastosowaniem systemu interaktywnego	System interaktywny	Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Laboratorium centralne. Badanie otwartej próby. Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę SVR	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza mITT; niewielka utrata z badania w analizowanym ramieniu 2/101 (2%)	Zaprezentowano wyniki dla l-rz. punktu końcowego oraz dane dotyczące oceny bezpieczeństwa	Nie stwierdzono

■ – wysokie; ■ – niskie; ■ – 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 30.
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)	

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]		
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łącznie	
SAE ogółem	Asselah 2016	nRCT / III	1, 2, 4, 6	3/111 (3)	45/1958 (2)	
	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	15/624 (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)		
	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	1/624 (<1)		
Zgon	ASTRAL-2	RCT / III	2	2/134 (1)	3/1958 (<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)		
	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)		

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łącznie
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	99/440 (23)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	32/109 (29)	
	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)	
Nudności	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	7/80 (9)	219/1958 (11)
	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)	
	Asselah 2016	nRCT / III	1, 2, 4, 6	12/111 (11)	
	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)	
Bezsenność	Pianko 2015	RCT / II	1, 3	6/80 (8)	129/1847 (7)
	ASTRAL-5	nRCT / III	1-4	7/106 (7)	
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	21/440 (5)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	5/109 (5)	
	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)	
Biegunka	ASTRAL-5	nRCT / III	1-4	8/106 (8)	116/1547 (7)
	POLARIS-2	RCT / III	1-6	32/440 (7)	
	POLARIS-3	RCT / III	3	5/109 (5)	
	Asselah 2016	nRCT / III	1, 2, 4, 6	7/111 (6)	
	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	41/624 (7)	
Astenia	POLARIS-2	RCT / III	1-6	27/440 (6)	73/1173 (6)
	POLARIS-3	RCT / III	3	5/109 (5)	
	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	25/624 (4)	
Ból mięśni	POLARIS-2	RCT / III	1-6	11/440 (3)	42/1173 (4)
	POLARIS-3	RCT / III	3	6/109 (6)	
	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	79/624 (13)	
Zapalenie nosogardzieli	ASTRAL-3	RCT / III	3	34/277 (12)	126/1112 (11)
	ASTRAL-2	RCT / III	2	8/134 (6)	

Punkt końcowy	Badanie		Genotyp HCV	Wynik [n/N (%)]	
	Akronim	Metodyka / faza		jednostkowy	łącznie
Ból pleców	Everson 2015	RCT / II	1,2,3,4,6	5/77 (6)	50/1250 (4)
	ASTRAL-1	RCT / III	1a, 1b, 2, 4, 5, 6	29/624 (5)	
	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	łącznie
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 Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla komparatorów

Tabela 31.
Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa dla opcjonalnych schematów terapeutycznych

Schemat terapeutyczny	Badanie	Populacja	AE, [n/N (%)]								
			AE ogółem	SAE	AE prowadzące do utraty	Zgon	Ból głowy	Zmęczenie	Nudności	Anemia	Stężenie hemoglobiny <10 g/dL
3D8	GARNET	TN; CC(-); HIV(-)	111/166 (67)	2/166 (1)	1/166 (<1)	0/166 (0)	35/166 (21)	28/166 (17)	10/166 (6)	bd	0/166 (0)
	PEARL-II	TE; CC(-); HIV(-)	74/95 (78)	2/95 (2)	0/95 (0)	bd	22/95 (23)	15/95 (16)	6/95 (6)	0/95 (0)	0/95 (0)
3D12	PEARL-III	TN; CC(-); HIV(-)	140/209 (67)	4/209 (2)	0/209 (0)	bd	49/209 (23)	48/209 (23)	9/209 (4)	14/209 (7)	0/209 (0)
	MALACHITE-I	TN; CC(-); HIV(-)	41/83 (49)	0/83 (0)	0/83 (0)	bd	16/83 (19)	4/83 (5)	7/83 (8)	1/83 (1)	0/83 (0)
	TURQUOISE-III	TN/TE; CC(+); HIV(-)	46/60 (77)	1/60 (2)	0/60 (0)	bd	11/60 (19)	13/60 (22)	4/60 (7)	0/60 (0)	1/60 (2)
3DR12	MALACHITE-I	TN; CC(-); HIV(-)	115/153 (75)	1/153 (1)	1/153 (1)	bd	41/153 (27)	21/153 (14)	32/153 (21)	10/153 (7)	3/153 (2)
	MALACHITE-II	TE; CC(-); HIV(-)	63/101 (62)	1/101 (1)	0/101 (0)	bd	29/101 (29)	12/101 (12)	10/101 (10)	3/101 (3)	4/101 (4)
	SAPPHIRE-I	TN; CC(-); HIV(-)	414/473 (88)	10/473 (2)	3/473 (1)	bd	156/473 (33)	164/473 (35)	112/473 (24)	25/473 (5)	27/469 (6)
	SAPPHIRE-II	TE; CC(-); HIV(-)	271/297 (91)	6/297 (2)	3/297 (1)	0/297 (0)	108/297 (36)	99/297 (33)	60/297 (20)	16/297 (5)	15/296 (5)
	PEARL-IV	TN; CC(-); HIV(-)	92/100 (92)	3/100 (3)	0/100 (0)	bd	25/100 (25)	46/100 (46)	21/100 (21)	6/100 (6)	4/100 (4)
	TURQUOISE I	TN/TE; CC(-); HIV(+)	10/10 (100)	0/10 (0)	0/10 (0)	bd	2/10 (20)	4/10 (40)	2/10 (20)	1/10 (10)	1/10 (10)
3DR24	TURQUOISE-II	TN/TE; CC(+); HIV(-)	156/172 (91)	8/172 (5)	4/172 (2)	0/172 (0)	53/172 (31)	80/172 (47)	35/172 (20)	18/172 (11)	19/172 (11)
LS8	ION-3	TN; CC(-); HIV (-)	145/215 (67)	4/215 (2)	0/215 (0)	0/215 (0)	30/215 (14)	45/215 (21)	15/215 (7)	2/215 (1)	0/215 (0)
	LONESTAR	TN; CC(-); HIV(-)	9/20 (45)	0/20 (0)	0/20 (0)	bd	2/20 (10)	0/20 (0)	2/20 (10)	0/20 (0)	0/20 (0)
LS12	ION-1	TN; CC(+/-); HIV(-)	169/214 (79)	1/214 (<1)	0/214 (0)	0/214 (0)	53/214 (25)	44/214 (21)	24/214 (11)	0/214 (0)	0/214 (0)
	ION-2	TE; CC(+/-); HIV (-)	73/109 (67)	0/109 (0)	0/109 (0)	0/109 (0)	28/109 (26)	23/109 (21)	13/109 (12)	0/109 (0)	0/109 (0)

Schemat terapeutyczny	Badanie	Populacja	AE, [n/N (%)]								
			AE ogółem	SAE	AE prowadzące do utraty	Zgon	Ból głowy	Zmęczenie	Nudności	Anemia	Stężenie hemoglobiny <10 g/dL
	ION-3	TN; CC(-); HIV (-)	149/216 (69)	5/216 (2)	2/216 (1)	0/216 (0)	33/216 (15)	49/216 (23)	24/216 (11)	2/216 (1)	1/216 (<1)
	ION-4	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	257/335 (77)	8/335 (2)	0/335 (0)	1/335 (<1)	83/335 (25)	71/335 (21)	33/335 (10)	bd	bd
	LONESTAR	TN; CC(-); HIV(-)	8/19 (42)	1/19 (5)	0/19 (0)	bd	0/19 (0)	1/19 (5)	1/19 (5)	0/19 (0)	0/19 (0)
		TE; CC(+/-); HIV(-)	7/19 (37)	1/19 (5)	0/19 (0)	bd	1/19 (5)	0/19 (0)	0/19 (0)	0/19 (0)	0/19 (0)
	Mlzokami 2015	TE; CC(+/-); HIV(-)	112/171 (65)	3/171 (2)	0/171 (0)	0/171 (0)	12/171 (7)	bd	5/171 (3)	3/171 (2)	4/171 (2)
	NIAID ERADICATE	TN; CC(-); HIV(+)	50/50 (100)	1/50 (2)	0/50 (0)	0/50 (0)	5/50 (10)	5/50 (10)	3/50 (6)	bd	bd
	Lim 2016	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	46/93 (49)	3/93 (3)	1/93 (1)	0/93 (0)	7/93 (8)	6/93 (6)	bd	bd	1/93 (1)
	Chuang 2016	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	51/85 (60)	2/85 (2)	1/85 (1)	0/85 (0)	12/85 (14)	8/85 (9)	5/85 (6)	bd	0/85 (0)
	Synergy GT1	TN; CC(+/-); HIV(-)	20/20 (100)	0/20 (0)	bd	bd	5/20 (25)	2/20 (10)	1/20 (5)	bd	bd
	ELECTRON	TE; CC(+); HIV(-)	bd	0/10 (0)	0/10 (0)	bd	3/10 (30)	1/10 (10)	0/10 (0)	bd	bd
LS24	ION-1	TN; CC(+); HIV(-)	178/217 (82)	18/217 (8)	4/217 (2)	0/217 (0)	54/217 (25)	53/217 (24)	29/217 (13)	0/217 (0)	0/217 (0)
	ION-2	TE; CC(+/-); HIV (-)	88/109 (81)	6/109 (6)	0/109 (0)	0/109 (0)	25/109 (23)	26/109 (24)	7/109 (6)	1/109 (1)	0/109 (0)
	SIRIUS	TE; CC(+); HIV(-)	67/77 (87)	8/77 (10)	0/77 (0)	bd	31/77 (40)	15/77 (19)	8/77 (10)	bd	1/77 (1)

Schemat terapeutyczny	Badanie	Populacja	AE, [n/N (%)]								
			AE ogółem	SAE	AE prowadzące do utraty	Zgon	Ból głowy	Zmęczenie	Nudności	Anemia	Stężenie hemoglobiny <10 g/dL
LSR12	ION-1	TN; CC(+); HIV(-)	185/217 (85)	7/217 (3)	0/217 (0)	0/217 (0)	49/217 (23)	79/217 (36)	37/217 (17)	25/217 (12)	20/217 (9)
	ION-2	TE; CC(+/-); HIV (-)	96/111 (86)	0/111 (0)	0/111 (0)	0/111 (0)	26/111 (23)	45/111 (41)	20/111 (18)	9/111 (8)	2/111 (2)
	LONESTAR	TE; CC(+/-); HIV(-)	12/21 (57)	1/21 (5)	0/21 (0)	bd	1/21 (5)	0/21 (0)	4/21 (19)	6/21 (29)	6/21 (29)
	SIRIUS	TE; CC(+); HIV(-)	66/77 (86)	3/77 (4)	0/77 (0)	bd	13/77 (17)	5/77 (6)	8/77 (10)	bd	1/77 (1)
	Mizokami 2015	TN/TE; CC(+/-); HIV(-)	128/170 (75)	2/170 (1)	2/170 (1)	1/170 (<1)	15/170 (9)	bd	9/170 (5)	23/170 (14)	10/170 (6)
	ELECTRON	TE; CC(+); HIV(-)	bd	0/9 (0)	0/9 (0)	bd	2/9 (22)	1/9 (11)	4/9 (44)	bd	bd
		TE; CC(-); HIV(-)	bd	0/9 (0)	0/9 (0)	bd	6/9 (67)	7/9 (78)	3/9 (33)	0/9 (0)	bd

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

Tabela 32.
Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa dla schematu terapeutycznego LSR12 w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

Punkt końcowy	Akronim badania	Stopień dekomensacji wątroby	Wynik jednostkowy [n/N (%)]
AE ogółem	SOLAR-1	CTP-B	29/30 (97)
		CTP-C	23/23 (100)
	SOLAR-2	CTP-B	27/28 (96)
		CTP-C	24/25 (96)
AE prowadzące do przerwania terapii	SOLAR-1	CTP-B	0/30 (0)
		CTP-C	1/23 (4)
	SOLAR-2	CTP-B	2/28 (7)
		CTP-C	6/25 (24)
SAE	SOLAR-1	CTP-B	3/30 (10)
		CTP-C	6/23 (26)
	SOLAR-2	CTP-B	3/28 (11)
		CTP-C	13/25 (52)
Zgon	SOLAR-1	CTP-B	1/30 (3)
		CTP-C	1/23 (4)
	SOLAR-2	CTP-B	0/28 (0)
		CTP-C	1/25 (4)
Zmęczenie	SOLAR-1, SOLAR-2	CTP-B	27/58 (47)
		CTP-C	18/48 (38)
Anemia	SOLAR-1, SOLAR-2	CTP-B	5/58 (9)
		CTP-C	9/48 (19)
Hemoglobina <10 g/dl	SOLAR-1	CTP-B	5/30 (17)
		CTP-C	6/23 (26)
	SOLAR-1, SOLAR-2	CTP-B	6/58 (10)
		CTP-C	19/48 (40)

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

W ramach analizy uzupełniającej w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badania Gane 2016 [132], dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii VSR24 w populacji pacjentów z GT1 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 34 leczonych pacjentów z GT1, dla których dostępne były dane w 12 tyg. po zakończeniu leczenia, SVR12 uzyskało 33 chorych (97%). U pacjenta, który nie uzyskał SVR odnotowano nawrót choroby po przerwaniu terapii w 3 tygodniu leczenia (Tabela 33).

Tabela 33.
Skuteczność schematu VS12 w populacji po niepowodzeniu leczenia NS5A

Oceniany parametr	GT	Populacja	VS12 n/N (%)
Gane 2016			
SVR12	1	TE; CC(+/-);	33/34 (97)
Niepowodzenie w trakcie terapii	1	TE; CC(+/-);	0/34 (0)
Nawrót choroby	1	TE; CC(+/-);	1/34 (3)

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 34).

Tabela 34.
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)
Bezsennaść	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 35.
Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1	Abad 2017	Populacja	Populacja pacjentów z niewydolnością nerek	<i>Am J Nephrol.</i> 2017;45(3):267-272
2	Abei 2016	Inne	Publikacja w języku chińskim	<i>Acta Hepatologica Japonica.</i> 2016;57:565-567
3	Abramowicz 2017	Metodyka	Praca pogładowa	<i>JAMA.</i> 2017 Feb 14;317(6):639-640.
4	Ackens 2016	Metodyka	Opis przypadków	<i>Haemophilia.</i> 2016;22:e223-e225
5	Afdhal 2014	Typ publikacji	Wywiad z badaczem	<i>Gastroenterol Hepatol (N Y).</i> 2014 Dec;10(12):815-7.
6	Aghemo 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S213
7	Aghemo 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2016 Sep;14(9):1331-6.
8	Agarwal 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania ASTRAL-3 (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S787-S788
9	Ahmed 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S805
10	Ahmed 2016	Typ publikacji	Korekta do przeglądu systematycznego nieuwzględniającego ocenianej interwencji	<i>Antivir Ther.</i> 2016 Sep 22.
11	Ahmed 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Antivir Ther.</i> 2016 Sep 2.
12	Ain 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>HIV Medicine.</i> 2016;17:36-37
13	Akuta 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej dla terapii LS	<i>J Med Virol.</i> 2017 Feb;89(2):284-290
14	Alqahtani 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne (publikacja dodatkowa do badań ION; brak dodatkowych wyników)	<i>Hepatology.</i> 2015 Jul;62(1):25-30.
15	Aljudaibi 2017	Interwencja	Brak danych na temat ocenianych 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
16	Almeida 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S745
17	Ampuero 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>World J Gastroenterol.</i> 2016 Jun 14;22(22):5285-92.
18	Andelkovic 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).</i> 2016;31:65
19	Andrade 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>American Journal of Gastroenterology.</i> 2016;111:S357
20	Andreoni 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej dla terapii 3D ± R	<i>Clin Infect Dis.</i> 2017 Feb 9.
21	Arcaini 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Blood.</i> 2016 Nov 24;128(21):2527-2532.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
22	Arias 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Antivir Ther.</i> 2016 Jun 24
23	Asselah 2013	Metodyka	Praca pogładowa	<i>J Hepatol.</i> 2013 Dec;59(6):1342-5.
24	Asselah 2016	Populacja	Analiza różnych GT HCV; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;64:S827-S828
25	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
26	Assy 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>N Engl J Med.</i> 2016 Apr 28;374(17):1687.
27	Beinhardt 2016	Populacja	Pacjenci po przeszczepie nerki	<i>Transpl Int.</i> 2016 Sep;29(9):999-1007.
28	Bernstein 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>American Journal of Gastroenterology.</i> 2016;111:S388
29	Bernuth 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Dig Liver Dis.</i> 2016 Mar;48(3):291-7
30	Bonacci 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology.</i> 2016;63:424A-425A
31	Braillon 2015	Typ publikacji	List do edytora	<i>The Lancet.</i> 2015;386:856
32	Brochot 2015	Metodyka	Przegląd niesystematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Scand J Gastroenterol.</i> 2015 Apr;50(4):470-8.
33	Brown 2016	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji do badania ASTRAL-4; brak dodatkowych wyników	<i>Gastroenterology.</i> 2016;150:S1047
34	Burgess 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Ann Hepatol.</i> 2016 Mar-Apr;15(2):154-9.
35	Burman 2014	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Hepatology International.</i> 2014;8:352-364
36	Buti 2016	Metodyka	Praca pogładowa	<i>The Lancet Gastroenterology and Hepatology.</i> 2016;1:90-92
37	Butt 2017	Metodyka	Publikacja rozpatrywana w subpopulacji ze zdekompenowaną marskością wątroby: badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej dla LS (w analizie uwzględniono badania o wyższej wiarygodności metodologicznej)	<i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2017 Jan;45(1):150-159.
38	Campos 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>International Journal of Clinical Pharmacy.</i> 2016;38:574
39	Carmona 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	
40	Carrillo 2016	Interwencja	Badanie dotyczące SOF/DCV	<i>Transplantation.</i> 2016 Dec 1.
41	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
42	Chan 2017	Metodyka	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
43	Charlton 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badań SOLAR-1 i 2; brak dodatkowych wyników	<i>Transplantation.</i> 2015;99:100-1
44	Charlton 2016	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania	<i>Hepatology International.</i>

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
			ASTRAL-4; brak dodatkowych wyników	2016;10:S2
45	Charlton 2016	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania ASTRAL-4; brak dodatkowych wyników	<i>Transplantation</i> . 2016;100:S102-S103
46	Chayama 2015	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>Hepatology</i> . 2015 May;61(5):1523-32.
47	Chen 2017	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Hepatology International</i> . 2017;11:S162
48	Cheung 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>J Hepatol</i> . 2016 Oct;65(4):741-7.
49	Chhatwal 2016	Metodyka	Badanie szacujące liczbę pacjentów z niepowodzeniem DAA	<i>Hepatology</i> . 2016;63:412A
50	Childs-Kean Lindsey 2015	Interwencja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający ocenianej interwencji	<i>Clin Ther</i> . 2015 Feb 1;37(2):243-67
51	Conti 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Digestive and Liver Disease</i> . 2016;48:e4
52	Conti 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Digestive and Liver Disease</i> . 2016;48:e51-e52
53	Cooper 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne (analiza w podgrupach pacjentów nie-/przyjmujących β -blokerów)	<i>Hepatology</i> . 2016;63:1008A-1009A
54	Curry 2016	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania ASTRAL-4; brak dodatkowych wyników	<i>Transplantation</i> . 2016;100:S136
55	Curry 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>N Engl J Med</i> . 2016 Apr 28;374(17):1688.
56	Deterding 2015	Populacja	Publikacja rozpatrywana w subpopulacji ze zdekompenowaną marskością wątroby: wyniki podano łącznie dla populacji mieszanej (pacjenci ze skompensowaną/zdekompenowaną marskością wątroby)	<i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2015 Oct;42(7):889-901.
57	Deuffic-Burban 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Gut</i> . 2015;64:1190-1191
58	Di Maio 2017	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Liver Int</i> . 2017 Jan 20
59	Di Paolo 2016	Interwencja	Brak danych na temat DAA analizowanych w badaniu	<i>Digestive and Liver Disease</i> . 2016;48:e2-e3
60	Ding 2017	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Hepatology International</i> . 2017;11:S1047
61	Doehle 2014	Metodyka	Brak analizowanych punktów końcowych (ocena oporności)	<i>Hepatology</i> . 2014;60:1138A-1139A
62	Doehle 2015	Metodyka	Brak analizowanych punktów końcowych (ocena oporności)	<i>Journal of Hepatology</i> . 2015;62:S678
63	Druyts 2015	Interwencja	Metaanaliza nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>QJM</i> . 2015 Apr;108(4):299-306
64	Dumortier 2016	Populacja	Populacja z niewydolnością nerek	<i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2016 Oct 19. pii: gfw348.
65	Dusheiko 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>The Lancet Infectious Diseases</i> . 2015;15:363-365
66	Elsharkawy 2017	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>J Gastroenterol Hepatol</i> . 2017 Feb 8

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
67	Eron 2014	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>J Int AIDS Soc.</i> 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19500.
68	Everson 2014	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej Everson 2015; brak dodatkowych wyników	<i>Journal of hepatology.</i> 2014;60:S46
69	Everson 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Liver International.</i> 2015;35:5-6
70	Feld 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania Turquoise III (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Viral Hepatitis.</i> 2015;22:134-135
71	Feld 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>N Engl J Med.</i> 2016 Apr 28;374(17):1688-9.
72	Fernandez Ruiz 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>American Journal of Transplantation.</i> 2016;16:231
73	Ferreira 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>J Gastroenterol Hepatol.</i> 2016 Oct 27.
74	Foster 2016	Interwencja	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>J Hepatol.</i> 2016 Jun;64(6):1224-31
75	Foster 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>N Engl J Med.</i> 2016 Apr 28;374(17):1687-8
76	Foster 2017	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;63:135A-136A</i>
77	Foster 2017	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny dla opracowania wtórnego (włączone badanie ASTRAL-3 – brak dodatkowych wyników)	<i>epatology. Conference: 67th annual meeting of the american association for the study of liver diseases: the liver meeting 2016. United states. 2017;63:955A-956A</i>
78	Gane 2016	Populacja	Liczba pacjentów < 10	<i>Antivir Ther.</i> 2016;21(7):605-609.
79	Gane 2016	Interwencja	Badanie nieuwzględniające ocenianych interwencji	<i>Gastroenterology.</i> 2016;151:651-659.e1
80	Gamal 2016	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2016;15(4):549-57.
81	Gentile 2014	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Evidence-based medicine.</i> 2014;19:223-4
82	Gopalakrishnan 2016	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>Adv Ther.</i> 2016 Apr;33(4):670-83.
83	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;63:422A-423A</i>
84	Gray 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;65:446-448
85	Gray 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Journal of comparative effectiveness research.</i> 2017;6:65-82
86	Gurusamy 2015	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2015;
87	Hagiwara 2017	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Mizokami 2015 (brak dodatkowych wyników)	<i>Oncology.</i> 2017;92 Suppl 1:3-9.
88	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
89	Hatashita 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology</i> . 2016;63:466A
90	He 2016	Interwencja	Metaanaliza nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Dig Dis Sci</i> . 2016 Nov;61(11):3108-3117
91	Henry 2016	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2016 Dec;16(6):659-665.
92	Hoofnagle 2016	Typ publikacji	Artykuł redakcyjny	<i>J Hepatol</i> . 2016 Apr;64(4):763-5.
93	Hsu 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Expert Rev Gastroenterol Hepatol</i> . 2016 Jun;10(6):679-88
94	Iio 2017	Metodyka	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej dla terapii LDV/SOF	<i>Hepatol Res</i> . 2017 Mar 22.
95	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.
96	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
97	Jansen 2017	Populacja	Brak danych na temat GT	<i>Ann Pharmacother</i> . 2017 Feb 1:1060028017693348.
98	Jensen 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Pharmacotherapy</i> . 2016 May;36(5):562-74.
99	Ji 2016	Populacja	Publikacja rozpatrywana w subpopulacji ze zdekompensowaną marskością wątroby: wyniki podano łącznie dla populacji mieszanej (pacjenci ze skompensowaną/zdekompensowaną marskością wątroby)	<i>Hepatol Int</i> . 2016 Sep;10(5):789-98
100	Jimenez Galan 2014	Inne	Publikacja w języku hiszpańskim	<i>Farm Hosp</i> . 2014 May 1;38(3):231-47.
101	Joshi 2013	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> . 2013;37:659-671
102	Jung 2013	Inne	Publikacja w języku chińskim	<i>Korean J Gastroenterol</i> . 2013 Sep;62(3):185-7.
103	Kahveci 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>Turk J Gastroenterol</i> . 2016 Mar;27(2):205-6.
104	Karchava 2017	Populacja	Schemat leczenia oparty na LDV/SOF w GT2	<i>Hepatol Res</i> . 2017 Mar 4.
105	Khatri 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Clin Drug Investig</i> . 2016 Aug;36(8):625-35.
106	Kleefeld 2017	Populacja	Brak danych na temat GT	<i>Neurology</i> . 2017;88:713-715
107	Klibanov 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Ann Pharmacother</i> . 2015 May;49(5):566-81.
108	Knop 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Viral Hepatitis</i> . 2016;23:994-1002
109	Koff 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2014 Mar;39(5):478-87
110	Kohler 2014	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Infect Drug Resist</i> . 2014 Mar 5;7:41-

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
				56.
111	Kohli 2014	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>JAMA</i> . 2014 Aug 13;312(6):631-40.
112	Kohli 2014	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania SYNERGY (brak dodatkowych wyników)	<i>Topics in Antiviral Medicine</i> . 2014;22:14-15
113	Kohli 2015	Interwencja	Ocena schematu LDV/SOF w GT4	<i>Lancet Infect Dis</i> . 2015 Sep;15(9):1049-54.
114	Kohli 2016	Populacja	Populacja z niewydolnością nerek	<i>Therap Adv Gastroenterol</i> . 2016 Nov;9(6):887-897
115	Kornilova 2016	Populacja	Pacjenci po przeszczepie wątroby	<i>Transplantation</i> . 2016;100:S181
116	Kothadia 2016	Populacja	Pacjenci po przeszczepie wątroby	<i>American Journal of Gastroenterology</i> . 2016;111:S377-S378
117	Kowdley 2014	Interwencja	Niezgodny schemat dawkowania	<i>N Engl J Med</i> . 2014 Jan 16;370(3):222-32
118	Kowdley 2015	Typ publikacji	List do edytora	<i>Open Forum Infect Dis</i> . 2015 Apr 20;2(2):ofv056
119	Kowdley 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Hepatology</i> . 2017 Apr;65(4):1094-1103.
120	Kramer 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych; badanie dotyczące zdrowia psychicznego pacjentów stosujących DAA	<i>Hepatology</i> . 2016;63:865A
121	Krishnan 2015	Interwencja	Niezgodny schemat dawkowania	<i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 2015 Sep;59(9):5445-54.
122	Krishnan 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 2015 Dec 7;60(2):1106-13.
123	Kumada 2015	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>Hepatology</i> . 2015 Oct;62(4):1037-46.
124	Kumari 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2015 Apr;16(5):739-48.
125	Kutmah 2016	Populacja	Liczba pacjentów < 10	<i>American Journal of Gastroenterology</i> . 2016;111:S1266
126	Kwo 2015	Typ publikacji	Komentarz do artykułu	<i>Gastroenterology</i> . 2015;148:1470-1471
127	Lagasca 2015	Typ publikacji	List do edytora	<i>Clinical Infectious Diseases</i> . 2015;61:1347-1349
128	Lakshmi 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Am J Manag Care</i> . 2016 May;22(6 Spec No.):SP198-204.
129	Lalezari 2015	Populacja	Pacjenci przyjmujący terapię opioidową	<i>J Hepatol</i> . 2015 Aug;63(2):364-9.
130	Lam 2014	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Expert Rev Clin Pharmacol</i> . 2014 Sep;7(5):555-66.
131	Lam 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Therap Adv Gastroenterol</i> . 2015 Sep;8(5):298-312.
132	Lam 2016	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Am J Health Syst Pharm</i> . 2016 Jul 15;73(14):1042-50.
133	Lawitz 2013	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>J Hepatol</i> . 2013 Jul;59(1):18-23
134	Lawitz 2015	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>J Infect</i> . 2015 Feb;70(2):197-205.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
135	Lawitz 2015	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Ann N Y Acad Sci.</i> 2015 Nov;1358:56-67.
136	Levin 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>World J Gastroenterol.</i> 2016 Oct 14;22(38):8558-8567.
137	Liang 2014	Metodyka	Praca pogładowa	<i>N Engl J Med.</i> 2014 May 22;370(21):2043-7.
138	Lim 2014	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2014 Nov;40(9):1115.
139	Liu 2014	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2014 Aug;44(2):145-51.
140	Liu 2014	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects.</i> 2014;:145-151
141	Llaneras 2017	Metodyka	Praca pogładowa	<i>J Viral Hepat.</i> 2017 Jan;24(1):4-12.
142	Lomberk 2015	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Nurse Pract.</i> 2015 Sep 13;40(9):16-9.
143	Londono 2015	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Current Hepatitis Reports.</i> 2015;14:32-39
144	Londono 2016	Metodyka	Publikacja rozpatrywana w subpopulacji ze zdekompenowaną marskością wątroby: badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej dla LS (w analizie uwzględniono badania o wyższej wiarygodności metodologicznej)	<i>J Antimicrob Chemother.</i> 2016 Nov;71(11):3195-3201.
145	Macias 2016	Typ publikacji	Brak ocenianych punktów końcowych (badanie dotyczące interakcji pomiędzy DAA a terapią HIV)	<i>HIV Med.</i> 2016 Nov 24.
146	Mangia 2014	Metodyka	Przegląd niesystematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Dig Liver Dis.</i> 2014 Dec 15;46 Suppl 5:S179-85.
147	Mangia 2015	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania ASTRAL-3; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology.</i> 2015;62:338A-339A
148	Marcellin 2014	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Expert Review of Gastroenterology and Hepatology.</i> 2014;8:351-358
149	Martel-Laferriere 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Evid Based Med.</i> 2015 Feb;20(1):6
150	Martinello 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Open Forum Infect Dis.</i> 2016 May 18;3(2):ofw105.
151	Mauss 2017	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Antivir Ther.</i> 2017;21(1):81-88
152	McConachie 2016	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2016;9(2):287-302.
153	McQuaid 2015	Metodyka	Praca pogładowa	<i>J Clin Transl Hepatol.</i> 2015 Mar;3(1):27-35.
154	Mehta 2015	Metodyka	Praca pogładowa	<i>J Hepatol.</i> 2015 Aug;63(2):300-2.
155	Membreno 2011	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Clin Liver Dis.</i> 2011 Aug;15(3):611-26.
156	Menard 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>Clinical Infectious Diseases.</i> 2016;62:947-949
157	Milazzo 2017	Populacja	Brak danych na temat GT	<i>HIV Med.</i> 2017 Apr;18(4):284-291.
158	Minguez 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology.</i> 2016;63:974A

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
159	Mittal 2015	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology</i> . 2015;62:788A-789A
160	Moon 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology</i> . 2016;63:120A
161	Moreno 2016	Populacja	Populacja z niewydolnością nerek	<i>Journal of Hepatology</i> . 2016;64:S746
162	Mizokami 2016	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Mizokami 2015 (brak dodatkowych wyników)	<i>J Viral Hepat</i> . 2016 Oct;23(10):780-8
163	Mukherjee 2016	Interwencja/Populacja	Niesprecyzowane DAA; liczba pacjentów < 10	<i>American Journal of Gastroenterology</i> . 2016;111:S346
164	Mullins 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Nurse Pract</i> . 2015 Nov 15;40(11):22-6.
165	NA 2013	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Gastroenterol Hepatol (N Y)</i> . 2013 Oct;9(10):679-81.
166	NA 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne	<i>Australian Prescriber</i> . 2014;37
167	NA 2015	Typ publikacji	Korekta do badania SIRIUS	<i>Lancet infectious diseases</i> . 2015;15:761
168	NA 2016	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Aust Prescr</i> . 2016 Aug;39(4):141-143.
169	NA 2016	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Med Lett Drugs Ther</i> . 2016 Aug 15;58(1501):107-8.
170	Nagao 2016	Populacja	Analiza różnych GT; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes</i> . 2016;
171	Naggie 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>N Engl J Med</i> . 2015 Aug 20;373(8):705-13
172	Nakamura 2016	Metodyka	Praca poglądowa	<i>World J Hepatol</i> . 2016 Jan 28;8(3):183-90.
173	Nawaz 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Journal of Taibah University Medical Sciences</i> . 2015;10:132-139
174	Nellis 2015	Populacja	Populacja po transplantacji wątroby	<i>American Journal of Gastroenterology</i> . 2015;110:S903
175	Nguyen 2013	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> . 2013;37:921-936
176	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
177	Osinusi 2014	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii z wykorzystaniem schematów niedostępnych w polskiej praktyce klinicznej	<i>Ann Intern Med</i> .. 2014; 161(9): 634-638
178	Padegimas 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>J Hepatol</i> . 2016 May;64(5):1196-8.
179	Palam 2017	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Hepatology International</i> . 2017;11:S1077
180	Patel 2016	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania ASTRAL-2; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology International</i> . 2016;10:S12
181	Patel 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający	<i>J Cutan Med Surg</i> . 2016

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
			ocenianej interwencji	Jan;20(1):58-66.
182	Pedersen 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>World Journal of Gastroenterology.</i> 2016;22:10226-10231
183	Pellicelli 2016	Interwencja	Brak danych na temat badanych DAA	<i>Digestive and Liver Disease.</i> 2016;48:e42
184	Petersen 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych (ocena adherencji)	<i>Hepatol Int.</i> 2016 Mar;10(2):310-9.
185	Peyton 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Clinical Liver Disease.</i> 2015;5:145-149
186	Pianko 2014	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania Pianko 2015; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology (Baltimore, Md.).</i> 2014;60:297A-298A
187	Plisko 2017	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny (protokół z badania)	<i>Value in health. Conference: ISPOR 19th annual european congress. Austria.</i> 2017;19:A408
188	Poizot-Martin 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Topics in Antiviral Medicine.</i> 2016;24:234
189	Poordad 2013	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>N Engl J Med.</i> 2013 Jan 3;368(1):45-53
190	Poordad 2015	Interwencja	Niezgodne dawkowanie	<i>Clin Infect Dis.</i> 2015 Feb 15;60(4):608-10
191	Poordad 2016	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>Liver Int.</i> 2016 Aug;36(8):1125-32.
192	Raedler 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Am Health Drug Benefits.</i> 2015 Mar;8(Spec Feature):142-7.
193	Raedler 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Am Health Drug Benefits.</i> 2015 Mar;8(Spec Feature):54-8.
194	Reig 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Journal of Hepatology.</i> 2016;65:719-726
195	Ray 2015	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.</i> 2015;12:252
196	Reau 2016	Typ publikacji	Abstrakt do analizy <i>post-hoc</i> dla badań ASTRAL-1-3; brak dodatkowych wyników	<i>Gastroenterology.</i> 2016;150:S1092
197	Rezaee-Zavareh 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Ann Hepatol.</i> 2017 March-April;16(2):188-197.
198	Roberts 2016	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania ASTRAL-3; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology International.</i> 2016;10:S11-S12
199	Rodriguez-Osorio 2017	Interwencja	Analiza różnych GT i schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Gastroenterol Hepatol.</i> 2017 Feb;40(2):85-86
200	Rose 2014	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Ann Pharmacother.</i> 2014 Aug;48(8):1019-1029
201	Rowan 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>Clinical Infectious Diseases.</i> 2016;63:994-995
202	Roudot 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Acta Medica Portuguesa.</i> 2015;28:10-11
203	Santos 2016	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology.</i> 2016;63:993A
204	Scheiner 2016	Interwencja	Publikacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Medicine (United States).</i> 2016;95
205	Schiff 2015	Typ publikacji	Wywiad z badaczem	<i>Gastroenterology and Hepatology.</i>

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
				2015;11:715-717
206	Schinazi 2014	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Liver Int.</i> 2014 Feb;34 Suppl 1:69-78
207	Selvapatt 2015	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Frontline Gastroenterology.</i> 2015;6:2-3
208	Sforza 2015	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Transplant International.</i> 2015;28:22-23
209	Shah 2015	Interwencja	Brak danych na temat badanych DAA	<i>American Journal of Gastroenterology.</i> 2015;110:S898
210	Sharma 2013	Typ publikacji	Komentarz do publikacji	<i>Gastroenterology.</i> 2013 Jul;145(1):245-7.
211	Shiffman 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny. Populacja z badań ASTRAL-1-3; brak dodatkowych wyników	<i>Gastroenterology.</i> 2016;150:S1093
212	Sidharthan 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne	<i>Clin Infect Dis.</i> 2015 Jun 15;60(12):1743-51.
213	Sidaway 2015	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.</i> 2015;12:6
214	Simon 2016	Populacja	Liczba pacjentów < 10	<i>Antivir Ther.</i> 2016;21(3):185-94.
215	Smith 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Ann Pharmacother.</i> 2015 Mar;49(3):343-50.
216	Smith 2015	Metodyka	Praca pogładowa	<i>Drug Des Devel Ther.</i> 2015 Nov 13;9:6083-94.
217	Söllner 2015	Inne	Publikacja w języku niemieckim	<i>Journal für Pharmakologie und Therapie.</i> 2015;24:24-26
218	Sterling 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Evidence-Based Medicine.</i> 2015;20:23
219	Stern 2016	Typ publikacji	List do edytora	<i>American Journal of Gastroenterology.</i> 2016;111:744-745
220	Strona 2016	Interwencja/Populacja	Analiza różnych GT i schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Digestive and Liver Disease.</i> 2016;48:e29
221	Suda 2017	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii z wykorzystaniem DCV/ASV	DOI: 10.1007/s00535-017-1328-z
222	Sulkowski 2015	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania ASTRAL-2; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology (Baltimore, Md.).</i> 2015;62:313A
223	Sulkowski 2015	Interwencja	Niezgodny schemat	<i>JAMA.</i> 2015 Mar 24-31;313(12):1223-31
224	Sulkowski 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne (analiza populacji z HIV/HCV pod kątem współistniejących chorób)	<i>Hepatology. Conference: 67th annual meeting of the american association for the study of liver diseases: the liver meeting 2016. United states.</i> 2017;63:482A-483A
225	Suwanthawornkul 2015	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>PLoS One.</i> 2015 Dec 31;10(12):e0145953.
226	Tang 2015	Metodyka	Praca pogładowa	<i>The Lancet HIV.</i> 2015;2:e308-e309
227	Tao 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Int J Infect Dis.</i> 2017 Feb;55:56-71.
228	Tetsuro 2017	Populacja	Liczba pacjentów < 10	<i>Hepatol Res.</i> 2017 Mar 4.
229	Thokala 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne	<i>Pharmacoeconomics.</i> 2016

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
				Aug;34(8):741-50.
230	Tran 2014	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania Everson 2015; brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> . 2014;60:237A
231	Tran 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne (populacja z badań ASTRAL1-5; brak dodatkowych wyników)	<i>Hepatology</i> . 2016;63:422A
232	Trippoli 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> . 2015;27:983-984
233	Venkata 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>American Journal of Gastroenterology</i> . 2016;111:S365
234	Ustianowski 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny (opracowanie wtórne do badań ION 1,2,3; brak dodatkowych wyników)	<i>HIV Medicine</i> . 2015;16:33-34
235	Wang 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Journal of the International AIDS Society</i> . 2015;18:14-5
236	Wang 2017	Metodyka/	Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej dla DAA (brak VEL/SOF)	<i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> . 2017;15:132-136
237	Wedemeyer 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>The Lancet</i> . 2015;385:2443-2445
238	Weisberg 2017	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2017 Jan 16.
239	Welker 2016	Populacja	Publikacja rozpatrywana w subpopulacji ze zdekompenowaną marskością wątroby. Część pacjentów po wcześniejszej transplantacji wątroby	<i>J Hepatol</i> . 2016 Apr;64(4):790-9
240	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.
241	Wilson 2016	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii z wykorzystaniem schematów niedostępnych w polskiej praktyce klinicznej	<i>Clinical Infectious Disease</i> . 2016;62(3):280-288
242	Wyles 2015a	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Topics in Antiviral Medicine</i> . 2015;23:59-60
243	Wyles 2015b	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii z wykorzystaniem schematów niedostępnych w polskiej praktyce klinicznej	DOI: 10.1002/hep.27814
244	Wyles 2016	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej dla badania ASTRAL-5; brak dodatkowych wyników	<i>Journal of Hepatology</i> . 2016;64:S188-S189
245	Yancey 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Journal of Pharmacy Technology</i> . 2015;31:29-37
246	Yang 2015	Interwencja	Metaanaliza nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Int J Clin Pharm</i> . 2015 Oct;37(5):698-708.
247	Yang 2015	Interwencja	Analiza różnych schematów DAA; wyniki podano łącznie	<i>Hepatology</i> . 2015;62:763A-764A
248	Yoshida 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne (niesystematyczne)	<i>Hepatology</i> . 2015 Jan;61(1):41-5
249	Younossi 2014	Interwencja	Publikacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>J Hepatol</i> . 2014 Apr;60(4):741-7.
250	Younossi 2014	Interwencja	Publikacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2014 Aug;12(8):1349-59.e13

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
251	Younossi 2014	Interwencja	Publikacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>J Hepatol.</i> 2014 Aug;61(2):228-34.
252	Younossi 2014	Interwencja	Publikacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Hepatology.</i> 2014 Jun;59(6):2161-9.
253	Younossi 2015	Interwencja	Publikacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>J Hepatol.</i> 2015 Aug;63(2):337-45.
254	Younossi 2015	Interwencja	Publikacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2015 Aug;42(3):286-95.
255	Younossi 2015	Interwencja	Publikacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>J Infect Dis.</i> 2015 Aug 1;212(3):367-77.
256	Younossi 2015	Interwencja	Publikacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Hepatology.</i> 2015 Jun;61(6):1798-808.
257	Younossi 2015	Interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący jakości życia, nieuwzględniający ocenianej interwencji	<i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics.</i> 2015;41:497-520
258	Younossi 2016	Interwencja	Publikacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Liver Int.</i> 2016 Jan;36(1):42-8
259	Younossi 2016	Interwencja	Publikacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>Am J Gastroenterol.</i> 2016 Jun;111(6):808-16.
260	Younossi 2016	Interwencja	Publikacja dotycząca jakości życia, nieuwzględniająca ocenianej interwencji	<i>J Viral Hepat.</i> 2016 Nov;23(11):857-865.
261	Younossi 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do publikacji głównej dotyczącej jakości życia dla porównania VEL/SOF vs PLC (brak dodatkowych wyników)	<i>Gastroenterology.</i> 2016;150:S1267-S1268
262	Younossi 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do publikacji głównej dotyczącej jakości życia dla porównania efektów leczenia schematami z/bez RBV u pacjentów bez marskości wątroby oraz z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby (brak dodatkowych wyników)	<i>Gastroenterology.</i> 2016;150:S1046
263	Younossi 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do publikacji głównej dotyczącej jakości życia dla porównania efektów leczenia schematami z/bez RBV u pacjentów bez marskości wątroby oraz z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby (brak dodatkowych wyników)	<i>Hepatology.</i> 2016;63:12A
264	Younossi 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do publikacji 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
265	Younossi 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do publikacji głównej dotyczącej jakości życia dla porównania SV vs SR (brak dodatkowych wyników)	<i>Gastroenterology.</i> 2016;150:S1035
266	Younossi 2016	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do publikacji 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

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
267	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. 2017;63:421A-422A</i>
268	Yuen Chan 2016	Typ publikacji	Abstrakt do publikacji głównej (ASTRAL 1); brak dodatkowych wyników	<i>Hepatology International. 2016;10:S12-S13</i>
269	Zhou 2016	Inne	Publikacja w języku chińskim	<i>Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2016 May 20;24(5):392-4.</i>
270	Zucman 2015	Metodyka	Praca poglądowa	<i>AIDS. 2015 Sep 10;29(14):1903-4.</i>

Tabela 36.

Wykluczone badania oceniające schemat VEL/SOF w rzeczywistej praktyce klinicznej (doszukanie aktualne na dzień 28 lipca 2017)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1	Buggish 2017	Metodyka	Wyniki podano łącznie dla schematów z RBV i bez	http://www.natap.org/2017/EASL/EASL_SL_86.htm
2	Christiensen 2017	Populacja	Część pacjentów stosowała opioidową terapię zastępczą	http://www.natap.org/2017/EASL/EASL_SL_78.htm
3	Curry 2017	Metodyka	Wyniki 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), część pacjentów po transplantacji wątroby	http://www.natap.org/2017/EASL/EASL_SL_87.htm
5	Tsai 2017	Inne	Brak informacji nt. wcześniejszego leczenia, część pacjentów z przewlekłą chorobą nerek	http://www.natap.org/2017/EASL/EASL_SL_62.htm

A.7. Badania kliniczne w toku

Tabela 37.
Badania kliniczne w toku

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
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>	Typ: nRCT Etap: W fazie rekrutacji	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	80	VEL/SOF (12 tyg.)	VII 2016 / III 2017 / Gilead Sciences
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>	Typ: RCT Etap: W fazie rekrutacji	Dorośli (≥20 r.ż.) z przewlekłym WZW C, zakażeni GT1/2 HCV, uprzednio leczeni schematami DAA przez min. 4 tyg.	110	VEL/SOF + RBV (12 tyg.) vs VEL/SOF + RBV (24 tyg.)	VII 2016 / XI 2017 / Gilead Sciences
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>	Typ: RCT Etap: W fazie rekrutacji	Dorośli (≥18 r.ż.) z przewlekłym WZW C, zakażeni GT3 HCV, z wyrównaną marskością wątroby, z/bez koinfekcji HIV	200	VEL/SOF (12 tyg.) vs VEL/SOF + RBV (12 tyg.)	VII 2016 / VI 2017 / Gilead Sciences
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>	Typ: nRCT Etap: W fazie rekrutacji	Dorośli (≥18 r.ż.) z przewlekłym WZW C (≥6 mc), HCV RNA: 10 ⁴ IU/ml	120	VEL/SOF (12 tyg.)	IV 2016 / IX 2017 / Gilead Sciences
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>	Typ: nRCT Etap: W fazie rekrutacji	Dorośli (>18 r.ż.) z przewlekłym WZW C (≥6 mc-y), uprzednio nieleczeni/leczeni, zakażeni GT1–6 HCV lub z nieokreślonym GT, HCV RNA ≥10 ⁴ IU/ml, obrazowanie wątroby u pacjentów z marskością w celu wykluczenia HCC	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: W fazie rekrutacji	Dorośli (>18 r.ż.) zakażeni GT1-6 HCV (≤ 12 mc), HCV RNA: $>10,000$ IU/ml, z negatywnym wynikiem HBsAg, z wyrównaną marskością wątroby (Child-Pugh A), dopuszczalna ko- infekcja HIV (pod pewnymi warunkami)	250	VEL/SOF (6 tyg.) vs VEL/SOF (12 tyg.)	I 2017 / VIII 2019 / Kirby Institute
NCT02607800 <i>A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks Compared to Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Direct-Acting Antiviral-Naïve Subjects With Chronic HCV Infection</i>	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (>18 r.ż.) z przewlekłym WZW C (≥ 6 mc-y), uprzednio nieleczeni/leczeni schematami terapii z IFN, HCV RNA $\geq 10^4$ IU/ml; bez koinfekcji HBV/HIV	943	VEL/SOF/VOX (8 tyg.) vs VEL/SOF (12 tyg.)	XI 2015 / III 2017 / Gilead Sciences
NCT02639338 <i>A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis</i>	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (>18 r.ż.) z przewlekłym WZW C GT3 (≥ 6 mc), z marskością wątroby, uprzednio nieleczeni/leczeni schematami zawierającymi IFN, HCV RNA $\geq 10^4$ IU/ml; bez koinfekcji HBV/HIV	220	VEL/SOF/VOX (8 tyg.) vs VEL/SOF (12 tyg.)	XII 2015 / III 2017 / Gilead Sciences
NCT02639247 <i>A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Direct-Acting Antiviral-Experienced Subjects With Chronic HCV Infection Who Have Not Received an NS5A Inhibitor</i>	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (>18 r.ż.) z przewlekłym WZW C (≥ 6 mc-y), uprzednio leczeni DAA, z wyjątkiem inhibitorów NS5A, HCV RNA $\geq 10^4$ IU/ml; bez koinfekcji HBV/HIV	333	VEL/SOF/VOX (12 tyg.) vs VEL/SOF (12 tyg.)	XII 2015 / III 2017 / Gilead Sciences

A.8. Skale wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy

Tabela 38.
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) [133]	Skala oceny ogólnej jakości życia			
	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 wynik końcowy.	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. [134]</p>
	Skala 0–100 (100 – najwyższy możliwy wynik)			
FACIT-F (Functional Assesment of Chronic Illness Therapy Fatigue) [135]	Skala oceny jakości życia związanej ze zmęczeniem u osób przewlekle chorych			
	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.	BD	rosnący	BD
	Całkowity wynik skali 0–160 (0 – najgorsze samopoczucie; 160 – najlepsze samopoczucie).			

Skala	Opis skali	MICD	Poprawę oznacza wynik	Informacje o walidacji w populacji pacjentów z WZW C
CLDQ-HCV (Chronic Liver Disease Questionnaire - HCV Version) [133]	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. [136]
WPAI:SHP (the Work Productivity Activity Index: Specific Health Problem) [137]	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, choroby Crohna, zapalenia 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 oraz były zrozumiałe, a kwestionariusz był łatwy do wypełnienia. [138]

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

a) wartość MICD dla WZW C oszacowana pośrednio na podstawie dostępnych danych zebranych w przeglądzie systematycznym [134]

b) na podstawie abstraktu konferencyjnego, w którym zdefiniowano MICD jako zmianę w punktacji o 0,5 dla wyników uzyskanych za pomocą CLDQ-HCV [139]; brak dowodów naukowych dotyczących walidacji klinicznej istotności wyników dla CLDQ-HCV

c) na podstawie badania Younossi 2014 [135]; określony w badaniu MICD odnosi się do kwestionariusza WPAI dla choroby Crohna.

A.9. Formularze do oceny wiarygodności badań

Tabela 39.
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 / nieznanne	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, nieprzezroczystych 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 przezroczyste); • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; • Jakikolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.
Niejasne / nieznanne	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzezroczystości i zabezpieczenia).
ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	
Niskie	<p>Którąkolwiek 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 / nieznanne	<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 wyniki.
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 wyniki w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik 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 wyniki w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania; • Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.
Niejasne / nieznanne	<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 wyniki.
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 przyczyn utraty w grupach badanych); • W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji; • W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji; • W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji; • Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.
Niejasne / nieznanne	<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 meta-analizie; • 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 40.
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 41.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

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

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 42.
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.